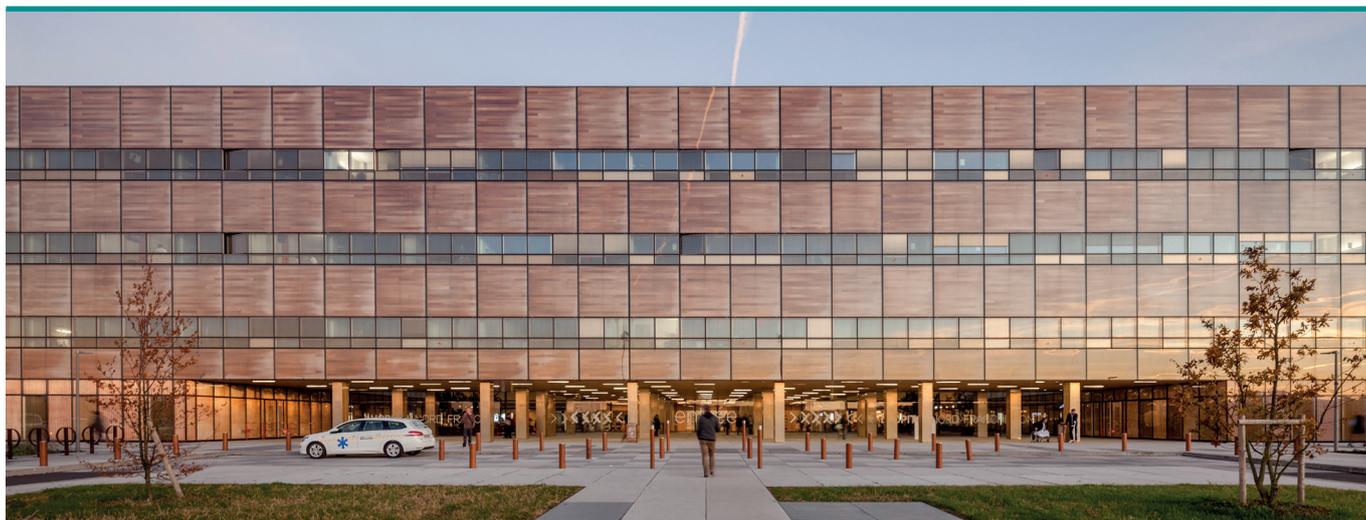


MED NEWS

Unité de Recherche Clinique

Hôpital Nord Franche-Comté

N°4



VOS CONTACTS

Élodie BOUVIER

Coordinatrice URC
elodie.bouvier@hnfc.fr
Poste : 83 570

Charlotte BOURGOIN

Technicienne
d'Études Cliniques
charlotte.bourgoin@hnfc.fr
Poste : 83 034

Racha HAMBLI

Technicienne
d'Études Cliniques
racha.hambli@hnfc.fr
Poste : 83 571

Delphine KORNER

Technicienne
d'Études Cliniques
delphine.korner@hnfc.fr
Poste : 83 574

Nahila HIMER

Infirmière de Recherche
Clinique
nahila.himer@hnfc.fr
Poste : 83 573

ÉDITORIAL

Dr Vincent GENDRIN / Dr Souheil ZAYET / Dr Timothée KLOPFENSTEIN

Chers amis, voici un nouveau numéro de Mednews dédié aux publications récentes des différentes équipes de l'HNFC et surtout aux « collaborations » portant sur l'infection par le nouveau coronavirus 2019.

Face à cette crise, le personnel de l'HNFC a prouvé une très grande implication et a pu s'adapter à cette situation inédite et parfois dramatique.

Dans ce temps « difficile », notre unité de recherche clinique était promotrice de plusieurs études cliniques.

Rappelons que l'objectif ultime au travers de la recherche clinique est de participer activement à l'évolution de nos spécialités, de pouvoir proposer des traitements innovants à nos patients et d'améliorer la qualité de leur prise en charge, dans le respect de l'éthique et des bonnes pratiques.

Les différentes équipes de l'HNFC ont pu participer à de nombreux protocoles scientifiques, collaborer entre différents services et contribuer à publier des articles dans des revues médicales internationales.

Le combat n'est pas terminé, continuons notre mobilisation pour la recherche clinique et à mettre en œuvre nos efforts dans la lutte contre la propagation du virus, dans les meilleures conditions pour tous.

Bonne lecture !

N'hésitez pas à nous informer de vos publications !

02 Endocrinologie - Diabétologie, Réanimation, Maladies infectieuses & Laboratoire

Caractéristiques phénotypiques et pronostic des patients hospitalisés atteints de COVID-19 et de diabète : l'étude CORONADO

Bertrand C. et al. , CORONADO investigators dont WINISZEWSKI P., ZAYET H., BERDAGUER F., KLOPFENSTEIN T., ZANUSSO M., GARNIER P.
Diabetologia. 2020 Aug;63(8):1500-1515.

OBJECTIF : La maladie à coronavirus-2019 (COVID-19) est une infection potentiellement mortelle causée par le syndrome respiratoire aigu sévère dû au virus du coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Le diabète est rapidement apparu comme une comorbidité majeure de la gravité de la COVID-19. Cependant, les caractéristiques phénotypiques du diabète chez les patients COVID-19 sont inconnues.

MÉTHODE : Nous avons mené une étude observationnelle multicentrique à l'échelle nationale chez des personnes diabétiques hospitalisées pour COVID-19 dans 53 centres français entre le 10 et le 31 mars 2020. Le critère principal de jugement combinait l'intubation trachéale pour ventilation mécanique et/ou le décès dans les 7 jours suivant l'admission. Des régressions logistiques multivariées ajustées selon l'âge et le sexe ont été effectuées pour évaluer la valeur pronostique des caractéristiques cliniques et biologiques avec le critère d'évaluation. Les Odds Ratio sont rapportés pour une augmentation de 1 déviation standard après normalisation.

RÉSULTATS : L'analyse a porté sur 1317 participants : 64,9% d'hommes, âge moyen $69,8 \pm 13,0$ ans ; IMC médian 28,4 (25e-75e percentile : 25,0-32,7) kg/m² ; avec une prédominance de diabète de type 2 (88,5%). Des complications diabétiques microvasculaires et macrovasculaires ont été retrouvées respectivement dans 46,8% et 40,8% des cas. Le critère de jugement principal a été observé chez 29,0% (IC à 95% : 26,6-31,5) des participants. Tandis que 10,6% (9,0-12,4) sont décédés, 18,0% (16,0-20,2) étaient sortis au 7e jour. Dans l'analyse univariée, les caractéristiques avant l'admission significativement associées au critère de jugement principal étaient le sexe, l'IMC et le traitement antérieur par des inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), mais pas l'âge, le type de diabète, l'HbA_{1c}, les complications du diabète ou les traitements hypoglycémisants. Dans les analyses multivariées avec des covariables avant l'admission, seul l'IMC est resté positivement associé au critère de jugement principal (OR 1,28 [1,10;1,47]). À l'admission, la dyspnée (OR 2,10 [1,31;3,35]), ainsi que le taux de lymphocytes (OR 0,67 [0,50;0,88]), de protéine C-réactive (OR 1,93 [1,43;2,59]) et d'ASAT (OR 2,23 [1,70;2,93]) étaient des prédicteurs indépendants du critère de jugement principal. Enfin, l'âge (OR 2,48 [1,74;3,53]), l'apnée obstructive du sommeil traitée (OR 2,80 [1,46;5,38]) et les complications microvasculaires (OR 2,14 [1,16;3,94]) et macrovasculaires (OR 2,54 [1,44;4,50]) étaient indépendamment associés au risque de décès au jour 7.

CONCLUSION : Chez les personnes diabétiques hospitalisées pour COVID-19, l'IMC, mais pas le contrôle glycémique à long terme, était positivement et indépendamment associé à l'intubation trachéale et/ou au décès dans les 7 jours.

Endocrinologie - Diabétologie, 03 Réanimation, Maladies infectieuses & Laboratoire

Diabète de type 1 chez les personnes hospitalisées pour COVID-19 : nouvelles perspectives de l'étude CORONADO

WARGNY M., et al., CORONADO investigators dont WINISZEWSKI P., ZAYET H., BERDAGUER F., KLOPFENSTEIN T., ZANUSSO M., GARNIER P.
Diabetes Care. 2020 Aug 26;dc201217.

Depuis le début de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), les patients diabétiques ont été rapidement reconnus comme une population à haut risque de maladie grave. En effet, une prévalence élevée de diabète chez les patients atteints de COVID-19 qui ont nécessité une hospitalisation a été régulièrement rapportée, atteignant 33,8% chez 5700 personnes hospitalisées pour COVID-19 dans la région de New York. De plus, le diabète était associé à un risque plus que doublé d'admission en unité de soins intensifs et plus que triplé de décès. Cependant, les données précises concernant le type de diabète sont rares.

Nous rapportons ici les caractéristiques cliniques et le pronostic précoce des patients atteints de diabète de type 1 (DT1) hospitalisés pour COVID-19 dans le cadre de l'étude nationale multicentrique observationnelle CORONADO. L'objectif de l'étude CORONADO était de décrire le caractère phénotypique et le pronostic des patients diabétiques hospitalisés atteints de COVID-19 entre le 10 mars et le 10 avril 2020 dans 68 hôpitaux français. Les critères d'inclusion étaient 1) l'hospitalisation pour COVID-19 biologiquement et/ou cliniquement et/ou radiologiquement attestée et 2) des antécédents personnels de diabète ou un diabète nouvellement diagnostiqué à l'admission. Le critère d'évaluation principal composite combinait l'intubation trachéale pour la ventilation mécanique et/ou le décès au jour 7 (J7). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient le décès, l'intubation trachéale et la sortie au J7.

