

Newsletter COVID-19

Numéro 48

Le Mardi 20 Avril 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que nous avons annoncé peut être un peu trop rapidement que le variant anglais était plus dangereux... Deux nouvelles pistes médicamenteuses seront discutées : corticoïdes inhalés et aspirine. Nous verrons que finalement la mortalité en réanimation a probablement diminué. Le vaccination en Angleterre est efficace ! Enfin on annonce encore un nouveau variant inquiétant...

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, variant anglais, budésonide, aspirine, variant indien, mortalité, casirivimab, imdevimab, réanimation

VARIANTS

Variant anglais : nouveaux résultats contradictoires !

Bon, on était à peu près sûr que le variant anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) était plus transmissible (voir newsletter n°33) et était associé à une gravité plus élevée (voir newsletter n°37). Nos certitudes sont remises en question par deux articles du *Lancet* récents (*Lancet Infectious Diseases* ; 12 Avril 2021 & *Lancet Public Health* ; 12 Avril 2021). Dans le premier travail, les auteurs ont étudié 341 patients hospitalisés pour COVID-19. Un peu plus de la moitié (N=198 ; 58%) était porteur du variant B.1.1.7 et l'autre moitié de souches non-B.1.1.7. L'analyse n'a révélé aucune différence de mortalité entre les deux groupes à J28 (17% vs. 16%), ni de sévérité de la maladie (définie par un score ≥ 6 d'une grille allant de 0 point [guéri] à 10 points [décédé]) évaluée à 14 jours après le début des symptômes (rapport du taux de prévalence = 0,97 ; IC_{95%}[0,72-1,31]). Par contre, la charge virale était significativement plus importante chez les patients porteurs du variant anglais : Ct=28,8 vs. 32,0 (en contradiction avec les résultats présentés dans la newsletter n°47). Dans le

deuxième travail, les chercheurs ont exploité les symptômes recueillis chez 36.920 patients COVID-19+ par une application spécifique pendant la propagation du variant B.1.1.7 en Angleterre. Ils ont pu ainsi analyser l'évolution qualitative de la nature des symptômes lors de la diffusion du variant bien documentée par une politique massive de séquençage et comparer les zones à haute prévalence et celles à basse prévalence. Les symptômes étudiés étaient : asthénie, douleurs abdominales, douleur thoracique, maux de gorge, dyspnée, anosmie, agueusie, myalgies, céphalées, fièvre et présence d'une diarrhée. Ils ne constatèrent aucune modification de la nature des symptômes ou de la durée de la maladie (contrairement aux résultats de la newsletter n°47). Il y avait le même taux de réinfections (0,7%) défini par une positivité de la PCR séparée par au moins 90 jours après le premier épisode. Par contre, il y avait une augmentation de la transmissibilité puisque le R était calculé à 1,35 par rapport aux anciennes souches (augmentation de la transmissibilité de 35%). Bon, la synthèse de ces deux bons articles c'est que le variant B.1.1.7 donne la même maladie mais plus contagieuse.

