

# Newsletter COVID-19

## Numéro 24

Le mardi 20 Octobre 2020

Dans cette newsletter, vous découvrirez, en avant première, les résultats sur les traitements expérimentaux décevants de la COVID-19 dans la grande étude SOLIDARITY sponsorisée par l'OMS. Vous verrez que la cyclosporine A pourrait avoir un avenir... Un point sur la transmission materno-fœtale et les réinfections complètent cette lettre. Pour finir, nous verrons que les maladies psychiatriques sont des facteurs aggravants et que la mortalité en Europe est une des plus sévères. 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

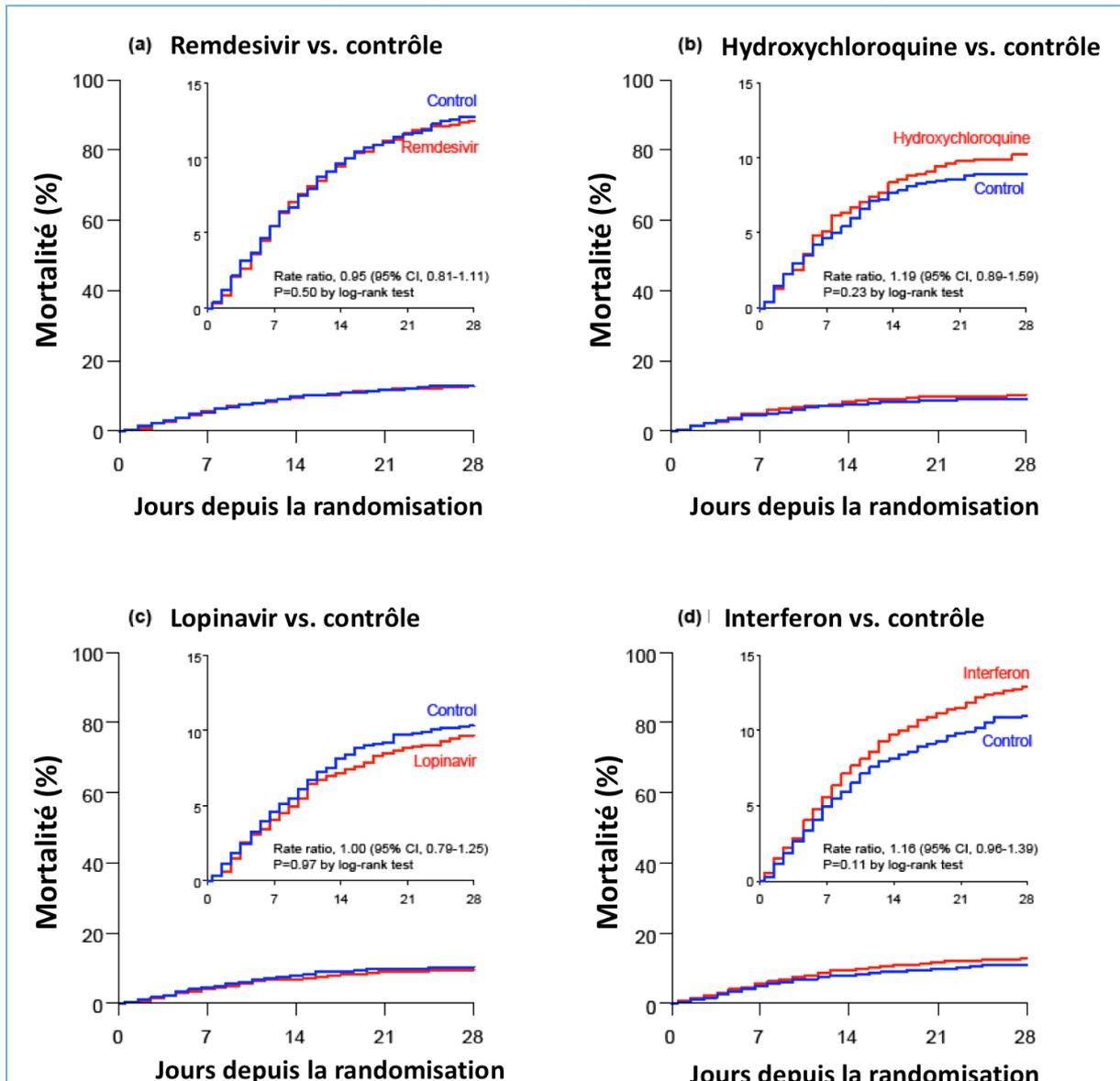
COVID-19, SOLIDARITY, remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir, interféron-1alpha, cyclosporine A, réinfections, maladies psychiatriques, mortalité.