Parmi les patients atteints de diabète précédemment établi avant leur admission et dont les données étaient disponibles pour le critère de jugement principal (n = 2 608), 56 avaient un DT1 (2,1%). Leurs principales caractéristiques cliniques sont une prédominance masculine (55,4%), un âge moyen de 56,0 (\pm 16,4) ans et un IMC médian (25e; 75e percentiles) de 25,8 (22,5; 29,9) kg/m². Parmi ces patients, 13 (23,2%) ont présenté le critère de jugement principal, 11 (19,6%) ont nécessité une intubation trachéale pour une ventilation mécanique, 3 (5,4%) sont décédés et 9 (16,1%) étaient sortis à J7, tandis que parmi les patients hospitalisés atteints de diabète de type 2 (DT2 ; n=2373), 657 (27,7%) ont présenté le critère de jugement principal, 436 (18,4%) ont nécessité une intubation trachéale pour une ventilation mécanique, 251 (10,6%) sont décédés et 483 (20,4%) étaient sortis à J7. Les patients atteints de DT1 qui ont présenté le critère de jugement principal étaient plus âgés (65,3 vs 53,2 ans, P=0,026). Afin de mieux déterminer l'impact de l'âge sur la sévérité de la COVID-19 chez les patients atteints de DT1 et de DT2, nous avons analysé la survenue des critères de jugement principaux à J7 par strates d'âge (<55, 55-74 et \geq 75 ans). Parmi les patients de moins de 55 ans, ceux atteints de DT1 ont présenté le critère de jugement principal trois fois moins que ceux atteints de DT2. Pour la première fois, nous montrons une prévalence du DT1 chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID -19 (2,1%) qui n'est pas attendus dans la population générale.

En conclusion, parmi les patients atteints de diabète nécessitant une hospitalisation pour COVID-19, les données actuelles suggèrent un risque plus faible de pronostic sévère chez les patients atteints de DT1, en particulier chez les plus jeunes.

04 Endocrinologie - Diabétologie

Prédicteurs de sortie d'hôpital et de mortalité chez les patients diabétiques et atteints de COVID-19 : résultats mis à jour de l'étude nationale CORONADO

WARGNY M. et al., CORONADO investigators dont WINISZEWSKI P.
Diabetologia. 2021 Apr;64(4):778-794.

OBJECTIF : Il s'agit d'une mise à jour des résultats du rapport précédent de l'étude CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes), qui vise à décrire le devenir et les facteurs pronostiques chez les patients diabétiques hospitalisés pour une maladie à coronavirus-2019 (COVID-19).

MÉTHODE : CORONADO est une étude multicentrique nationale française portant sur des patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19 avec un suivi à 28 jours. Les patients ont été dépistés après leur admission à l'hôpital du 10 mars au 10 avril 2020. Nous nous sommes principalement concentrés sur la sortie de l'hôpital et le décès dans les 28 jours.

RÉSULTATS : Nous avons inclus 2 796 participants : 63,7% d'hommes ; d'âge moyen $69,7 \pm 13,2$ ans ; d'IMC médian (25e-75e percentile) 28,4 (25,0-32,4) kg/m². Des complications diabétiques microvasculaires et macrovasculaires ont été trouvées chez 44,2% et 38,6% des participants, respectivement. Dans les 28 jours, 1 404 (50,2% ; IC à 95% 48,3%, 52,1%) sont sortis de l'hôpital avec une durée médiane d'hospitalisation de 9 (5-14) jours, tandis que 577 participants sont décédés (20,6% ; IC à 95% 19,2%, 22,2%). Dans les modèles multivariés, un âge plus jeune, un traitement de routine par la metformine et une durée plus longue des symptômes à l'admission étaient positivement associés à la sortie. Des antécédents de complications microvasculaires, un traitement anticoagulant de routine, une dyspnée à l'admission et des taux plus élevés d'aspartate aminotransférase, de globules blancs et de protéine C-réactive étaient associés à un risque réduit de décharge. Les facteurs associés au décès dans les 28 jours reflétaient ceux associés à la sortie, et incluaient également un traitement de routine par insuline et statine comme facteurs délétères.

CONCLUSION : Chez les patients diabétiques hospitalisés pour COVID-19, nous avons établi des facteurs pronostiques de sortie d'hôpital et de décès qui pourraient aider les cliniciens en cette période de pandémie.

Endocrinologie - Diabétologie 05

Relation entre obésité et sévérité de la COVID-19 chez les patients atteints de diabète de type 2 : résultats de l'étude CORONADO

SMATI S. et al., dont **WINISZEWSKI P.**
Diabetes Obes Metab. 2020 Oct 14;10.1111/dom.14228.

OBJECTIF : Évaluer la relation entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le pronostic précoce de la COVID-19 chez les patients hospitalisés atteints de diabète de type 2 (DT2).

MÉTHODE : À partir de l'étude CORONAVirus-SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes (CORONADO), nous avons mené une analyse chez des patients atteints de DT2 catégorisés en quatre sous-groupes d'IMC selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé. Les caractéristiques cliniques et le devenir des patients liés au COVID-19 (c.-à-d. Intubation pour ventilation mécanique [IMV], décès et sortie au jour 7 [J7]) ont été analysés en fonction du statut IMC.

RÉSULTATS : Parmi 1 965 patients atteints de DT2, 434 (22,1%) présentant un poids normal (18,5-24,9 kg/m², groupe de référence), 726 (36,9%) étant en surpoids (25-29,9 kg/m²) et 805 (41,0%) présentant une obésité ont été analysés, dont 491 (25,0%) avec une obésité de classe I (30-34,9 kg / m²) et 314 (16,0%) avec une obésité de classe II / III (≥ 35 kg/m²). Dans un modèle multivarié ajusté, le critère de jugement principal (c.-à-d. IMV et / ou décès à J7) était significativement associé au surpoids (OR 1,65 [1,05-2,59]), classe I (OR 1,93 [1,19-3,14]) et classe II / III obésité (OR 1,98 [1,11-3,52]). Après ajustement multivarié, le critère de jugement principal au J7 était significativement associé à une obésité chez les patients âgés de moins de 75 ans, alors qu'une telle association n'était plus retrouvée chez ceux âgés de plus de 75 ans.

CONCLUSION : Le surpoids et l'obésité sont associés à un mauvais pronostic précoce chez les patients atteints de DT2 hospitalisés pour COVID-19. En effet, l'impact délétère de l'obésité sur le pronostic de la COVID-19 n'a plus été observé chez les personnes âgées, mettant en évidence la nécessité d'une prise en charge spécifique de cette population.

06 Réanimation

Effet de l'hydrocortisone sur la mortalité à 21 jours ou le support ventilatoire chez les patients sévères atteints de COVID-19 : un essai clinique randomisé

DEQUIN P-F., HEMING N., MEZIANI F., PLANTEFÈVE G., VOIRIOT G., **BADIE J.**, FRANÇOIS B., AUBRON C., RICARD J-D., EHRMANN S., JOUAN Y., GUILLON A., LECLERC M., COFFRE C., BOURGOIN H., LENGELLÉ C., CAILLE-FÉNÉROL C., TAVERNIER E., ZOHAR S., GIRAUDEAU B., ANNANE D., LE GOUGE A., for the CAPE COVID Trial Group and the CRICS-TriGGERSep Network
JAMA. 2020 Sep 2;324(13):1-9

OBJECTIF : La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est associée à de graves lésions pulmonaires et les corticostéroïdes constituent une option thérapeutique. L'objectif est de déterminer l'effet de l'hydrocortisone sur l'échec du traitement au 21^e jour chez des patients gravement malades atteints d'un syndrome respiratoire aigu sévère dû à l'infection au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) et d'une insuffisance respiratoire aiguë.

DESIGN EXPÉRIMENTAL : Un essai séquentiel, randomisé, multicentrique en double aveugle a été réalisé en France, avec des analyses intermédiaires prévues tous les 50 patients. Les patients admis en Réanimation pour une insuffisance respiratoire aiguë liée au COVID-19 ont été recrutés du 7 mars au 1^{er} juin 2020, avec un dernier suivi le 29 juin 2020. L'étude visait à recruter 290 patients mais a été arrêtée prématurément suite à la recommandation du comité de surveillance des données et de la sécurité. Les patients ont été randomisés pour recevoir de l'hydrocortisone à faible dose (n = 76) ou un placebo (n = 73). Le critère de jugement principal était l'échec du traitement au jour 21, et était défini comme le décès ou la dépendance persistante à la ventilation mécanique ou à l'oxygénothérapie à haut débit. Les critères de jugement secondaires pré-spécifiés incluaient la nécessité d'une intubation trachéale (chez les patients non intubés au départ) ; les incidences cumulatives (jusqu'au jour 21) de séances en décubitus ventral, le recours à l'ECMO et l'utilisation de NO ; le rapport PaO₂/FIO₂ mesuré quotidiennement du jour 1 au jour 7, puis aux jours 14 et 21; et la proportion de patients atteints d'infections secondaires pendant leur séjour aux soins intensifs.

RÉSULTATS : L'étude a été arrêtée après l'inclusion de 149 patients (âge moyen, 62,2 ans ; 30,2% de femmes ; 81,2% sous ventilation mécanique). 148 patients (99,3%) ont terminé l'étude, et il y a eu 69 événements d'échec du traitement, dont 11 décès dans le groupe hydrocortisone et 20 décès dans le groupe placebo. Le critère de jugement principal, l'échec du traitement au jour 21, est survenu chez 32 patients sur 76 (42,1%) dans le groupe hydrocortisone contre 37 sur 73 (50,7%) dans le groupe placebo (différence de proportions, -8,6% [IC 95,48% ; 24,9% à 7,7%]; p = 0,29). Sur les 4 critères de jugement secondaires pré-spécifiés, aucun n'a montré de différence significative. Aucun événement indésirable grave n'a été lié au traitement de l'étude.

CONCLUSION : Dans cette étude portant sur des patients gravement malades, atteints de COVID-19 et d'insuffisance respiratoire aiguë, l'hydrocortisone à faible dose, par rapport au placebo, n'a pas réduit significativement l'échec du traitement (défini comme la mort ou la persistance d'un support ventilatoire) au jour 21. Cependant, l'étude a été arrêtée précocement et manque ainsi de puissance pour mettre en évidence une différence statistiquement et cliniquement significative pour le critère de jugement principal.

Effet de l'hydrocortisone sur la mortalité et la suppléance de défaillance d'organe chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19 : l'essai clinique randomisé REMAP-CAP COVID-19 dans le domaine des corticostéroïdes

ANGUS DC. Et al., Writing Committee for the REMAP-CAP Investigator, dont **BADIE J., BERDAGUER F., MALFROY S., MEZHER C., BOURGOIN C.**
JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1317-1329

OBJECTIF : Les preuves concernant l'utilisation des corticostéroïdes pour les cas sévères de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) sont limitées. L'objectif est de déterminer si l'hydrocortisone améliore le devenir des patients atteints de formes sévères de COVID-19.

