

Newsletter COVID-19

Numéro 28

Le mardi 17 Novembre 2020

Dans cette newsletter, Nous verrons quelques propositions thérapeutiques prometteuses comme l'interféron en nébulisation, la fluvoxamine et la bromhexine... Rien de concluant ! Nous comprendrons pourquoi ce seront les bars et restaurants les derniers à déconfiner... Dans la période post-COVID, nous saurons ce que deviennent les patients sortis de l'hôpital et pourquoi des PCR se repositivent... Enfin quelques brèves sur le tabac, l'Intelligence Artificielle au secours du diagnostic de COVID...

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, interféron nébulisé, fluvoxamine, vaccin, intelligence artificielle, confinement, bromhexine, tabac, PCR, post-COVID

TRAITEMENT

L'interféron en nébulisation

L'interféron est la molécule qui joue le rôle de chef d'orchestre dans la réponse immunitaire. Elle met en alerte et adapte la réponse immunitaire face à l'agression virale. Certaines études biologiques évoquent un déficit de cette molécule comme cause de l'emballement inflammatoire qui serait la cause des formes sévères de la maladie (voir newsletter n°12). D'où l'idée de l'utiliser comme médicament. Les premiers résultats de son utilisation sous forme injectable ont été décevants (voir newsletter n°24). Dans cette nouvelle étude, les auteurs proposaient un nébulisation d'interféron, afin que cette molécule soit directement au contact de l'épithélium pulmonaire, siège de l'agression virale.

Dans un essai contrôlé, en double aveugle contre placebo, les auteurs ont recruté 101 patients COVID-19+ hospitalisés, 50 recevaient le placebo et 51 recevaient au moins une dose d'interferon-1 β en nébulisation (*Lancet Resp Med* ; 12 Novembre 2020). Le critère d'évaluation principal était le statut clinique à la fin du traitement évalué par un score en 9 points (0= pas d'infection à 8=décès ; voir schéma). Les résultats ont montré une amélioration clinique significative (score clinique ≤ 1) des patients traités par rapport aux patients sous placebo à J16 (OR=2,32 ; IC_{95%}[1,07-5,04]) (Schéma). Il y a eu 3 décès dans le groupe placebo et un seul dans le groupe avec le traitement expérimental. Il n'y a pas eu d'effets indésirables graves. Cette étude à haut niveau de preuve représente un essai qui se veut préliminaire et qui doit être confirmé par une étude de plus grande ampleur en prenant un critère d'évaluation plus robuste (comme la mortalité par exemple). Donc à confirmer !