### TRAITEMENT

#### ***Il y a encore du boulot !***

Enfin ! Les premiers résultats de SOLIDARITY, essai international piloté par l'Organisation Mondiale de la Santé ont été rendus public (*MedRxiv, pas encore reviewé, 15 octobre 2020*). Cette étude a inclus 11.266 patients COVID-19+ hospitalisés dans 404 hôpitaux de trente pays (dont la France). Bon, ben rien ne marche ! Les médicaments testés dans cette énorme essai clinique, randomisé en ouvert (pas de placebo) et international étaient le remdesivir (N=2.750), l'hydroxychloroquine (N=954), le lopinavir [médicament anti-HIV] (N=1.411), l'interferon-β1a (N=1.412), la combinaison interféron-lopinavir (N=651)

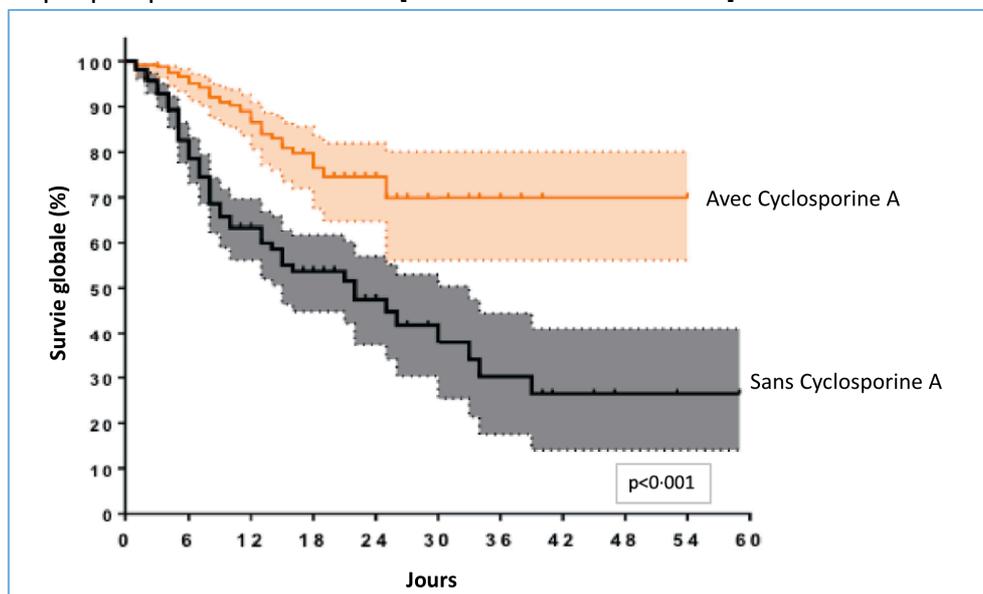
et un groupe contrôle avec un traitement standard sans ces médicaments (N=4.088). Le critère d'évaluation était la mortalité hospitalière. La survie à J28 était aussi analysée pour tous les groupes (Schéma). La mortalité globale à J28 était de 12% (39% si le patient était sous ventilation mécanique). Comme vous le verrez sur les graphiques, aucun traitement n'a eu d'effet significatif sur la survie. De même le recours à la ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation ne différaient pas par rapport au groupe contrôle pour toutes ces approches thérapeutiques. Cette étude est à haut niveau de preuve et dont le résultat principal est de remettre en cause l'efficacité du remdesivir (pour les autres traitements, on avait plus que des doutes) dont l'efficacité était déjà démontrée comme faible. La dexaméthasone semble de plus en plus isolée... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** évolution de la mortalité pour 4 médicaments testés : remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir et interféron (en rouge). Il n'y a pas de différence de mortalité par rapport au traitement standard sans ces médicaments (en bleu).