DESIGN EXPÉRIMENTAL : Une plateforme d'essais cliniques en cours évalue plusieurs stratégies dans différents domaines thérapeutiques, et notamment des agents antiviraux, des corticostéroïdes ou des immunoglobulines. Entre le 09/03/20 et le 17/06/20, 614 patients adultes atteints de COVID-19 suspecté ou confirmé ont été recrutés et randomisés dans au moins 1 domaine après l'admission en Réanimation pour une assistance ventilatoire ou cardiovasculaire dans 121 sites répartis dans 8 pays. Parmi ces patients, 403 ont été randomisés en ouvert dans le domaine des corticostéroïdes. Ce domaine a été interrompu après la publication des résultats d'un autre essai. Le suivi a été terminé le 12/08/2020. Le domaine corticostéroïde randomisait les participants dans le bras A « hydrocortisone IV d'une durée fixée de 7 jours » (50 mg ou 100 mg toutes les 6 heures) (n = 143), dans le bras B « hydrocortisone avec une durée dépendante du choc » (50 mg toutes les 6 heures lorsque le choc était cliniquement évident) (n = 152), ou dans le bras C « pas d'hydrocortisone » (n = 108). Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours sans suppléance de défaillance d'organe (jours en vie et sans assistance ventilatoire ou cardiovasculaire en Réanimation) dans les 21 jours, tandis que -1 jour était attribué aux patients décédés. L'analyse principale était un modèle logistique cumulatif bayésien qui incluait tous les patients recrutés avec un COVID-19 sévère, ajusté en fonction de l'âge, du sexe, du site, de la région, de la période, de l'affectation à des stratégies dans d'autres domaines et de l'éligibilité du domaine et de la stratégie. La supériorité était définie comme la probabilité postérieure d'un odds ratio supérieur à 1 (seuil pour la conclusion de l'essai de supériorité > 99%).

RÉSULTATS : Après avoir exclu 19 participants qui ont retiré leur consentement, il restait 384 patients (âge moyen : 60 ans ; 29% de femmes) randomisés dans le bras A (n = 137), dans le bras B (n = 146) et dans le bras C (n = 101) ; 379 (99%) ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse. L'âge moyen des 3 groupes variait entre 59,5 et 60,4 ans ; la plupart des patients étaient de sexe masculin (intervalle, 70,6% - 71,5%) ; l'indice de masse corporelle moyen variait entre 29,7 et 30,9 ; et les patients ayant une ventilation mécanique variaient entre 50,0% et 63,5%. Pour les bras A, B et C respectivement, les jours médians sans suppléance de défaillance d'organe étaient de 0 (IQR, -1 à 15), 0 (IQR, -1 à 13) et 0 (-1 à 11) jours (composés de taux de mortalité de 30%, 26% et 33% et de 11,5, 9,5 et 6 jours médians sans support d'organe chez les survivants). Le Odds ratio médian ajusté et la probabilité bayésienne de supériorité étaient de 1,43 (intervalle de crédibilité à 95%, 0,91-2,27) et de 93% pour le bras A, respectivement, et étaient de 1,22 (intervalle de crédibilité à 95%, 0,76-1,94) et 80% pour le bras B par rapport au bras C. Des événements indésirables graves ont été rapportés respectivement chez 4 (3%), 5 (3%) et 1 (1%) patients des groupes du bras A, B et C.

CONCLUSION : Chez les patients atteints de formes sévères de COVID-19, un traitement d'hydrocortisone de 7 jours fixes ou un traitement d'hydrocortisone dont la durée dépendait du choc, comparé à l'absence d'hydrocortisone, a abouti à des probabilités de supériorité de 93% et 80% en ce qui concerne les chances d'amélioration en jours sans suppléance de défaillance d'organe dans les 21 jours. Cependant, l'essai a été arrêté prématurément et aucune stratégie de traitement ne répondait aux critères prédéfinis de supériorité statistique, empêchant des conclusions définitives.

08 Réanimation

Antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 chez les patients en état critique atteints de COVID-19

REMAP-CAP Investigators; dont **BADIE J., BERDAGUER F., MALFROY S., MEZHER C., BOURGOIN C., MONEGER G., BOUVIER E.**

N Engl J Med. 2021 Apr 22;384(16):1491-1502.

CONTEXTE : L'efficacité des antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6 chez les patients gravement malades atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) n'est pas claire.

MÉTHODE : Nous avons évalué le Tocilizumab et le Sarilumab dans le cadre d'une plateforme en cours d'essais cliniques adaptatifs, internationale et multifactorielle. Les patients adultes atteints de COVID-19 ont été randomisés pour recevoir du Tocilizumab (8 mg par kilogramme de poids corporel), du Sarilumab (400 mg) ou des soins standards (contrôle) dans les 24 heures suivant le début de la suppléance de défaillances d'organes en Réanimation. Le critère de jugement principal était les jours sans suppléance de défaillances d'organes, sur une échelle ordinale combinant les décès à l'hôpital (une valeur de -1) et les jours sans suppléance de défaillances d'organes jusqu'au jour 21. L'essai utilise un modèle statistique bayésien avec des critères prédéfinis pour la supériorité, l'efficacité, l'équivalence ou la futilité. Un odds ratio supérieur à 1 représentait une survie améliorée, un plus grand nombre de jours sans suppléance de défaillances d'organes, ou les deux.

RÉSULTATS : Le Tocilizumab et le Sarilumab répondaient aux critères d'efficacité prédéfinis. À cette époque, 353 patients avaient reçus du Tocilizumab, 48 du Sarilumab et 402 les soins standards. Le nombre médian de jours sans suppléance de défaillances d'organes était de 10 (intervalle interquartile, -1 à 16) dans le groupe Tocilizumab, 11 (intervalle interquartile, 0 à 16) dans le groupe Sarilumab et 0 (intervalle interquartile, -1 à 15) dans le groupe contrôle. Les odds ratio cumulés médians ajustés étaient de 1,64 (intervalle de crédibilité à 95%, 1,25 à 2,14) pour le Tocilizumab et de 1,76 (intervalle de crédibilité à 95%, 1,17 à 2,91) pour le Sarilumab par rapport au groupe contrôle, donnant des probabilités postérieures de supériorité par rapport au groupe contrôle de plus de 99,9% et de 99,5%, respectivement. Une analyse de la survie à 90 jours a montré une amélioration de la survie dans les groupes recevant un antagoniste des récepteurs de l'interleukine-6, ce qui a donné un rapport de risques pour la comparaison avec le groupe contrôle de 1,61 (intervalle de crédibilité à 95%, 1,25 à 2,08) et une probabilité postérieure de supériorité de plus de 99,9%. Toutes les analyses secondaires ont confirmé l'efficacité de ces antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6.

CONCLUSION : Chez les patients gravement malades atteints de COVID-19 recevant une suppléance de défaillances d'organes en Réanimation, le traitement avec les antagonistes des récepteurs de l'interleukine-6, Tocilizumab et Sarilumab, a amélioré le devenir des patients, et y compris la survie (REMAP-CAP).

Maladie à coronavirus 2019 : Nouvelles choses à savoir !

ZAYET S., KADIANE-OUSSOU N., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.
J Med Virol. 2020 Apr 13;10.1002/jmv.25874.

Nous avons lu avec intérêt la revue de Feng et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID 19): What we know?" qui rapporte les caractéristiques cliniques, diagnostiques et le traitement de la nouvelle maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Dans cette revue, l'âge médian des patients dans les différentes études allait de 49 à 59 ans, et plus que la moitié des patients étaient des hommes. Près de la moitié des cas présentaient une ou plusieurs comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, le diabète et les maladies cardiovasculaires. Les principaux symptômes étaient la fièvre, la fatigue, la toux sèche, la myalgie et la dyspnée. Les symptômes rarement décrits étaient la toux productive, les céphalées, l'hémoptysie et la diarrhée. Aucun symptôme oto-rhino-laryngologiques (ORL) n'a été décrit.

Nous avons mené une étude avec des patients ayant la COVID-19 aboutissant à des résultats similaires ; nous soulignons que les symptômes les plus courants sont similaires, mais avec d'autres symptômes constatés dans notre cohorte et qui ne sont pas rapportés par Feng et al.

Nous avons mené une étude rétrospective à l'Hôpital Nord Franche-Comté, puisqu'un cluster majeur français de la COVID-19 a été décrit le 1er mars 2020 à Mulhouse (à moins de 50 km de notre hôpital). Entre le 1er mars et le 13 mars 2020, nous avons colligés 62 patients infectés par le SARS-CoV-2. Le diagnostic a été confirmé par RT-PCR en temps réel sur des échantillons respiratoires. Sur les 62 patients, 29 (47%) ont été hospitalisés, l'âge médian était de 56 ans [39-71], et 24 patients (39 %) étaient des hommes. Trente-deux (52%) avaient des comorbidités, y compris une maladie cardiovasculaire (22 [35%]), une BPCO (11 [18%]), un diabète (10 [16%]) et une immunosuppression (2 [3%]). Les principaux symptômes (> 50% des cas) étaient la fièvre (> 38 ° C) pour 47 [76%] patients, la fatigue (58 [94%]), la toux (50 [81%]), les céphalées (48 [78%]), les myalgies (38 [61%]) et l'anosmie (32 [52%]). Les autres symptômes décrits (> 30% des cas) étaient la dysgueusie (30 [48%]), la rhinorrhée (30 [48%]), la diarrhée (24 [39%]) et la dyspnée (22 [34%]). 19 patients (31%) avaient des râles crépitants à l'auscultation pulmonaire. Dans notre étude, un de nos patients avait présenté un tableau d'encéphalite inaugurale de la maladie.

En comparaison avec la revue de Feng et al., les principaux symptômes étaient similaires à type de fièvre, fatigue, toux et myalgie. Cependant, les céphalées (trois quarts des patients) et la diarrhée (plus d'un tiers des patients) ont été plus souvent observées dans notre étude. Notre principal constat est que l'anosmie et la dysgueusie étaient présentes chez la moitié des patients. À notre connaissance, ces symptômes ORL n'ont jamais été décrits. Le syndrome grippal (SG) n'est pas spécifique ; cependant, l'anosmie et la dysgueusie ne sont souvent pas décrits au cours de la grippe.

