

# Newsletter COVID-19

## Numéro 26

**Le mardi 3 Novembre 2020**

Dans cette newsletter, nous verrons que l'espoir du BCG protecteur contre le virus du COVID-19 s'est un peu envolé. Les soignants constituent réellement une profession à risque surtout s'ils soignent directement les patients ! Bonne nouvelle : l'immunité acquise après infection par le SARS-CoV-2 semble plus longue et efficace que prévue. Nous saurons dans cette lettre comment nos seniors se contaminent à la maison. Enfin le profil des patients hospitalisés en réanimation a été publié et deux brèves concluent 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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

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

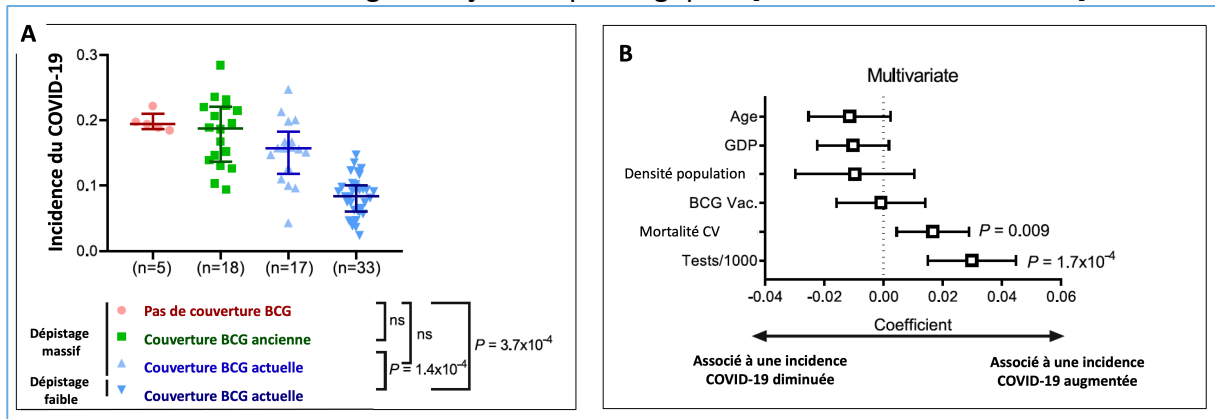
**COVID-19, BCG, contamination soignants, patients âgés, durée immunité, réanimation, anakinra, anticorps monoclonal.**

### **TRAITEMENT**

#### ***BCG : finalement non !***

La vaccination du BCG aurait pu protéger du COVID-19 d'après plusieurs études qui ont montré une corrélation entre la mortalité du COVID-19 et la couverture vaccinale par le BCG. Ces études trouvèrent en effet une association entre une diminution de la mortalité du

COVID-19 et les pays à forte couverture par le BCG. Ces constats ont donné lieu à 17 essais cliniques actuellement en cours. Patatras ! Des chercheurs ont réexaminé ces résultats et ont étudié 74 pays en les catégorisant par : (1) pas de couverture vaccinale BCG (N=6), (2) ancienne vaccination de masse (dont la France) (N=18) et (3) vaccination actuelle par le BCG (N=50). Lorsque les auteurs ont corrigé les comparaisons en tenant compte des facteurs confondants (et en particulier la politique de dépistage du COVID-19), ils ne trouvèrent aucune association entre la mortalité ou l'incidence du COVID-19 (Schéma) et la couverture vaccinale par le BCG (*Nature Research* ; 27 Octobre 2020). D'autres facteurs épidémiologiques ont, par contre, été liés au COVID-19 comme la prévalence des maladies cardiovasculaires ou le tabagisme : ça c'est plus logique ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



