

# Newsletter COVID-19

## Numéro 37

**Le mardi 26 Janvier 2021**

Dans cette newsletter nous ferons un point sur des nouveaux traitements proposés mais sans réels résultats spectaculaires : tocilizumab, ivermectine, colchicine. Une mauvaise nouvelle, le variant Sud-Africain serait résistant aux anticorps naturels et le variant Britannique serait plus mortel ! Nous verrons que Covid-19 baisse l'espérance de vie en France

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**

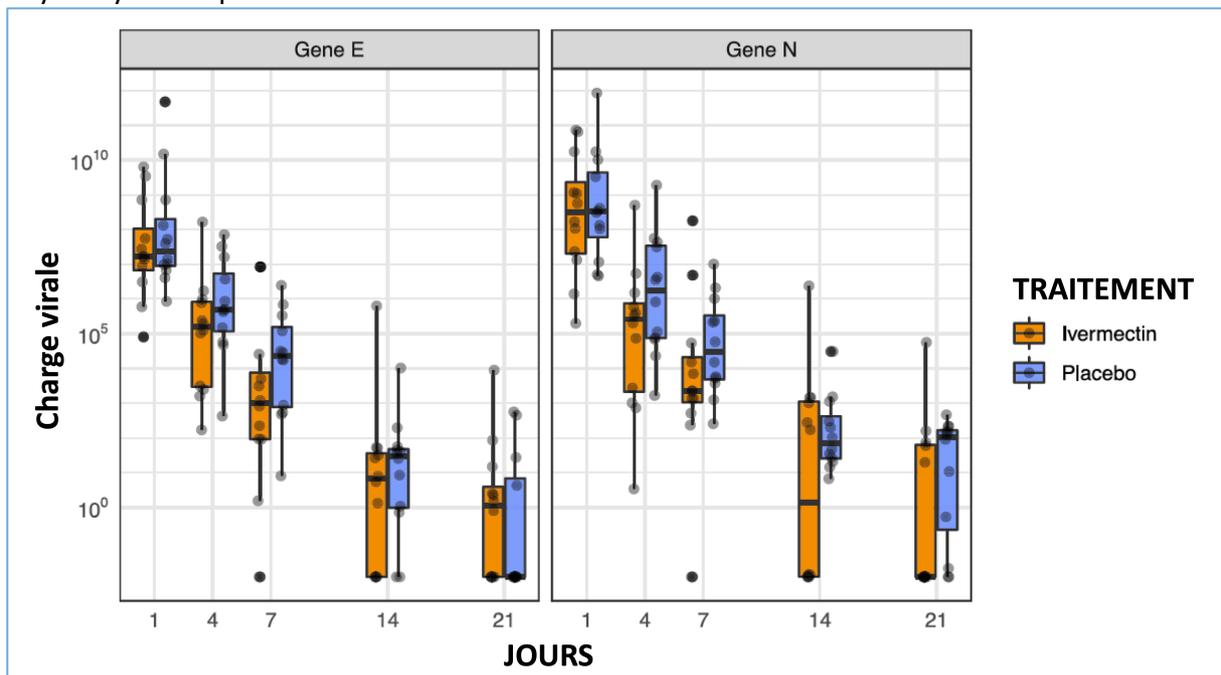
**COVID-19, ivermectine, mortalité, espérance de vie, tocilizumab, variant Sud-Africain, immunité, vaccin, allergie, variant Britannique, colchicine,**

### **TRAITEMENT**

#### ***L'ivermectine : ça marche ?***

L'ivermectine (Stromectol®), un antiparasitaire courant, efficace contre la gale et la filariose, fait beaucoup parler de lui (surtout dans les réseaux sociaux) quant à son utilisation comme futur médicament miracle contre la COVID-19. Qu'en est-il ? Il a été montré une activité antivirale (en particulier contre le SARS-CoV-2) de cette molécule *in vitro* sur des

cellules de rein de singe (Vero/hSLAM cells). Bon, c'est un peu le même rationnel que l'hydroxychloroquine, avec un modèle cellulaire non pertinent (il faudrait tester cette molécule sur de l'épithélium respiratoire d'origine humaine). D'autre part, aucun essai clinique à haut niveau de preuve n'a été publié. Les auteurs de cet essai pilote proposaient de tester si une administration précoce d'ivermectine pouvait réduire la charge virale chez des patients COVID-19 non graves (*EClinicalMedicine* ; 17 janvier 2021). Cet essai était randomisé, en double aveugle contre placebo. Douze patients ont reçu le traitement (400 µg/kg) et douze autres le placebo. Le critère de jugement était le pourcentage de PCR positives à J7. Le résultat n'a montré aucune différence entre les deux groupes : RR=0,92 ; IC<sub>95%</sub>[0,77-1,09] (Schéma). Les auteurs ont noté une disparition plus rapide des symptômes dans le groupe ivermectine. Bon, méthodologie solide, mais effectif faible et critère de jugement sans grand intérêt. On a l'impression de réécrire l'histoire de l'hydroxychloroquine !

