

Newsletter COVID-19

Numéro 53

Le Mercredi 9 Juin 2021

Dans cette newsletter, « spéciale traitement » nous ferons un point sur les principaux résultats d'essais thérapeutiques : un anticorps monoclonal qui semble (un peu) marcher, la sérothérapie qui ne marche pas du tout, la vitamine D qui s'enterre tout doucement, une alternative à la dexaméthasone qui semble intéressante, une utilisation plus rationnelle des anticoagulants et l'aspirine qui va rejoindre les (nombreux) espoirs déçus !

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, bamlanivimab, methylprednisolone, dexaméthasone, anticoagulants, aspirine, variants, sérothérapie, vitamine D

TRAITEMENT

Anticorps monoclonal : résultats pour le bamlanivimab

Le bamlanivimab, anticorps monoclonal reconnaissant la protéine S du SARS-CoV-2 de la souche « historique », avait reçu une autorisation d'utilisation conditionnelle sur la base d'effets positifs communiqués par le laboratoire. Récemment, devant le danger de sélectionner des variants dans une administration en monothérapie, et en raison de son inefficacité contre les variants (en particulier le variant indien), l'autorisation a été donnée seulement pour l'association bamlanivimab et etesevimab pour des patients, au début de leur maladie COVID-19 et à haut risque d'aggravation (voir newsletters n°38, n°41, n°43 et

n°45). Les résultats de la principale étude sur le bamlanivimab viennent d'être publiés dans le JAMA (*JAMA ; 3 Juin 2021*). Dans un essai randomisé, en double aveugle, les auteurs ont inclus des soignants et résidents de dispensaires de soins où il existait au moins un cas de COVID-19 au sein de l'établissement. Il s'agissait de tester l'efficacité d'un traitement préventif grâce à cet anticorps. Le groupe traité (N=588) recevait 4.200 mg du médicament et le groupe contrôle (N=587), le placebo. Le critère principal d'évaluation était le diagnostic de COVID-19 dans les 8 semaines après l'injection. Les résultats ont montré une diminution significative de l'incidence du COVID-19 dans le groupe traité (8,5% vs. 15,2% ; OR=0,43, IC_{95%}[0,28-0,68]). Il y eut 5 décès dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence pour l'analyse des effets secondaires dans les deux groupes. L'incidence de formes modérées à sévères de COVID-19 était significativement plus basse dans le groupe traité des résidents (8,8% vs. 22,5%) alors que, curieusement, il n'y avait pas de différence significative dans le groupe des soignants (8,4% vs. 12,2%) (Schéma). Qu'en penser ? Étude réunissant les standards des hauts niveaux de preuve. On ne peut s'empêcher de la comparer aux études qui ne montraient qu'un effet plutôt faible des anticorps monoclonaux du même type (voir newsletter n°34). Un rôle dans la prévention ? C'est ce que propose nos autorités sanitaires en accordant une autorisation mais seulement en association... En tous les cas, ce n'est pas le médicament miracle !

