

# Newsletter COVID-19

## Numéro 9

**Le mardi 7 Juillet 2020**

Dans cette newsletter, beaucoup de données physiologiques : un nouveau variant du virus qui est en train de nous envahir, une immunité cellulaire qui semble efficace même chez les séronégatifs, la vérité sur l'orage cytokinique et enfin la caractérisation du Syndrome Inflammatoire Multi-systémique chez les enfants post-COVID-19. Le (n+1)<sup>ème</sup> épisode sur l'hydroxychloroquine n'est toujours pas convaincant. La vraie mortalité des patients admis en réanimation est révélée dans ce numéro ! Pour les curieux qui aimeraient décortiquer les articles originaux cités dans cette lettre, il suffit de m'envoyer un mail. Idem pour ceux qui veulent s'inscrire sur la liste de diffusion. Bonne lecture !

Frédéric Adnet

[frederic.adnet@aphp.fr](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

### **MOTS CLES DE CETTE LETTRE**

**COVID-19, immunité cellulaire, mutation, orage cytokinique, hydroxychloroquine, Syndrome Inflammatoire Multi-systémique, Kawasaki.**

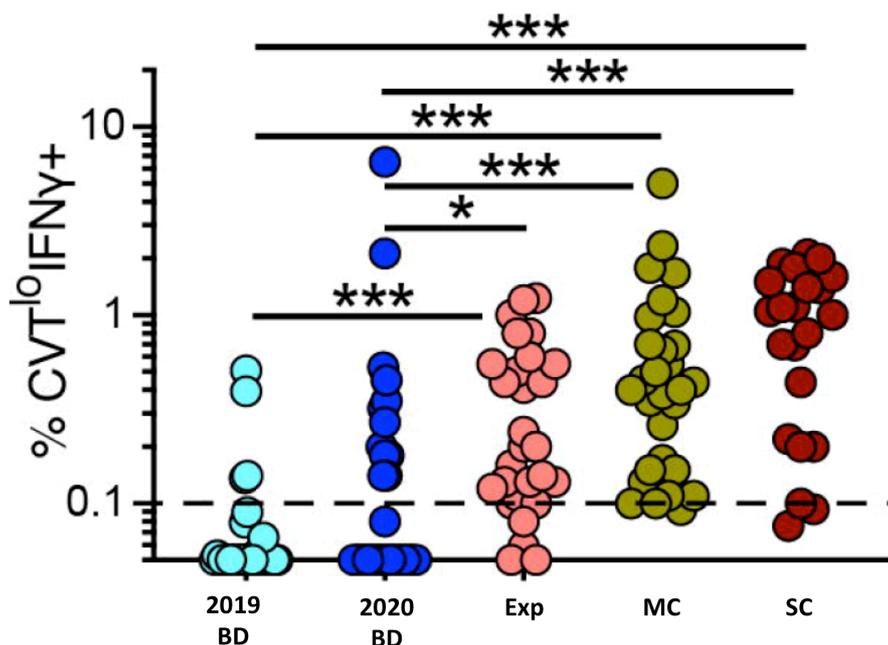
### **IMMUNITE**

#### ***L'immunité cellulaire : la grande oubliée ?***

Nous savons presque tout sur l'immunité humorale, c'est-à-dire la production d'immunoglobulines (IgG et IgM) qui neutralise le virus quand elle est efficace. L'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T possède, outre une action directe contre la cellule infectée par le virus (fonction cytotoxique) mais aussi la fonction de garder en mémoire ce virus pour contrer de nouvelles infections. C'est la base de l'efficacité des vaccins. Alors que la réponse humorale est variable et est considérée comme inconstante surtout dans les formes asymptomatiques ou mineures du COVID-19, qu'en est-il pour l'immunité cellulaire ? Une équipe de chercheurs vient de rendre publique leurs travaux (en cours de reviewing dans le prestigieux journal *Nature* (*bioRxiv*, 29 Juin 2020)). Sans surprise, l'immunité