Un patient présentant un SG associé à une anosmie et/ou une dysgueusie doit amener les cliniciens à suspecter la COVID-19. Nous nous demandons s'il y a eu une atteinte des récepteurs olfactifs ou des premiers nerfs crâniens dans la membrane cellulaire de la cavité nasale et/ou une lésion centrale ; comme décrit dans la perte olfactive post-virale avec d'autres virus. Le mécanisme neuro-invasif de la COVID-19 est peu décrit. Certains arguments indiquent qu'une altération des voies de synthèse de la dopamine est possiblement impliquée dans la physiopathologie de la COVID-19. Dans tous les cas, il y a de plus en plus de preuves que l'atteinte au cours des coronavirus n'est pas exclusivement respiratoire mais peut aussi atteindre le système nerveux central induisant des maladies neurologiques.

10 Maladies infectieuses

Caractéristiques de l'anosmie dans la COVID-19

KLOPFENSTEIN T., KADIANE-OUSSOU N., TOKO L., ROYER P-Y., LEPILLER Q., GENDRIN V., ZAYET S.
Med Mal Infect. 2020 Apr 17;50(5):436-9.

Les publications médicales portant sur l'anosmie (définie par perte de l'odorat) au cours de la maladie à COVID-19 sont rares. Nous souhaitons décrire la prévalence et les caractéristiques de l'anosmie chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Il s'agit de la première étude en France qui décrit la perte de l'odorat au cours de la COVID-19 et la deuxième en Europe. Nous avons inclus rétrospectivement des patients atteints de la COVID-19 et présentant une anosmie entre le 1er mars et le 17 mars 2020. Les cas colligés ont été confirmés par SARS-CoV-2 RT-PCR au niveau des échantillons respiratoires. 54/114 patients (47%) ont présenté une anosmie dans notre série. L'âge moyen des 54 patients était de 47 (\pm 16) ans ; 67% étaient des femmes et 37% ont été hospitalisées. L'indice médian de comorbidité de Charlson était de 0,70 (\pm 1,6 [0-7]). 47 patients (85%) avaient une dysgueusie et 28% présentaient une atteinte du parenchyme pulmonaire. L'anosmie a débuté 4,4 (\pm 1,9 [1-8]) jours après le début de l'infection par le SARS-CoV-2. La durée moyenne de l'anosmie était de 8,9 jours (\pm 6,3 [1-21]) et 98% des patients ont récupéré l'odorat avant 28 jours d'évolution. L'anosmie était présente chez la moitié de nos patients européens atteints de la COVID-19 et était souvent associée à une dysgueusie.

Diarrhée : Un symptôme sous-estimé de la maladie à coronavirus 2019

KLOPFENSTEIN T., KADIANE-OUSSOU N., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., ZAYET S.
Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jun;44(3):282-283.

Dans une étude rétrospective menée à l'Hôpital Nord Franche-Comté entre le 1er mars et le 17 mars 2020, et comparée à la revue de Li et al., la diarrhée était un symptôme principal chez les patients atteints de la COVID-19 dans notre hôpital. Sur les 114 patients, 55 (48%) avaient de la diarrhée ; c'était le cinquième symptôme le plus couramment retrouvé parmi les signes cliniques après la fatigue (94%), la toux (81%), la fièvre (79%) et le syndrome algique (68%). Dans le groupe de patients présentant de la diarrhée, l'âge médian était de 56 ans (\pm 18) et 32 (58%) étaient des femmes. Seuls 2 patients (3,6%) avaient des antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. 56% des patients (n = 30/54) ont été hospitalisés. La diarrhée est apparue 4,5 jours (\pm 1,8) après l'apparition des premiers symptômes de la COVID-19. Sur les 55 patients présentant une diarrhée, 29 (52,7%) avaient au moins un symptôme gastro-intestinal (GI) simultané autre que la diarrhée. 25 patients (45,5%) ont eu des nausées, 19 patients (34,5%) des douleurs abdominales et 9 (16,3%) des vomissements. La myalgie, le mal de gorge, les éternuements et les autres symptômes gastro-intestinaux étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe des patients présentant une diarrhée que dans le groupe des patients sans diarrhée (p < 0,05).

Caractéristiques cliniques de la COVID-19 et de la grippe : Étude comparative sur le cluster Nord Franche-Comté

ZAYET S., KADIANE-OUSSOU N., LEPILLER Q., ZAHRA H., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.

Microbes Infect. 2020 Jun 16;S1286-4579(20)30094-0.

INTRODUCTION : Le virus influenza et le SARS-CoV-2 peuvent donner les deux un syndrome grippal. La présentation clinique similaire rend le diagnostic difficile pour le clinicien sans confirmation microbiologique. Le but de cette étude était de comparer les différents signes cliniques et leur évolution au cours de la COVID-19 et de la grippe.

MÉTHODE : Étude rétrospective entre 26 février et 14 mars recueillant les caractéristiques démographiques, les comorbidités, les signes fonctionnels et l'évolution clinique de tous les patients ayant eu un diagnostic de grippe ou COVID-19 confirmé par RT-PCR sur un prélèvement respiratoire.

RÉSULTATS : 124 patients étaient inclus. L'âge moyen était de 59 ans (± 19 [19-98]) avec une prédominance féminine (69%, n=85). 70 patients avaient une maladie COVID-19 et 54 patients avaient une grippe A/B. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant l'âge, le genre et les comorbidités en dehors de l'indice de Charlson qui était plus bas chez les patients ayant une maladie COVID-19 ($2[\pm 2.5]$ vs $3[\pm 2.4]$, $p=0.003$). L'anosmie (53% vs 17%, $p<0.001$, IC 95% : 40-64), la dysgueusie (49% vs 20%, $p=0.001$, IC 95% : 37-61), la diarrhée (40% vs 20%, $p=0.021$, IC 95% : 29-51), les céphalées frontales (26% vs 9%, $p=0.021$, IC 95% : 16-37) et les râles crépitants (24% vs 9%, $p=0.034$, IC 95% : 27-50) ont été retrouvés plus souvent dans l'infection par SARS-CoV-2. Alors que la toux productive (52% vs 29%, $p=0.010$, IC 95% : 39-65), la dyspnée (59% vs 34%, $p=0.007$, IC 95% : 46-72), les maux de gorge (44% vs 20%, $p=0.006$, IC 95% : 30-57), l'hyperhémie conjonctivale (30% vs 4%, $p<0.001$, IC 95% : 19-43), le larmoiement oculaire (24% vs 6%, $p=0.004$, IC 95% : 13-37), les vomissements (22% vs 3%, $p=0.001$, IC 95% : 13-33) et les râles bronchiques à l'AP (17% vs 1%, $p=0.002$, IC 95% : 6-28) étaient plus souvent décrits au cours de la grippe A/B. L'ordre d'apparition des symptômes des deux maladies était similaire avec apparition du syndrome algique suivi de la fièvre puis la toux. Au cours de la maladie COVID-19, les patients étaient admis en réanimation plus tardivement (après 10 jours du début des symptômes [± 2.7] vs 7 jours [± 2.4] pour la grippe, $p<0.004$). Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le nombre de patients admis en réanimation, la durée d'hospitalisation, le recours à l'oxygénothérapie et la mortalité.

CONCLUSION : En période épidémique, cette étude permettra d'orienter les cliniciens vers l'un ou l'autre des deux virus en attendant les résultats du test RT-PCR.

12 Maladies infectieuses

COVID-19 : Comparaison des caractéristiques cliniques et de l'évolution chez 114 patients avec ou sans pneumopathie (HNFC)

KADIANE-OUSSOU N., KLOPFENSTEIN T., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., ZAYET S.

Microbes Infect. 2020 Oct 10;S1286-4579(20)30180-5.

Des patients infectés par le SARS-CoV-2 (n = 114) ont été inclus (55 patients présentant une pneumopathie (groupe P) et 59 patients sans atteinte pulmonaire (groupe NP). Les patients du groupe P étaient plus âgés (69 (± 17) ans vs 46 (± 16)) ; p < 0,001) avec une prédominance masculine (58,2% vs 27,1% ; p < 0,001). Les symptômes statistiquement les plus fréquents chez les patients atteints d'une pneumopathie étaient la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (93% vs 70% ; p = 0,002) et la dyspnée (73% vs 22% ; p < 0,001). Les symptômes tels que les céphalées (42% vs 15% ; p = 0,001), les maux de gorge (39% vs 16% ; p = 0,007), la dysgueusie (61% vs 33% ; p = 0,003), et l'anosmie (63% vs 31% ; p = 0,001) étaient statistiquement plus fréquents chez les patients sans atteinte pulmonaire.

Une étude comparative systématique de la COVID-19 et de la grippe

OSMAN M., KLOPFENSTEIN T., BELFEKI N., GENDRIN V., ZAYET S.

Viruses. 2021 Mar 10;13(3):452.

CONTEXTE : Le SARS-CoV-2 et le virus de la grippe partagent des similitudes clinico-biologiques, radiologiques et de l'évolution de la maladie.

MÉTHODE : La recherche des documents a été effectuée à l'aide de PubMed pour trouver des articles indexés MEDLINE pertinents pour cette étude. Au 25 novembre 2020, la recherche a été effectuée en combinant les mots MeSH « COVID-19 » et « Influenza ».

RÉSULTATS : Dix-huit articles ont finalement été sélectionnés chez des patients adultes. Les comorbidités comme les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité étaient significativement plus élevées chez les patients ayant la COVID-19, tandis que les maladies respiratoires et l'immunodépression étaient significativement plus fréquentes chez les patients atteints de grippe. Les taux d'incidence de la fièvre, des vomissements, des symptômes oculaires et ORL se sont avérés être significativement plus élevés chez les patients atteints de grippe par rapport aux patients atteints de COVID-19. Cependant, les symptômes neurologiques et la diarrhée étaient statistiquement plus fréquents chez les patients COVID-19. Les taux de leucocytes et de procalcitonine étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de grippe, tandis que la thrombopénie et la cytolysé hépatique étaient significativement plus fréquentes chez les patients ayant la COVID-19. Les aspects radiologiques à type d'opacités en verre dépoli, d'épaississement septal interlobulaire et la distribution périphérique étaient plus décrits chez les patients COVID-19 alors que les condensations parenchymateuses ont été plus décrites au cours de la grippe. Les patients atteints de la COVID-19 ont été significativement plus souvent transférés en milieu de réanimation avec un taux de mortalité plus élevé.

