

Newsletter COVID-19

Numéro 8

Le mardi 30 Juin 2020

Dans cette newsletter, beaucoup de données sur les traitements : la sécurité de l'administration d'azithromycine, un petit essai randomisé avec la colchicine, le résultat préliminaire d'un bras de l'essai RECOVERY concernant la dexaméthasone et, enfin, le nième épisode de l'hydroxychloroquine ! Une étude intéressante qui vise à cerner les patients asymptomatiques est décrite dans cette lettre. Une méta-analyse sur les masques et la distanciation termine ce numéro 8. 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, azithromycine, colchicine, dexaméthasone, hydroxychloroquine, patients asymptomatiques, masques, distanciation physique.

TRAITEMENTS

Morbidité associée à l'azithromycine

Une enquête rétrospective intéressant 7.824.681 traitements par antibiotique s'est attachée à comparer les effets indésirables de l'amoxicilline (N=6.087.705) et l'azithromycine (N=1.736.976). La comparaison s'est faite après un appariement en utilisant un score de propension sur l'âge (*JAMA Network ; 17 Juin 2020*). Les résultats ont montré une surmortalité toute causes confondues (cardiovasculaire et non cardiovasculaire) associée à

l'azithromycine dans les 5 jours après l'exposition (HR, 2,00 ; CI_{95%}[1,51-2,63]). Ce risque n'était pas retrouvé entre 6 et 10 jours après l'exposition au médicament. Attention, cette enquête établie un lien d'association mais pas de lien de causalité !

Mortalité	Azithromycin (n = 1 736 976)		Amoxicillin (n = 6 087 705)		Ajustement	
	Décès, N	Incidence Cumulée ^a	Décès, N	Incidence Cumulée ^a	Différence (CI _{95%}) ^{a,b}	Hazard ratio (CI _{95%}) ^b
Noncardiovasculaire						
0-5 jours	83	48.06	68	11.22	13.13 (4.99-25.37)	2.17 (1.44-3.26)
6-10 jours	35	20.71	43	7.22	3.29 (-0.89-10.21)	1.46 (0.88-2.41)
Toutes causes						
0-5 jours	145	83.97	163	26.90	26.77 (13.74-43.97)	2.00 (1.51-2.63)
6-10 jours	66	39.05	111	18.63	6.37 (-0.89-16.59)	1.34 (0.95-1.89)

Schéma : mortalité non cardiovasculaire et toutes causes après exposition à l'azithromycine ou à l'amoxicilline dans les premiers 5 jours ou entre le 6ème et 10ème jour. On retrouve une surmortalité dans le groupe azithromycine dans les 5 jours après exposition au médicament.

^aPour un million de prescriptions, ^bAprès ajustement par score de propension.

Colchicine

On sait qu'une approche thérapeutique du COVID-19 qui pourrait être efficace est l'approche anti-inflammatoire. Dans cette optique, des auteurs rapportent les résultats d'un essai thérapeutique bien conduit (randomisé, prospectif et ouvert) en testant la colchicine (2 mg le premier jour puis 1 mg/j pendant 3 semaines) sur les marqueurs inflammatoires et cardiaques (on sait qu'il y a un taux important de péricardite dans le COVID-19) chez des patients hospitalisés COVID-19+ (*JAMA network* ; 24 Juin 2020). Le critère principal de cette étude était la troponine, le délai pour que la CRP atteigne une valeur de trois fois la normale et le délai pour observer une détérioration clinique de plus de deux points d'un score de 7 points variant de 1 (sorti à domicile) à 7 (décès). Cent cinq patients ont été inclus, 50 dans le groupe colchicine et 55 dans le groupe contrôle. Les résultats ne montrèrent aucune différence pour les niveaux de CRP ou de troponine, par contre le délai de détérioration clinique était significativement augmenté dans le groupe colchicine. Cette détérioration survenait chez un patient (1,8%) dans le groupe colchicine vs. 7 patients (14,0%) dans le groupe contrôle (schéma). Il y eut 4 décès (7,2%) dans le groupe contrôle et un (2%) dans le groupe colchicine. Il y eu plus d'effets indésirables (diarrhées) dans le groupe colchicine. Résultats pas très convaincants, le critère principal d'évaluation est peu pertinent mais l'approche semble prometteuse.

