

Newsletter COVID-19

Numéro 25

Le mardi 27 Octobre 2020

Dans cette newsletter, nous verrons que le tocilizumab n'est pas le médicament qui tient ses promesses... Dans un autre registre, une expérience un peu inquiétante : le virus reste collé à la peau ! Le calcul de la mortalité du COVID-19 chez les New-Yorkais, un point complet sur l'immunité collective et une modélisation de l'efficacité des mesures de confinement terminent cette lettre.

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, tocilizumab, survie du virus, mortalité, immunité collective, confinement.

TRAITEMENT

Tocilizumab : encore un espoir déçu ?

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'interleukine 6 (IL-6) qui est une cytokine cytotoxique produit en abondance lors du fameux orage cytokinique de la COVID-19 dans sa forme sévère. Cet orage cytokinique est rendu responsable de la gravité de la maladie, d'où l'idée de développer des médicaments permettant de « moduler » cette réponse inflammatoire inappropriée. Parmi les approches thérapeutiques, la synthèse d'un anticorps dirigé contre les interleukines est une voie prometteuse. Le chef de file de ces médicaments est le tocilizumab, qui s'accroche aux récepteurs de l'IL-6 pour l'inhiber. Deux essais cliniques randomisés en ouvert (sans placebo) et un essai clinique contre placebo

viennent d'être publiés. Le moins que l'on puisse dire c'est qu'ils ne permettent pas de se faire une idée claire.

Le premier (*JAMA Internal Medicine* ; 20 Octobre 2020) a inclus des patients hospitalisés avec une pneumopathie COVID-19 oxygène-dépendants. Il y avait 60 patients dans le groupe traité et 66 patients dans le groupe contrôle. Les auteurs n'observèrent pas de différence pour le critère principal qui était le recours à l'intubation ou le décès (28% vs. 27% ; (OR= 1,05 ; IC_{95%}[0,59-1,86])(Schéma). Il n'y a pas eu non plus de différence significative pour la mortalité (3,3% dans le groupe tocilizumab vs. 1,6% dans le groupe contrôle).

Le deuxième, français (*JAMA Internal Medicine* ; 20 Octobre 2020), évaluait 67 patients COVID-19+ avec pneumopathie mais requérant moins de 3 L/min d'oxygène traités par tocilizumab et 64 patients contrôles. Le critère principal était d'une part un score clinique et d'autre part la survie sans ventilation mécanique, ventilation non invasive (VNI) ou le décès à J14. Les résultats n'ont pas montré de différence concernant le score clinique mais une diminution du recours à la ventilation mécanique ou VNI : 24% vs. 36% (HR=0,58; IC_{90%}[0,33-1,00]). La mortalité à J28 ne différait pas dans les deux groupes : 11% vs. 12%.

Le troisième qui était un essai randomisé contre placebo (*NEJM* ; 21 Octobre 2020), a inclus 243 patients COVID-19+ avec pneumopathie et requérant de l'oxygène. Le critère principal était l'intubation ou le décès. Il n'y avait pas de différence pour ce critère dans le groupe tocilizumab (N=161) par rapport au groupe placebo (N=81) : (HR= 0,83 ; IC_{95%}[0,38-1,81]). L'évolution de la maladie était similaire dans les deux groupes. La mortalité ne différait pas significativement entre les deux groupes : 5,6% vs. 3,7%.

Que penser ? Ce sont trois études à haut niveau de preuve. La troisième, publiée dans le *NEJM*, semble être la plus solide car en double-aveugle contre placebo avec un effectif important. L'effet du tocilizumab sur la mortalité semble nul. Seule, l'étude française semble trouver un léger avantage sur un critère composite. Ces résultats ressemblent aux conclusions des études sur le remdesivir : ce n'est pas le médicament miracle !