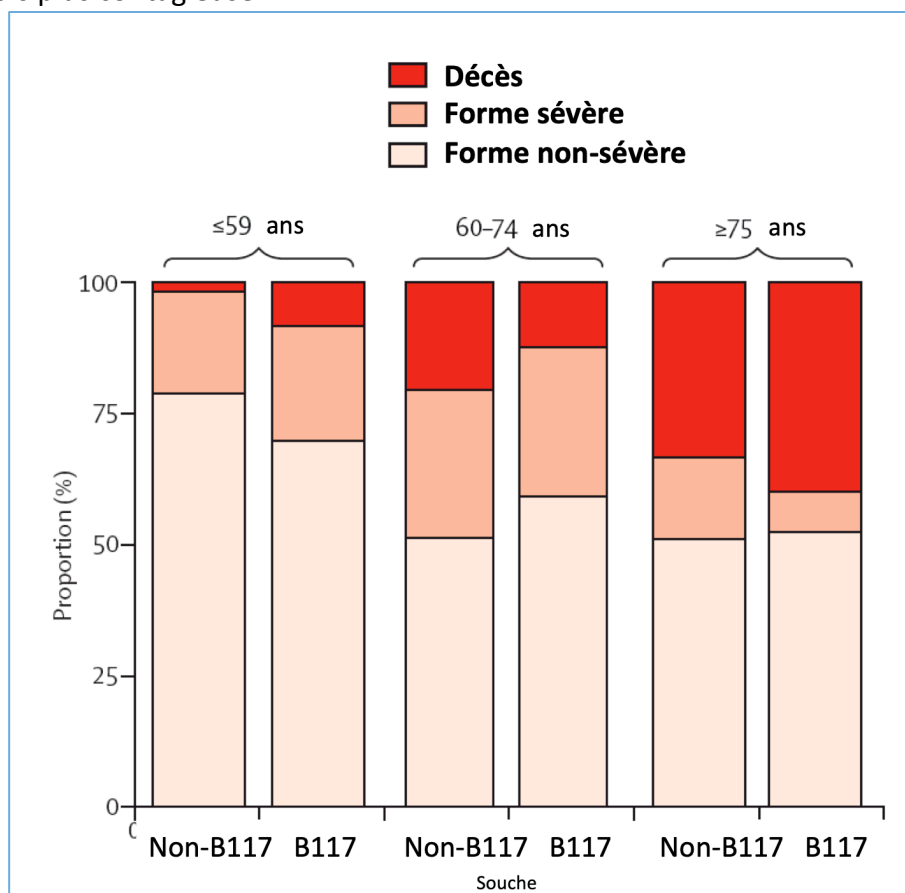


Schéma : distribution de la sévérité de la maladie COVID-19 en fonction de la souche virale B.1.1.7 vs. Non-B.1.1.7. Il n'y a pas de différence de distribution entre les deux souches.

TRAITEMENTS

Corticoïdes inhalés : une nouvelle piste ?

Des résultats encourageants viennent d'être publiés pour l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés (budésonide, Pulmicort®) dans la COVID-19 symptomatique chez

des patients ambulatoires. Les glucocorticoïdes diminuent la réplication virale du SARS-CoV-2 *in vitro* et inhibent l'expression moléculaire des deux cibles du virus : les récepteurs ACE2 et TMPRSS2. Les auteurs proposent ce traitement en remarquant que les patients BPCO bénéficiant de ce traitement de manière chronique étaient sous-représentés dans les cohortes de COVID-19 sévères. Ils ont ainsi suggéré un effet protecteur de cette molécule sur l'évolution de la maladie. Dans un essai randomisé, en ouvert (essai SRTOIC), les auteurs ont comparé un groupe expérimental de 70 patients COVID-19 ambulatoires recevant des inhalations (2 inhalations deux fois par jour) de budésonide (800 µg par inhalation) avec un groupe de 69 patients bénéficiant de la prise en charge standard (*Lancet Respir Med* ; 9 Avril 2021). L'essai a été interrompu prématurément, les résultats positifs ne pouvant plus être modifiés par une augmentation du recrutement. Le critère d'évaluation principal était la nécessité d'être hospitalisé ou de se présenter aux urgences hospitalières. Les résultats ont montré une réduction significative et importante du recours à l'hôpital dans le groupe traité (14% vs. 1%, différence = 0,131 ; IC_{95%}[0,043-0,218]). L'amélioration clinique dans le groupe traité était aussi plus rapide (1 jour vs. 7 jours). La persistance des symptômes était significativement plus courte dans le groupe budésonide, avec une guérison des symptômes dans 91% des cas ; aussi bien que le vaccin (Schéma) ! Il n'y avait pas d'événements indésirables graves dans le groupe traité. Étude de haut niveau de preuve. A confirmer sur un essai de plus grande envergure et qui prendrait comme critère d'évaluation principal le passage à des formes graves de la COVID-19 et incluant une population plus à risque. Mais c'est très encourageant et pose la problématique du traitement précoce par corticoïdes...