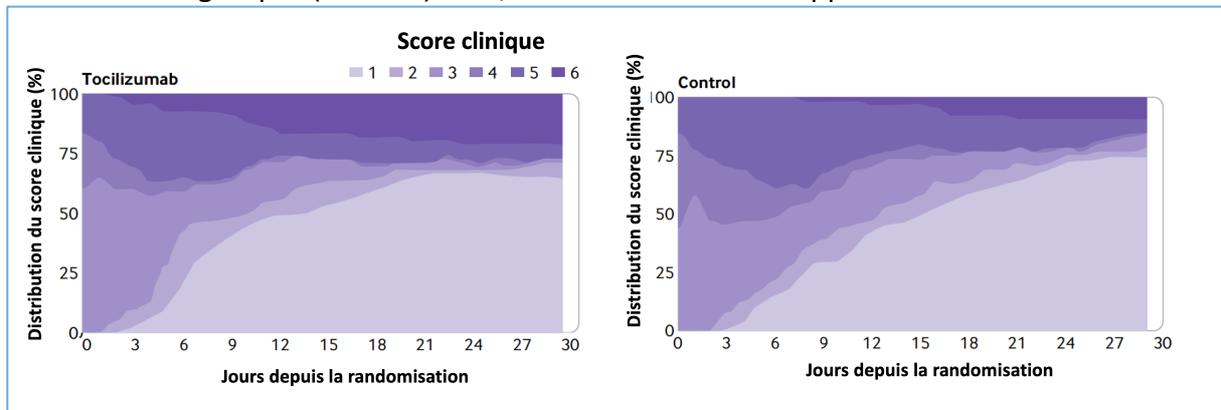


**Schéma** : évolution de la charge virale détectée par PCR pour les gènes E et N du SARS-CoV-2. On ne constate aucune différence !

### ***Tocilizumab : suite et fin ?***

Le tocilizumab est un anticorps anti IL-6 censé lutter contre « l'orage cytokinique » qui, entre parenthèse, est de plus en plus remis en question. Ce médicament avait suscité d'énormes espoirs. Les résultats des essais sont plutôt décevants (voir newsletters n°25 et n°35). Ce nouvel essai clinique ne va pas en faire un médicament de premier plan ! Les auteurs ont randomisé ce traitement dans un essai randomisé, contrôlé et ouvert qui a dû être interrompu à mi-parcours par la constatation d'une surmortalité dans le groupe... tocilizumab (*BMJ* ; 20 Janvier 2021). Soixante-cinq patients ont été inclus de le groupe traité par 8 mg/kg du médicament en une seule injection (N=65) comparé à des patients ayant simplement les soins standards (N=64). Tous les patients étaient atteints de la COVID-19 grave (oxygénodépendant ou ventilé mécaniquement). Le critère d'évaluation principal était

un score clinique en 6 points mesuré à J15. L'analyse de sécurité a interrompu l'essai en constatant une surmortalité à J15 dans le groupe Tocilizumab : 11/65 (17%) vs. 2/64 (3%) (OR=6,42 ; IC<sub>95%</sub>[1,59-43,2]). Le score clinique ne différait pas significativement à J15 entre les deux groupes (Schéma). Bon, le tocilizumab : à la trappe ?