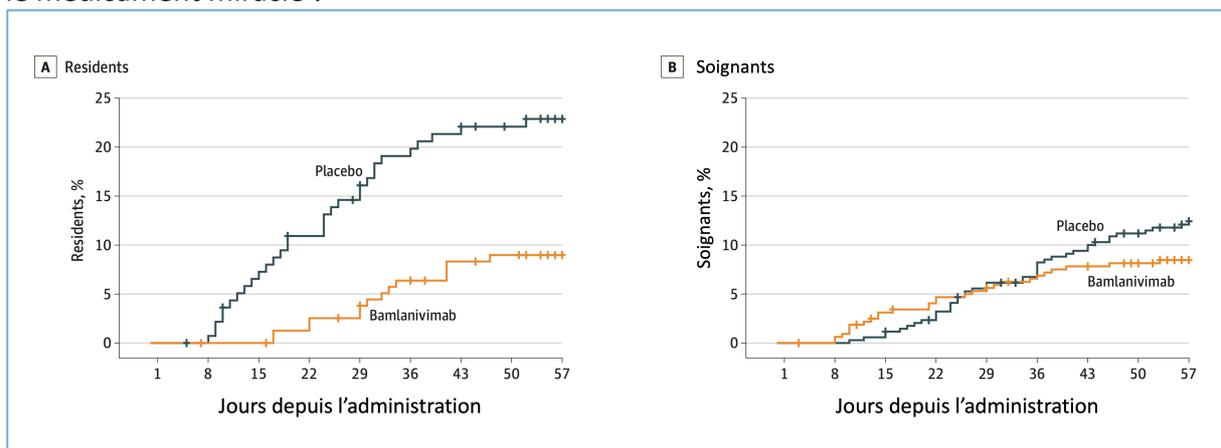


Schéma : évolution du taux de la COVID-19 modérée à sévère dans une population de résidents (A) et de soignants (B) selon qu'ils bénéficient d'un traitement par bamlanivimab (trait orange) ou du placebo (trait bleu). On constate une diminution significative de l'incidence de la maladie chez les résidents mais pas chez les soignants.

Sérothérapie : définitivement enterrée ?

La sérothérapie consiste à administrer du sérum de patients convalescents de la COVID-19 qui contient des anticorps naturels contre cette maladie. Au début de la pandémie cette technique avait suscité des espoirs dans des petites séries non contrôlées, mais les études comparatives ont été en général très décevantes (voir newsletters n°5, n°16, n°30 et n°42). Les résultats de l'essai RECOVERY ne vont pas nous contredire (*Lancet ; 14 mai 2021*). Dans cet essai randomisé, ouvert et multicentrique, les auteurs ont inclus des patients COVID-19+ hospitalisés. Le groupe expérimental (N=5.795) recevait du sérum de patients convalescents avec une forte concentration d'anticorps et les patients du groupe contrôle (N=5.763) le placebo. Le critère principal d'évaluation était la mortalité à 28 jours. Hé bien

aucune différence ! La mortalité du groupe expérimental était de 24% identique au groupe placebo (RR = 0,99 ; IC_{95%}[0,94-1,03]) (Schéma). Cet essai n'a pas réussi à trouver un sous-groupe de patients (COVID-19 sévère, oxygène-dépendants, âgés...) qui aurait pu trouver un bénéfice pour ce traitement. Les autres critères d'évaluation étaient aussi négatifs : proportion de patients guéris, proportion de patients mis sous ventilation mécanique.. Bon, je cois que nous avons assez de niveaux de preuve pour enterrer cette approche...