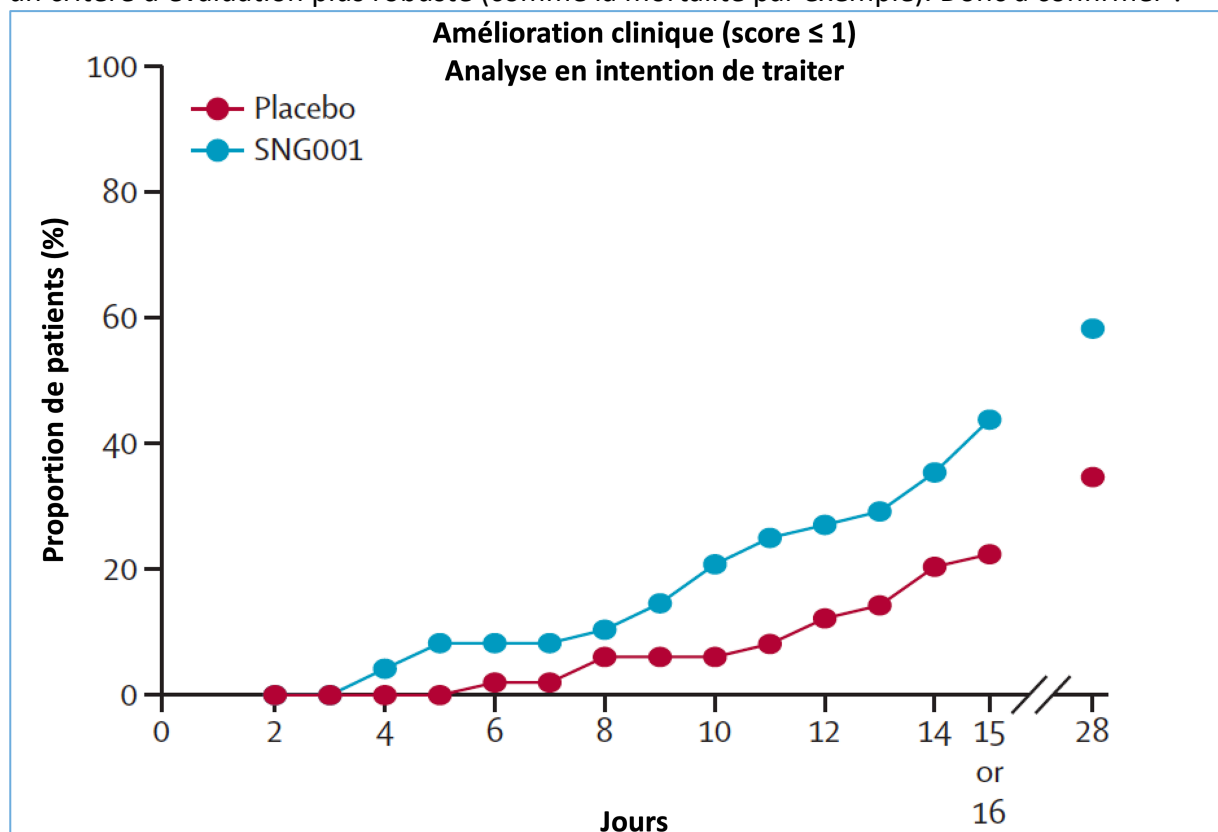


Schéma : évolution de taux de patients ayant une amélioration clinique importante (score ≤ 1) en fonction du temps entre les patients recevant de l'interferon-1 β (SNG001) (**bleu**) et le groupe placebo (**rouge**). Le score clinique se décompose ainsi : 0=patient non infecté, 1=pas de limitation activité ; 2= limitation des activités ; 3= hospitalisés sans oxygène ; 4= besoin d'oxygène ; 5= VNI ou oxygène haut débit ; 6= intubation et ventilation mécanique ; 7= défaillance d'au moins un autre organe ; 8= décès.

Fluvoxamine : on aura vraiment tout essayé !

La fluvoxamine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine utilisée comme antidépresseur. Cette molécule aurait un pouvoir de modulation de la réponse immunitaire en se liant à un récepteur σ -1 (S1R) situé dans le réticulum endoplasmique. Cette protéine possède une fonction dans la régulation de la production des cytokines. Cette approche thérapeutique s'inscrit dans le contrôle de l'orage cytokinique associé au COVID-19 sévère. Un essai randomisé, en double aveugle contre placebo, a inclus 152 patients non hospitalisés

et COVID-19+ sans besoin d'oxygène (*JAMA* ; 12 Novembre 2020). Le groupe traité (N=80) recevait 100 mg de fluvoxamine trois fois par jour pendant 15 jours. Le critère d'évaluation principal était l'aggravation de la maladie à J15 définie par le besoin en oxygène ou l'apparition d'une dyspnée. Ce critère n'a pas été atteint dans le groupe traité 0/80 (0%) tandis que 9% des patients (6/72) développaient cette aggravation de la maladie. La différence était significative (Schéma). Il n'y eu aucun décès et un patient a été ventilé mécaniquement. Bon, encore une étude bien faite, associée à un haut degré de preuve mais qui doit être confirmée avec de plus grands effectifs et en prenant un critère d'évaluation plus pertinent comme la mortalité. [Merci au Dr. Alexis Lepetit]