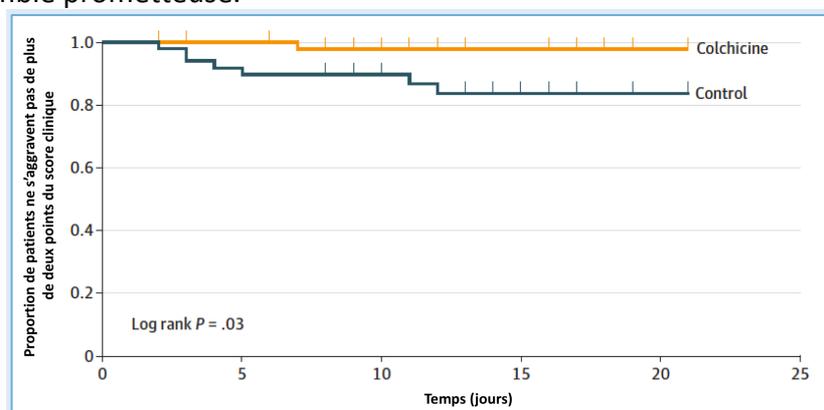


Schéma : évolution du nombre de patients ne présentant pas d'aggravation clinique définie par une augmentation d'un score clinique de plus de deux points. On constate qu'il y a un seul patient qui s'aggrave dans le groupe colchicine (**orange**) contre 7 dans le groupe contrôle (**bleu**).

Hydroxychloroquine : saison 08, épisode 45.

Alors que les deux grands essais cliniques européens (RECOVERY et DISCOVERY) ont décidé de ne plus inclure de patients dans les bras comportant l'hydroxychloroquine par manque d'efficacité (résultats non encore publiés), l'équipe du Pr Didier Raoult vient de publier une nouvelle étude observationnelle rétrospective (*Travel Med Infect Dis* ; 17 Juin 2020). Dans cette étude, ils comparent un groupe de patients bénéficiant d'un traitement par l'hydroxychloroquine associé à l'azithromycine pendant plus de trois jours (N=3.119) à un autre groupe hétérogène (N=618) ayant reçu ce traitement depuis moins de trois jours ou n'ayant pas été inclus dans l'autre groupe (refus, contre-indication etc...). Un ajustement a été pratiqué par régression logistique et score de propension. Les auteurs ont observé une mortalité moins importante (HR = 0,18 ; IC_{95%}[0,11-0,27]), une diminution du risque d'hospitalisation longue (HR=0,28 ; IC_{95%}[0,27-0,54]) et un portage viral moins long (HR=1,29 ; IC_{95%}[1,17-1,42]) dans le groupe traité. La mortalité globale du groupe traité était de 0,5% identique à la mortalité spontanée du COVID-19 de la population générale affectée par cette maladie. Encore une étude à très faible niveau de preuve, groupe « contrôle » non comparable, absence de randomisation. Enfin, travail issu d'une équipe très « partie prenante » et publié dans un journal où un éditeur figure parmi les auteurs. Vivement les résultats d'études « neutres » avec une bonne méthodologie !

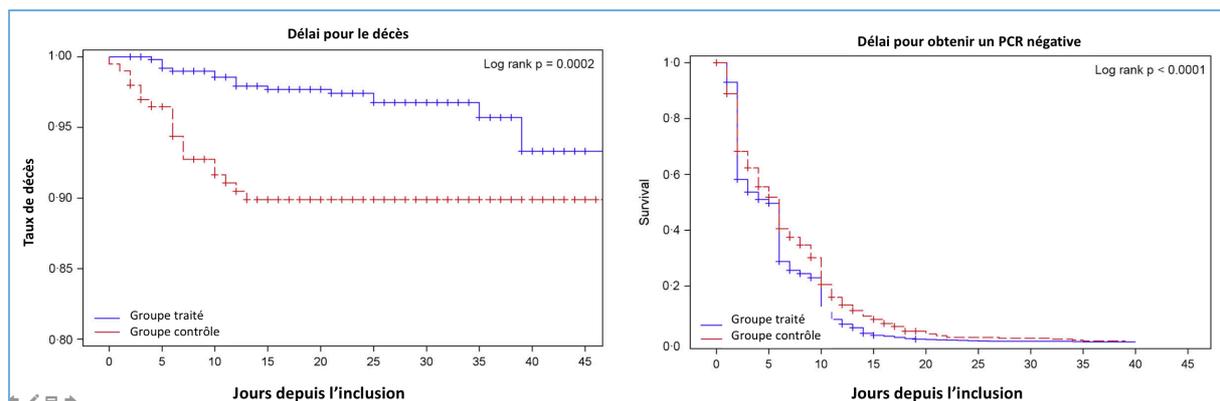


Schéma : évolution de la survie et du taux de PCR négative en fonction d'un groupe traité par l'hydroxychloroquine+azithromycine (**rouge**) et un groupe contrôle (**bleu**).

