

Newsletter COVID-19

Numéro 15

Le mardi 18 Août 2020

Dans cette newsletter, les conséquences psychologiques ou psychiatriques de la pandémie COVID-19 dans la population générale, l'incidence des embolies pulmonaires à la phase précoce de la maladie (attention : surprise !), la pauvre hydroxychloroquine qui n'avait pas besoin de ça et une comparaison historique avec la grippe espagnole. Pour finir des nouvelles d'un vaccin chinois. 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, séquelles psychiatriques, embolies pulmonaires, hydroxychloroquine, grippe espagnole, vaccin inactivé

POST-COVID

Séquelles psychiatriques liées au COVID-19

Il est admis que la pandémie du COVID-19 entraîne une morbidité indirecte d'autres pathologies par le fait que les patients avaient changé leurs habitudes par rapport aux consultations médicales, aux recours aux urgences etc. Des auteurs se sont intéressés à l'impact de l'épidémie du COVID-19 sur les troubles psychologiques ou psychiatriques de la population générale dans une étude comparative entre les mois d'Avril-Juin 2020 et l'année 2019 aux Etats-Unis. Une enquête avec 9.896 web-questionnaires diffusés en Juin 2020 a été publiée récemment (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 14 Août 2020*). Résultat : il y avait 40,9% de personnes qui ont rapporté des troubles psychologiques. Les symptômes d'anxiété avaient considérablement augmenté par rapport à 2019 (25,5% vs. 8,1%), le même phénomène a été retrouvé pour la dépression (24,3% vs. 6,5%). Les idées suicidaires ont augmenté d'un facteur deux. Cette augmentation a surtout impacté la population jeune (18-24 ans), des minorités ethniques (hispaniques, afro-américains) et les personnes aidantes à domicile). Les auteurs concluaient en un impact majeur de cette pandémie sur la santé psychologique de la population générale.

SIGNES CLINIQUES

Incidence des embolies pulmonaires dans les services d'urgences

On sait que l'évolution des patients atteints de COVID-19, surtout dans les formes graves, est associée à un risque thromboembolique bien documenté. La présence de ces événements thromboemboliques ou la valeur élevée des Ddimères chez les patients COVID-19+ en réanimation est associée à un pronostic plus sévère. Qu'en est-il pour les patients se présentant aux urgences, à la phase initiale de l'aggravation des symptômes ? Une étude conduite par une équipe française, internationale, observationnelle et rétrospective a voulu comparer la fréquence des embolies pulmonaires chez les patients COVID-19+ avec celle des patients non COVID-19 (*Acad Emerg Med ; 30 Juillet 2020*). Tous avaient une suspicion clinique d'embolie pulmonaire. Ce travail a inclus 26 services d'urgences de 6 pays. Les patients COVID-19+ (N=974) n'avaient pas une incidence plus élevée d'embolie pulmonaire comparée aux autres patients (N=2.274) : 15% vs. 15% (aOR = 0,98 ; IC_{95%}[0,76-1,26]) (Schéma). Ce travail montre bien les dangers de la généralisation rapide d'une notion qui reste évidente chez les patients COVID-19+ graves mais qui ne peut probablement pas être transposée à tous les patients COVID-19. Néanmoins, l'indication de l'anticoagulation préventive pour les formes hospitalisées (qui constitue encore une autre population) reste valable.

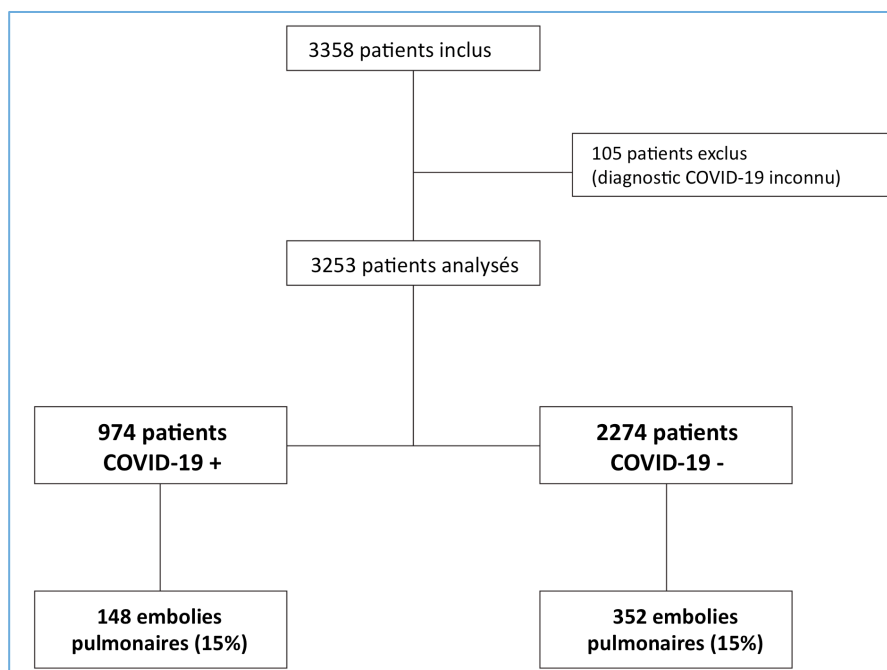


Schéma : fréquence des embolies pulmonaires chez des patients suspects d'embolie pulmonaire aux urgences selon le diagnostic du COVID-19

TRAITEMENT

Hydroxychloroquine : il ne manquait plus que ça !