cellulaire est mise à contribution dans une large cohorte (N=203) de patients (asymptomatiques, convalescents, membres de familles exposés ou non, symptomatiques en phase aiguë, donneurs de sang en 2019 et 2020). Les auteurs ont mis en évidence des lymphocytes T présentant des phénotypes (CD38, PD-1, CD8) spécifiques du SARS-CoV-2 dans tous les groupes. En phase aiguë, ces lymphocytes ont plutôt un profil cytotoxique (combattent l'infection) pour se transformer en phase de convalescence en lymphocytes mémoires (schéma). La surprise vient du fait que pour les patients devenant séronégatifs, les marqueurs d'une immunité cellulaire sont présents et efficaces, même chez les patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques ! Deux messages importants : (1) l'immunité cellulaire existe même chez les patients séronégatifs, élargissant un peu plus l'assiette de patients protégés et (2) un éventuel vaccin semble une stratégie qui devrait marcher. [Merci au Dr Axel Ellrodt]

### Taux de prolifération de lymphocytes T dirigés contre la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 chez des patients convalescents



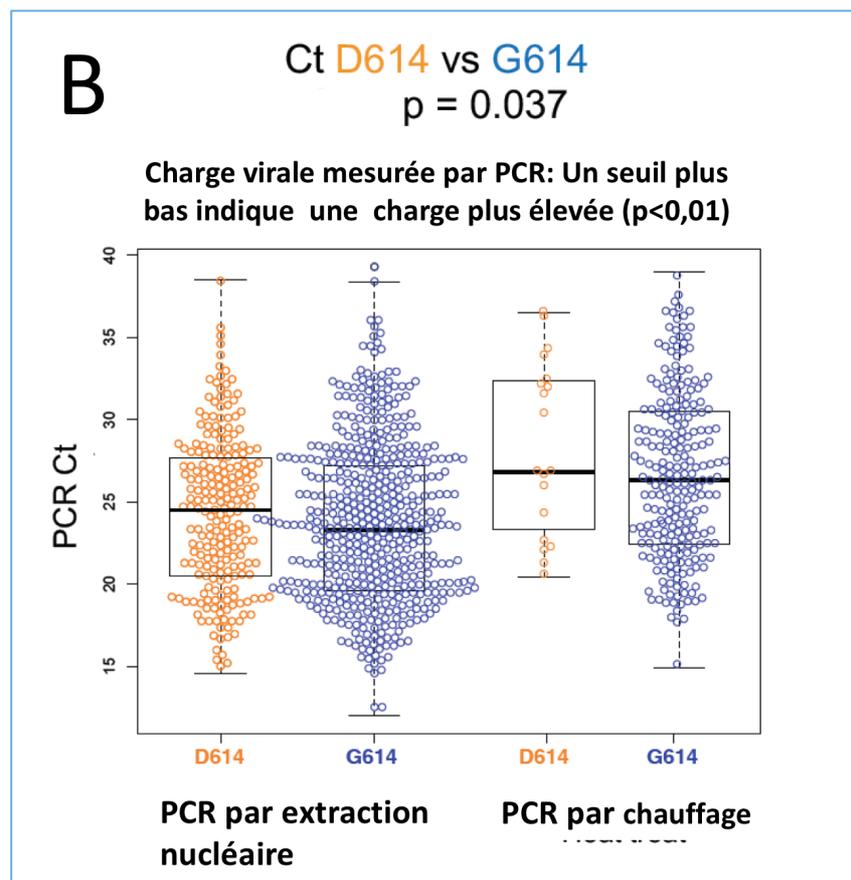
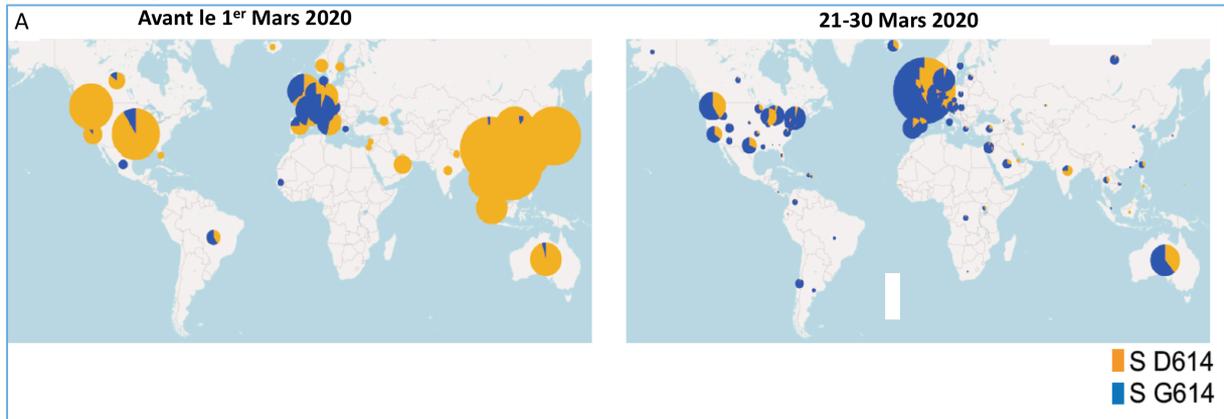
**Schéma** : taux de lymphocytes fonctionnels orientés contre le SARS-CoV-2 dans différents groupes de patients : 2019BD (**vert**) donneurs de sang sains en 2019 ; 2020BD (**bleu**) donneurs de sang asymptomatiques en 2020 ; Exp (**rose**) patients contacts avec membres de la famille COVID-19+ ; MC (**kaki**) convalescents après forme pauci-symptomatique ; SC (**vin**) convalescents après une forme sévère de COVID-19. \* p<0,05 ; \*\* p< 0,01 ; \*\*\* p<0,001.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### **Le SARS-CoV-2 nouveau est arrivé !**

