

# Newsletter COVID-19

## Numéro 19

**Le mardi 15 Septembre 2020**

Dans cette newsletter, un petit point sur le rôle de la vitamine D comme élément protecteur du COVID-19. Un point complet sur l'immunité cellulaire induite par l'infection du SARS-CoV-2. Une nouvelle discussion sur le lien entre ethnie et COVID-19 : une explication physiologique ? Enfin une description des facteurs de risques pour les sujets jeunes et l'utilité du traitement par anticoagulants 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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

### **MOTS CLES DE CETTE LETTRE**

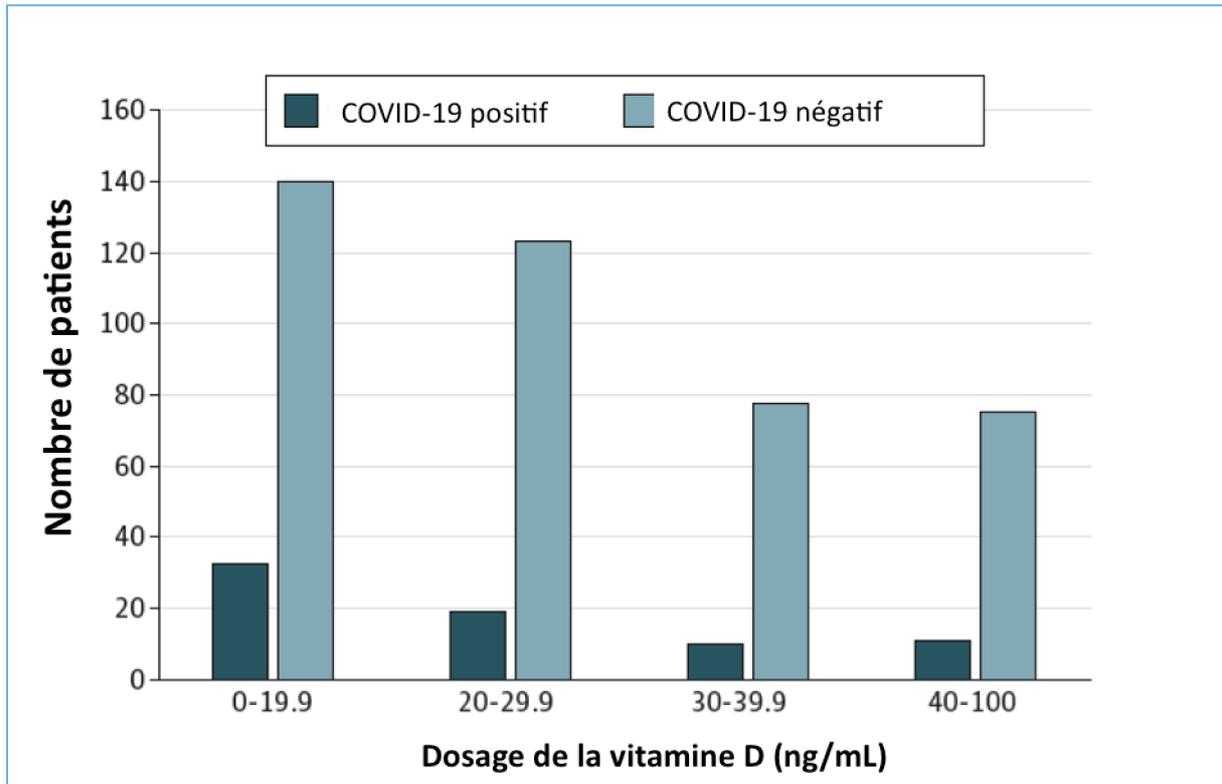
**COVID-19, vitamine D, immunité cellulaire, ethnies, adultes jeunes, anticoagulants**

### **PREVENTION**

#### ***Alors la vitamine D, rôle protecteur ?***

Le rôle protecteur de la vitamine D dans la COVID-19 a souvent été évoqué en remarquant que les pays ensoleillés (l'exposition au soleil étant générateur de vitamine D) étaient associés à une prévalence plus faible de COVID-19. On connaît les qualités de la vitamine D dans la résistance aux infections (virales et autres) et les propriétés modulatrices de l'inflammation de cette molécule. Des chercheurs ont voulu savoir si le déficit en vitamine D (défini par un niveau inférieur à 20 ng/mL) était associé à une augmentation de la fréquence du COVID-19. Ils ont, dans une étude rétrospective observationnelle monocentrique, réuni les dossiers de 489 patients qui avaient eu des dosages de la vitamine D dans l'année précédente du test PCR (*JAMA Infectious Diseases* ; 3 septembre 2020). Les auteurs ont trouvé les facteurs classiques indépendamment associés à la maladie COVID-19 :