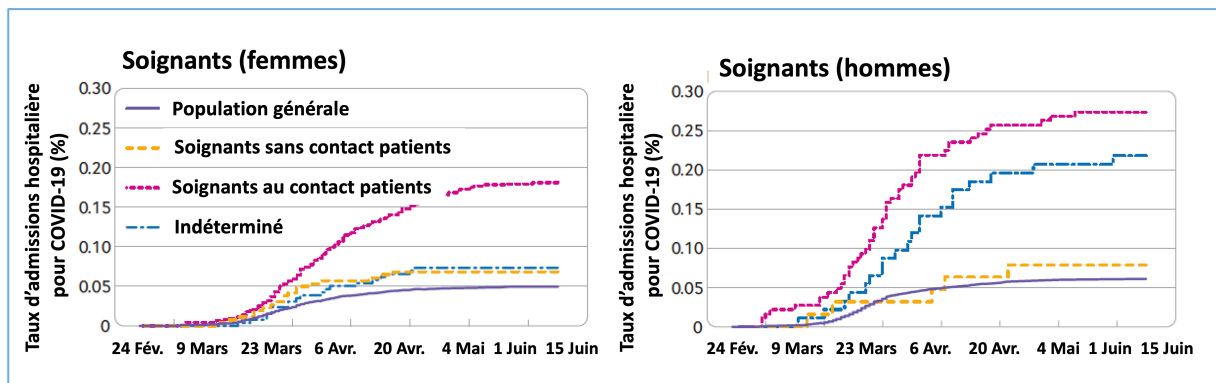
**Schéma :** (A) : incidence du COVID-19 en fonction des pays avec différentes couvertures vaccinales par le BCG : pas de couverture vaccinale (rose), couverture ancienne (vert) et couverture actuelle (bleu clair). Il n'existe pas de différence entre ces trois catégories. Par contre, l'incidence du COVID-19 dépend évidemment de la politique de dépistage entre le dépistage massif (rose-vert-bleu clair) et le dépistage faible (bleu). (B) analyse en prenant compte des facteurs confondants : la couverture vaccinale par le BCG n'est pas liée à l'incidence du COVID-19. On remarque que la mortalité cardiovasculaire (CV) ou la politique de testing sont associées à cette incidence.

## CONTAGIOSITE

### *Les soignants et leurs familles : populations à risque !*

On sait que les soignants (et leurs familles) sont probablement à risque d'attraper la COVID-19. Seulement, on sait aussi que la plupart des contaminations surviennent non pas sur les lieux de travail mais dans la cellule familiale ou à l'extérieur de l'hôpital. Une équipe de chercheurs a voulu déterminer le sur-risque de ces soignants par rapport à la population générale et en divisant les soignants par ceux qui sont au contact direct avec les patients et ceux qui ont des fonctions plutôt éloignées des patients (*BMJ* ; 28 Octobre 2020). Dans ce travail 158.445 soignants ont été suivis dont 90.733 (57%) étaient au contact direct avec les patients. 229.905 proches de ces soignants ont également bénéficié de ce suivi. Le critère était une admission à l'hôpital pour COVID-19. Après un ajustement de variables confondantes, les auteurs trouvèrent que les soignants qui ne sont pas directement au

contact des patients ont un risque similaire à la population générale ( $HR=0,8$  ;  $IC_{95\%}[0,52-1,26]$ ) mais que les soignants au contact des patients ont plus de trois fois plus de risques de se retrouver à l'hôpital pour COVID-19 comparés à leurs collègues sans contact direct ( $HR=3,30$  ;  $IC_{95\%}[2,13-5,13]$ ). Les proches des soignants au contact des patients ont eux-aussi un risque plus élevé (+79%). De plus, si l'on compare les soignants en réanimation ou ceux participant aux soins de ventilation, on trouve un risque supplémentaire plus de deux fois plus élevé que leurs collègues au contact des patients sans être impliqués à la ventilation des patients ( $HR=2,09$  ;  $IC_{95\%}[1,49-2,94]$ ). Ces populations représentent un sixième des admissions hospitalières pour COVID-19 avec un risque absolu pour un soignant au contact de patient de 0,5%. Il est donc bien établi qu'il y a un risque non négligeable d'attraper la COVID-19 lié aux soins directs.