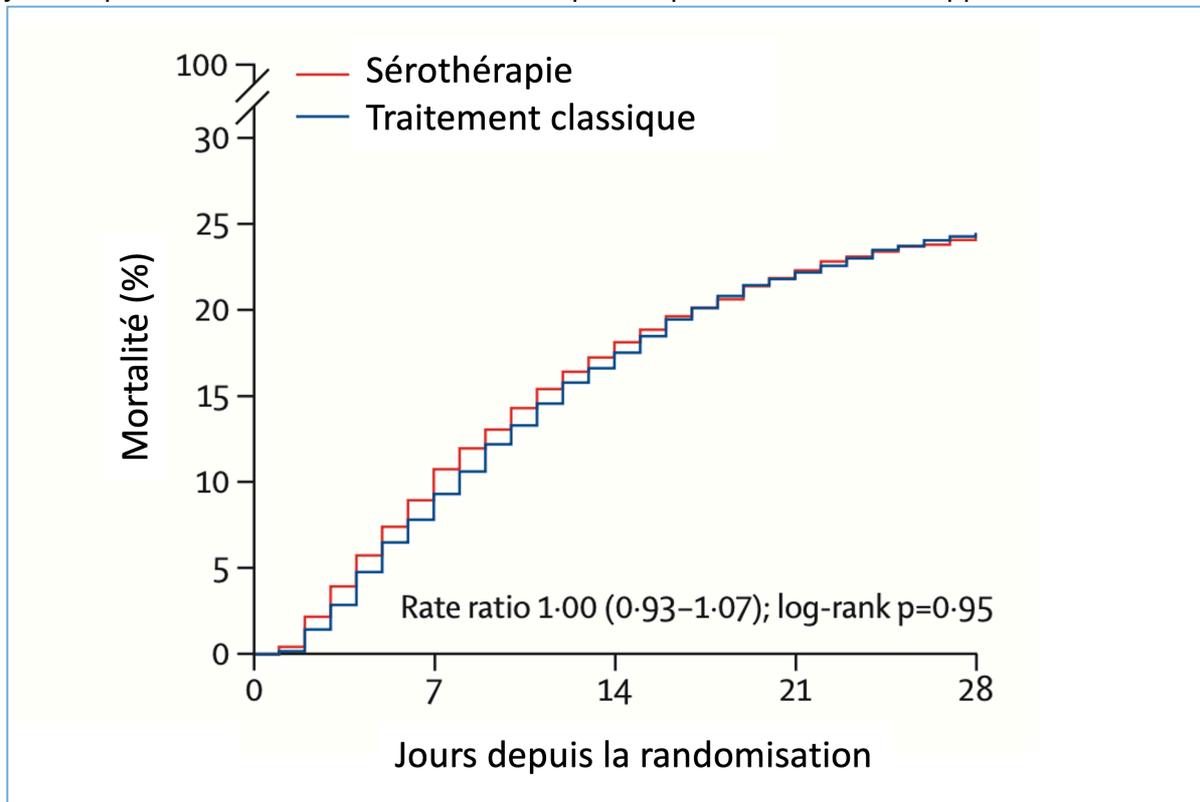


Schéma : évolution de la mortalité entre un groupe de patients COVID-19+ hospitalisés et traités par sérothérapie (**trait rouge**) et le traitement classique (**trait bleu**). Aucune différence !

Les corticoïdes se battent entre eux !

Il est maintenant établi que l'administration de la dexaméthasone, un corticoïde puissant, chez les malades COVID-19+ avec une pneumopathie oxygène-requérante avait permis de faire baisser significativement la mortalité (voir newsletters n°8 et n°21). C'est même le seul médicament dont on est à peu près sûr qu'il soit efficace. Mais est-ce le bon corticoïde ? Des chercheurs iraniens ont comparé dans un essai randomisé la dexaméthasone avec la méthylprednisolone (un autre corticoïde) chez des patients COVID-19+ hospitalisés (*BMC Infectious Diseases* ; 10 Avril 2021). Un groupe (N=47) recevait la méthylprednisolone à la posologie de 2 mg/kg/j et l'autre groupe contrôle (N=46), la dexaméthasone à 6 mg/j. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration clinique quantifiée par un score en 7 points (0=guéri jusqu'à 6=décédé). Le résultat montrait une amélioration significative du groupe traité par méthylprednisolone : 2,90 ±2,42 vs. 4,71 ±2,35 au 10ème jour de traitement. Il y eut significativement moins de recours à la

ventilation mécanique dans le groupe methylprednisolone et une mortalité plus basse sans que cela atteigne la significativité (37,5% dans le groupe contrôle vs. 18,6% dans le groupe methylprednisolone). Que penser ? Méthodologie correcte mais avec un effectif ultra-faible et monocentrique. L'effet paraît tellement spectaculaire qu'il doit nécessiter une étude plus ambitieuse pour changer nos habitudes !