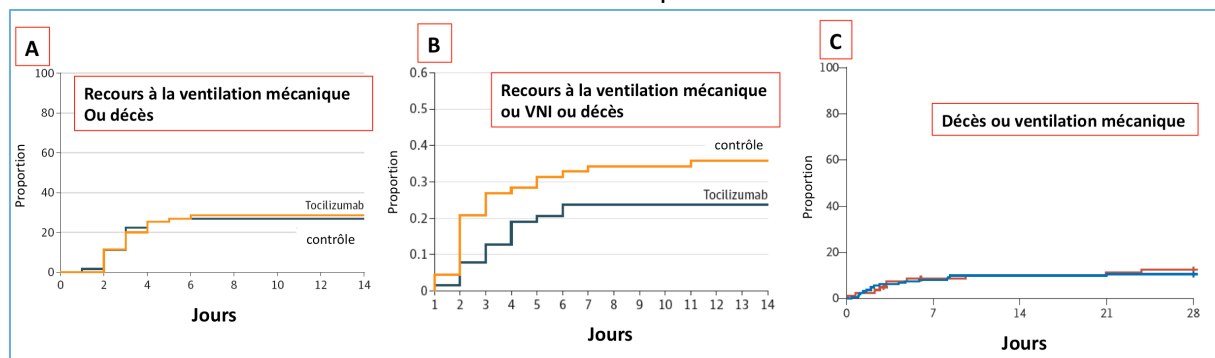


Schéma : principaux résultats des trois études : (A) pas de différence entre le tocilizumab (bleu) et le groupe contrôle (orange) pour le recours à la ventilation mécanique ou le décès, (B) le groupe tocilizumab (bleu) a un avantage sur le groupe contrôle (orange) pour le recours à la ventilation mécanique, la ventilation non invasive (VNI) ou le décès et (C) pas de différence entre les deux groupes pour le recours à la ventilation mécanique ou le décès.

CONTAGIOSITE

Le SARS-CoV-2 dans la peau !

Nous savons que la principale voie de contagion est respiratoire (postillons ou aérosols). La voie manuportée est fortement suspectée, théoriquement possible mais mal identifiée dans la littérature médicale. Des chercheurs ont comparé la durée de vie du SARS-CoV-2 sur la peau comparée au virus de la grippe, le virus influenzae A. Les auteurs ont analysé cette durée de vie sur des peaux humaines de volontaires (*Clinical Infectious Diseases* ; 2 Octobre 2020). Une bonne nouvelle : ces virus sont plus rapidement désactivés sur la peau que sur d'autres surfaces inertes : acier, verre ou plastique. Mauvaise nouvelle : le SARS-CoV-2 reste plus longtemps viable sur la peau que le virus de la grippe : 9 heures (IC_{95%}[8–10]) vs. 2 heures (IC_{95%}[1,6–2,0]) (Schéma). L'efficacité de la désinfection par une solution alcoolique a été vérifiée et semble totale. Cet article démontre la possibilité d'une contamination manuportée plus probable pour le SARS-CoV-2, par rapport au virus de la grippe. [Merci au Dr. Benoit Jerry Papon]