CONCLUSION : Cette étude a mis en évidence les différences entre les patients atteints de COVID-19 et de grippe, ce qui peut orienter les cliniciens lors de la co-circulation des deux virus.

Contribution de l'anosmie et la dysgueusie dans le diagnostic de l'infection par SARS-CoV-2 en ambulatoire

ZAYET S., KLOPFENSTEIN T., MERCIER J., KADIANE-OUSSOU N., LAN CHEONG WAH L., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V.

Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Jun;44(3):282-283.

INTRODUCTION : Le diagnostic de certitude confirmant l'infection par SARS-CoV-2 repose en première intention sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR (gold-standard). L'objectif de ce travail était de déterminer la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN) des signes fonctionnels décrits au cours des formes mineures ou modérées de la COVID-19.

MÉTHODE : Étude rétrospective réalisée sur une période de 5 jours (30 mars - 03 avril 2020) recueillant les signes fonctionnels (toux, dyspnée, dysgueusie, anosmie, rhinorrhée, signes gastro-intestinaux et syndrome algique) et physiques (fièvre > 38 °C, râles crépitants) des patients vus en consultation de maladies infectieuses pour suspicion d'une infection par SARS-CoV-2. Chaque patient était dépisté par un écouvillonnage nasopharyngé pour réalisation d'une RT-PCR SARS-CoV-2.

RÉSULTATS : 217 patients ont été inclus. 95 patients (44%) avaient une RT-PCR positive confirmant le diagnostic d'une maladie à COVID-19 (G1), alors que 122 patients (56%) avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 négative (G2). Dans le G1, l'âge médian des malades était de 40 ans (± 12) avec une prédominance féminine (83%, n=79) ; l'intervalle entre le début des symptômes et la consultation était de 5 jours (± 3). Les signes fonctionnels les plus décrits dans le G1 ($\geq 70\%$ des cas) étaient la toux sèche (79%, n=75) suivie par les céphalées (78%, n=74), les myalgies (75%, n=71) et la fièvre (74%, n=70). Deux signes ORL ont été décrits de manière significativement plus fréquente dans le G1 que dans le G2 : la dysgueusie (65% vs 16%, $p < 0.001$) et l'anosmie (63% vs 15%, $p < 0.001$). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre G1 et G2 en ce qui concerne les données démographiques et les autres signes fonctionnels. La spécificité de la dysgueusie était de 84%, celle de l'anosmie était de 85%, celle des râles crépitants était de 80%. La spécificité de l'association dysgueusie plus anosmie atteignait 91%. La VPP de l'association anosmie et dysgueusie était de 82.5% pour une RT-PCR SARS-CoV-2 positive.

CONCLUSION : En période épidémique, l'association d'une dysgueusie et d'une anosmie est hautement spécifique du SARS-CoV2 chez les patients se présentant en consultation pour une suspicion de COVID-19.

14 Maladies infectieuses

Nouvelle perte d'odorat et de goût : symptômes assez fréquents chez les patients COVID-19 du cluster Nord Franche-Comté, France

KLOPFENSTEIN T., ZAHRA H., KADIANE-OUSSOU N., LEPILLER Q., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., ZAYET S.
International Journal of Infectious Diseases Volume 100, November 2020, Pages 117-122

CONTEXTE : La perte d'odeur ou de goût ne faisait pas partie des symptômes courants de la COVID-19 jusqu'au mois de mars 2020 lorsque la pandémie a commencé dans les pays occidentaux. Nous voulons décrire la prévalence et les caractéristiques de l'anosmie et de la dysgueusie chez les patients atteints de la COVID-19.

MÉTHODE : Nous avons étudié rétrospectivement les caractéristiques cliniques des cas confirmés de la COVID-19 au sein de l'Hôpital Nord Franche-Comté, Trevenans, France, entre le 1er mars et le 14 mars 2020. Les cas colligés ont été confirmés par SARS-CoV-2 RT-PCR au niveau des échantillons respiratoires.

RÉSULTATS : Sur 70 patients inclus, l'âge moyen était de 57 ans et 29 patients (41%) étaient des hommes. L'indice médian de comorbidité de Charlson était de 1,70 (\pm 2,5). La fatigue (93% [65]), la toux (80% [55]) et la fièvre (77% [54]) étaient les trois principaux symptômes. 27 (39%) patients avaient une atteinte pulmonaire. Des symptômes neurologiques étaient décrits dans plus de la moitié des patients : l'anosmie (53% [37]) et la dysgueusie (48% [34]). La durée moyenne de l'anosmie était de 7,4 (\pm 5, [1-21]) jours. 51% des patients (36/70) ont récupéré l'odorat avant 28 jours d'évolution. Un seul patient était toujours anosmique jusqu'à la fin de notre suivi. Les patients présentant une anosmie avaient moins souvent une atteinte respiratoire (10/37 vs 17/33, $p = 0,036$), étaient moins souvent hospitalisés (13/37 vs 20/33, $p = 0,033$) et nécessitaient moins souvent une oxygénothérapie (6/37 vs 17/33, $p = 0,002$) que les patients ne présentant pas d'anosmie. Il n'y avait pas de différence significative pour la charge virale entre les patients présentant une anosmie et les patients sans anosmie (5,5 [2,0-8,6] vs 5,3 [2,1-8,5] log copies / ml respectivement, $p = 0,670$). La mortalité de la COVID-19 dans notre étude était de 6% avec quatre décès.

CONCLUSION : L'anosmie et la dysgueusie sont présentes chez la moitié des patients atteints de la COVID-19. La durée moyenne de l'anosmie était de 7 jours et l'évolution semble être favorable en moins de 28 jours.

Maladies infectieuses & Pneumologie 15

Encéphalopathie chez les patients atteints de la maladie COVID-19 : « Causalité ou coïncidence ? »

ZAYET S., BEN ABDALLAH Y., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.
J Med Virol. 2020 May 19;10.1002/jmv.26027.

Le principal tropisme du nouveau coronavirus 2019 (COVID-19) est respiratoire, mais non exclusif. Des preuves croissantes et majeures démontrent que le SARS-CoV-2 peut également envahir le système nerveux central (SNC) et induire des maladies neurologiques. Nous rapportons deux cas illustrant ce phénomène. La description de ces deux cas suggère que le potentiel neuro-invasif de la maladie à COVID-19 reste incertain mais possible. Il semblerait ainsi raisonnable de réaliser une RT-PCR pour le SARS-CoV-2 et un scanner thoracique en cas d'encéphalopathie inexplicée dans le contexte actuel si la ponction lombaire ainsi que l'imagerie cérébrale s'avèrent normales, afin de prévenir la transmission du virus dans les établissements hospitaliers, et de ne pas retarder la prise en charge des patients présentant un tableau neurologique.

Maladies infectieuses & Rhumatologie

Tocilizumab dans la pneumopathie à COVID-19 : propositions pratiques basées sur une revue de littérature d'essais randomisés

ZAYET S., BEN ABDALLAH Y., ROYER P-Y., TOKO L., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.
J Med Virol. 2020 May 19;10.1002/jmv.26027.

Dans cet article, nous exprimons notre opinion sur le Tocilizumab en tant que traitement efficace de la maladie à coronavirus 2019, sur la base d'une revue de littérature et d'une analyse approfondie des résultats des essais randomisés sur le Tocilizumab. Huit essais ont été inclus. Aucun n'était en faveur du bras contrôle concernant le critère d'évaluation principal de mortalité ou de l'incidence de la ventilation mécanique aux jours 28-30. Cinq essais faits sur des populations hétérogènes ne semblent pas démontrer l'efficacité du Tocilizumab, mais ont montré des résultats encourageants dans l'analyse de sous-groupes sur des patients sévères/critiques (en faveur du Tocilizumab). Les essais sur les formes sévères/critiques comme REMAP-CAP et RECOVERY ont montré un bénéfice de mortalité après administration de Tocilizumab ; CORIMUNO, REMAP-CAP et RECOVERY ont montré que le Tocilizumab diminuait l'incidence de la ventilation mécanique. Aucun effet indésirable concernant le Tocilizumab utilisé n'a été observé dans tous les essais. Nous avons conclu que le Tocilizumab réduit la mortalité et les besoins en ventilation mécanique s'il est administré au bon moment dans la pneumopathie à COVID-19. Le défi consiste maintenant à définir le groupe et le moment optimaux pour le bénéfice du Tocilizumab et nous suggérons que : 1) le Tocilizumab a sa place dans le traitement de la pneumopathie à COVID-19 sévère/critique, avec un niveau élevé de débit d'O₂ ou une ventilation non invasive ou une oxygénothérapie à haut débit; 2) éventuellement tôt après l'intubation chez les patients sous ventilation mécanique. L'instauration précoce du Tocilizumab chez les patients gravement malades avant l'insuffisance respiratoire irréversible, en particulier chez les patients à un stade inflammatoire, pourrait être la clé d'une issue favorable.

16 Maladies infectieuses, Rhumatologie, Réanimation, Pharmacie & Laboratoire

Le tocilizumab a réduit les admissions en Réanimation et/ou la mortalité chez les patients atteints de la COVID-19

KLOPFENSTEIN T., ZAYET S., LOHSE A., BALBLANC J-C., BADIE J., ROYER P-Y., TOKO L., MEZHER C., KADIANE-OUSSOU N., BOSSERT M., BOZGAN A-M., CHARPENTIER A., ROUX M-F., CONTRERAS R., MAZURIER I., DUSSERT P., GENDRIN V., CONROZIER T., HNFC Hospital Tocilizumab multidisciplinary team
Med Mal Infect. 2020 May 6;50(5):397-400.

INTRODUCTION : Aucune thérapie n'a encore pu prouver son efficacité dans la COVID-19. Le tocilizumab (TCZ) pourrait être une molécule efficace chez les patients atteints de COVID-19 ayant une forme sévère.