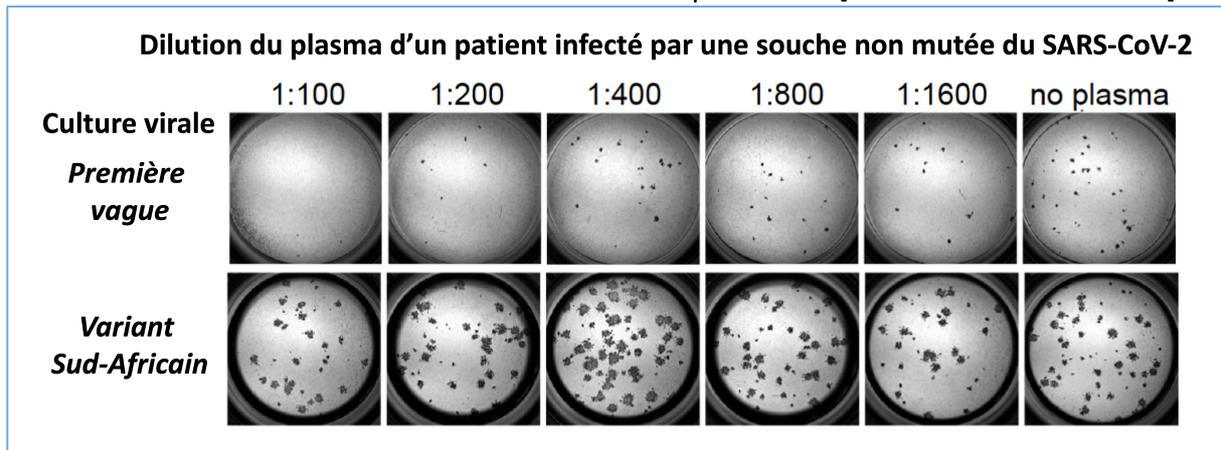
**Schéma** : comparaison à J15 de la fréquence des deux scores cliniques entre le groupe traité par tocilizumab (à gauche) et le groupe contrôle (à droite). Il n'y a pas de différence, car la mortalité est plus élevée dans le groupe tocilizumab (violet foncé) : (1) sorti de l'hôpital vivant, (2) hospitalisé sans oxygène, (3) hospitalisé et oxygénodépendant, (4) ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, (5) ventilation mécanique invasive, (6) décès.

## VACCIN

### **Le variant Sud-Africain résistant au vaccin ?**

On a vu que le variant Sud-Africain (devenu majoritaire dans ce pays) appelé par son arborescence phylogénétique 501Y.V2 (voir newsletter n°35) possède des mutations embêtantes sur la protéine S, cible des vaccins. Dans cette même newsletter, nous avons craint que ce variant puisse être résistant aux anticorps contenus dans le sérum de patients convalescents du SARS-CoV-2 non muté. En effet, le 501Y.V2 possède des mutations dans des régions sensibles de la protéine S et, en particulier, la mutation N501Y qui est aussi présente chez le variant anglais B.1.1.7 et qui lui conférerait une plus grande transmissibilité. Deux autres mutations dans cette région sont préoccupantes : les substitutions d'acides aminés K717N et E484K qui s'ajoutent à huit autres mutations dans la partie N-terminale de cette protéine. Parmi celles-ci, il y a une délétion de trois acides aminés (mutation  $\Delta$ 242-244) qui est associée à un changement structurel profond de cette partie de la protéine. Pas de chance ! Cette région N-terminale (NTD) est aussi une cible des anticorps anti-protéines S. Ainsi, tout changement de conformation peut altérer l'efficacité des anticorps. Bref, toutes ces modifications confèrent à ce virus une véritable résistance potentielle aux anticorps et donc au vaccin. C'est ce qu'on a trouvé deux équipes de chercheurs en exposant ce virus à des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 non muté ou à des sérums de patients convalescents du COVID-19 non muté (2 articles dans *bioRxiv non encore reviewed*; 19 janvier 2021). Les résultats de ces études *in vitro* sont sans appel, que ce soit des anticorps monoclonaux ou un cocktails d'anticorps de sérums de patients guéris, le variant 501Y.V2 s'avère résistant. Par exemple, trois anticorps monoclonaux d'une même famille (CA1, LyCoV016, CC12.1) ont été capables de s'accrocher efficacement à la protéine S non

mutée (région RBD qui est le site de fixation sur le récepteur cellulaire ACE2) mais ces mêmes anticorps ne reconnaissent pas la protéine mutée issue du variant 501Y.V2. Même chose pour la région NTD : l'atténuation de la neutralisation des anticorps pouvait atteindre un facteur 200 ! Ces résultats obtenus en laboratoire ne tiennent pas compte de l'immunité cellulaire et, bien sûr, il faudrait que nous constatons des réinfections massives du variant Sud-Africain chez des personnes ayant déjà eu la COVID-19 ou bien alors des infections par ce même variant chez des patients vaccinés. Alors là, ce serait un vrai problème ; il faudrait créer de nouveaux vaccins... On n'est pas sorti de l'auberge compte tenu que la probabilité de sélection de nouveaux variants n'est absolument pas nulle... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma** : test de séroneutralisation par réduction des plages de lyse. Cela permet de quantifier la concentration d'anticorps efficaces contre un virus. On expose les virus (première vague et variant 201Y.V2) au sérum de patients infectés par la souche non mutée (et donc contenant les anticorps que l'on veut tester) à différentes concentrations (de la plus diluée à la plus concentrée). Dans un deuxième temps, on ensemence ces virus dans des cellules et on regarde s'ils sont encore actifs en comptant le nombre de plages (taches) qui correspondent à l'infection virale. La première série (**ligne du haut**) correspond à la neutralisation du virus non muté par le sérum du patient et ça marche ! La deuxième ligne (**ligne du bas**) est la même chose mais pour le virus 501Y.V2 Sud-Africain : et ça ne marche pas du tout !