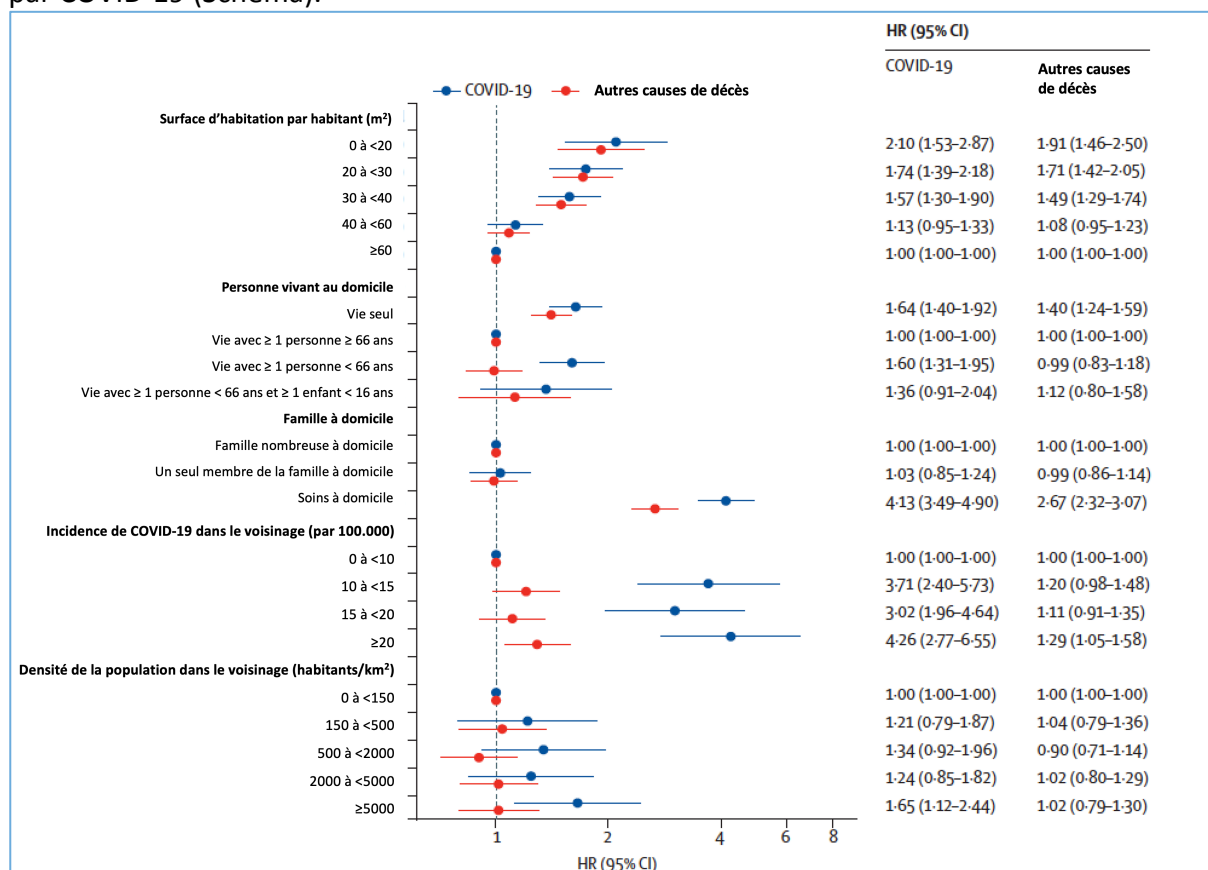


**Schéma :** Évolution au cours du temps du taux d'admissions hospitalières chez des soignants hommes (droite) et soignants femmes (gauche). On constate que les soignants au contact des malades (trait rose) ont un sur-risque d'attraper une COVID-19 nécessitant une hospitalisation par rapport à la population générale (trait violet) ou aux soignants sans contact avec les patients (trait jaune).

### Comment nos aînés se contaminent ?

Une étude très intéressante s'est penchée sur le mode de contamination des patients âgés (> 70 ans) au domicile. Cette étude a été réalisée en Suède (Stockholm), le pays où, au début de l'épidémie, n'a pas été très strict sur les mesures barrières. Les auteurs ont rassemblé les données de 274.712 de personnes âgées entre le 12 Mars 2020 et le 8 Mai 2020 (*Lancet Healthy Longev* ; 27 Octobre 2020). Ils ont étudié les conditions de vie, les personnes habitant avec nos personnes âgées, la densité de population et la surface de l'habitation. Après un ajustement sur les principaux facteurs confondants (âge, niveau d'éducation, lieu de naissance, niveau socio-économique), ils ont pu établir les paramètres associés à la mortalité par COVID-19. Les principaux résultats ont clairement montré que la surmortalité par COVID-19 de ces personnes âgées étaient clairement et indépendamment associées à : (1) la présence permanente à domicile d'au moins une personne plus jeune en

âge de travailler (< 66 ans) : +60% de mortalité, (HR=1,6 ; IC<sub>95%</sub>[1,3-2,0]), (2) une situation de soins à domicile (équivalent à notre hospitalisation à domicile) : +410% de mortalité, (HR=4,1 ; IC<sub>95%</sub>[3,5-4,9]), et (3) une densité de population dans le quartier importante, supérieure à 5.000 habitants/km<sup>2</sup> : +70% de mortalité, (HR=1,7 ; IC<sub>95%</sub>[1,1-2,4]). Un logement exiguë augmente aussi la mortalité : +210% pour moins de 20 m<sup>2</sup> par habitant (HR=2,1 ; IC<sub>95%</sub>[1,53-2,87]. Curieusement, la présence d'enfant ne semble pas influencer sur la mortalité par COVID-19 (Schéma).