MÉTHODE : Nous avons mené une étude cas-témoins rétrospective à l'Hôpital Nord Franche-Comté, France. Nous avons comparé les résultats des patients traités par TCZ et des patients sans TCZ en considérant comme critère d'évaluation principal combiné : décès et/ou admission en Réanimation.

RÉSULTATS : Les patients traités par TCZ (n=20) avaient un indice de comorbidité de Charlson plus élevé (5,3 [±2,4] vs 3,4 [±2,6], p=0,014), présentaient des formes plus sévères (débit d'oxygénothérapie plus élevé à 13L/min vs 6L/min, p<0,001), et présentaient des anomalies biologiques plus significatives (lymphopénie sévère : 676/mm³ vs 914/mm³, p=0,037 et niveau de CRP plus élevé : 158mg/L vs 105mg/L, p=0,017) que les patients sans TCZ (n =25). Cependant, les décès et/ou les admissions en Réanimation étaient plus élevés chez les patients sans TCZ que dans le groupe TCZ (72 % contre 25 %, p= 0,002).

CONCLUSION : En dépit la petite taille de l'échantillon et la nature rétrospective du travail, ce résultat suggère fortement que le TCZ peut réduire le nombre d'admissions en Réanimation et/ou la mortalité chez les patients atteints de pneumopathie sévère due au SARS-CoV-2.

Facteurs prédictifs de mortalité chez les patients traités par Tocilizumab pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

LOHSE A., KLOPFENSTEIN T., BALBLANC J-C., ROYER P-Y., BOSSERT M., GENDRIN V., CHARPENTIER A., BOZGAN A-M., BADIE J., BOURGOIN C., CONTRERAS R., MAZURIER I., CONROZIER T., ZAYET S.
Microbes Infect. 2020 Jun 20;S1286-4579(20)30123-4.

Les patients atteints de la COVID-19 (n = 34) et présentant un tableau de SDRA ont été traités par Tocilizumab (TCZ). Le devenir des patients a été classé en deux groupes : « Décès » et « Guérison ». Les facteurs prédictifs de mortalité ont été étudiés dans ce travail. L'âge moyen était de 75,3 ans, les besoins moyens en oxygène (O₂) étaient de 10,4 l/min. Avant traitement, tous les patients présentaient des anomalies biologiques (lymphopénie, augmentation de la CRP, de la ferritine, du fibrinogène, des D-dimères et des enzymes hépatiques). Vingt-quatre patients (70,5%) se sont rétablis après traitement par TCZ et 10 (29,5%) sont décédés. Les sujets décédés présentaient une lymphopénie ainsi qu'une thrombopénie plus prononcées (0,6 vs 1,0 G/l ; p = 0,037) et (156 vs 314 G/l ; p = 0,0001) respectivement, un taux sérique de fibrinogène bas (0,6 vs 1,0 G/l ; p = 0,03), d'aspartate-aminotransférase plus élevée (108 vs 57 UI/l ; p = 0,05) et des besoins en O₂ plus importants (11 vs 8 l/min ; p = 0,003) comparativement des patients ayant survécus après traitement par TCZ.

Maladies infectieuses, Rhumatologie, 17 Réanimation, Pharmacie & Laboratoire

Variation des biomarqueurs chez les patients traités avec succès par Tocilizumab pour une maladie grave à coronavirus 2019 (COVID-19) : résultats d'une collaboration multidisciplinaire

CONROZIER T., LOHSE A., BALBLANC J.-C., DUSSERT P., ROYER P.-Y., BOSSERT M., BOZGAN A.-M., GENDRIN V., CHARPENTIER A., TOKO L., BADIE J., MEZHER C., ROUX M.-F., KADIANE-OUSSOU N., CONTRERAS R., KESSLER J., MAZURIER I., KLOPFENSTEIN T., ZAYET S.

Clin Exp Rheumatol. Jul-Aug 2020;38(4):742-747

OBJECTIF : Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au SARS-CoV-2 est probablement dû à un orage cytokinique caractérisé par une libération importante de cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine-6 (IL-6). Le blocage de la production excessive d'IL-6 pourrait être la clé du traitement du SDRA lié à la COVID-19. Les effets bénéfiques du blocage de l'IL-6 à l'aide d'un anticorps contre le récepteur de l'IL-6, le Tocilizumab (TCZ), ont été précédemment rapportés chez des patients souffrant de SDRA lié à la COVID-19. L'objectif de l'étude était d'étudier la variation dans le temps de plusieurs biomarqueurs, dont il a été démontré qu'ils sont des prédicteurs de mauvais pronostic, au cours des formes sévères traitées avec succès par TCZ.

MÉTHODE : Une analyse rétrospective d'une série de cas de patients atteints d'un SDRA lié à la COVID-19, confirmée par la RT-PCR et le scanner thoracique a été réalisée. Les patients ayant des besoins croissants en O₂, (du 7^{ème} au 17^{ème} jour après le début des symptômes) ont été traités par TCZ (2 perfusions de 8 mg/kg). Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers des patients. Les taux sériques de CRP, de ferritine, de fibrinogène, de lymphocytes, de plaquettes, de créatinine, de D-dimères et d'enzymes hépatiques ont été dosés au moment de la première administration de TCZ, puis tous les deux jours pendant 8 jours.

RÉSULTATS : 40 patients ont été traités par TCZ. La plupart d'entre eux avaient plusieurs comorbidités et tous présentaient de multiples anomalies biologiques (lymphopénie, augmentation de la CRP, de la ferritine, du fibrinogène, des D-dimères et des enzymes hépatiques). 30 patients (75%) ont bénéficié de TCZ et 10 patients sont décédés. Chez les survivants, après l'administration de TCZ, la CRP a diminué de façon spectaculaire dès le quatrième jour (-86,7 %, $p < 0,0001$) et est revenue à la normale au 6^{ème} jour. Le fibrinogène et le nombre de lymphocytes sont revenus à des valeurs normales au 6^{ème} jour. La ferritine a également diminué de manière significative. Aucun changement significatif n'a été observé pour les D-dimères ($p = 0,68$) et les autres biomarqueurs étudiés (hémoglobine, numération leucocytaire, AST).

CONCLUSION : Chez les patients atteints de SDRA lié à la COVID-19, le traitement par TCZ a permis une évolution favorable dans 75 % des cas. Les biomarqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine, fibrinogène) ont diminué de façon spectaculaire dès le 4^{ème} jour après l'injection de TCZ. La lymphopénie, un facteur prédictif de mauvais pronostic, a été inversée 6 jours après l'injection de TCZ.

18 Maladies infectieuses, Rhumatologie, Département d'Information Médicale

Impact du Tocilizumab sur la mortalité et/ou le recours à la ventilation mécanique invasive dans une cohorte de 206 patients atteints de COVID-19

KLOPFENSTEIN T., ZAYET S., LOHSE A., SELLES P., ZAHRA A., KADIANE-OUSSOU N., TOKO L., ROYER P-Y., BALBLANC J-C., GENDRIN V., CONROZIER T., HNFC Hospital Tocilizumab multidisciplinary team
Int J Infect Dis. 2020 Aug 12;S1201-9712(20)30653-6.

INTRODUCTION : Aucune thérapie ne s'est encore avérée efficace pour réduire la mortalité et/ou les besoins en ventilation mécanique invasive (IMV) dans la COVID-19. Le Tocilizumab (TCZ) chez les patients atteints de la COVID-19 avec forme sévère pourrait être un traitement efficace

MÉTHODE : Nous avons mené une étude cas-témoins rétrospective à l'Hôpital Nord Franche-Comté, France. Nous avons comparé le devenir des patients traités par TCZ et des patients sans TCZ en considérant comme critère d'évaluation principal combiné : mortalité et/ou besoin en IMV.

RÉSULTATS : Trente patients ont été traités par TCZ et 176 patients n'ont pas été reçus de TCZ. Le TCZ a été prescrit chez des patients ayant une forme sévère (le débit d'oxygénothérapie au moment de l'administration du TCZ était de 10,5 l/min et 14/30 patients avaient une atteinte parenchymateuse pulmonaire ≥ 50 % au scanner) comme étant un traitement de secours (8/30 patients décédés n'ont pas été admis en Réanimation en vue d'un indice élevée de Charlson). Cependant, l'incidence de la mortalité et/ou le recours à l'IMV étaient plus faibles chez les patients traités avec TCZ que chez les patients sans TCZ (27% vs 52%, $p=0.009$).

CONCLUSION : Ce résultat suggère que le TCZ réduit la mortalité et/ou les besoins en IMV chez les patients atteints de forme sévère liée au SARS-CoV-2. Ceci doit être confirmé et diffusé dans la communauté médicale.

Maladies infectieuses, Neurologie, 19 Imagerie médicale

Accident vasculaire cérébral aigu avec infarctus multiples et COVID-19, France, 2020

ZAYET S., KLOPFENSTEIN T., KOVACS R., STANDESCU S., HAGENKÖTTER B.
Emerg Infect Dis. 2020 May 26;26(9).

Nous décrivons 2 cas de patients atteints de maladie à coronavirus 2019 en France, impliquant un accident vasculaire cérébral thrombotique présumé, survenu malgré un traitement anticoagulant prophylactique dans le cadre d'une fibrillation auriculaire ; 1 patient présentait des anticorps antiphospholipides positifs. Ces cas soulignent les conséquences graves et uniques des accidents vasculaires cérébraux associés à la maladie à coronavirus.

Maladies infectieuses & Dermatologie

Angioedème et COVID-19 : une nouvelle manifestation dermatologique ?

ROYER P-Y., ZAYET S., JACQUIN-PORRETAZ C., KADIANE-OUSSOU N-J., TOKO L., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.
Infect Dis Rep. 2021 Jan 1;13(1):23-25.

L'infection par le SARS-CoV-2 concerne principalement les voies respiratoires. Des localisations digestives et ORL sont également rapportées. Plus récemment, des manifestations dermatologiques ont été rapportées au cours de la maladie à COVID-19. Nous rapportons un cas d'angioedème labial chez un patient ayant une maladie bénigne à COVID-19 confirmée.

20 Dermatologie

Manifestations cutanées de la COVID-19 en Franche-Comté : une étude monocentrique

JACQUIN-PORRETAZ C., DUCOURNAU A., DUPOND A-S., NARDIN C., AUBIN F., COURTIEU C., members of ASFODER (Association of Franche-Comté Dermatologists)
Ann Dermatol Venereol. 2021 Jun;148(2):124-126.