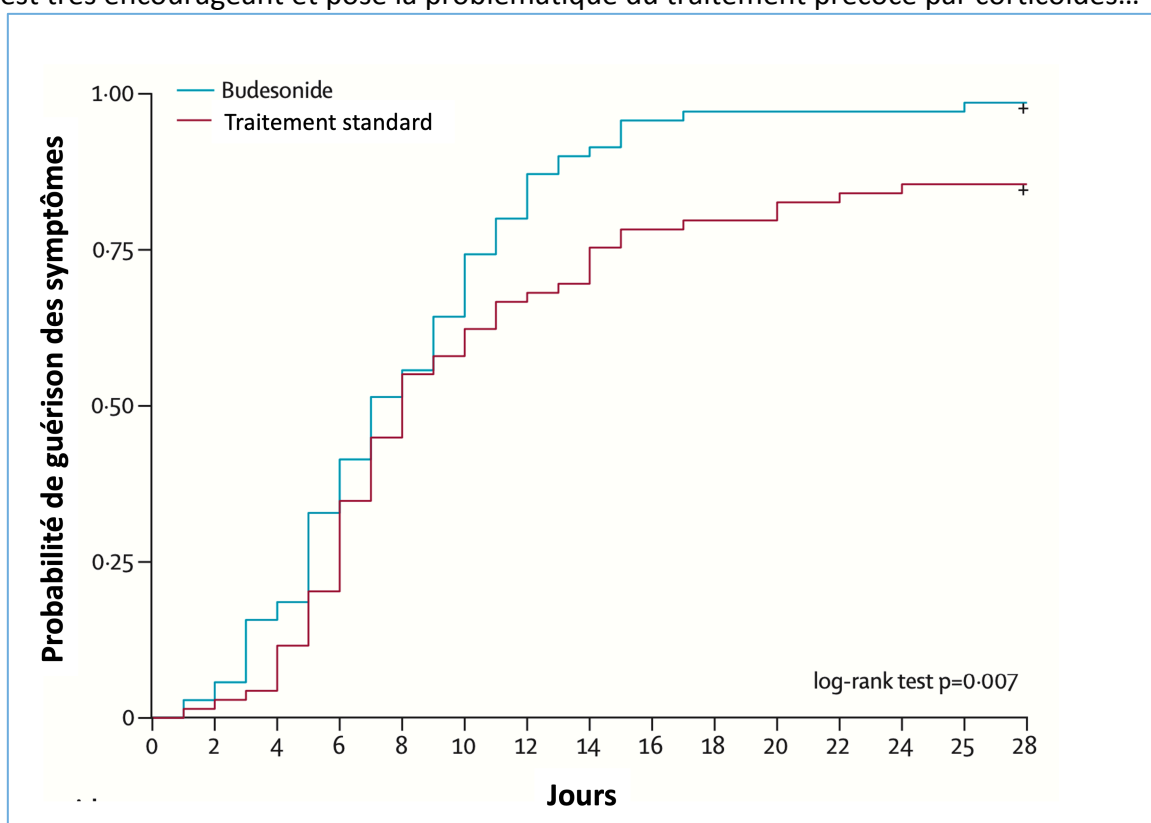


Schéma : évolution de la fréquence de guérison entre un groupe de patients traités par la budésonide inhalée (**bleu**) et le traitement standard (**rouge**). On remarque que les patients traités s'améliorent beaucoup plus vite.

Aspirine, une autre piste ?

Nous avons vu les résultats encourageants d'un protocole thérapeutique associant, entre autre, de l'aspirine (voir newsletter n°40). L'utilisation de ce médicament s'inscrit dans une stratégie de lutte contre l'hypercoagulation consécutive à la réaction inflammatoire observée chez les patients victimes de la COVID-19. En particulier, l'aspirine diminue la production d'interleukine-6 et de protéine C-réactive par inhibition de la cyclo-oxygénase-2. Dans une étude multicentrique, rétrospective et observationnelle, les auteurs ont comparé chez des patients COVID-19+ hospitalisés (N=420) l'utilisation de l'aspirine vs. un traitement standard sans cette molécule. Le critère d'évaluation était la gravité définie comme la nécessité d'une ventilation mécanique (*Anesthesia & Analgesia* ; 15 Avril 2021). Dans ce travail et après appariement multiple des 98 patients ayant bénéficié du traitement par de l'aspirine, ce médicament était associé à une diminution significative du risque de ventilation mécanique (aHR=0,57 ; IC_{95%}[0,38-0,85]) et de la mortalité hospitalière (aHR=0,53 ; IC_{95%}[0,31-0,90]) (Schéma). Étude à faible niveau de preuve mais pouvant susciter des essais cliniques pour tester l'hypothèse selon laquelle l'aspirine pourrait améliorer le pronostic des patients COVID-19+ hospitalisés... [Merci au Dr. Tomislav Petrovic]

