

Newsletter COVID-19

Numéro 30

Le mardi 1er Décembre 2020

Dans cette newsletter, Nous percerons les secrets de l'anosmie. Une dernière pour l'hydroxychloroquine. Un espoir déçu : la sérothérapie. La vitamine D : fin de la controverse ? Une mise au point sur la cinétique de la charge virale et un nouveau point sur l'immunité croisée 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, anosmie, hydroxychloroquine, sérothérapie, vitamine D, charge virale, MERS-CoV, SARS-CoV, immunité croisée

PHYSIOPATHOLOGIE

On a percé le secret de l'anosmie !

Cette pandémie du COVID-19 aura au moins eu le mérite de mettre à la mode deux signes cliniques un peu « oubliés » : l'anosmie (perte de l'odorat) et l'agueusie (perte du goût). Rappelons que la présence de ces deux signes est pratiquement synonyme du diagnostic de la maladie et elle serait un critère de bon pronostic. Bon, alors comment ça marche ? Le SARS-CoV-2 a besoin de deux protéines membranaires pour infecter le patient,

la célèbre ACE2 et la moins connue TMPRSS2, enzyme dont a besoin la protéine S virale pour pouvoir s'accrocher au récepteur ACE2 et parvenir à pénétrer dans la cellule humaine. Il existe deux hypothèses pour expliquer le phénomène d'anosmie, une atteinte neurologique centrale (bulbe olfactif situé dans le tronc cérébral) ou un envahissement viral du neuroépithélium olfactif des fosses nasales situé juste en regard de la lame criblée qui sépare le cerveau des fosses nasales, puis une migration vers le cerveau via les neurones olfactifs (Schéma). He bien bingo ! Une équipe de chercheurs a trouvé dans l'épithélium olfactif des fosses nasales, à partir de biopsies de 4 patients, les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 signant la présence de cellules exprimant ces deux protéines dans cet épithélium de manière distincte des neurones sensoriels (*iScience*, 18 Novembre 2020). Ce sont donc les cellules de soutien (dites sustentaculaires) qui seraient ainsi les cibles du SARS-CoV-2. Très solide argument pour penser que l'anosmie est ainsi due à un envahissement périphérique de l'épithélium sensoriel des fosses nasales et non à une atteinte centrale directe. Le virus pourrait ensuite remonter dans le cerveau par l'intermédiaire des neurones sensoriels présents dans cet épithélium. Cette découverte avait déjà été mise en évidence chez le hamster en juillet... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