## La cyclosporine A : un espoir ?

Une étude rétrospective observationnelle incluant 607 patients dans un Centre Hospitalier Universitaire en Espagne (Madrid) a permis d'associer divers facteurs à la mortalité hospitalière de patients hospitalisés COVID-19+ (*EClinicalMedicine* ; 9 Octobre 2020). Il y eut 141 patients décédés (23%). Cette étude retrouve, dans une analyse multivariée les facteurs de risques indépendants déjà connus (âge, diabète, hypoxie, Ddimères élevés). Parmi les thérapeutiques, l'administration de tocilizumab (anticorps monoclonal anti-IL6) était associée à une surmortalité (OR=2,4 ; IC<sub>95%</sub>[1,13-5,11]) et l'emploi de la cyclosporine A à une réduction significative de cette mortalité (OR=0,24 ; IC<sub>95%</sub>[0,12-0,46])(Schéma). La cyclosporine A possède in vitro une activité antivirale et anti-inflammatoire dirigée contre la production d'interleukine et de TNF- $\alpha$ . Elle lutte donc contre l'orage cytokinique. Etude à faible niveau de preuve mais qui pourrait susciter un essai thérapeutique prospectif randomisé... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



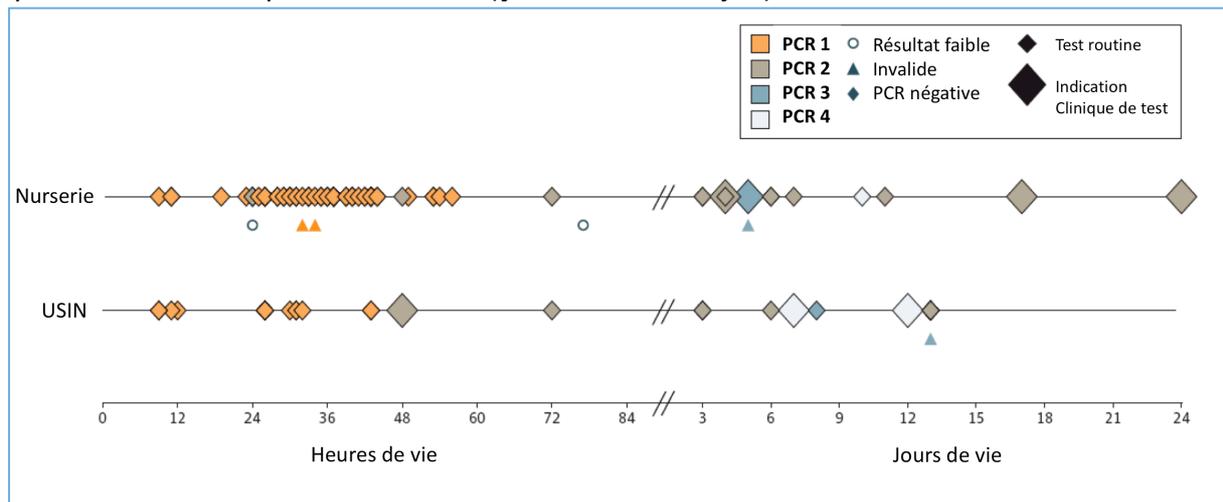
**Schéma :** courbes de survie entre les patients ayant reçu de la cyclosporine A (orange) et ceux sans ce traitement (noir). La survie est significativement améliorée chez les patients avec ce traitement.