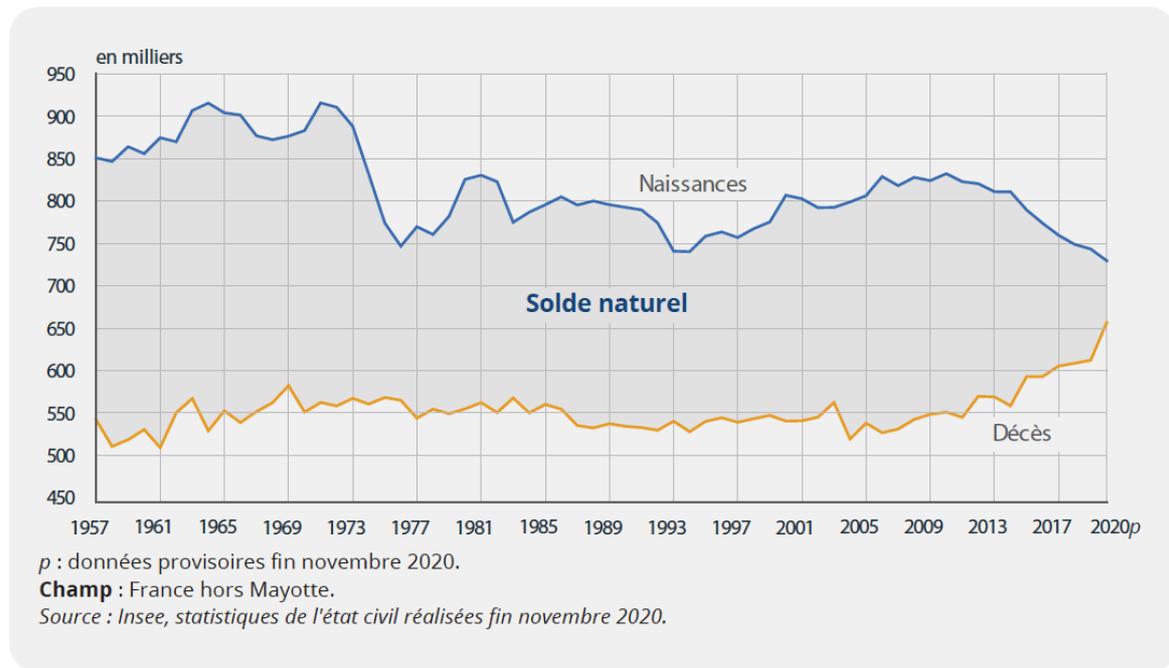
## EPIDEMIOLOGIE

### **La pandémie fait reculer l'espérance de vie en France !**

Dans son bilan démographique de 2020, l'Insee publie des chiffres étonnants (*Insee Première, Janvier 2021*). Alors que la population s'accroît de 0,3% pour atteindre le chiffre de 67,4 millions d'habitants, le différentiel entre le nombre de naissances et le nombre de décès se réduit dangereusement (Schéma). Il existe une surmortalité liée à la COVID-19 observée en 2020 comparée à 2019 de 45.000 décès supplémentaires (+7,3%). Cette surmortalité, encore provisoire et sous-estimée car tous les morts n'ont pas encore été comptabilisés, est responsable d'une diminution de l'espérance de vie à la naissance chez les hommes qui passe de 79,7 ans à 78,5 ans (-0,5 an) et pour les femmes de 85,6 ans à 85,2 ans

(-0,4 an). Cette baisse est plus importante que la conséquence de la pire épidémie de grippe durant l'hiver 2015. Plus anecdotique, il y a eu une baisse spectaculaire des mariages (-34,1%) liée aux mesures de confinement. Par contre, le confinement n'a pas fait naître de bébés puisqu'il y a eu 740.000 naissances en 2020 contre 753.000 en 2019 (-1,8%)...