Les manifestations cutanées de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été décrites au début de la pandémie de COVID-19. En Franche-Comté, une région de l'Est de la France, des dermatologues de l'Association des dermatologues de Franche-Comté (ASFODER) ont collecté des données sur les manifestations cliniques cutanées de la COVID-19, suspectées ou confirmées, lors de l'épidémie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : manifestations cutanées associées à des symptômes compatibles avec COVID-19, un écouvillon positif pour le SARS-CoV-2 ou un contact avec une personne testée positive pour la COVID-19.

Un questionnaire standardisé pour collecter les données démographiques, les manifestations cutanées, les autres symptômes de la COVID-19 et l'exposition au SARS-CoV-2, a été complété de manière prospective. Les résultats de laboratoire ont été recueillis : test de réaction en chaîne par polymérase (PCR) du SARS-CoV-2 sur des échantillons d'écouvillonnage nasopharyngé, des tests sanguins (selon les manifestations cutanées) et une biopsie cutanée (selon manifestations).

Des tests sérologiques SARS-CoV-2 ont été proposés rétrospectivement à tous les patients. Les cas ont été colligés du 1^{er} avril 2020 au 1^{er} juillet 2020 soit via des consultations en présentiel, soit lors de consultations de télémedecine. Les données ont été recueillies auprès de 39 patients, à la fois ambulatoires et hospitalisés. Les manifestations cutanées décrites lors de l'épidémie de COVID-19 sont hétérogènes.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux manifestations cutanées de la COVID-19.

Institut de Formation aux Métiers **21** de la Santé

Rééducation gériatrique et COVID-19 : présentation d'un cas

BRIKA M., BOSSU M., FAUTRELLE L., MOUREY F., KUBICKI A.
SN Compr Clin Med. 2020 Nov 9;1-9.

L'infection à la COVID-19 a particulièrement touché les personnes âgées. Les observations cliniques dans cette population mettent en évidence des tableaux d'insuffisance respiratoire majeure associée au développement ou à l'aggravation de l'état de fragilité des patients âgés.

Monsieur P. est un patient fragile de 93 ans, hospitalisé après une infection à la COVID-19. Le processus d'évaluation de ce patient a été réalisé par un outil multi-systémique innovant développé au regard des conséquences cliniques de la COVID-19 et une évaluation systémique des fonctions motrices par le Frail'BESTest. Ce processus a permis de définir un tableau clinique mixte pour M. P. associant une détresse respiratoire importante (liée au syndrome de détresse respiratoire aiguë) et une fragilité motrice évidente.

La prise en soins rééducative a été élaborée en conséquence et quatre évaluations ont été effectuées selon le même processus jusqu'au retour à domicile de M. P.

Ce cas clinique illustre un tableau clinique holistique de la COVID-19, montrant les différents axes du raisonnement clinique nécessaires pour définir les axes de rééducation.

De plus, ce rapport de cas illustre l'importance de la rééducation dans le contexte de la COVID-19.

22 Pédiatrie

Changements dans les taux de réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse positifs au Coronavirus 2 chez les adultes et les enfants présentant un syndrome respiratoire aigu sévère selon les stades épidémiques

LEVY C., BASMACI R., BENSALD P., BOST BRU C., COINDE E., DESSIOUX E., FOURNIAL C., GASHIGNARD J., HAAS H., HENTGEN V., HUET F., LALANDE M., MARTINOT A., PONS C., ROMAIN A-S., **URSULESCU N.**, VIE LE SAGE F., RAYMOND J., BECHET S., TOUBIANA J., COHEN R.
Pediatr Infect Dis J. 2020 Nov;39(11):e369-e372.

Du 2 mars 2020 au 26 avril 2020, 52 588 tests d'amplification en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) pour les syndromes respiratoires aigus sévères liés au coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ont été réalisés en France, 6 490 chez l'enfant et 46 098 chez l'adulte. Le taux RT-PCR positives au SARS-CoV-2 pour les enfants (5,9%) a toujours été inférieur à celui des adultes (20,3%) mais varie selon le stade épidémique. Le risque relatif des RT-PCR positives au SARS-CoV-2 pour les adultes par rapport aux enfants était de 3,5 (intervalle de confiance à 95%: 3,2-3,9) pour toute la période d'étude.

Maladies infectieuses & Pédiatrie

Distinguer la maladie à coronavirus 2019 de la grippe chez les enfants reste difficile

ZAYET S., KLOPFENSTEIN T., URSULESCU N., BELFEKI N., GENDRIN V., OSMAN M.
New Microbes New Infect. 2021 May;41:100888.

Les descriptions cliniques des syndromes grippaux chez l'enfant semblent non spécifiques lors de la co-circulation du SARS-CoV-2 et de la grippe. Cet article vise à résumer les études récentes comparant les caractéristiques clinico-biologiques, radiologiques ainsi que l'évolution des deux maladies au sein de la population pédiatrique présentant un syndrome grippal.

Faible incidence du SARS-CoV-2, de facteurs de risques de mortalité et d'évolution de la maladie dans la cohorte nationale française de patients dialysés

COUCHOUD C. et al., French REIN registry dont VAUTRIN P.
Kidney Int. 2020 Aug 25;S0085-2538(20)30959-5.

Le but de cette étude était d'estimer l'incidence de la maladie COVID-19 dans la population nationale française de patients dialysés, l'évolution de leur maladie et d'identifier les facteurs de risques associés à la mortalité. Notre étude a inclus tous les patients dialysés enregistrés dans le Registre français REIN en avril 2020.

Les caractéristiques cliniques au dernier suivi et l'évolution de la gravité de la maladie COVID-19 dans le temps ont été enregistrées pour les cas diagnostiqués (soit des symptômes cliniques suspects, soit des signes caractéristiques sur le scanner thoracique ou une réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse positive) pour le SARS-CoV-2. Au total, 1621 patients infectés ont été signalés sur le registre REIN du 16 mars 2020 au 4 mai 2020. Parmi eux, 344 sont décédés.

La prévalence des patients COVID-19 variait de moins de 1% à 10% entre les régions. La probabilité d'être un cas était plus élevée chez les hommes, les patients diabétiques, ceux ayant besoin d'aide pour le transfert ou traités dans une unité d'autodialyse.

La dialyse à domicile était associée à une probabilité plus faible d'être infecté, tout comme le fait d'être un fumeur, un ancien fumeur, d'avoir une tumeur maligne active ou une maladie vasculaire périphérique.

La mortalité des cas diagnostiqués (21%) était associée aux mêmes causes que dans la population générale. Un âge plus élevé, une hypoalbuminémie et la présence d'une cardiopathie ischémique étaient statistiquement associés indépendamment à un risque plus élevé de décès.

Le fait d'être traité dans une unité d'autodialyse était associé à un risque plus faible. Ainsi, notre étude a montré une fréquence relativement faible de COVID-19 chez les patients dialysés contrairement à ce qui aurait pu être supposé.

24 Rhumatologie

Fréquence et gravité de la COVID-19 chez les patients traités par traitements de fond antirhumatismaux biologiques (bDMARD) pour une maladie rhumatismale inflammatoire. Une étude cas-témoins

LOHSE A., BOSSERT M., BOZGAN A-M., BOURGOIN C., CHARPENTIER A., GUILLOCHON C., KESSLER J., BALBLANC J-C., CONROZIER T.

Clinical and Experimental Rheumatology. Nov-Dec 2020 ; 38 (6) : 1273

OBJECTIF : L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact (fréquence et gravité) de la COVID-19 sur les patients traités par des traitements de fond antirhumatismaux biologiques (bDMARDs) pour une maladie rhumatismale inflammatoire et de le comparer à un groupe témoin composé de patients souffrant d'affections musculo-squelettiques non traitées par des bDMARDs.

MÉTHODE : Une étude cas-témoin a été menée chez 200 patients ambulatoires souffrant de troubles musculo-squelettiques. 100 patients consécutifs ayant été traités par des bDMARDs et 100 autres patients consécutifs n'ayant pas pris de bDMARDs ont été invités à remplir un questionnaire standardisé de 15 items concernant les données démographiques. Les informations suivantes ont été enregistrées : sexe, âge, poids, taille, indice de masse corporelle, activité professionnelle, statut familial, nombre total d'enfants et nombre d'enfants de moins de 18 ans, diagnostic de maladie rhumatismale, traitement actuel du rhumatisme, type de confinement, contact étroit avec des patients atteints de Covid-19, symptômes de COVID-19, résultat du test de COVID-19 et hospitalisation pour COVID-19.

RÉSULTATS : Les patients sous bDMARDs souffraient principalement de polyarthrite rhumatoïde, ou de polyarthrite rhumatoïde (PR), (47%) et de spondylarthrite ankylosante (42%). Les bDMARDs les plus prescrits étaient les inhibiteurs de TNF (57%), les anti-IL-6 (12%) et les inhibiteurs de JAK (11%). La durée moyenne du traitement biologique en cours était de 38,6 mois. Les patients du groupe témoin souffraient principalement d'arthrose (45%) et de PR (21%). Par rapport au groupe témoin, les patients traités par bDMARDs étaient 10 ans plus jeunes ($p < 0,001$), moins nombreux à être retraités (31% contre 56%) et plus nombreux à être en arrêt maladie ou en invalidité (18% contre 6%). Pendant le confinement, ils étaient plus susceptibles de travailler à domicile ou de travailler à temps partiel (27 % contre 9 %). 18 patients du groupe bDMARDs ont arrêté le traitement biologique : un en raison de la mise en évidence de COVID-19 par PCR, 11 en raison de symptômes suggérant la présence de COVID-19 et seulement six par peur de contracter la maladie. 12 patients, dont celui qui était atteint de Sars-CoV-2, ont repris leur traitement après quelques semaines d'interruption. Il n'y a pas eu d'infection COVID-19 sévère dans le groupe bDMARDs. Parmi les trois patients du groupe témoin qui avaient contracté le COVID-19, un a développé une maladie très grave.