Dexaméthasone

L'étude dont tout le monde parle ! Publiée en *preprint*, ces résultats préliminaires concernent le bras dexaméthasone de l'étude RECOVERY, étude anglaise (176 hôpitaux en Angleterre) randomisée, prospective, adaptative (c'est à dire qu'on peut ajouter de nouveaux bras, ou enlever ou figer des résultats partiels) et enfin ouverte (*medRxiv* ; 22 Juin 2020, *non encore reviewée*). Ici encore, l'axe testé comporte un médicament anti-inflammatoire qui va s'opposer à l'orage cytokinique dû à l'emballement de la réaction inflammatoire observée dans les formes graves du COVID-19. Le bras expérimental comportait l'administration de dexaméthasone (corticoïde) 6 mg/j pendant 10 jours. Le critère de jugement principal était la mortalité à 28 jours (enfin un vrai critère fort !). Les

patients hospitalisés pour COVID-19 étaient inclus. Les résultats publiés concernaient 2.104 patients COVID-19+ et 4.321 contrôles. La mortalité globale était significativement plus faible dans le groupe expérimental (21,6% vs. 24,6%). Le bénéfice était plus prononcé chez les patients nécessitant une oxygénothérapie (21,5% vs. 25,0%) et ceux qui étaient sous ventilation mécanique (29,0% vs. 40,7%) (Schéma). Un décès pourrait ainsi être évité pour 8 patients requérant une ventilation mécanique ou 25 patients nécessitant une simple oxygénothérapie. Etude à haut niveau de preuve, même si l'utilisation empirique de corticoïdes est courante chez les patients graves en réanimation, mais cette fois-ci la démonstration est faite ! Ce n'est pas non plus le médicament miracle puisque la mortalité globale n'a baissé que de 3%. Donc un choix thérapeutique à réserver aux patients les plus graves.