## ► 2. Nombre de naissances, de décès et solde naturel



**Schéma** : évolution de la différence entre le nombre de naissances et le nombre de décès annuel en France. L'année 2020 se caractérise par un rapprochement de ces deux courbes

## BREVES DE COMPTOIR

### **Le variant Britannique plus mortel ?**

On a vu que le variant Britannique B.1.1.7 (newsletters n°33 et n°34) était probablement plus transmissible que le virus SARS-CoV-2 « historique » à cause d'une mutation N501Y qui augmente l'affinité de ce virus au récepteur cellulaire ACE2. Bon ben maintenant, voilà qu'il serait plus mortel ! Des résultats observationnels hospitaliers anglais de plusieurs sources indépendantes et rassemblés dans un document public (*SAGE meeting paper ; 21 Janvier 2021*) montre une association entre les patients infectés par le SARS-CoV-2 de type B.1.1.7 et une surmortalité comparée aux patients infectés par la souche ancienne de la première vague. Ces observations, en utilisant divers appariements pour comparer les patients victimes de la COVID-19 classique au variant, mettent en évidence une augmentation de la probabilité de décès entre 29% et 91%. Cette surmortalité était observée dans tous les groupes d'âge. Une de ces analyses concernait 2.583 décès parmi 1,2 millions et trouvait une surmortalité de 35% (HR=1,35 ; IC<sub>95%</sub>[1,08-1,68]). Études

observationnelles, sans preuve de causalité avec des données qui concernent seulement 8% des décès survenant au cours de la période considérée. Inquiétant tout de même, il ne manquait plus que ça ! [Merci au Pr. Bruno Riou]

### **Vaccin et allergie : où en est-on ?**

Une équipe a collecté les réactions allergiques sévères après la vaccination par le vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech aux États-Unis (*JAMA* ; 21 Janvier 2021). Après l'administration de 1.893.360 doses, il y eut 21 réactions allergiques sévères (anaphylaxie) ce qui correspond à 11,1 cas par million de doses injectées. Parmi ces 21 réactions allergiques, 4 (21%) patients ont été hospitalisés (dont trois en réanimation), 17 (81%) ont été traités aux urgences et 20 sont repartis au domicile après être vaccinés. Aucun décès. Pratiquement toutes les réactions ont débuté dans les 30 minutes après l'injection. La majorité (81%) des patients avait des antécédents d'allergie. Il y eut aussi 83 réactions allergiques non graves lors de cette campagne de vaccination. La leçon à retenir est d'instaurer une surveillance longue (une bonne heure) post-vaccin chez les patients ayant des antécédents d'allergie. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

### **Le variant Brésilien identifié !**

Et voilà le variant brésilien ! Lui aussi comme le variant Britannique ou Sud-Africain, il progresse rapidement au Brésil et a été signalé sur notre territoire. Il est identifié par le clade phylogénétique B.1.1.28 et son descendant P.1 (B.1.1.28.1) Lui aussi est préoccupant car siège d'un grand nombre de mutations (21) dont trois sur la région RBD de la protéine S : K417T (substitution d'un acide aminé K [Lysine] par T [Thréonine] en position 417), E484K (substitution d'un acide aminé E [Acide Glutamique] par K [Lysine] en position 484) et N501Y (substitution d'un acide aminé N [Asparagine] par Y [Tyrosine] en position 501) (*virological.org* ; 11 janvier 2021). La mutation N501Y est retrouvée dans le variant britannique et est associée à une plus grande transmissibilité et la mutation E484K est retrouvée dans le variant Sud-Africain et est associée à une résistance aux anticorps naturels de patients immunisés contre l'ancienne souche du virus SARS-CoV-2. Déjà une réinfection a été décrite au Brésil (*virological.org* ; 18 janvier 2021). Pas rassurant !

### **La colchicine : un faible espoir ?**

Un communiqué de presse québécois annonce en avant-première des résultats de l'étude COLCORONA (*Globe Newswire* ; 23 janvier 2021). C'est un essai clinique international randomisé, contrôlé contre placebo et en double aveugle visant à évaluer l'intérêt de la colchicine (médicament anti-inflammatoire utilisé pour traiter les crises de goutte) pour des patients COVID-19 non hospitalisés en traitement préventif d'une atteinte sévère. Le communiqué de presse est peu informatif, on sait que pour 4 .159 patients analysés (analyse partielle de la cohorte) il existerait une réduction significative le risque de décès et d'hospitalisation (diminution relative de 21%) dans le groupe traité. La consultation du site *clinicaltrial.gov* (qui regroupe la méthodologie des essais cliniques déclarés) nous informe que l'essai est programmé pour 6.000 patients ambulatoires COVID-19+. Le groupe traité recevait 0,5 mg de colchicine deux fois par jour pendant 3 jours puis 0,5 mg/j pendant 27 jours. Le critère principal d'évaluation est le décès ou la nécessité d'une hospitalisation évaluée à J30. Bon, encore une annonce anticipée (précipitée ?), on se fera une idée lors de la publication officielle des résultats...