un âge avancé (> 50 ans), l'appartenance à une ethnie non blanche et... le déficit en Vitamine D (RR=1,77; CI<sub>95%</sub>[1.12-2.81]; p = 0,02). Dans ce groupe, la probabilité de développer la maladie était de 22% s'il existait un déficit en vitamine D comparée à 12% dans le groupe sans déficit (Schéma). Cette étude, avec un faible niveau de preuve, va donc dans le sens d'un effet protecteur de la vitamine D dans le développement du COVID-19.



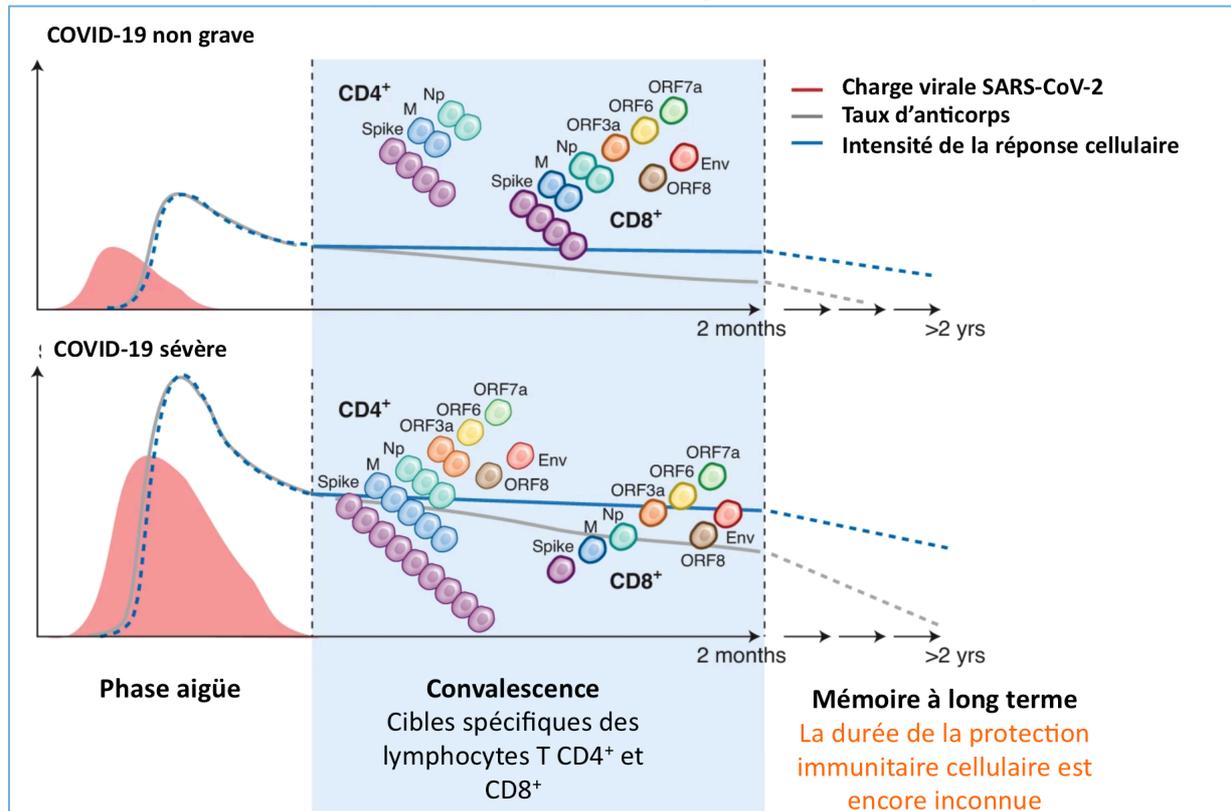
**Schéma** : nombre de patients COVID-19+ et COVID-19- en fonction du dosage de la vitamine D. On remarque que plus le taux de la vitamine D est bas, plus le pourcentage de patients malades de la COVID-19 est important.