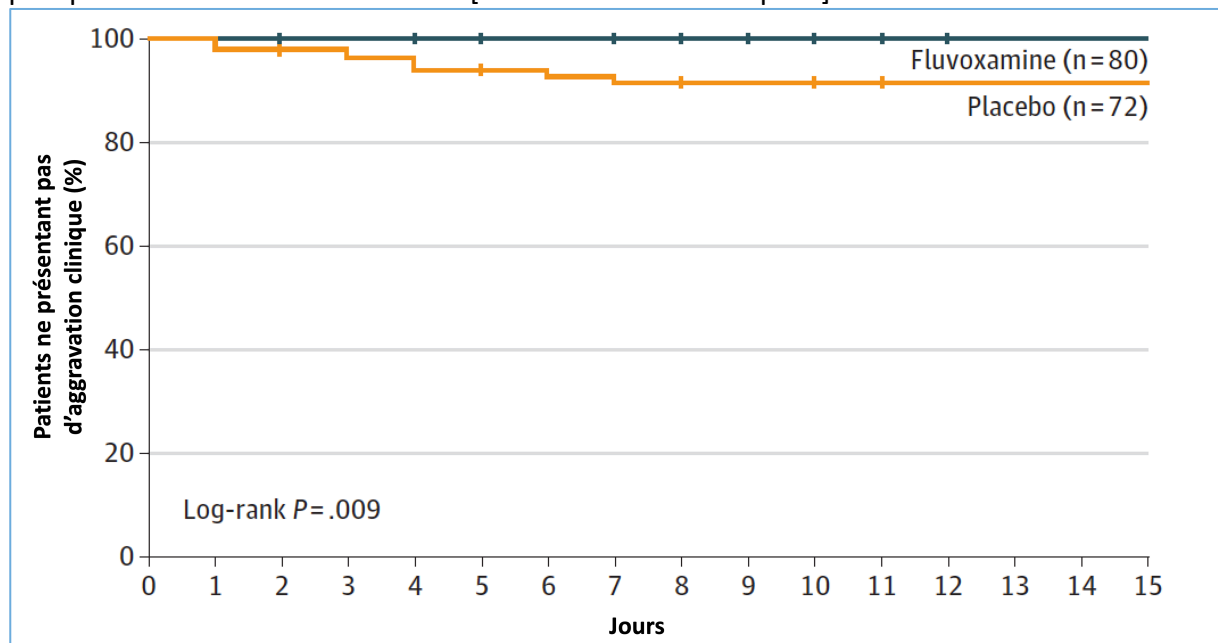


Schéma : évolution du pourcentage de patients ne présentant pas d'aggravation clinique entre le groupe placebo (**trait orange**) et le groupe traité par fluvoxamine (**trait bleu**). Le groupe placebo présente significativement plus de patients présentant une aggravation clinique du COVID-19.

POST-COVID

Que deviennent nos patients hospitalisés « guéris » ?

On sait que le post-COVID-19 entraîne des séquelles sur le moyen terme (et peut être sur le long terme) qui se traduisent par des atteintes inflammatoires cardiaques, pulmonaires ou neurologiques. Des symptômes comme des douleurs thoraciques, des dyspnées d'effort, une asthénie chronique sont fréquents dans cette période. Ces symptômes post-COVID entraînent de nouvelles hospitalisations et une véritable morbidité secondaire. Un travail épidémiologique a été publié visant à quantifier ce problème de santé publique (*Morbidity and Mortality Weekly Report* ; 9 Novembre 2020). En étudiant les dossiers de 125.137 patients hospitalisés pour COVID-19, l'étude a révélé une mortalité intra-hospitalière de 15% (18.594 décès). Il y eu 9.504 réadmissions hospitalières dans les deux mois (médiane 8 jours) qui ont suivi la sortie de l'hôpital ce qui représentait 9% des survivants « guéris ». Une grande partie de ces patients réhospitalisés étaient des patients avec des soins à domicile, des patients âgés (> 65 ans) ou ayant des comorbidités. Le motif de réhospitalisation était majoritairement en lien avec une maladie infectieuse (45%) suivie

de problèmes cardiaques (11%) et digestifs (7%). Cet article alerte les autorités de santé afin de prévoir une surcharge de la fréquentation hospitalière estimée à 9% des patients hospitalisés pour COVID-19. Le même calcul en France, et à ce jour (*compte arrêté le 16 Novembre 2020 ; source cascoronavirus.fr*), représente un total de 16.612 patients à hospitaliser en deux mois (sur un total de 215.365 hospitalisés depuis le début de la pandémie avec une mortalité cumulée hospitalière de 30.785 décès). Il y a de quoi empêcher la fermeture des hôpitaux Français !

C'est quoi ces PCR qui se positivent de nouveau ?