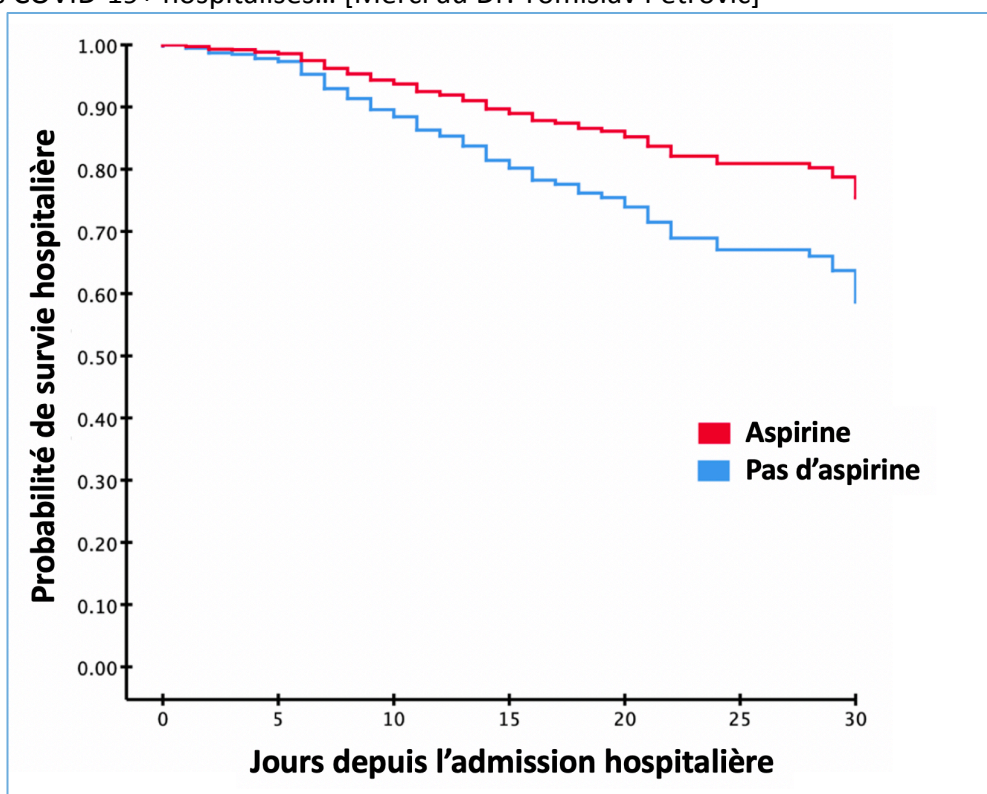


Schéma : courbes de survie hospitalière entre un groupe de patients COVID-19+ hospitalisés bénéficiant d'un traitement comportant de l'aspirine (**rouge**) et un groupe sans aspirine (**bleu**). On remarque une survie significativement améliorée associée à l'utilisation de l'aspirine.

EPIDEMIOLOGIE

Mortalité en réanimation : avons nous fait des progrès ?

Il est couramment admis que la mortalité en réanimation a diminué depuis la première vague puisque nous connaissons mieux la maladie, proposons de nouvelles approches ventilatoires et utilisons plus rationnellement le peu de médicaments plus ou moins spécifiques mis à notre disposition (dexaméthasone et anticoagulants pour l'essentiel). Les premiers résultats sont plutôt décevants (voir newsletter n°35). Une grande étude épidémiologique s'est intéressée à l'évolution de la mortalité en réanimation pendant plus de 8 mois (du 27 février 2020 jusqu'au 28 octobre 2020) en incluant 13.301 patients COVID-19+ sévères hospitalisés dans 126 services de soins critiques au Brésil (*Intensive Care Med* ; 14 Avril 2021). La durée d'observation a été divisée en quatre périodes de 2 mois. Les auteurs ont observé une diminution de la mortalité à J60 passant de 17% (période 1) à 9,6% (période 4). La mortalité globale était de 13%. Cette diminution de mortalité était en lien avec un rajeunissement de patients, la diminution des fragilités et l'utilisation de plus en plus importante de la ventilation non invasive comme support ventilatoire de première intention (Schéma). Bon, ben la mortalité a l'air de baisser finalement !