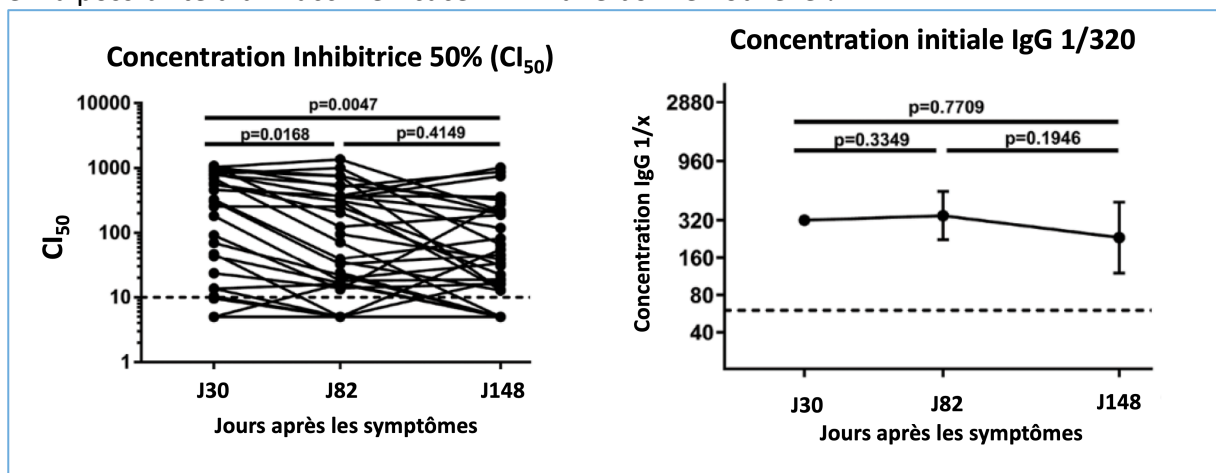
**Schéma** : facteurs indépendamment associés à la mortalité par COVID-19 de sujets âgés de plus de 70 ans à Stockholm. **Bleu** : décès par COVID-19 et **rouge** : autres causes de décès. Une barre horizontale supérieure à 1 et ne touchant pas la valeur 1 signifie une association significative.

## IMMUNITÉ

### On est immunisé oui ou non ?

La durée d'une immunisation efficace après contamination par le SARS-CoV-2 est une question cruciale. Elle conditionne la probabilité d'être ou de ne pas être réinfecté mais surtout elle détermine si un jour on aura un vaccin efficace en assurant une immunité durable. Une équipe de chercheurs a voulu savoir combien de temps on gardait des anticorps efficaces (au moins *in vitro*) après une infection par le SARS-CoV-2 (*Science* ;

28 Octobre 2020). Après avoir suivi 30.082 patients ayant présenté une COVID-19 mineure ou de gravité moyenne, ils ont déterminé le taux d'anticorps efficaces IgG neutralisant la protéine S [Spike] du virus qui est nécessaire pour sa diffusion dans la cellule. Ils ont établi que ce taux était de plus de 90% à moins d'un mois après le début des symptômes. Les concentrations étaient le plus souvent élevées (1/320). Dans un second temps, après avoir analysé 121 échantillons à 52, 82 jours et enfin 148 jours après le début des symptômes, les anticorps étaient toujours présents (mais en quantités légèrement plus faibles), et neutralisant (donc efficaces) à 5 mois (148 jours) (Schéma). Les auteurs se proposent de réexaminer les échantillons plus tard... Ces résultats encourageants et similaires avec ceux qui ont été trouvés avec les autres coronavirus (MERS, SARS-CoV-1...) laisse espérer une immunité de plus de 3-4 mois comme le supposaient d'autres travaux...et redonne confiance en la possibilité d'un vaccin efficace. Enfin une bonne nouvelle !