Le rationnel cellulaire de l'action de l'hydroxychloroquine a été publié dans trois études chinoises qui testaient l'hydroxychloroquine sur la même lignée de cellules immortalisées de rein de singe. Ils constatèrent que ce médicament élevait le pH des vésicules qui transportent le SARS-CoV-2 dans la cellule alors que ce virus a besoin d'un pH bas. La régulation de cette voie « pH dépendant » de l'entrée du virus est sous le contrôle d'une protéine enzymatique, la CatL, cible de l'hydroxychloroquine. Cela marche très bien... sur des cellules rénales de singe ! Le problème, c'est que dans l'épithélium respiratoire, le SARS-CoV-2 entre dans la cellule par une autre voie qui est « pH-indépendant » et gouvernée par une autre protéine : l'enzyme TMPRSS2. Autrement dit, le support cellulaire qui rendait crédible l'utilisation de l'hydroxychloroquine est tout simplement faux puisque dans le COVID-19, le rein n'est pas la porte d'entrée du virus mais c'est l'épithélium respiratoire. C'est ce qu'a démontré une équipe qui a publié ces résultats dans la célèbre revue *Nature* (*Nature* ; 22 Juillet 2020). En comparant l'action de la chloroquine sur les cellules de rein de singe (Vero) et les cellules humaines de poumons (Calu-3), ils ont démontré que le SARS-CoV-2 n'était pas freiné par la chloroquine dans l'épithélium humain alors que ça marche à peu près bien pour les cellules de rein de singe (Schéma).

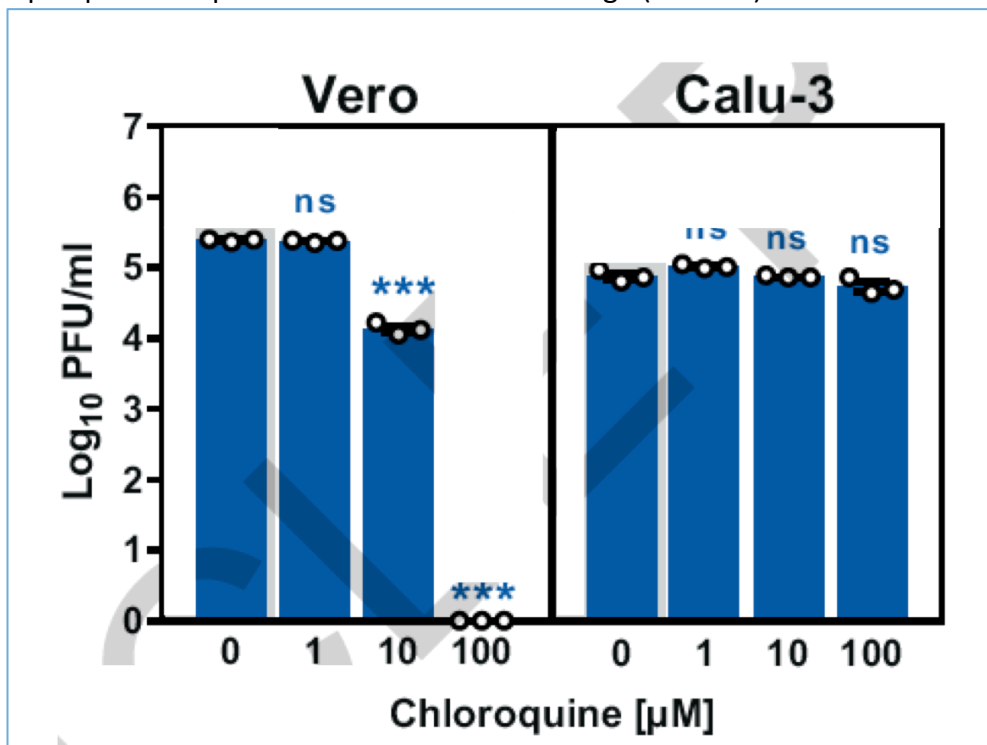


Schéma : quantité de virus surnageant en fonction d'un traitement par la chloroquine. On remarque qu'à partir de 10 µM, le virus diminue dans les cellules Vero (cellules de rein de singe) alors que cette molécule est inefficace pour les cellules Calu-3 (épithélium humain). ***= p<0,001 ; ns = non significatif.