## IMMUNITÉ

### ***L'immunité cellulaire : la grande oubliée !***

On sait que l'infection par le SARS-CoV-2 induit une réponse immunitaire humorale efficace pendant au moins 4 mois. On teste actuellement ce type d'immunité (taux des anticorps) par les fameux tests sérologiques. La réponse humorale est d'autant plus forte que la maladie est sévère. La réponse immunitaire comprend aussi une autre composante, redoutablement efficace, l'immunité cellulaire médiée par les cellules lymphocytes T (CD4<sup>+</sup> ; CD8<sup>+</sup>). Cette immunité cellulaire va attaquer directement les cellules infectées, mobiliser les cellules « tueuses » et conserver la mémoire du virus pour accélérer une défense en cas de réinfection. Cette immunité a été explorée de manière systématique dans un bel article publié dans *Nature Immunology* (*Nature Immunology* ; 4 Septembre 2020). En étudiant la réponse immunitaire cellulaire de 42 patients ayant développé la COVID-19 (28 formes moyennes et 14 formes graves) des auteurs ont démontré que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et

CD8<sup>+</sup> développaient une défense robuste et efficace contre un grand nombre de cibles de la structure du SARS-CoV-2. Ils ont dénombré 41 cibles peptidiques reconnues par ces lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Cette réponse immunitaire était corrélée avec l'intensité de la réponse humorale (taux d'anticorps). Cette immunité cellulaire dure, elle aussi, au moins deux mois et est intense pour les formes sévères et un peu moins intense pour les formes non graves de la maladie (Schéma). Cet article nous reconforte quant à la présence et à l'efficacité de cette réponse de l'immunité cellulaire et constitue un argument fort pour développer un vaccin qui repose sur cette immunité. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



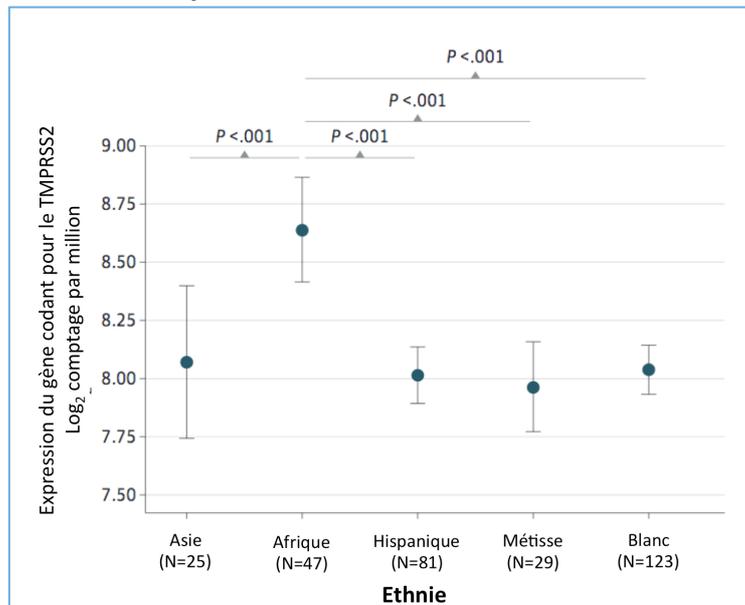
**Schéma :** fréquence et intensité des réponses immunitaires et cellulaires face au SARS-CoV-2. La **bande bleu clair** représente la phase de convalescence. Les **différents noms** (Spike, M, Np, ORF3a, ORF6, ORF7a etc.) représentent les cibles (peptidiques) du SARS-CoV-2 reconnues par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>. Le nombre de cellules des différentes couleurs représente la fréquence avec laquelle cette cible est retrouvée chez les 42 patients convalescents. La **ligne bleue** représente l'intensité de la réponse cellulaire (plus importante chez les patients graves). La **ligne grise** représente l'intensité de la réponse humorale (taux d'anticorps). La **surface rose** représente la charge virale qui est plus importante dans les formes graves.

## FACTEURS DE RISQUE

### ***L'ethnie afro-américaine : facteur de risque ou non ?***

On sait que l'appartenance à une ethnie africaine a souvent été considérée comme un facteur de risque du COVID-19 bien que la littérature soit contradictoire sur ce sujet. Des auteurs proposent une explication « physiologique » en étudiant la densité du gène exprimant la protéine appelée *protéase serine transmembranaire de type 2* (TMPRSS2) qui

est, avec le célèbre récepteur ACE2, le deuxième récepteur nécessaire à l'entrée dans la cellule du SARS-CoV-2 (*JAMA ; 10 Septembre 2020*). En comparant la densité de l'expression du gène de ce récepteur dans les cellules des épithéliums respiratoires et bronchiques chez 25 asiatiques, 47 afro-américains, 81 hispaniques, 29 métisses et 123 blancs, ils trouvèrent que ces récepteurs étaient significativement plus abondants chez les afro-américains comparés aux autres ethnies (Schéma). Cette constatation nous offre donc un support « physiologique » à ces différences observées. Il faut quand même prendre cet article avec des pincettes (faibles effectifs, étude monocentrique) surtout que le lien entre ethnies et prévalence du COVID-19 est toujours discuté.