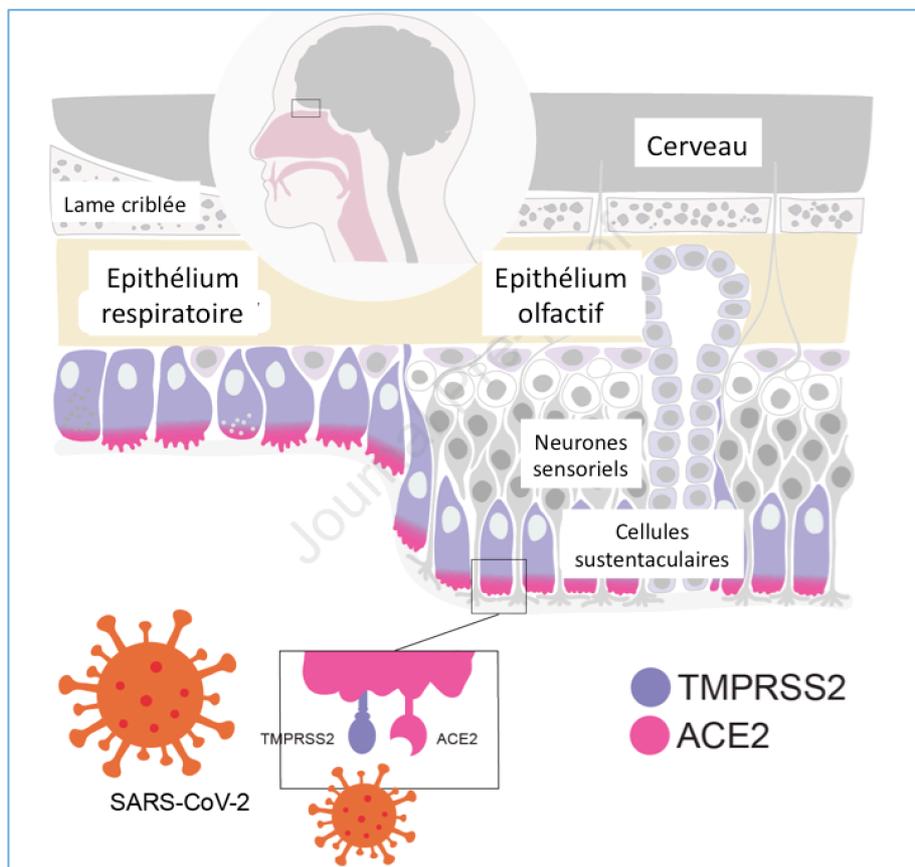


Schéma : l'épithélium olfactif est constitué de cellules sustentaculaires et de neurones sensoriels. Les cellules sustentaculaires contiennent les récepteurs ACE2 et TMPRSS2 nécessaires à l'infection du SARS-CoV-2 responsable de l'anosmie.

Cinétique comparée des charges virales : MERS-CoV, SARS-CoV et SARS-CoV-2

On sait qu'il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter les humains. Quatre « gentils », responsables de rhumes saisonniers chez les enfants et trois « méchants » entraînant des pneumopathies virales mortelles, le MERS-CoV qui sévit principalement en Arabie Saoudite, le SARS-CoV responsable d'une épidémie mortelle de SRAS en Asie au cours de l'année 2003 et notre SARS-CoV-2 que l'on ne présente plus. Une revue de la littérature systématique a comparé les cinétiques des charges virales pour ces trois virus respiratoires (*Lancet Microbe* ; 19 Novembre 2020). Quatre vingt dix-huit articles ont été consultés rassemblant 7.997 patients pour les trois virus. La durée moyenne d'excrétion de l'ARN viral à partir des voies aériennes supérieures pour le SARS-CoV-2 était de 17,0 jours (IC_{95%}[15,5-18,6]), avec un maximum de 83 jours. L'excrétion dans les selles dure plus longtemps : 17 jours en moyenne avec un maximum de 60 jours. Le virus vivant (et donc infectant) n'a jamais été détecté après 9 jours suivant le début des symptômes. La charge virale dans les voies aériennes supérieures est donc maximum dans la première semaine pour le SARS-CoV-2, elle était de 10-14 jours pour le MERS-CoV et de 7-10 jours pour le SARS-CoV. Ces résultats sont compatibles avec une durée d'isolement de 7 jours, période pour laquelle, les patients apparaissent comme très contaminants par voie aérienne.

TRAITEMENT

Hydroxychloroquine, ça continue !

J'avais promis de ne plus en parler mais le *NEJM* sort une nouvelle étude que nous ne pouvons pas passer sous silence (*N Engl J Med* ; 24 Novembre 2020). Les derniers défenseurs de ce médicament argumentaient que l'hydroxychloroquine devait être administrée soit préventivement soit lors des tous premiers symptômes, pour éviter la forme grave du COVID-19. Cet article inclus justement ce type de patients qui sont des sujets « contacts » prouvés avec un malade COVID-19. Dans cet essai randomisé en cluster, ouvert (pas de placebo), les patients traités (N=1.116) recevaient 800 mg d'hydroxychloroquine à J1 puis 400 mg les 6 jours suivants. Le groupe contrôle (N=1.198) ne recevaient rien. Le critère de jugement principal était le nombre de patients symptomatiques avec une PCR positive à J28. Hé bien aucune différence significative, le taux de PCR positives étaient de 5,7% dans le groupe traité et de 6,2% dans le groupe contrôle (RR=0,85 ; IC_{95%}[0,52-1,42]). Les autres critères ne différaient pas non plus (nombre de PCR positives, nombre de patients symptomatiques, charge virale). Les effets secondaires étaient plus nombreux dans le groupe traité mais pas en rapport avec la toxicité de l'hydroxychloroquine (56,1% vs. 5,9%). Bon, cette fois si on n'en parlait plus ?