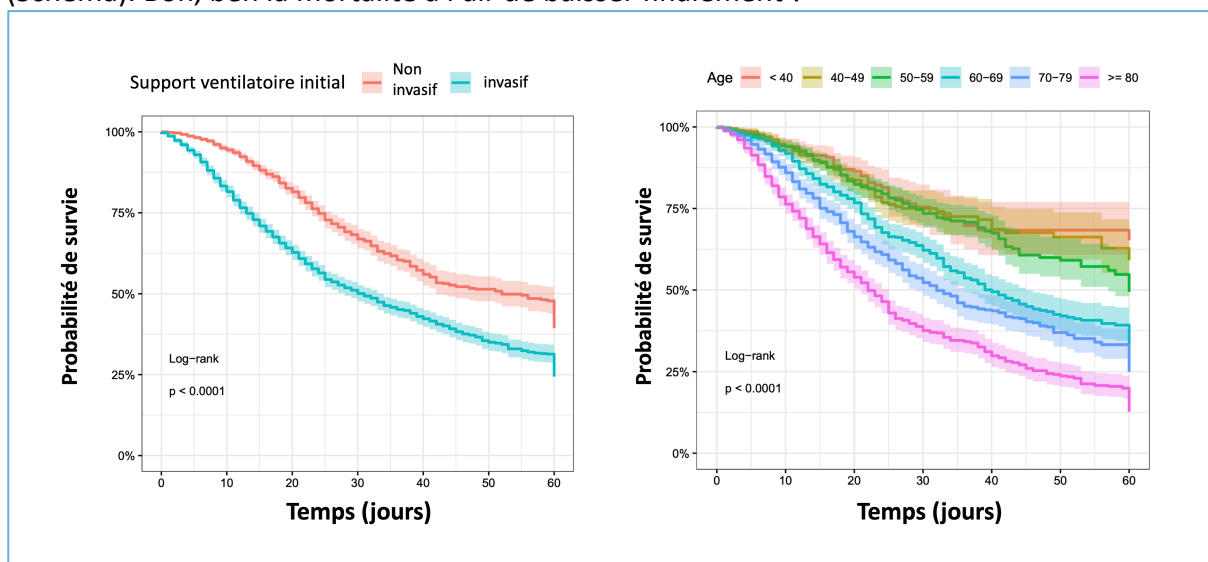


Schéma : (à gauche) courbes de survie à 60 jours en fonction de la nature du support ventilatoire initial et de l'âge (à droite). On remarque que l'utilisation de la ventilation non invasive et le jeune âge sont associés à une diminution de la mortalité en réanimation.

BREVES DE COMPTOIR

Un nouveau variant inquiétant

Ca y est, l'Inde possède son nouveau variant ! Et celui-ci est plutôt inquiétant... Issu du clade B.1.617, il est surtout signalé dans l'état du Mahārāshtra depuis Mars 2021, avec une prévalence de plus de 60% (*The Indiaexpress* ; 19 Avril 2021). Celui-ci est caractérisé par une double mutation (substitution d'acides aminés non homologues sur la protéine S) qui lui conférerait un pouvoir de résistance aux anticorps naturels et à la vaccination : les mutations E484Q (substitution de l'acide aspartique par la glutamine en position 484) et L452R (substitution de la leucine par l'arginine en position 452). En effet, ces deux mutations sont

connues, séparément, pour résister à l'accrochage des anticorps et maintenant voilà un virus qui contient les deux en même temps! Vivement la deuxième génération de vaccins, on risque de ne pas y couper !

Bithérapie monoclonale : encore un espoir...