## CONTAGIOSITE

### Transmission materno-fœtale : oui ou non ?

Nous savons que les femmes enceintes COVID-19+ symptomatiques sont un peu plus à risque de forme grave, nous savons aussi que l'allaitement n'est pas contre-indiqué et ne constitue pas une voie de transmission majeure. Qu'en est-il de la transmission materno-fœtale ? Dans un suivi de cohorte de 101 bébés nés de 100 mères COVID-19+, un dépistage

systematique et répeté du COVID-19 a été entrepris (*JAMA Pediatr*; 12 Octobre 2020). Quarante-deux nouveau-nés ont été admis en nurseries et 19 en unités de soins intensifs néonatales. Les mesures barrières étaient respectées et l'allaitement permis. Les mamans étaient classées en pauci-symptomatique ou sévérité moyenne (N=90), et formes graves (N=10). Il y eut 141 PCR réalisées chez les nouveau-nés (Schéma). Aucune n'est revenue franchement positive (2 résultats faiblement positifs et un positif puis contrôlé négatif). Aucun bébé n'a présenté de signes compatibles avec une COVID-19. Les naissances de mamans COVID-19+ graves ou étaient plus précoces (une semaine en moyenne). En conclusion, la transmission materno-fœtale ne semble pas une transmission majeure ainsi que la transmission par l'allaitement (ça on le savait déjà !).



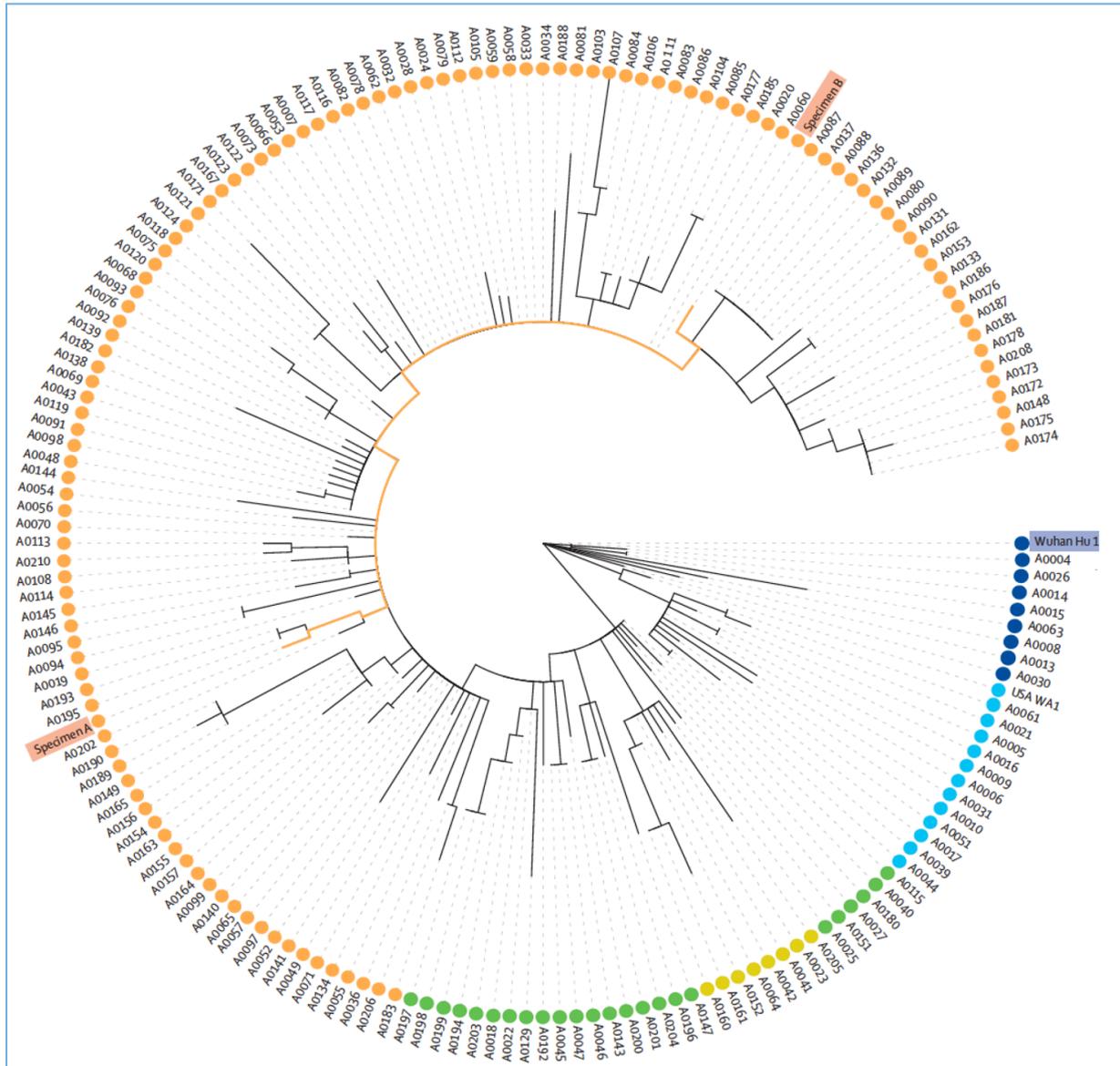
**Schéma** : résultats de 141 PCR naso-pharyngées réalisées chez 101 nouveau-nés de mères COVID-19+. Deux PCR sont revenues faiblement positives. USIN = unité de soins intensifs néonatale.