CONCLUSION : Cette étude cas-témoins n'a pas montré d'augmentation de la fréquence ou de la sévérité de la COVID-19 chez les sujets souffrant de rhumatisme inflammatoire chronique traités par biothérapies. Des études à plus grande échelle sont nécessaires avant d'affirmer que les biothérapies n'exposent pas les patients à un risque accru de maladies et de complications.

Sévérité de la COVID-19 et survie chez les patients atteints de maladies rhumatismales et inflammatoires : données de la cohorte française RMD COVID-19 de 694 patients

FAI2R/SFR/SNFMI/SOFREMIP/CRI/IMIDIATE consortium and contributors, dont **BALBLANC J-C.**
Ann Rheum Dis. 2020 Dec 2;80(4):527-538.

OBJECTIF : L'impact du SARS-CoV-2 sur les patients atteints de maladies rhumatismales et musculo-squelettiques inflammatoires (MRMi) est peu connu. Nous avons examiné les caractéristiques épidémiologiques associées à une maladie grave, puis au décès. Nous avons également comparé la mortalité entre les patients hospitalisés pour COVID-19 avec et sans MRMi.

MÉTHODE : Les personnes présentant une suspicion d'MRMI-COVID-19 ont été incluses dans cette cohorte française. Des modèles de régression logistique ajustés en fonction de l'âge et du sexe ont été utilisés pour estimer les OR ajustés et les IC à 95% des COVID-19 sévères. Les facteurs cliniquement pertinents les plus significatifs ont été analysés par des modèles de régression logistique multivariées sous contraintes, en utilisant une méthode de sélection avancée. Le taux de décès des patients hospitalisés atteints d'MRMI-COVID-19 (modéré-sévère) a été comparé à un sous-ensemble de patients non atteints d'MRMI-COVID-19 provenant d'un hôpital français apparié pour l'âge, le sexe et les comorbidités.

RÉSULTATS : Sur 694 adultes, 438 (63%) ont développé une infection légère (non hospitalisés), 169 (24%) une infection modérée (hospitalisés hors Réanimation) et 87 (13%) une infection sévère (patients en Réanimation/décédés). Dans les analyses multivariées, les variables associées à l'infection grave étaient l'âge (OR=1,08, IC 95% : 1,05-1,10), le sexe féminin (OR=0,45, IC 95% : 0,25-0,80), l'indice de masse corporelle (OR=1,07, IC 95% : 1,02-1,12), hypertension (OR=1,86, IC à 95% : 1,01-3,42), et utilisation de corticostéroïdes (OR=1,97, IC à 95% : 1,09-3,54), de mycophénolate mofétil (OR=6,6, IC à 95% : 1,47-29,62) et de rituximab (OR=4,21, IC à 95% : 1,61-10,98). Cinquante-huit patients sont décédés (8% (total) et 23% (hospitalisés)). Comparé aux 175 patients hospitalisés appariés avec des patients non MRMI-COVID-19, l'OR de mortalité associé aux patients hospitalisés avec MRMI-COVID-19 était de 1,45 (IC à 95% : 0,87-2,42) (n=175 dans chaque groupe).

CONCLUSION : Dans la cohorte française de RMD COVID-19, comme déjà identifié dans la population générale, l'âge avancé, le sexe masculin, l'obésité et l'hypertension ont été trouvés associés à un COVID-19 sévère. Les patients atteints de MRMi sous corticostéroïdes, mais pas sous méthotrexate, ou sous anti-TNF et anti-IL-6, doivent être considérés comme plus susceptibles de développer un COVID-19 sévère. Contrairement aux comorbidités courantes telles que l'obésité et les maladies cardiovasculaires ou pulmonaires, le risque de décès n'est pas significativement augmenté chez les patients atteints de MRMi.

26 Urgences

Les éosinophiles permettent-ils de prédire la mortalité ou la gravité de la maladie en cas d'infection par le SRAS-CoV-2 ? Une étude rétrospective multicentrique

LE BORGNE P., ABENSUR VUILLAUME L., ALAMÉ K., LEFEBVRE F., CHABRIER S., BÉRARD L., HAESSLER P., GENNAI S., BILBAULT P., **LAVOIGNET C-E.**
Microorganisms. 2021 Feb 8;9(2):334.

INTRODUCTION : Les systèmes de santé du monde entier sont confrontés à la pandémie actuelle de COVID-19. Les éosinophiles sont des leucocytes multifonctionnels impliqués dans la pathogenèse de plusieurs processus inflammatoires, y compris dans les infections virales. Notre étude porte sur la valeur pronostique de l'éosinopénie en tant que marqueur de gravité et de mortalité chez les patients atteints de COVID-19.

MÉTHODE : Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2020, nous avons mené une étude multicentrique rétrospective sur une cohorte de patients COVID-19 (maladie modérée ou sévère) qui ont été hospitalisés après s'être présentés aux urgences (SU). Nous avons mené notre étude dans six grands hôpitaux du nord-est de la France, l'un des épicentres de l'épidémie en Europe : Hôpital Nord Franche-Comté, CHU de Strasbourg, CHU de Reims, et les CHR de Metz, Haguenau et Colmar.

RÉSULTATS : Nous avons recueilli les données de 1 035 patients, avec un diagnostic confirmé de COVID-19 par PCR. Plus des trois quarts d'entre eux (76,2%) présentaient une forme modérée de la maladie, tandis que le quart restant (23,8%) présentait une forme sévère nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI). Le taux moyen d'éosinophiles circulants, à l'admission, variait en fonction de la gravité de la maladie ($p < 0,001$), mais il ne différait pas entre les survivants et les non-survivants ($p = 0,306$). Une éosinopénie extrême ($=0/\text{mm}^3$) était prédictive de la gravité ($\text{OR} = 1,77$, $p = 0,009$) ; cependant, elle n'était pas prédictive de la mortalité ($\text{OR} = 0,892$, $p = 0,696$). Les aires sous la courbe ROC étaient, respectivement, de 58,5 % pour prédire la gravité de la maladie ($\text{IC95\%} : 55,3-61,7\%$) et 51,4% ($\text{IC95\%} : 46,8-56,1\%$) pour la capacité des taux d'éosinophiles circulants à prédire la gravité de la maladie et la mortalité.

CONCLUSION : L'éosinopénie était fréquente au SU en cas d'infection par le SRAS-CoV-2. L'absence totale d'éosinophile ($=0/\text{mm}^3$) était prédictive de la gravité de la maladie dès la prise en charge initiale aux urgences. En revanche l'éosinopénie s'avérait limitée pour prédire la mortalité isolément.

Le rapport neutrophiles/lymphocyte (NLR) et la variation précoce du NLR pour prédire la mortalité et la gravité chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés via les urgences

ABENSUR VUILLAUME L., LE BORGNE P., ALAMÉ K., LEFEBVRE F., BÉRARD L., DELMAS N., CIPOLAT L., GENNAI S., BILBAULT P., **LAVOIGNET C-E.**
J Clin Med. 2021 Jun 9;10(12):2563.

INTRODUCTION : Le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) est connu comme marqueur prédictif dans plusieurs pathologies infectieuses ou non. Par exemple, une augmentation du NLR est un facteur de risque de mortalité dans le sepsis. Il semble également utile dans d'autres contextes tels que le cancer. Le but de notre travail était d'étudier la valeur pronostique du NLR pour juger la sévérité de la maladie et la mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 lors de leur admission aux urgences (SAU). Nous avons également étudié sa variation précoce (NLR) dans les premières 24h de prise en charge (H-24).

MÉTHODE : Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2020, nous avons mené une étude multicentrique rétrospective sur une cohorte de patients COVID-19 (maladie modérée ou sévère), qui ont été hospitalisés après s'être présentés au SAU. Six centres ont participé : Hôpital Nord Franche-Comté, CHU de Strasbourg, CHU de Reims, et les CHR de Metz, Haguenau et Colmar.

RÉSULTATS : Un total de 1 035 patients a été inclus dans notre étude. Les facteurs associés à la gravité de l'infection étaient le taux de protéine C-réactive (OR : 1,007, IC 95% : [1,005-1,010], $p < 0,001$), le NLR à H-24 (OR : 1,117, IC 95% : [1,060-1,176], $p < 0,001$) et le NLR (OR : 1,877, IC 95% : [1,160-3,036], $p : 0,01$). Le meilleur seuil de NLR pour prédire la gravité de l'infection était de 0,222 (sensibilité 56,1%, spécificité 68,3%). Dans l'analyse multivariée, le seul facteur biologique significativement associé à la mortalité était à nouveau NLR (OR : 2,142, IC 95% : [1,132-4,056], $p : 0,019$). Le meilleur seuil de NLR pour prédire la mortalité était de 0,411 (sensibilité 53,3% ; spécificité 67,3%).

CONCLUSION : Le NLR et sa variation précoce (NLR) pourraient aider les médecins à prédire la gravité et la mortalité associées à l'infection par le SARS-CoV-2, contribuant ainsi à optimiser la prise en charge des patients (orientation et prise en charge adaptée).

28 Et plus encore...

Histoire naturelle de la COVID-19: Retour aux sources.

ZAYET S., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.

New Microbes New Infect. 2020 Nov;38:100815.

Comparaison de la COVID 19 et de la grippe chez les adultes : Recueil des symptômes neurologiques.

ZAYET S., GENDRIN V., ROYER P-Y., TOKO L., KADIANE OUSSOU N., KLOPFENSTEIN T.

J Med Virol. 2020 Dec 17 : 10.1002/jmv.26710.

Rechute de COVID-19 après guérison ? Une série de cas chez des soignants en France.

ZAYET S., ROYER P-Y., TOKO L., PIERRON A., GENDRIN V., KLOPFENSTEIN T.

Microbes Infect. 2021 Mar 2;104803.

Y a-t'il encore une place pour le tocilizumab dans la COVID-19 ?

KLOPFENSTEIN T., CONROZIER T., KADIANE-OUSSOU N., GENDRIN V., ZAYET S.

For the HNFC Hospital Tocilizumab multidisciplinary team.

Open Forum Infect Dis. 2021 Jan 12 ; 8 (2) : ofab013

L'HÔPITAL
Nord Franche-Comté

Hôpital Nord Franche-Comté - 100 route de Moval / 90400 Trévenans

Med News # 04 - Août 2021 | Mise en page - C. GALLY - Service communication HNFC | Impression - Reprographie HNFC 500 exemplaires.