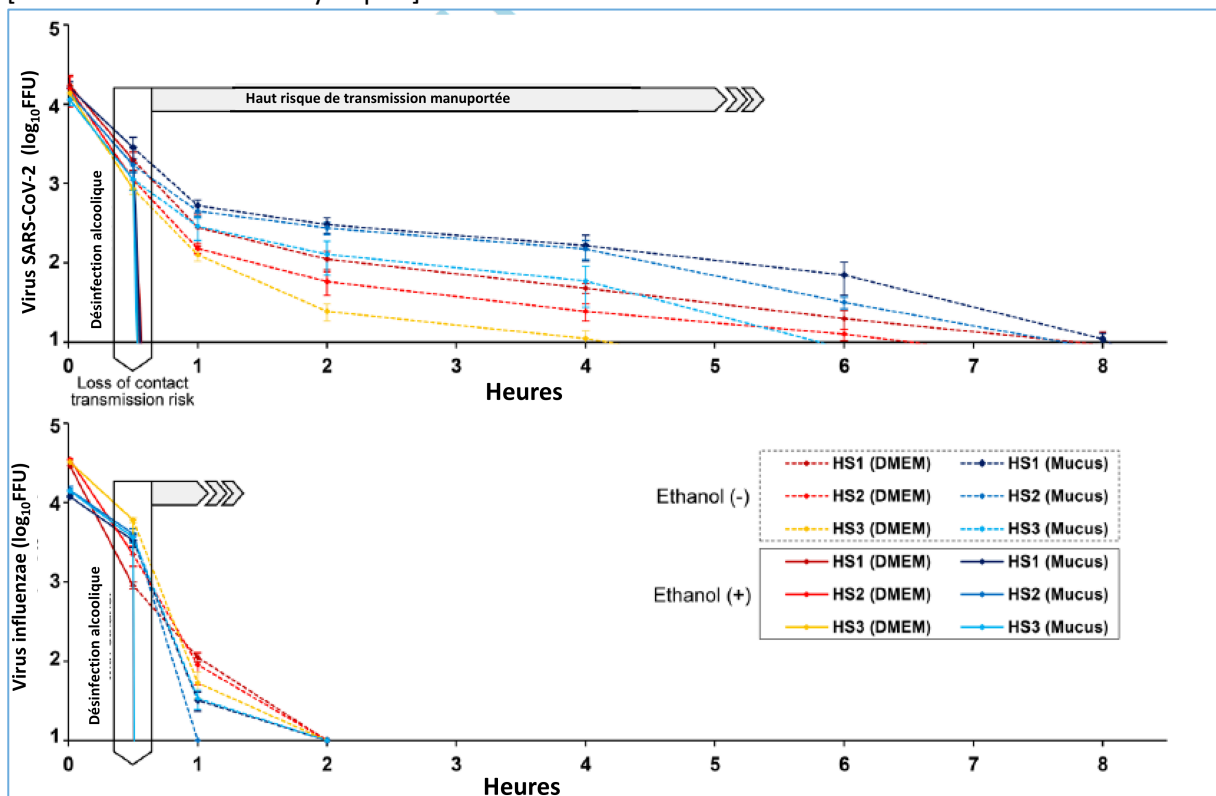


Schéma : durées de vie des deux virus : SARS-CoV-2 (en haut) et virus de la grippe (en bas) sur trois peaux de volontaires (HS1, HS2 et HS3), les virus étant déposés avec deux milieux différents « Mucus » ou solution « DMEM ». On constate que la survie du SARS-CoV-2 est beaucoup plus importante que le virus de la grippe et qu'une désinfection par une solution alcoolique (Ethanol (+)) est très efficace.

MORTALITE

Mortalité de la première vague à New-York : fourchette haute !

La mortalité de la COVID-19 est toujours délicate à évaluer. Concernant le numérateur, le nombre de morts Covid est problématique à estimer à cause des décès indirects attribués à d'autres pathologies (embolies pulmonaires, morts subites, etc...). Le dénominateur est encore plus délicat car il faut dénombrer les patients exposés à la maladie. On distingue l'IFR (*Infection Fatality Rate*) qui est égal au nombre de morts sur le nombre de malades COVID-19+ estimés, le CFR (*Case Fatality Rate*) qui est le nombre de morts rapporté au nombre de cas COVID-19 diagnostiqués. On peut aussi évaluer la mortalité en rapportant le nombre de morts par 100.000 habitants d'un pays ou en comparant la mortalité globale d'un pays/région par rapport aux années antérieures. On considère actuellement que l'IFR de la COVID-19 se situe entre 0,3% et 1%. Dans ce travail, les auteurs ont déterminé l'IFR de la population de New-York durant la première vague (*Lancet Infect Dis ; 19 Octobre 2020*). Avec 205.639 patients COVID+ diagnostiqués et 21.447 décès en rapport avec la COVID-19, les chercheurs ont pu estimer l'IFR à 1,39% (IC_{95%}[1,04-1,77]). Cet IFR a été aussi estimé selon diverses catégories d'âge : 0,010% pour les moins de 25 ans ; 0,116% pour les 25-44 ans ; 0,939% pour les 45-64 ans ; 4,87% pour les 65-74 ans et 14,2% pour les plus de 75 ans (Schéma). Ces mortalités sont dans la fourchette haute de celles qui sont régulièrement publiées (France et Chine : IFR estimée à 0,7%, estimation de l'OMS pour la population mondiale : IFR= 0,5%).