Le virus SARS-CoV-2 mute ! Un nouveau variant est en train de se disséminer dans le monde entier pour devenir la forme dominante. Il s'agit de la forme G419 qui remplace le virus qui a disséminé en Europe et en Chine : le D614 (*Cell* ; 26 Juin 2020). La mutation vient d'une région d'acide nucléique codant la protéine S (Spike) qui est responsable de l'accrochage du virus sur les récepteurs ACE2 présents dans les membranes des cellules respiratoires (arbre trachéo-bronchique et pulmonaire). La forme D614 optimiserait la

reconnaissance du virus sur son récepteur cellulaire. Ainsi, les caractéristiques de son infectiosité sont modifiées. Les chercheurs ont trouvé que ce nouveau variant, non seulement envahit le monde entier, mais est à l'origine de charges virales plus élevées. Dans une série de 999 patients infectés il n'y avait pas de différence entre le pourcentage de formes graves pour le G419 et le nouveau D614. Il semble ainsi que ce virus ne soit pas plus virulent (agressif) mais beaucoup plus contagieux, ce qui expliquerait le rebond de la pandémie que nous vivons actuellement (schéma).



**Schémas :** **A** évolution de la pandémie avant Mars 2020 et du 21 au 30 Mars 2020 : le variant G614 devient dominant. **B** PCR comparées entre le D614 et le G614 : la charge virale associée au G614 est beaucoup plus élevée.

## **Orage cytokinique et COVID-19 : mythe ou réalité ?**

Actuellement une majorité de cliniciens est d'accord pour parler d'une maladie en deux étapes, une première étape très virale, avec des manifestations dues à l'invasion du virus (voies aériennes supérieures) puis progressivement une atteinte pulmonaire avec une diminution de la charge virale et, pour les formes graves, un emballement de la réaction inflammatoire qui serait responsable de la gravité de la maladie (vers les 6èmes-9èmes jours). Dans cette phase, la charge virale diminue et peut même devenir indétectable tandis que la maladie évolue vers un SDRA qui en fait toute la gravité. Cette phase a été rapidement surnommée « l'orage cytokinique » devant la montée des concentrations des marqueurs de l'inflammation : cytokines, TNFalpha, interférons, chimiokines. Cette appellation vient d'être remise en cause dans un article publié dans le *JAMA Internal Medicine* (*JAMA Internal Medicine* ; 30 Juin 2020). Les auteurs ont comparé les profils de la réponse immunitaire de cohortes de patients avec SDRA « classique » et ceux issus d'un COVID-19 grave. Ils ont remarqué que les taux de l'IL6 (cytokine clé dans la réponse inflammatoire) étaient nettement inférieurs chez les patients COVID-19. Ces concentrations étaient ainsi de 10 à 200 fois plus élevées pour le SDRA « classique » par rapport à celles des patients COVID-19. Si on ajoute les résultats non convaincants des essais thérapeutiques utilisant les anti-IL-6, les auteurs remettent finalement en question cette théorie « d'orage cytokinique » qui viendrait détruire le poumon puis le patient. L'hypothèse des auteurs réside dans la sévérité de l'atteinte pulmonaire issue directement de l'agression virale (atteintes microvasculaires, destruction du parenchyme) plutôt qu'une agression inflammatoire. Les séries autoptiques vont plutôt dans ce sens. Les auteurs concluent enfin que ce terme a peut-être été trop vite employé et diffusé...