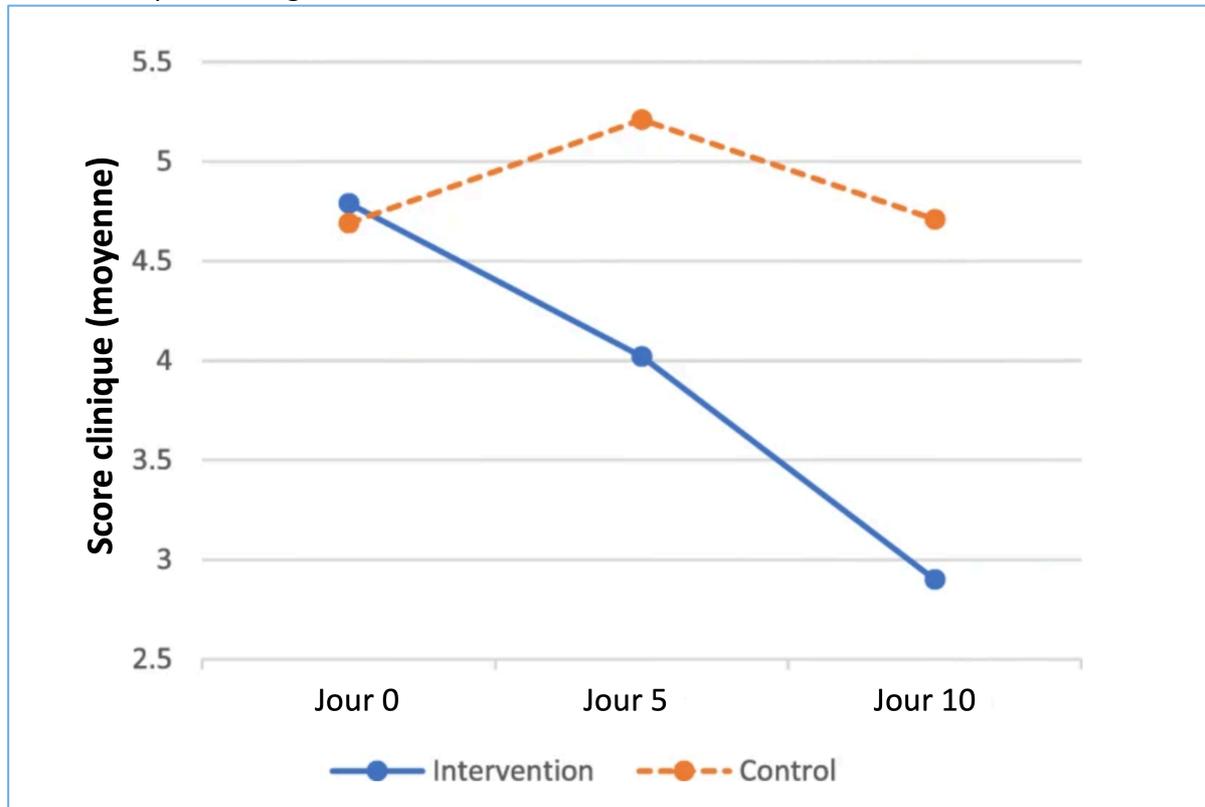


Schéma : évolution du score clinique en 7 points (0=guéri jusqu'à 6= décédé) entre un groupe de patients COVID-19 hospitalisés recevant de la methylprednisolone (**trait bleu**) et un groupe contrôle recevant de la dexaméthasone (**trait pointillé orange**). On constate une évolution clinique plus favorable chez les patients recevant la methylprednisolone.

Anticoagulation : ça ne marche pas tant que ça !

La COVID-19 serait associée à un risque thromboembolique élevé. Dès les premiers malades, les protocoles thérapeutiques, logiquement, intégraient largement des traitements anticoagulants préventifs, renforcés ou curatifs chez les patients hospitalisés. Certains protocoles intégraient même une anticoagulation préventive en ambulatoire chez les patients COVID-19+ avec facteurs de risque. On a vu que les résultats semblent mitigés en ce qui concerne l'anticoagulation préventive dans ce contexte (newsletters n°19, n°43, et n°50). Une large étude multicentrique sur registres semble remettre les pendules à l'heure (*Crit Care Med* ; 1^{er} Juin 2021). Les auteurs ont analysé 5.838 patients COVID-19+, parmi eux 327 (6%) recevaient des anticoagulants avant l'admission, 2.339 (43%) recevaient ce traitement à l'admission hospitalière. Résultats : le traitement par anticoagulant n'était pas associé à une meilleure survie (81% vs. 81%). Par contre, parmi les patients en détresse respiratoire ou nécessitant une ventilation invasive, l'anticoagulation était associée à une meilleure survie

(68% vs. 58% et 47% vs. 36% respectivement) (Schéma). Le message semble être : réservez l'anticoagulation à ceux qui en ont vraiment besoin (les plus graves ou ceux ayant une preuve de maladie thromboembolique).