Il a été signalé des PCR qui se comportaient de manière un peu « étrange »... Après avoir affirmé une guérison de patients (sortie de l'hôpital, plus de symptômes et PCR négative) certains patients se plaignent d'une PCR qui redevient positive quelques semaines ou quelques mois après avoir été considérés comme « guéris ». Un travail a investigué ces fameuses PCR positives après des résultats antérieurs négatifs (*JAMA Internal Medicine ; 12 Novembre 2020*). Les auteurs ont suivi 176 patients considérés comme guéris (2 PCR négatives, plus de symptômes). De manière surprenante, 32 PCR sont revenues positives dans ce suivi (18%) avec une moyenne de 48 ± 13 jours après la sortie de l'hôpital. Une seule de ces PCR correspondait à du virus viable et potentiellement infectant. Ainsi, la majorité des PCR qui redeviennent positives secondairement correspondent à l'élimination naturelle des débris de virus tandis que la seule PCR contenant du virus viable correspondrait à un virus toujours quiescent ou à une réinfection... Les patients PCR positives étaient pratiquement tous (31/32) séropositifs (IgG + IgA). Ces PCR nouvellement positives ne correspondent donc pas forcément à une réinfection...

TRANSMISSION

Leçons pour le déconfinement (dur, dur...)

On sait que le confinement est efficace mais on ne connaît pas le mécanisme exact. Un énorme travail de simulation et de calculs théoriques a été entrepris en modélisant les interactions sociales et la mobilité de la population des dix plus grandes villes des États-Unis en fonction du confinement (*Nature ; 10 Novembre 2020*). En évaluant les mouvements de la population à partir de leurs quartiers urbains vers des centres d'intérêt sociaux (restaurants, bars, magasins, lieux de culte, salles de sport, commerces, etc.) grâce aux relevés des téléphones cellulaires, les auteurs ont pu découvrir comment se propageait le virus en fonction de mouvements de la population. Ils ont pu aussi définir les populations les plus à risque. Ces chercheurs ont ainsi étudié 56.945 quartiers urbains et 552.758 centres d'intérêt sociaux pour une population totale de 98 millions d'habitants. Le modèle développé a été validé par comparaison avec chiffres de l'épidémie lors de la première vague. Les auteurs ont ainsi pu prédire une augmentation d'un facteur 6,2 ($IC_{95\%}[5,2-7,1]$) du taux de contaminations, en l'absence de réduction des mouvements de la population induite par le confinement à Chicago. La constatation des auteurs est qu'une minorité de centres d'intérêt est responsable de la majorité de la diffusion du virus. En effet, dans leur modélisation, seuls

10% des centres d'intérêt (surtout les restaurants en service continu, les lieux de culte, bars et hôtels) sont responsables de 85% des contaminations (Schéma). Les auteurs déduisent qu'un confinement « ciblé » serait plus beaucoup plus efficace qu'un confinement généralisé. Ce travail met aussi en évidence que les populations les plus défavorisées sont beaucoup plus victimes de la transmission du virus probablement par une mauvaise compliance aux mesures de confinement et au fait que les centres d'intérêt dans les quartiers défavorisés sont beaucoup plus visités. Bon, ben ce n'est pas demain que l'on va boire un verre au bar du coin ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