Un communiqué de presse du laboratoire Regeneron® annonce de bons résultats avec l'association de deux anticorps monoclonaux : casirivimab et imdevimab (*REGENERON® Communiqué de Presse ; 12 Avril 2021*). Ce médicament a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France. Ces deux anticorps ciblent deux régions différentes de la protéine S du SARS-CoV-2. Cet essai s'adressait à des patients « cas contacts » à domicile de patients COVID-19+ . Cette recherche était de type randomisé en double aveugle. Les cas contacts COVID-19 négatifs (N=753) recevaient dans le groupe expérimental 1.200 mg des anticorps (REGEN-COV®) en sous-cutané et le groupe contrôle (N=752) le placebo. Les cas contacts devaient être à proximité d'un patient COVID-19+ à domicile dans les 4 jours précédant l'inclusion. Les premiers résultats (non encore publiés officiellement) montraient une réduction de l'apparition du COVID-19 symptomatique de 81% (1,5% vs. 7,8%), il y avait aussi une diminution significative de la durée moyenne des symptômes (1,2 semaines vs. 3,2) et, de plus, une diminution significative de la charge virale dans le groupe traité. Il y eut 2% d'effets secondaires graves (1% dans chaque groupe). Traitement prometteur pour une population exposée non vaccinée mais nous nous en ferons une opinion définitive à la lecture de résultats publiés en bonne et due forme !

Mortalité anglaise

Un premier bilan a été publié sur l'évolution de la mortalité due au COVID-19 en Angleterre (*Public Health England ; Avril 2021*). Celle-ci a chuté drastiquement sous l'effet conjoint de la vaccination et du confinement strict. Le nombre de morts évités par la vaccination a été estimé dans ce travail à 10.400 décès de patients de plus de 60 ans (en prenant comme hypothèse une efficacité du vaccin de 81%) (Schéma). Le vaccin : ça marche !

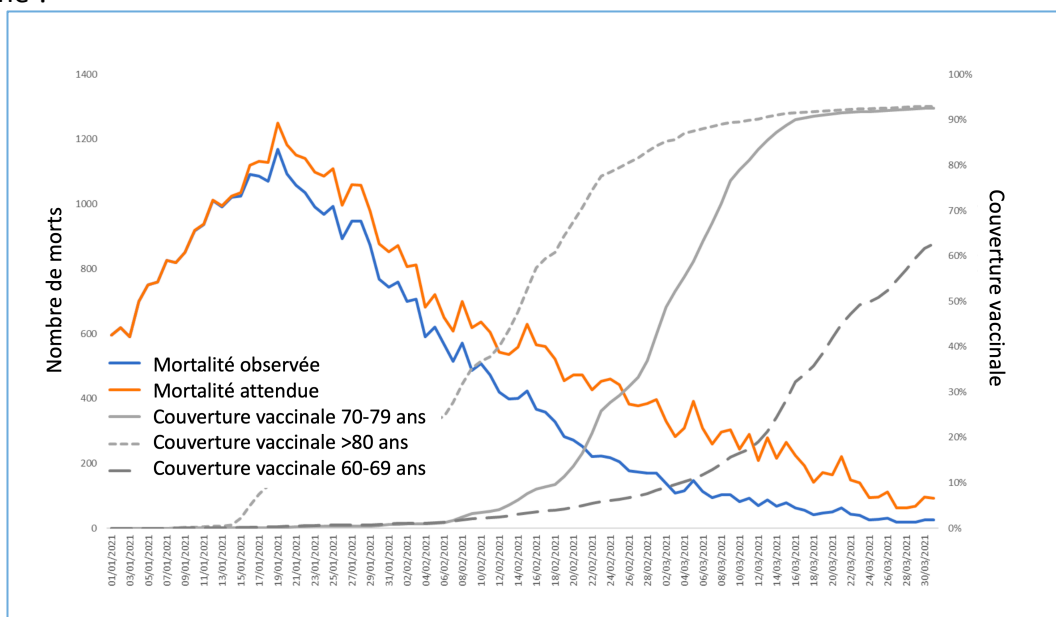


Schéma : évolution du taux de mortalité observée (bleu) et attendue (orange) (sans vaccination) et de la couverture vaccinale en Angleterre. La mortalité s'effondre simultanément à l'augmentation de la couverture vaccinale.

REFERENCES

B117_mortalité

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900170-5>

B117_clinique

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2821%2900055-4>

Budésonide

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900160-0>

Aspirine

https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2021/04000/Aspirin_Use_Is_Associated_With_Deceased.2.aspx

Mortalité réanimation

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06388-0>

Variant indien

<https://indianexpress.com/article/explained/maharashtra-double-mutant-found-b-1-617-variant-and-the-surge-7274080/>

Regeneton®

<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-treatment-trial-recently-infected-asymptomatic-patients>

Mortalité Angleterre

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/977249/PHE_COVID-19_vaccine_impact_on_mortality_March.pdf