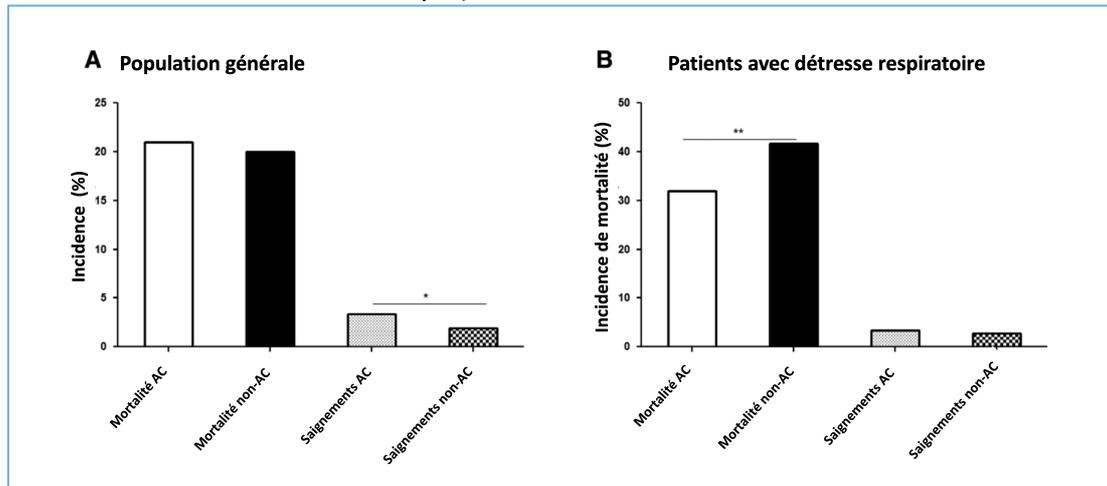


Schéma : pourcentage de mortalité et de saignements associé au traitement anticoagulant (AC) dans la population générale COVID-19+ (A) et chez les patients COVID-19+ hospitalisés avec une détresse respiratoire (B). Les patients recevant les AC sont représentés par les **rectangles blancs** pour la mortalité et **gris** pour le saignement. Les patients ne recevant pas d'AC sont représentés par les **rectangles noirs** pour la mortalité et en **damier** pour le saignement. On constate une diminution de la mortalité uniquement chez les patients en détresse respiratoire recevant les AC, et une augmentation des saignements dans la population générale recevant les AC sans différence sur la mortalité.

Vitamine D : encore une fausse-bonne idée !

Plusieurs hypothèses ont été avancées sur le rôle protecteur de la vitamine D contre la COVID-19 (voir newsletter n°19, n°30 et n°40). Des auteurs ont analysé rétrospectivement une population de patients ayant eu un dépistage de taux de vitamine D (N=18.148) et ont pu mesurer l'incidence de la COVID-19 en fonction du taux sanguin de vitamine D (*JAMA Network Open* ; 19 Mai 2021). Deux seuils ont été proposés, une vitamine D < 20 ng/mL et un autre seuil inférieur à 30 ng/mL. Les auteurs n'ont pas trouvé, après ajustements multiples, d'augmentation de l'incidence de la maladie en période pandémique chez les patients en carence de vitamine D : pour le seuil < 20 ng/mL (N=4.498) : OR= 0,93, IC_{95%}[0,79-1,09] et pour le seuil < 30 ng/mL (N=10.876) : OR= 1,05, IC_{95%}[0,91-1,23]. Une autre approche statistique, utilisant un score de propension n'a pas non plus isolé le faible taux de vitamine D comme étant associé de manière indépendante, à la survenue de la maladie (Schéma). Bon, la vitamine D dans la COVID-19, on abandonne !