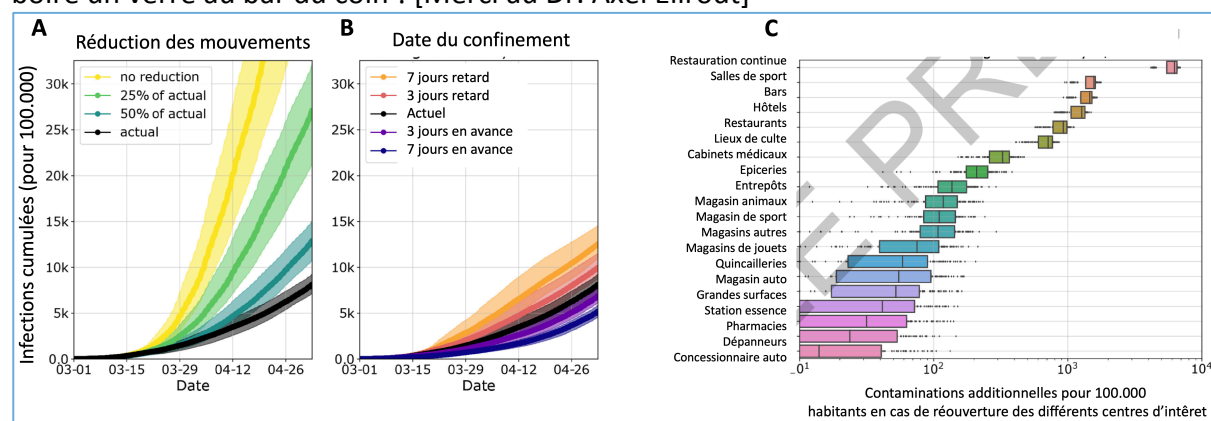


Schéma : Exemple de Chicago. (A) effet de la réduction des mouvements de la population sur le taux d'infection : (**jaune**) pas de confinement, (**vert**) confinement 25%, (**bleu**) confinement 50% ; et (**noir**) confinement actuel. (**B**) effet de la date du confinement. Chaque jour de retard augmente le taux de contamination. (**C**) effet de la réouverture des centres d'intérêt sur l'augmentation des contaminations: on s'aperçoit que les lieux à très haut risque sont les restaurants en service continu, les salles de sport, les bars et les hôtels.

BREVES DE COMPTOIR

Vaccins : la lutte des industriels commence !

Moderna®, un laboratoire qui expérimente un vaccin (le mRNA-1273 ; voir Newsletter n°11) concurrent du vaccin de BioNTech®, lui aussi à base d'ARN messager, dévoile les résultats d'une analyse intermédiaire après la survenue de 95 cas de COVID-19 acquis dont 90 dans le groupe placebo (efficacité du vaccin = 94,5%) dans une population de 30.000 volontaires de l'essai de phase 3 (*Communiqué de Presse ; 16 Novembre 2020*). Tous les cas de COVID-19 sévères sont survenus dans le groupe placebo (N=11). Dans cette cohorte, il y avait 12.000 patients avec des facteurs de risque pour la COVID-19 sévère (patients âgés ou jeunes mais avec des comorbidités). Les patients âgés représentaient 16% des 95 cas de COVID-19 acquis. La concurrence s'annonce rude !

Le tabac, c'est bon ou mauvais ?

Une méta-analyse met un terme aux multiples travaux contradictoires sur l'effet protecteur ou non du tabagisme actif sur la COVID-19. Ce travail a regroupé 47 études avec 32.849 patients hospitalisés pour COVID-19 (*J Med Virol ; 4 Aout 2020*). Les fumeurs actifs avaient un sur-risque (+98%) de développer un COVID-19 sévère (RR=1,98; IC_{95%}[1,16-3,38])

et les anciens fumeurs avaient une surmortalité (+26%) par COVID-19 (RR= 1,26; IC_{95%}[1,20-1,32]. Hé bien le tabac et la COVID, c'est pas top ! [Merci au Dr. Etienne André]

L'intelligence Artificielle au secours du diagnostic !

On avait vu que les chiens renifleurs pouvaient faire le diagnostic de COVID-19 (Newsletter n°14), et maintenant un enregistreur relié à un algorithme d'intelligence artificielle permet un diagnostic à coup sûr ! Des ingénieurs ont développé un système de reconnaissance vocale des sons produits lors des efforts de toux de patients COVID-19+ (*IEEE Journal of Engineering in Medicine and Biology* ; 29 Septembre 2020). Ils ont entraîné leur machine avec 4.256 patients et validé leurs résultats avec une cohorte de 1.064 patients. Ils demandaient aux patients de fournir en moyenne trois efforts de toux. L'algorithme est capable de faire un diagnostic positif avec une performance de 98,5% (sensibilité 98,5%, spécificité 94,2%). Ils ont pu faire un diagnostic positif chez 100% de patients asymptomatiques et c'est là tout l'intérêt !

Bromhexine : encore un espoir exotique ?

Le bromhexine (Bisolvon®) est un médicament mucolytique dont l'efficacité n'est pas réellement démontrée dans cette indication. Sauvera-t-il le monde de la pandémie SARS-CoV-2 ? Cette molécule aurait le pouvoir de bloquer une protéine transmembranaire (sérine protéase ou TMPRSS2) nécessaire à l'accrochage du virus sur le récepteur ACE2 et ainsi empêcher la diffusion du virus dans l'organisme. Un petit essai monocentrique (*BiolImpacts* ; 19 Juillet 2020), randomisé et en ouvert (sans placebo) annonce des résultats prometteurs en réduisant significativement la mortalité dans le groupe traité (5/39 vs. 0/39). Encore un espoir à confirmer car cet essai est de très petite taille et issu d'une seule équipe. Un peu trop spectaculaire à mon humble avis... Plusieurs études seraient en cours... [Merci au Dr. Patrick Miroux]