## IMMUNITÉ

### **Réinfection : baisse de l'immunité ou mutation du virus ?**

La réinfection par le SARS-CoV-2 est l'évènement qui nous hante tous à plusieurs titres : l'immunité conférée par la primo-infection ne serait donc pas efficace, ou alors le virus change génétiquement et les nouveaux variants deviennent insensibles à l'immunité induite par la première infection... En tous les cas, cela donne des sueurs froides pour la création d'un vaccin efficace. Premier constat, il y a une vingtaine de cas signalés et quatre patients réellement décrits (Hong-Kong, Pays bas, Belgique, Etats-Unis) pour plus de 40 millions de contaminés dans le monde, ce qui en fait un évènement excessivement rare. Dans un article, les auteurs décrivent un américain résidant dans le Nevada, de 25 ans, infecté une première fois le 18 Avril 2020 et qui se réinfecte (PCR positive) le 5 Juin 2020. La primo-infection était pauci-symptomatique (syndrome grippal *a minima*), il était considéré comme cliniquement guéri le 27 Avril (PCR négative le 9 Mai). Il a développé une deuxième infection le 28 Mai avec une forme de la COVID-19 beaucoup plus sévère, comportant

pneumopathie et oxygène-dépendance (*Lancet Infect Dis* ; 12 Octobre 2020). L'évolution a été finalement favorable. L'analyse génétique des deux échantillons de virus a pu être faite et elle a montré que ces deux virus possédaient des caractéristiques génétiques différentes (Schéma). Ce constat rejoint la description de la réinfection dans la newsletter numéro 17, où un patient de Hong-Kong avait été infecté successivement par deux variants du SARS-CoV-2. On s'oriente donc vers des réinfections par des variants du SARS-CoV-2 plutôt qu'une baisse de l'immunité avec une réinfection par le même virus. Bref, ce n'est pas du tout rassurant !