Taux de vitamine D et année	Analyse en régression multivariée		Analyse avec un score de propension	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
<30 vs ≥30 ng/mL				
2019	1.09 (0.93-1.27)	.29	1.12 (0.91-1.36)	.28
2020	1.05 (0.91-1.23)	.49	1.07 (0.88-1.29)	.52
<20 vs ≥20 ng/mL				
2019	1.04 (0.88-1.22)	.66	1.04 (0.84-1.27)	.74
2020	0.93 (0.79-1.09)	.36	0.99 (0.81-1.21)	.93

Schéma : association entre le taux sanguin de vitamine D et la survenue de la COVID-19 selon deux approches statistiques. Aucune corrélation n'a été trouvée.

BREVES DE COMPTOIR

L'aspirine : c'est raté !

Nous avons vu que le traitement par de l'aspirine avait suscité quelques espoirs (voir newsletters n°40 et n°48). Hé bien c'est raté ! dans un communiqué de presse, les auteurs de RECOVERY annonce que l'essai randomisé s'est avéré négatif (*Recovery, communiqué de presse ; 8 Juin 2021*) ! Ils ont inclus 7.351 patients recevant 150 mg/j d'aspirine et 7.541 sans ce traitement supplémentaire. La mortalité à 28 jours était la même dans les deux groupes : 17%, RR=0,96 ; IC_{95%}[0,89-1,04]. Au suivant !

Les nouveaux noms sont arrivés !

Il existe une certaine confusion avec les noms des variants du SARS-CoV-2. Par exemple le variant apparu en Angleterre peut être appelé variant « anglais », ou bien par sa clade phylogénétique (B.1.1.7) ou alors par la classification « Nextstrain » qui fait apparaître une mutation caractéristique (20I/501Y.V1) ou bien, enfin, par un variant « VOC » (*Variant Of Concern*). L'OMS a décidé d'ajouter une nouvelle classification censée tout simplifier ! Ce sera alpha, beta, gamma, etc. (sic !) pour tous les variants représentant un potentiel impact en terme de santé publique (*Santé Publique France ; 4 Juin 2021*) ! Le variant anglais devient alpha, le sud-africain beta, le brésilien gamma et l'indien, delta. Espérons que nous aurons assez de lettres dans l'alphabet grec (24 lettres) !

	Nouvelle nomenclature de l'OMS	Lignage PANGO	Nomenclature Nextstrain	Première détection
VOC	Alpha	B.1.1.7	20I/501Y.V1	Royaume-Uni Septembre 2020
	Beta	B.1.351	20H/501Y.V2	Afrique du Sud Mai 2020
	Gamma	P.1	20J/501Y.V3	Brésil Novembre 2020
	pas de nom attribué	B.1.1.7+E484K/Q	20I/484K ou Q	Royaume-Uni Janvier 2021
	Delta	B.1.617.2	21A/478K	Inde Octobre 2020
VOI	Iota	B.1.526	20C/484K ou 20C/477N	Etats-Unis Novembre 2020
	pas de nom attribué	B.1.616	20C/655Y	France Janvier 2021
	Eta	B.1.525	20A/484K	Royaume-Uni, Nigéria, Décembre 2020
	pas de nom attribué	B.1.1.318	20B/681H	Royaume-Uni, Nigéria, Janvier 2021
	Kappa	B.1.617.1	21A/154K	Inde Octobre 2020

Schéma : différents classements des variants du SARS-CoV-2. OMS= Organisation Mondiale de la Santé ; VOC=Variant Of Concern ; VOI = Variant Of Interest (ou Variant Under Investigation).

REFERENCES

Bamlanivimab

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780870?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.8828

Sérothérapie

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00897-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00897-7/fulltext)

Vitamine D

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779952>

Methylprednisolone

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06045-3>

Anticoagulation

https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2021/06000/Anticoagulation_Therapy_in_Patients_With.21.aspx

Aspirine

<https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-finds-aspirin-does-not-improve-survival-for-patients-hospitalised-with-covid-19>

Classement des variants

<https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2#block-331392>