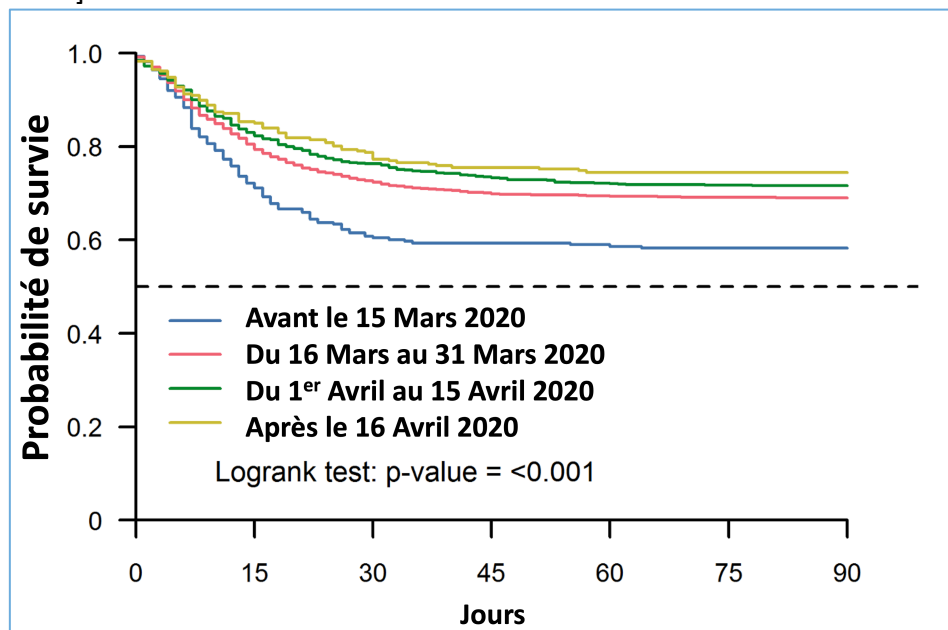
**Schéma :** (à gauche) stabilité des anticorps IgG neutralisant en titrant l'activité inhibitrice contre la protéine S du SARS-CoV-2 à J30, J82 et J148 après le début des symptômes ; (à droite), stabilité de la concentration des IgG anti-protéine S au cours du temps.

## EPIDEMIOLOGIE

### **Profil des patients en réanimation (1ère vague)**

Une vaste enquête épidémiologique (et Française en plus !) vient d'être publiée concernant 4.244 patients COVID-19 graves hospitalisés en réanimation (*Intensive Care Medicine* ; sous presse) pendant la première vague du 25 février au 4 Mai 2020. Les patients mis sous ventilation mécanique invasive représentaient 3.376 (80%) des malades hospitalisés. Cette ventilation durait en moyenne 12 jours pour une durée de séjour moyenne de 16 jours. L'incidence des embolies pulmonaires était de 9% et les pneumopathies acquises sous ventilation compliquaient 58% des patients. La mortalité

globale à J90 était de 31%, mais diminuait d'une valeur initiale de 42% pour atteindre 25% au cours du temps (Schéma). Les déterminants de la mortalité à J90 étaient l'âge, l'obésité, l'hypoxie, le diabète, l'insuffisance rénale et la rapidité de l'aggravation clinique. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** courbes de survie des malades COVID-19 en réanimation en fonction des dates d'hospitalisation. On observe une augmentation significative de la survie en fonction des dates d'hospitalisation.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Essai phase 2 pour un anticorps monoclonal***

Le *New England Journal of Medicine* vient de publier les résultats en phase deux (sécurité, efficacité et recherche de la dose efficace) d'un essai thérapeutique utilisant un anticorps monoclonal (TY-CoV555) dirigé contre la protéine S du SARS-CoV-2 (*NEJM* ; 28 octobre 2020). L'étude a inclus 452 patients avec une COVID-19 pauci-symptomatique ou modérée. Les doses utilisées étaient de 700 mg, 2800 mg et 7000 mg. Le critère d'évaluation principal était la diminution de la charge virale à J11. Seule, la dose de 2800 mg a montré une diminution significative par rapport au placebo. Il n'y a pas eu d'effets indésirables majeurs. Le problème c'est que la décroissance virale à J11 est déjà très importante (supérieure à 99%) avec le placebo, ainsi la comparaison est complètement non pertinente (reconnue d'ailleurs par les auteurs !). Bof, bof....

### ***L'anakinra a du plomb dans l'aile !***

On avait vu une étude prometteuse (*newletter n°4*) utilisant l'anakinra (Kineret®) qui est une molécule anti-interleukine-1 utilisée dans des maladies inflammatoires. Cette étude observationnelle et rétrospective avait montré un effet important sur la mortalité du COVID-19. Un nouvel essai prospectif, randomisé contre placebo avait débuté (ANACONDA-COVID19) mais il a été interrompu après une trentaine d'inclusions en constatant une surmortalité dans le groupe traité par cette molécule. Bon...