## **TRAITEMENT**

### ***Hydroxychloroquine encore et toujours !***

On continue la saga hydroxychloroquine ! Un travail observationnel, comparatif rétrospectif et multicentrique américains (6 hôpitaux) a comparé quatre groupes de patients : hydroxychloroquine (N=1.202), hydroxychloroquine et azithromycine (N=783), azithromycine seule (N=137), pas de traitement (N=409) chez des patients COVID-19+ hospitalisés (*Int J Infect Dis* ; 3 Juillet 2020). Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière toute cause (observée à 18%). Comme les groupes n'étaient pas comparables, les auteurs ont utilisé un score de propension pour tenter d'apparier les groupes. Les auteurs trouvèrent ainsi que la mortalité était significativement diminuée dans les groupes hydroxychloroquine seule (13,5%), hydroxychloroquine associée à l'azithromycine (20,1%) et azithromycine seule (22,4%) comparée au groupe sans traitement (26,4%) (schéma). Etude rétrospective, observationnelle, avec des groupes non comparables et donc associée à un

faible niveau de preuve. Curieusement, c'est le groupe hydroxychloroquine seule qui est associé à la plus faible mortalité. J'avoue ne pas comprendre pourquoi les essais prospectifs et randomisés RECOVERY et DISCOVERY ne publient pas leurs résultats concernant le bras hydroxychloroquine puisqu'ils ont annoncé la fin des inclusions dans ces bras : on y verra plus clair !