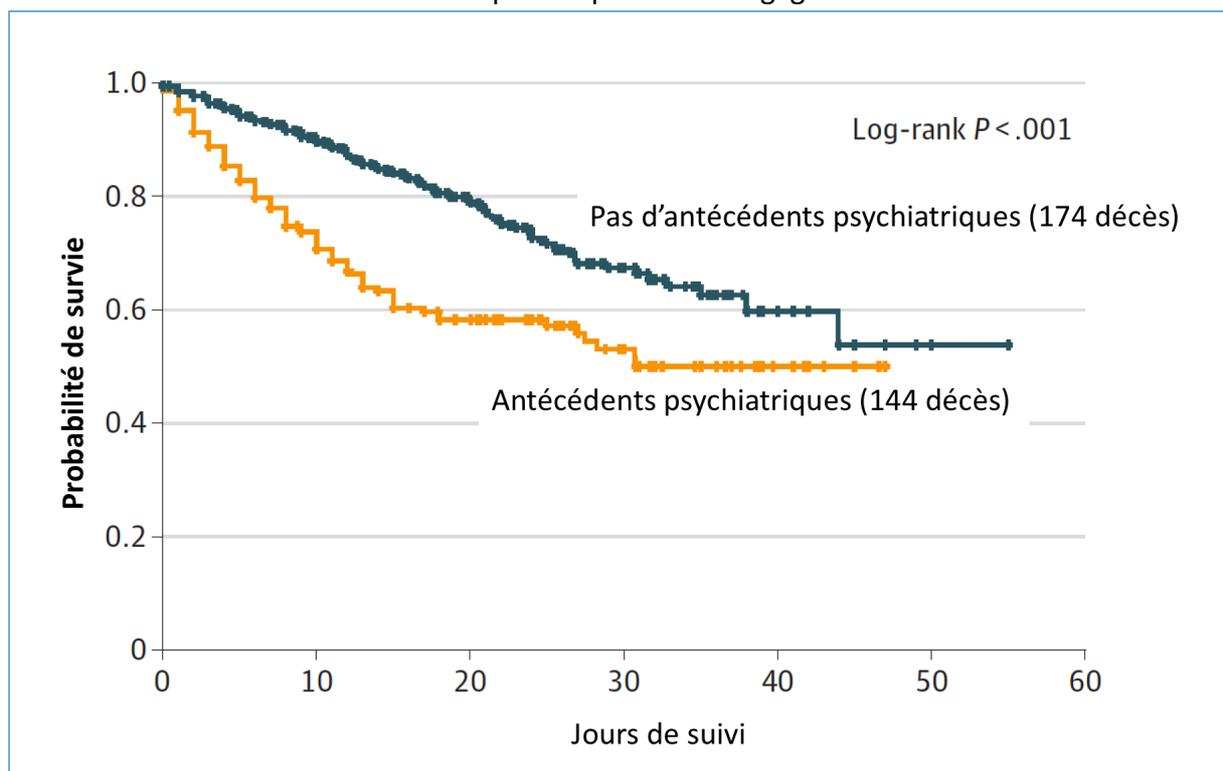


**Schéma** : disque des variants génétiques du SARS-CoV-2 à partir du virus source (**Wuhan Hu1, étiquette bleu**). **Spécimen A, étiquette orange** est responsable de la première infection **spécimen B, étiquette orange** de la réinfection.

## SIGNES CLINIQUES

### **Patients psychiatriques et COVID-19 : mauvais pronostic !**

Nous savons qu'il existe beaucoup de facteurs qui augmentent le risque de mortalité de la COVID-19. Citons : l'âge, l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires. Qu'en est-il des maladies psychiatriques ? Une équipe de chercheurs s'est intéressée à cette problématique en comparant de manière rétrospective une cohorte de 473 patients COVID-19+ ayant des antécédents psychiatriques avec 1.212 patients sans antécédents psychiatriques (*JAMA Network Open* ; 30 Septembre 2020). La mortalité à 4 semaines dans le groupe des patients psychiatriques était significativement plus élevée : 45% vs. 31% (Schéma). Bien que les deux groupes n'étaient pas comparables en ce qui concerne les comorbidités, un calcul après ajustement montre que cette surmortalité reste significative dans le groupe de patients ayant des antécédents psychiatriques (HR=1,5 ; IC<sub>95%</sub>[1,1-1,9]). C'est donc un nouveau facteur de risques trop souvent négligé dans la littérature.