Tocilizumab : mal parti !

On se souvient de l'annonce de l'AP-HP un peu catastrophique qui révélait des résultats prometteurs et positifs de cette molécule anti-IL6 destinée à combattre l'orage cytokinique du COVID-19 chez les patients graves en réanimation. Bon, hé bien le laboratoire Roche a annoncé que l'essai COVACTA qui testait cette molécule chez les patients COVID-19+ sévères avec pneumopathie, n'atteignait pas ses objectifs (*Roche, communiqué de presse ; 29 Juillet 2020*). L'essai COVACTA était un essai randomisé, prospectif, en double aveugle comparant

le tocilizumab avec un placebo chez 450 patients. Le critère principal de jugement était un score clinique de 7 points, évalué 4 semaines après la randomisation. L'amélioration clinique observée était mineure avec cette molécule par rapport au placebo et non significative (OR=1,19 ; IC_{95%}[0,81 ;1,76]). La mortalité ne différait pas entre les deux groupes. Les autres critères (nombre de patients sortant vivants de l'hôpital, durée de ventilation mécanique, taux de surinfections) ne différaient pas statistiquement entre les deux groupes. On attend la publication dans une revue médicale de haut niveau ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

HISTOIRE

Comparaison avec la mortalité grippe espagnole de 1918

La grippe espagnole est probablement une des pires pandémies de l'histoire humaine. Elle a fait plus de 50 millions de morts et était due à un autre virus respiratoire, l'influenzae de type H1N1 dont l'origine est probablement américaine (Kansas). Si le nombre absolu de morts dû à la grippe espagnole est définitivement plus important par rapport au COVID-19, la mortalité naturelle était aussi beaucoup plus importante dans les années 1910. Ainsi, pour comparer l'impact en mortalité des deux pandémies, il semble beaucoup plus intéressant de mesurer l'excès de mortalité pendant la période des pandémies en comparant la mortalité « observée » par rapport à la mortalité « attendue » déduite des courbes de mortalité des années précédentes. C'est ce qu'a étudié une équipe de l'université d'Harvard en comparant l'impact des ces deux pandémies sur la population de New-York City (*JAMA Network* ; 13 Août 2020). Et Oh surprise ! Alors que la mortalité a été multipliée par un facteur 2,80 (IC_{95%}[2,74-2,86]) pendant la grippe espagnole ; le COVID-19 a entraîné un excès de mortalité d'un facteur 4,15 (IC_{95%}[4,05-4,24]) !! Autrement dit la mortalité durant la grippe espagnole dans la ville de New-York a été plus faible de 30% ! (0,70 ; IC_{95%}[0,69 ;0,72])

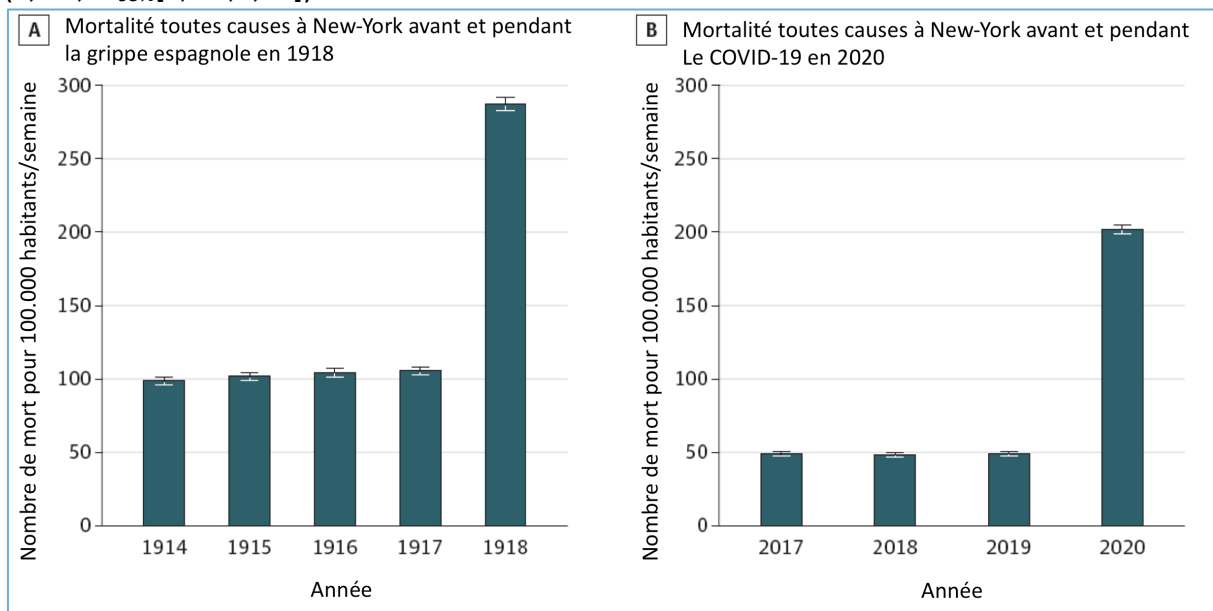


Schéma : comparaison de l'évolution de la mortalité pendant les périodes de la grippe espagnole (A) et du COVID-19 (B) à New-York City.