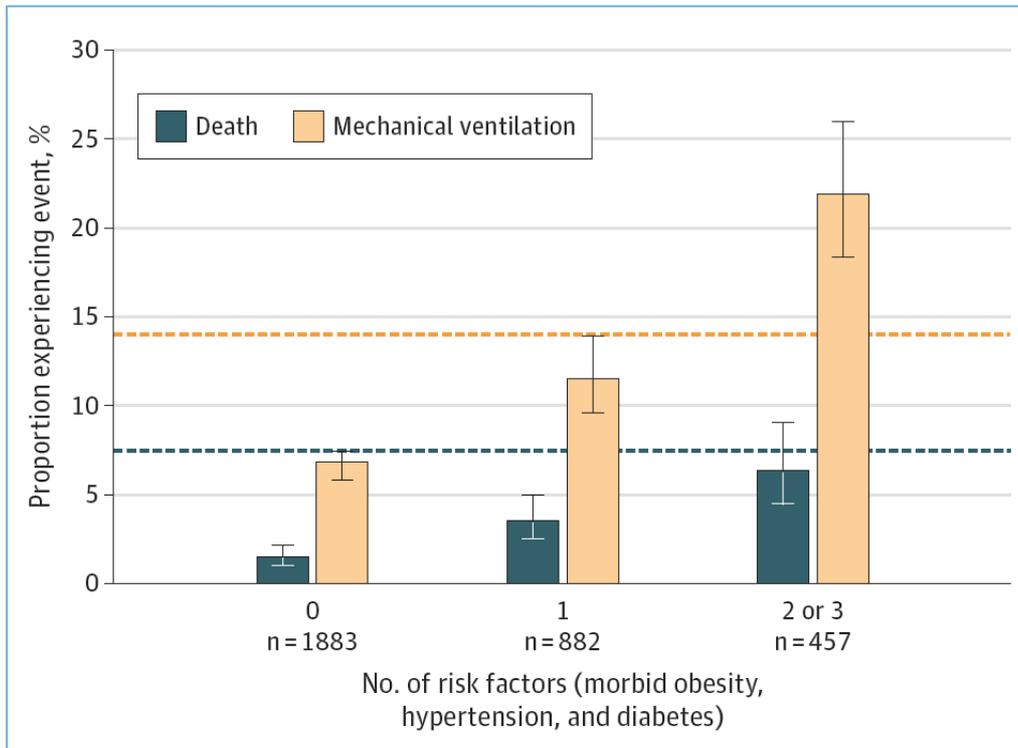


**Schéma** : densité du gène exprimant le récepteur TMPRSS2 en fonction de l'ethnie. On remarque une densité beaucoup plus importante pour l'ethnie africaine

### ***Les facteurs de risques du COVID-19 sont-ils les même chez les adultes jeunes ?***

Peu de travaux se sont intéressés aux patients adultes jeunes qui développent la COVID-19. En gros, on sait qu'ils développent une maladie moins sévère, beaucoup de formes asymptomatiques et que la mortalité est faible. Des auteurs se sont demandés si les facteurs de risques souvent décrits (obésité, hypertension artérielle, diabète) avaient une importance chez de jeunes adultes âgés entre 18 et 34 ans. Ils ont étudié les dossiers de 3.222 jeunes adultes [18-34 ans] hospitalisés pour COVID-19 dans 419 hôpitaux aux Etats-Unis (*JAMA Internal Medicine ; 9 Septembre 2020*). L'âge moyen était de 28 ans et il y avait 58% d'hommes. Il y eut une mortalité de 2,7% et 10% ont bénéficié d'une ventilation mécanique. L'obésité était définie par un BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. L'obésité, l'hypertension artérielle et le sexe masculin étaient associés indépendamment à l'évènement d'être sous ventilation

mécanique et/ou le décès. L'ethnie ou le diabète n'était pas des éléments indépendamment associés à ce critère (mort ou ventilation mécanique). Les auteurs font remarquer que la mortalité observée correspond au double de la mortalité de l'infarctus du myocarde pour la même classe d'âge. Cette classe d'âge avec au moins un facteur de risque (parmi les trois autres) avait le même risque de gravité (décès ou ventilé mécaniquement) d'une classe d'âge plus vieille et comprise entre 34 et 65 ans (Schéma).