**Schéma** : courbes de survie entre les patients ayant des antécédents psychiatriques (**orange**) et ceux sans antécédents psychiatriques (**bleu**). La survie est significativement moins bonne chez les patients ayant des antécédents psychiatriques.

## MORTALITE

### Comparaison des mortalités dans le monde

Nous savons qu'il est difficile de parler de mortalité pour cette maladie à cause de la définition du dénominateur (nombre de malades diagnostiqués, incidence de la maladie, etc.). Si l'on considère cette épidémie comme diffuse et uniformément répartie, alors le nombre d'habitants par pays peut-être un bon moyen de comparer l'impact de cette pandémie en terme de mortalité. C'est ce qu'a fait une équipe américaine en classant les pays développés de plus de 5 millions d'habitants par impact (< 5 morts /100.000 habitants, 5-25 morts et > 25 morts). De manière intéressante, on s'aperçoit que l'Europe (sauf l'Allemagne) fait partie des pays les plus impactés (*JAMA ; 12 Octobre 2020*). Lorsque l'on compare ces pays aux USA, seules l'Angleterre, la Belgique et l'Espagne sont pires que les Etats-Unis (Schéma).

Pays	COVID-19 morts par 100.000			Excès de morts US comparé aux pays, N (%)		
	Début de la pandémie	10 Mai 2020	7 Juin 2020	Début de la pandémie	10 Mai 2020	7 Juin 2020
<b>Basse mortalité (&lt;5/100.000)</b>						
Corée du sud	0.7	0.2	0.2	196 161 (99)	120 625 (61)	88 771 (45)
Japon	1.2	0.7	0.5	194 711 (98)	119 090 (60)	87 939 (44)
Australie	3.3	2.9	2.9	187 661 (94)	111 747 (56)	79 849 (40)
<b>Mortalité moyenne (5-25/100.000)</b>						
Norvège	5.0	1.0	0.5	182 099 (92)	118 074 (59)	87 655 (44)
Finlande	6.1	1.4	0.3	178 373 (90)	116 698 (59)	88 432 (45)
Autriche	8.6	1.7	1.0	170 247 (86)	115 874 (58)	86 066 (43)
Danemark	10.9	2.1	0.8	162 600 (82)	114 438 (58)	86 669 (44)
Allemagne	11.3	2.4	0.9	161 393 (81)	113 422 (57)	86 521 (44)
Israël	14.0	11.2	10.6	152 393 (77)	84 676 (43)	54 529 (27)
Suisse	20.6	2.8	1.2	130 654 (66)	112 205 (57)	85 402 (43)
Canada	24.6	12.4	4.0	117 622 (59)	80 631 (41)	76 235 (38)
<b>Mortalité élevée (&gt; 25/100.000) <sup>0)</sup></b>						
Pays bas	36.2	5.2	1.5	79 318 (40)	104 177 (52)	84 514 (43)
France	46.6	7.5	3.2	45 142 (23)	96 763 (49)	78 947 (40)
Suède	57.4	23.5	10.3	9581 (5)	44 210 (22)	55 607 (28)
Italie	59.1	9.1	3.1	4136 (2)	91 604 (46)	79 120 (40)
Angleterre	62.6	16.3	5.0	-7459 (-4)	67 927 (34)	73 103 (37)
Espagne	65.0	8.6	4.6	-15 204 (-8)	93 247 (47)	74 163 (37)
Belgique	86.8	12.4	4.2	-87 057 (-44)	80 475 (41)	75 572 (38)
Etats-Unis	60.3	36.9	27.2			

**Schéma** : mortalité du COVID-19 ramenée au nombre d'habitants entre différents pays développés et rapportée à la mortalité des Etats-Unis.