PREVENTION

Des nouvelles du vaccin chinois

On sait que les russes ne font plus de phase 3 (efficacité et sécurité) pour leur vaccin ! Les chinois publient les résultats préliminaires des phases 1 (efficacité biologique) et 2 (recherche de dose efficace) d'un vaccin de type inactivé (JAMA ; 13 Août 2020). Il s'agit du SARS-CoV-2 isolé, cultivé puis inactivé qui est injecté. Ils ont testé 3 concentrations de ce vaccin (2,5, 5, 10 µg par dose) à 96 participants pour la phase 1. Deux cent vingt-quatre volontaires ont été inclus pour la phase 2. Les protocoles de vaccinations de la phase 2 consistaient en deux injections (5µg ou 10 µg) à J0-J14 ou J0-J21. Le groupe contrôle recevait l'excipient (hydroxyde d'aluminium). Le pourcentage d'effets secondaires était modeste et se partageait entre douleur au site d'infection et fièvre transitoire. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Concernant l'efficacité, mesurée à 14 jours après la deuxième injection, une séroconversion a été constatée pour 100% des participants. L'augmentation des anticorps neutralisants a été constatée pour tous les groupes vaccinés quelque soit le protocole utilisé sans qu'il n'y ait de différences notables dans les taux d'anticorps (Schéma).

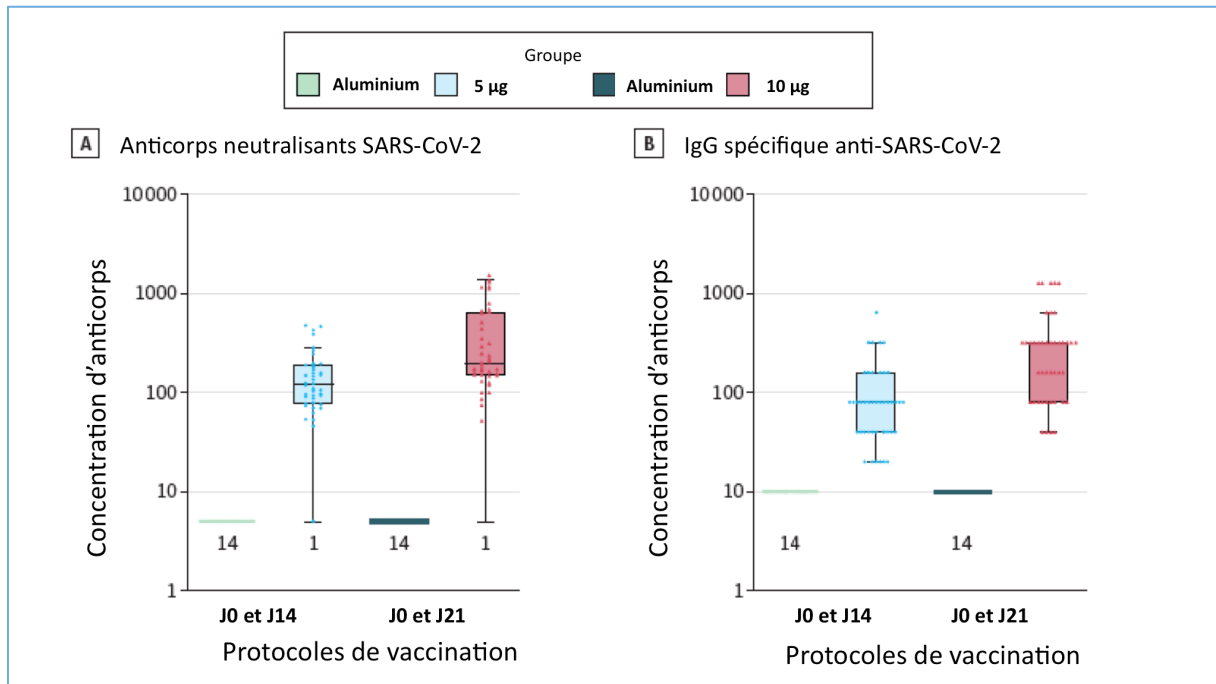


Schéma : taux d'anticorps après plusieurs protocoles de vaccination : **A** : deux doses à 5 µg ; **B** : deux doses à 10 µg comparé à l'injection de l'excipient (hydroxyde d'aluminium).