Sérothérapie : bof !

La sérothérapie consiste à administrer du plasma de patients convalescents du COVID-19 qui contient des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez des patients malades afin de lutter contre le virus. Après des cas cliniques encourageants notamment chinois et quelques séries publiées, on manquait d'essais à haut niveau de preuve. Dans cet essai randomisé publié par le *NEJM*, 228 patients victimes de la COVID-19 sévère avec pneumopathie recevaient, de manière randomisée, du plasma de patients convalescents et 105 ont reçu un placebo (*New Engl J Med* ; 24 Novembre 2020). Le critère d'évaluation était un score clinique à J30. Les résultats sont décevants puisqu'il n'y a pas eu de modification significative du score clinique à J30 (Schéma). La mortalité ne différait pas non plus (10,96% vs. 11,43% dans le groupe placebo). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les effets secondaires. Bon, encore une piste prometteuse qui nous déçoit... [Merci au Dr. Marilucy Lopez-Sublet]

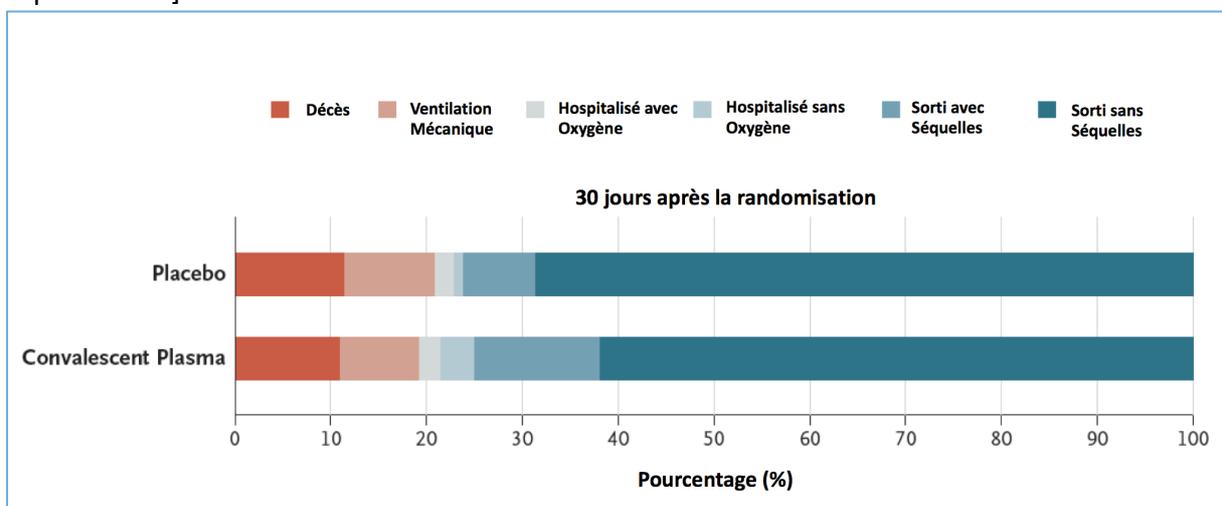


Schéma : distribution du score clinique entre les patients ayant reçu du plasma de malades guéris du COVID-19 et un placebo. Il n'y a pas de différence significative.

PREVENTION

La vitamine D : ça marche ou ça ne marche pas ?