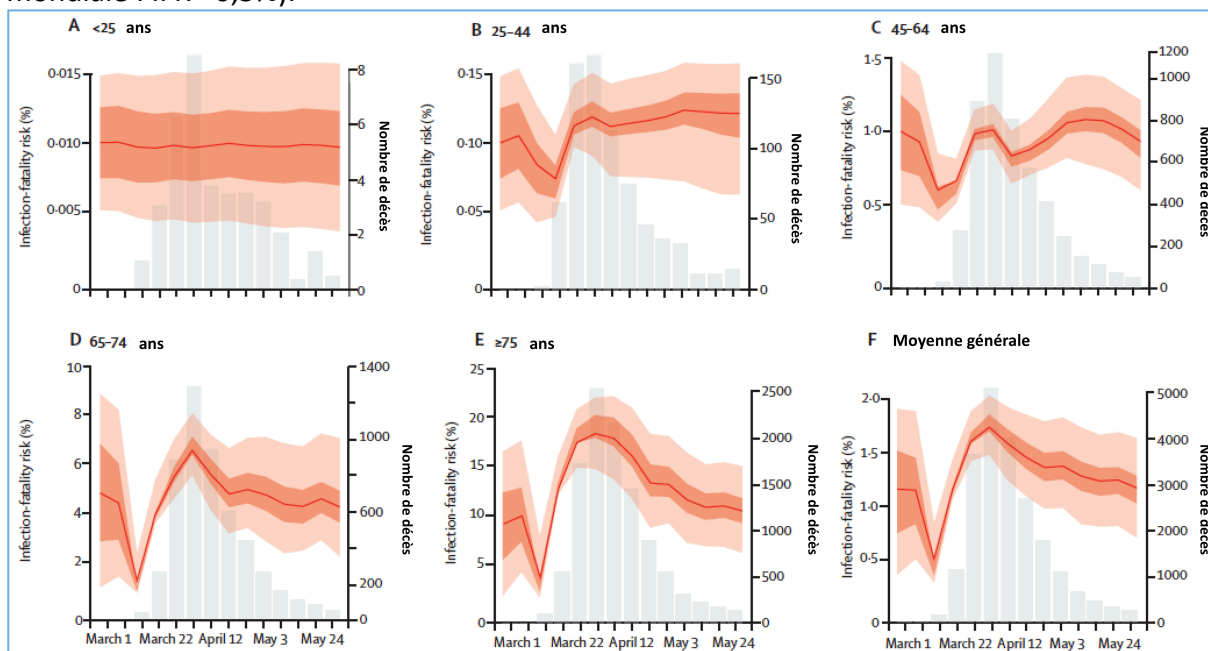


Schéma : évolution de l'IFR (*Infection Fatality Rate*) et du nombre de décès durant la première vague à New-York selon les catégories d'âge.

IMMUNITÉ

Immunité collective : ça marche ou ça ne marche pas ?

Compte-tenu du nombre de nouvelles contaminations, nous pourrions avoir un espoir avec cette fameuse immunité collective. Actuellement, on considère (en l'absence d'enquête sérologique fiable) être entre 5 et 10% en moyenne en France. Un article récemment publié fait un point sur ce type de barrière face à la progression de la pandémie COVID-19 (*JAMA* ; 19 Octobre 2020). Cette immunité peut être générée par les contaminations naturelles du virus et/ou par la vaccination de masse. Son efficacité dépend de la contagiosité du virus (le fameux R_0 qui représente le nombre moyen de personnes qu'un patient malade peut infecter) et de la durée de l'immunité. Ainsi le pourcentage de l'immunité collective à atteindre pour stopper une épidémie dépend de ces deux paramètres (Schéma). L'immunité collective a montré son efficacité pour éradiquer la plupart des maladies (variole, poliomyélite, etc.). Pour le SARS-CoV-2, le calcul montre qu'il faut une immunité collective entre 50% et 67%. Le deuxième paramètre est la durée de l'immunité. Plus cette durée est longue (varicelle, oreillon, rubéole) plus l'immunité collective est efficace. Malheureusement pour les coronavirus, il semble que l'immunité ne soit que transitoire. L'efficacité d'une stratégie misant tout sur l'immunité collective pour arrêter une épidémie n'a jamais été décrite. La Suède qui a essayé de faire cette stratégie mais a rapidement reculé devant le nombre important de décès des sujets à risque. Par contre, une immunité collective naturelle a pu enrayer des épidémies virales comme pour le virus Zika. Les auteurs concluent en estimant le nombre de morts du COVID-19 aux États-Unis qui surviendrait pour atteindre une immunité de 60% avec une population de 330 millions et une mortalité de 0,5% : on atteindrait environ 1 million de morts ! [Pour la France, avec ce calcul, on arriverait à 200.000 décès ; FA]. De plus, avec les mesures barrières qui ralentissent la diffusion du virus, atteindre ce seuil est irréaliste ou alors il faudrait attendre quelques années avec ce satané virus. Bref, il ne paraît pas réaliste de compter sur l'immunité collective [même si je pensais le contraire en début d'épidémie ; FA].