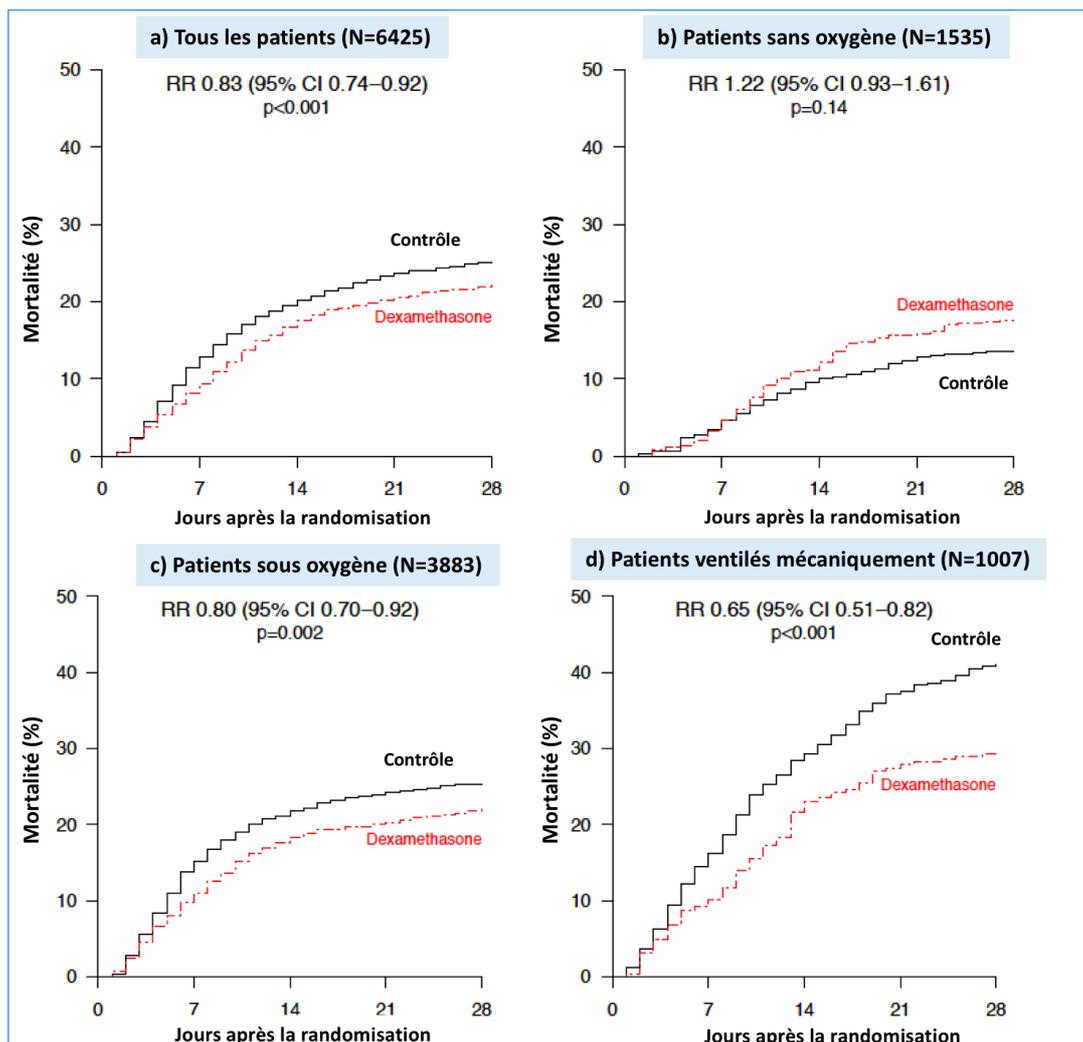


Schéma : évolution de la mortalité entre le groupe traité par dexaméthasone et un groupe contrôle en fonction du statut respiratoire au moment de la randomisation : (a) tous les patients ; (b) patients sans oxygène ; (c) patients recevant une simple oxygénothérapie et enfin (d) patients sous ventilation mécanique.

SIGNES CLINIQUES

Profil des patients asymptomatiques

Les patients asymptomatiques nourrissent bien des fantasmes : combien sont-ils, transmettent-ils le virus ? En fait il convient de distinguer les patients pré-symptomatiques qui développeront des signes après une phase asymptomatique et les patients qui sont infectés par le SARS-CoV-2, et qui ne présenteront aucun signe. Des auteurs chinois se sont intéressés à cette dernière catégorie en suivant une cohorte de 37 patients de la région de Wanzhou) qu'ils ont comparé à une cohorte de 37 patients symptomatiques (*Nature Medicine* ; 18 Juin 2020). Les patients asymptomatiques représentaient 21% des patients hospitalisés pour COVID-19. Les patients avaient une charge virale détectable pendant une médiane de 19 [15-26] jours, significativement plus longue par rapport aux patients symptomatiques (médiane 14 [9-22] jours). La réponse immunitaire (taux d'IgG) était plus faible chez les patients asymptomatiques comparés aux patients symptomatiques. Les patients asymptomatiques devenaient séronégatifs avec une fréquence plus élevée (40% vs. 13%) et plus rapidement que les patients avec symptômes (schéma) dans les 8 semaines de suivi. La réponse inflammatoire (mesurée par le dosage de cytokine) était moins intense dans le groupe des asymptomatiques. [Merci au Dr. Sébastien Beroud]

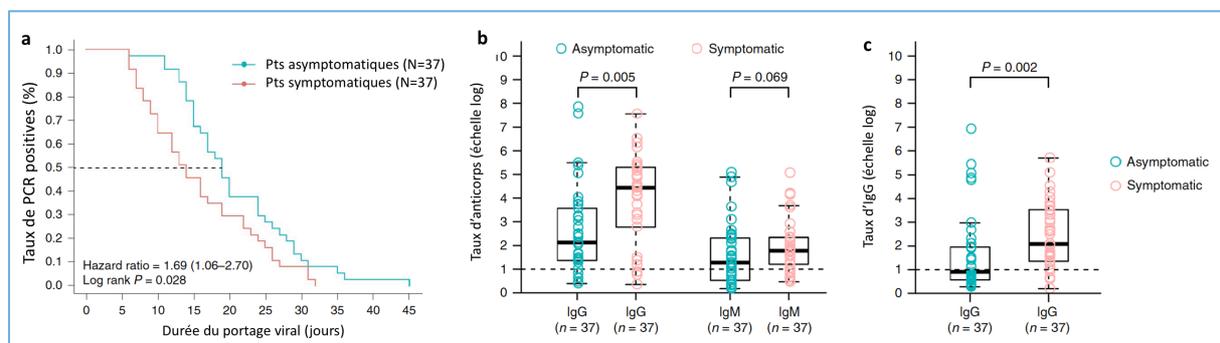


Schéma : (a) vitesse de décroissance de la charge virale. On remarque que les patients asymptomatiques ont un portage plus long ; (b) Taux d'anticorps IgM et IgG à la phase aiguë de la maladie, les patients symptomatiques ont un taux d'IgG plus élevé ; (c) Taux d'anticorps IgG à la phase de convalescence, les patients symptomatiques ont un taux d'IgG plus élevé.

PREVENTION

Evaluation de l'efficacité des masques et de la distanciation physique

Le *Lancet* publie dans son dernier numéro une méta-analyse doublée d'une revue systématique des recherches ayant porté sur l'efficacité des masques et la distanciation physique pour le risque de contamination (*Lancet* ; 27 Juin 2020). Les auteurs ont sélectionné 172 recherches observationnelles (revues systématiques) dont 44 essais