Nous avons évoqué plusieurs fois un a priori favorable sur l'effet de la vitamine D dans la diminution des formes graves du COVID-19. Cette vitamine est connue pour renforcer nos défenses immunitaires et aurait des propriétés anti-infectieuses. Quelques travaux observationnels montraient une association entre des bas niveaux de vitamine D et la présence de formes graves du COVID-19 (newsletter n°19) ou une faible incidence de COVID-19 dans les pays ensoleillés. Une étude récente vient refroidir cette hypothèse. En utilisant une méthodologie de randomisation mendélienne basée sur le fait que la distribution génétique d'un caractère est aléatoire par nature, et en constatant qu'il existe des déficits de vitamine D constitutionnels, c'est à dire génétiquement déterminés, on peut

ainsi comparer deux populations (déficit vitamine D vs. non déficit vitamine D) comme si ces groupes avaient été sélectionnés par un tirage au sort puisque leur déficit est dû au hasard. C'est ce qu'a fait une équipe canadienne en comparant les patients qui avaient un taux de vitamine D supérieur à une déviation standard à un groupe de référence (*medRxiv, non encore reviewé ; 10 Septembre 2020*). Ils ont pu analyser le taux de patients infectés (N=3.432), le nombre d'hospitalisations (N=867), le nombre de formes graves (N=293) dans un échantillon de patients dont on connaissait le statut génétique pour la Vitamine D à partir d'une banque de sérothèque qui avait déjà été constituée avant l'apparition du COVID-19 (N=42.274). Les résultats sont surprenants : un haut taux de vitamine D ne protège pas du COVID-19 (OR=0,88 ; IC_{95%}[0,69-1,11]), augmente le taux d'hospitalisations d'un facteur supérieur à 2 (OR=2,34 ; IC_{95%}[1,33-4,11]) et tend à augmenter le taux de formes graves (OR=2,21 ; IC_{95%}[0,88-5,55]). On s'attendait à l'inverse ! Le débat continue... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

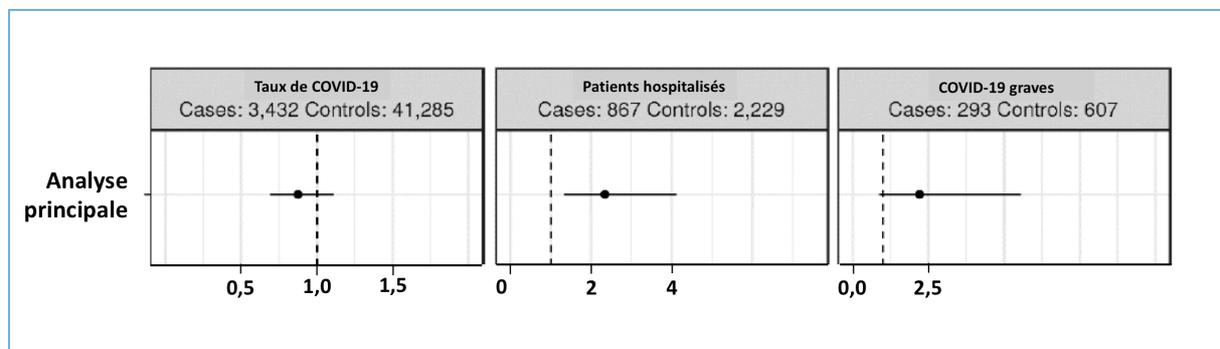


Schéma : odds ratio avec les IC_{95%} comparant les patients avec un haut taux de vitamine D (supérieur à une déviation standard) vs. Les patients ayant un taux de vitamine D standard. On constate qu'il n'y a pas de différence pour l'apparition de la maladie (**à gauche**) mais que le taux de patients hospitalisés (**au milieu**) et les patients avec un COVID-19 graves (**à droite**) sont plus fréquents chez les patients avec un haut taux de vitamine D.

Et revoilà l'immunité croisée !

On avait fondé beaucoup d'espoir sur l'immunité croisée qui semblait être efficace *in vitro*. Les patients infectés par des coronavirus responsables de simples rhumes (surtout chez les enfants) pouvaient développer une immunité efficace contre le SARS-CoV-2. C'était efficace *in vitro* (newsletter n°2) mais déçu par des études cliniques (newsletter n°10). Bon, hé bien une étude clinique nous redonne un peu d'espoir... Des auteurs ont comparé 875 patients ayant été préalablement infectés par un coronavirus « gentil » responsable de ces rhumes (groupe eCoV+) avec 15.053 patients qui avaient eu une PCR négative pour ces coronavirus « gentils » (groupe eCoV-) (*J Clin Invest ; 30 Septembre 2020*).