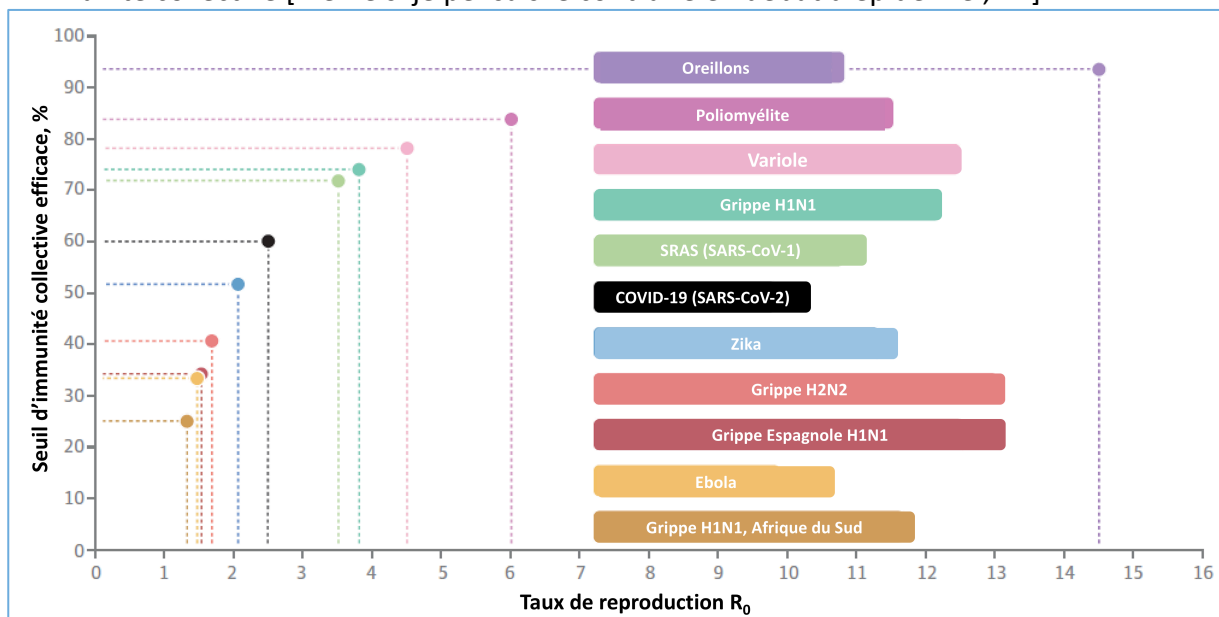


Schéma : pourcentage d'immunité collective efficace pour arrêter une épidémie en fonction du taux de reproduction R_0 pour différentes épidémies virales

Le confinement : ça marche ?