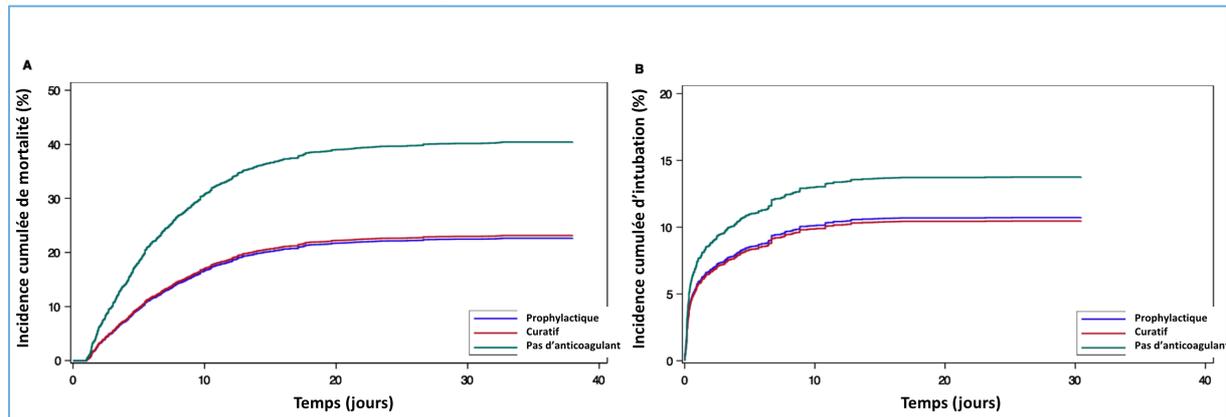
**Schéma** : pourcentage de survenue d'un décès (**vert**) ou d'une ventilation mécanique (**orange**) parmi 3.222 adultes jeunes entre 18 et 34 ans hospitalisés pour COVID-19. Le **trait pointillé vert** représente le pourcentage de décès dans une catégorie d'âge supérieur (34-65 ans) de 8.862 malades hospitalisés COVID-19 sans facteurs de risque et le **trait pointillé orange**, le pourcentage de ventilation mécanique dans cette même population.

## TRAITEMENT

### *L'anticoagulation réellement efficace ?*

Nous savons que la COVID-19 dans sa forme grave se décline en trois composantes : la charge virale importante, l'emballement de la réaction inflammatoire et la formation d'une maladie thromboembolique qui prédominent dans la vascularisation pulmonaire. C'est cette troisième composante qui est combattue en administrant des anticoagulants. Les recommandations actuelles indiquent d'injecter les anticoagulants de manière prophylactique pour les patients COVID-19+ hospitalisés et en curatif pour les patients présentant une forme grave (oxygène-dépendante). Dans un travail rétrospectif, observationnel et monocentrique, des auteurs ont comparé des patients hospitalisés pour COVID-19 selon s'ils étaient non anticoagulé (N=1.530), anticoagulé en préventif (N=1.959) ou anticoagulé en curatif (N=900). Après un ajustement des variables confondantes par un score de propension, les auteurs ont trouvé que l'anticoagulation était associée à une baisse de la mortalité, moins 47% ( aHR=0,53; IC<sub>95%</sub>[0,45-0,62]; p<0,01) pour l'administration

curative et de moins 50% (aHR=0,50; CI<sub>95%</sub>[0,45-0,57]; p<0,001) pour l'administration préventive. Il n'y avait pas de différence entre les deux modalités (curatif ou préventif) de traitement anticoagulant. De la même manière l'administration d'un anticoagulant était associée à une diminution significative du recours à l'intubation. Les hémorragies étaient plus fréquentes chez les patients recevant l'anticoagulation en curatif (3%) que ceux en préventif (1,7%) ou sans anticoagulant (1,9%). Les anticoagulants oraux avaient un meilleur profil d'efficacité comparé aux héparines de bas poids moléculaires. Quarante-deux pour cent des autopsies révélèrent des lésions de maladie thromboembolique. Ce travail à bas niveau de preuve est un des premiers à mettre en évidence un effet majeur sur la mortalité avec l'administration des anticoagulants dans le cadre de la COVID-19.



**Schéma :** Incidence cumulée de la mortalité (A) et de l'intubation (B) pour les patients COVID-19+ hospitalisés et ayant bénéficié d'une administration préventive d'anticoagulant (**bleu**), curative (**rouge**) et sans anticoagulant (**vert**). On remarque que l'instauration du traitement par anticoagulant diminue le risque de mortalité et d'intubation de manière importante.