Ces groupes étaient à peu près comparables. Le taux de PCR positives rapporté aux tests PCR effectués n'était pas différent pour les deux groupes (26% vs. 25% des PCR réalisées). Par contre, le pourcentage de patients hospitalisés en réanimation (28% vs. 5% des patients hospitalisés) et la mortalité (Schéma) étaient significativement plus importants dans le groupe eCoV-. Ainsi, l'immunité croisée n'empêcherait pas la maladie COVID-19 mais favoriserait les formes non sévères. Résultats encourageants à confirmer par d'autres travaux... Si ce résultat est confirmé, un début d'explications des formes mineures du COVID-19 chez les enfants.

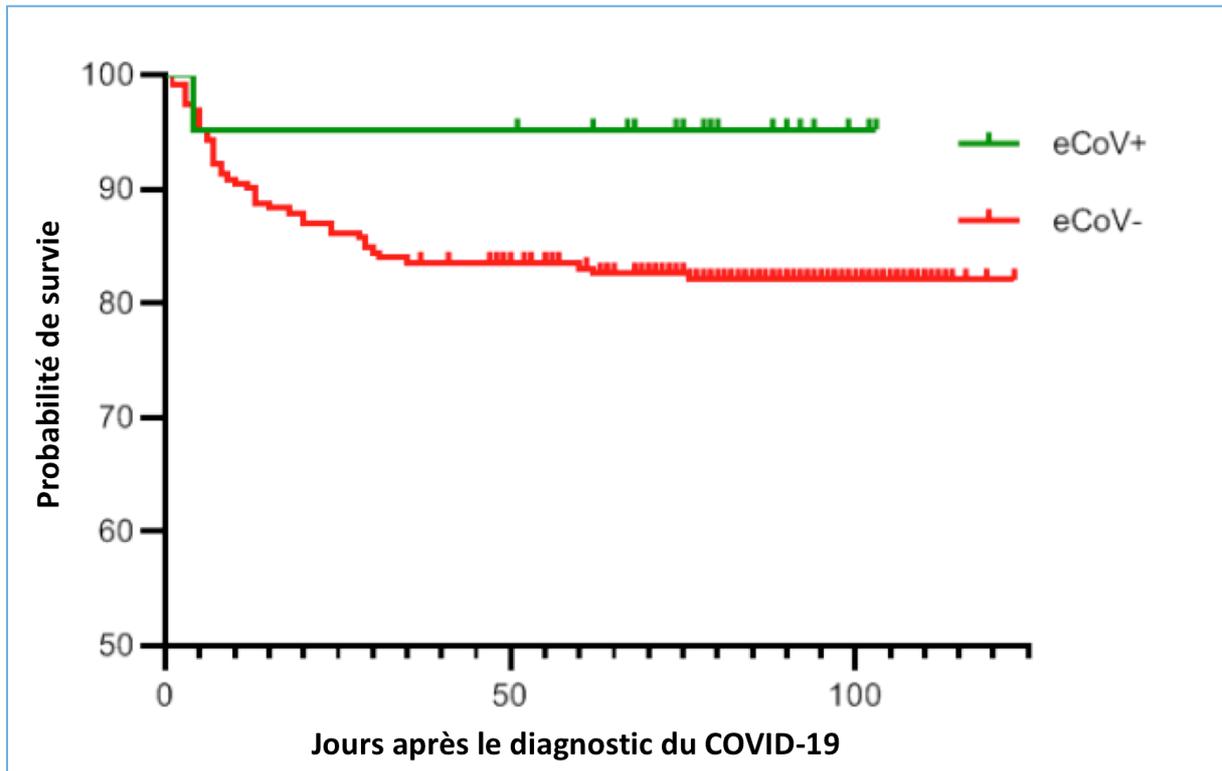


Schéma : courbe de survie d'une population ayant été infectée par des coronavirus responsables de rhumes (**en vert**) et ceux n'ayant pas été infectés (**en rouge**). Ces courbes montrent une surmortalité significative dans la population eCoV-.