A l'aube de décisions encore plus contraignantes en matière de confinement pour freiner cette épidémie, le *Lancet Infectious Diseases* publie une étude de modélisation concernant l'impact des mesures de confinement sur l'évolution temporelle du R_0 (taux de reproduction). En s'appuyant sur l'expérience de 790 mesures de confinement dans 131 pays (fermetures d'écoles, interdiction de rassemblements, interdiction des événements publics, confinement strict à la maison, télétravail, etc.), les auteurs ont pu modéliser l'effet de ces mesures (mise en place ou retrait) sur l'évolution du R_0 (*Lancet Infect Dis* ; 22 Octobre 2020). L'instauration de ces mesures diminue le R_0 (freinage de l'épidémie) de 3% à 24% au 28^{ème} jour. Seule, l'interdiction d'évènements publics diminue de manière significative le R_0 ($R_0=0,76$; $IC_{95\%}[0,58-1,00]$). L'abandon de ces mesures de confinement augmente globalement le R_0 (accélère l'épidémie) de 11%-25% à J28. La réouverture des écoles et la levée de l'interdiction de rassemblement de plus de 10 personnes sont les mesures qui augmentent de manière significative le R_0 ($R_0 = 1,24$ et $1,25$ respectivement). La mesure qui consisterait à interdire les rassemblements de plus de 10 personnes et les événements publics diminuerait le R_0 pour atteindre la valeur 0,71 ($IC_{95\%}[0,55-0,93]$). Le confinement total aboutirait à un $R_0 = 0,48$. D'autre part, l'effet de toutes ces mesures (dans les deux sens : instauration ou abrogation), ne se fait sentir qu'une à trois semaines après le début de leurs mises en oeuvre. Bon, finalement on sait que ces mesures freinent la COVID-19, mais cet article ne s'intéresse pas aux conséquences désastreuses économiques, sociales et sanitaires du pays qui prend ces décisions. On est ainsi sur une ligne de crête ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

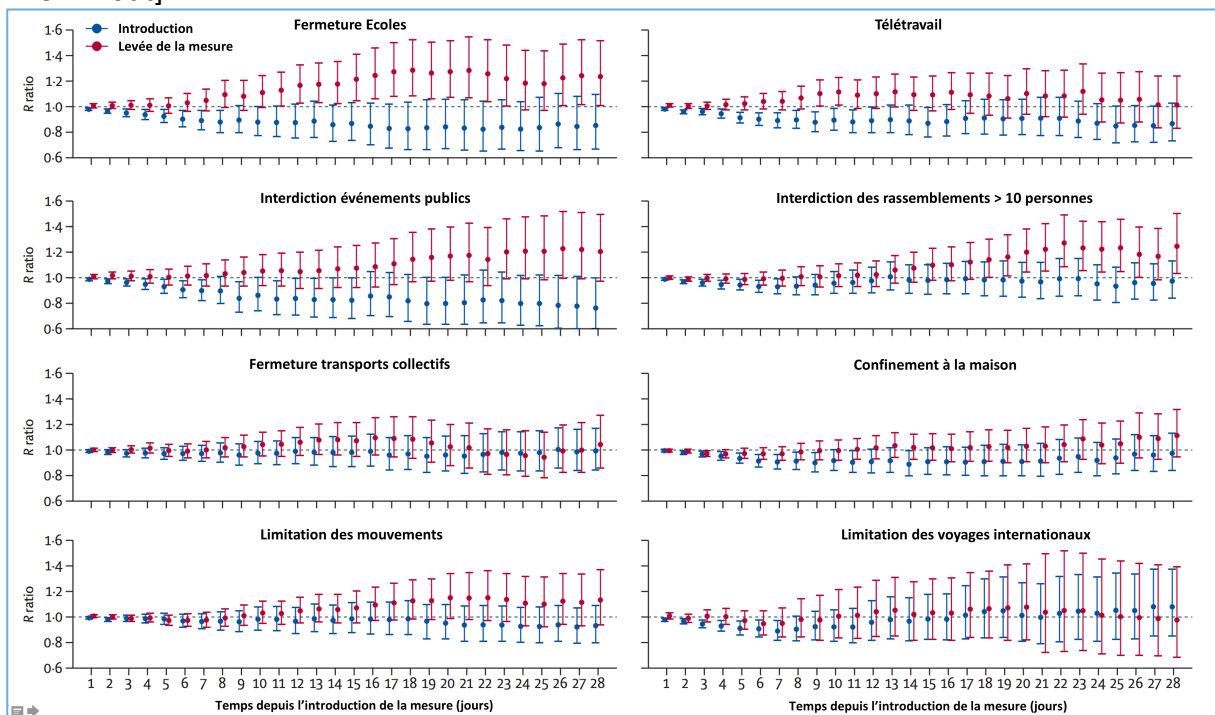


Schéma : évolution temporelle de R_0 en fonction de la mesure collective que l'on instaure (bleu) ou que l'on abroge (rouge).