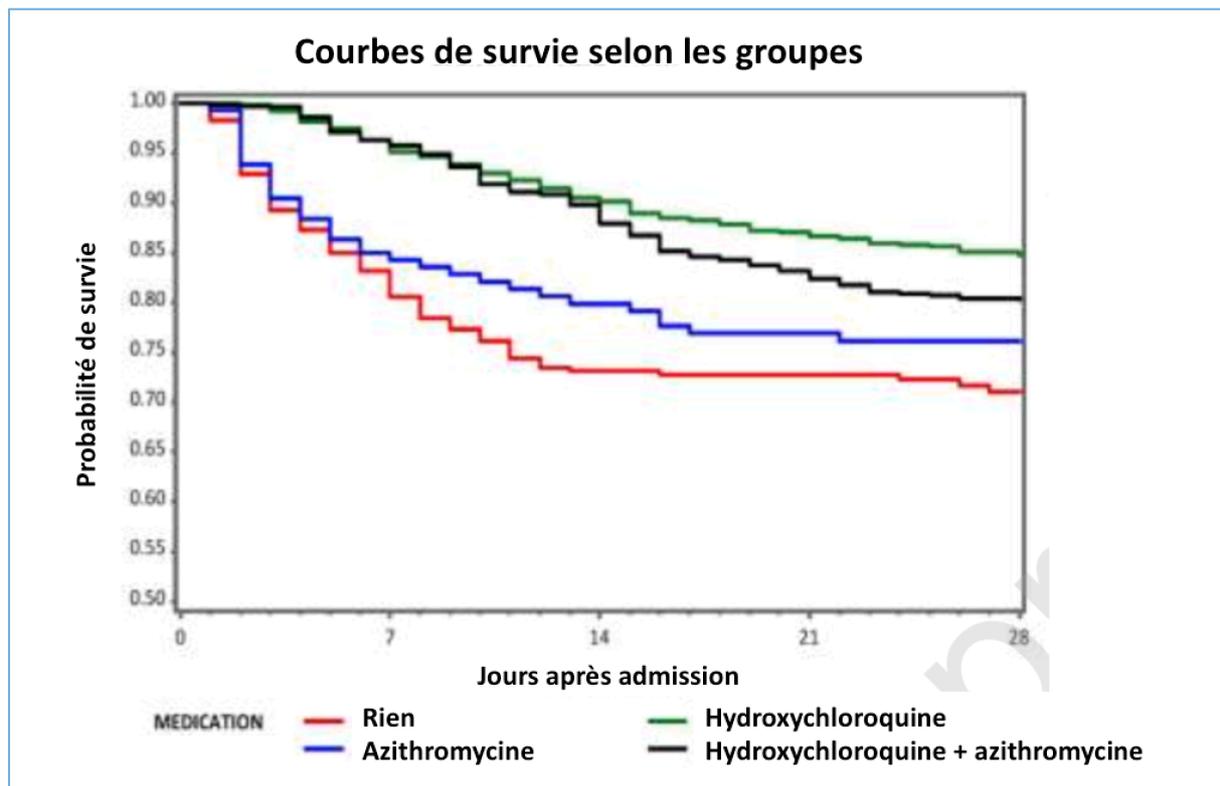


Schéma : évolution de la survie dans les différents groupes.

## FORMES CLINIQUES

### ***Syndrome Inflammatoire Multi-systémique chez les enfants***

Plusieurs maladies inflammatoires ont été décrites chez les enfants au décours immédiat d'une COVID-19. Certaines ressemblaient à la maladie de KAWASAKI, d'autres à des myocardites ou des formes limites. Des auteurs ont décrit une cohorte de 191 enfants de New York présentant des symptômes d'atteintes inflammatoires post-COVID-19 entre le 1<sup>er</sup> Mars et 10 Mai 2020 et entrant dans le cadre d'une nouvelle maladie appelée Syndrome Inflammatoire Multi-systémique (*NEJM ; 29 Juin 2020*). L'âge le plus représenté était les 6-12 ans (42%). Les signes cliniques les plus fréquents étaient la fièvre et les frissons (100%), la tachycardie (97%), un syndrome abdominal (80%), un rash cutané était présent dans 60% des cas et une conjonctivite dans 56%. Les marqueurs biologiques principaux étaient une troponine et un taux de CRP élevés (100%). Une myocardite était présente dans 56% des cas.

Une ventilation mécanique a été nécessaire pour 10 enfants et le traitement spécifique était à base d'immunoglobuline injectée par voie IV (70%). Il y eu deux décès (1%) et un support par vasopresseur était nécessaire pour 62% des enfants. Il semble donc qu'une atteinte inflammatoire retardée n'entrant pas dans le cadre d'une maladie bien identifiée doit être pris avec sérieux.

Catégories de symptômes	0-5 ans (N=31)	6-12 ans (N=42)	13-20 ans (N=26)
Cutanés ou muqueux	87.1	78.6	61.5
Gastro-intestinaux	74.2	83.3	80.8
Kawasaki ou proche de Kawasaki	48.4	42.9	11.5
Myocardites	38.7	50.0	73.1
Neurologiques	12.9	38.1	38.5

**Pourcentage de patients**

0 to 38.4   
 38.5 to 46.2   
 46.3 to 66.1   
 66.2 to 79.0   
 79.1 to 100

**Schéma** : signes cliniques et fréquence par tranche d'âge du Syndrome Inflammatoire Multi-systémique.

## EPIDEMIOLOGIE

### ***Mortalité en réanimation***

Un débat initié par la région du Sud de la France a permis de poser la question de la mortalité en réanimation des patients admis pour COVID-19 grave. Cela tombe bien car une méta-analyse vient d'être publiée dans *Anaesthesia* (*Anaesthesia* ; 23 Juin 2020). A partir des résultats de 24 études observationnelles rassemblant 10.150 patients, les auteurs calculèrent la mortalité moyenne des patients admis en réanimation dans le monde entier. Ils trouvèrent une mortalité moyenne de 41,6% IC<sub>95%</sub>[34,0-49,7%]. Cette mortalité a significativement régressé pendant l'évolution de la pandémie passant de plus de 50% vers 40% actuellement. Il n'y avait pas de différence significative entre l'Europe, l'Asie et l'Amérique du Nord. La mortalité moyenne associée à l'Europe était de 48,4% IC<sub>95%</sub>[37,0-60,1%] avec 8.826 patients. [Merci au Dr Axel Ellrodt]