

Newsletter COVID-19

Numéro 41

Le mardi 2 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que le zinc avec ou sans vitamine C, ce n'est pas terrible ! Nous ferons un point complet sur le tocilizumab (un anti-IL6), et vous constaterez qu'au final, c'est très confus... Nous nous inquièterons de la précipitation des autorités sanitaires pour autoriser le bamlanivimab (anticorps monoclonal) compte tenu du rationnel disponible... Enfin des bonnes nouvelles de la vraie vie vaccinale en Israël et en... Ecosse !

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, Zinc, vitamine C, vaccin, Israël, tocilizumab, sarilumab, bamlanivimab, Ecosse

TRAITEMENTS

Zinc, vitamine C, ou en est-on ?...

Beaucoup de bruits autour des traitements prophylactiques ou précoces de la COVID-19 à base de Zinc et de vitamine C. Des témoignages en pagaille de praticiens relatant les effets bénéfiques de cette association. Peu d'études bien construites permettent de se faire une idée définitive. Enfin, un essai randomisé, ouvert, multicentrique vient d'être publié, permettant d'y voir un peu plus clair (*JAMA Network ; 12 Février 2021*). Cette étude a inclus 4 groupes de patients COVID-19+ non sévères, ambulatoires, traités pendant 10 jours par, respectivement : (1) supplémentation de Zinc (50 mg), (2) Vitamine C (8.000 mg), (3) Zinc associé à la Vitamine C et (4) traitement standard. Le critère d'évaluation était le délai pour atteindre une amélioration clinique de 50% objectivée par un score clinique en 4 points (fièvre, toux, dyspnée, asthénie). Le comité de suivi a arrêté l'étude prématurément après

214 inclusions pour futilité puisqu'il n'y avait pas de différence entre les 4 groupes dans l'analyse intermédiaire. Les résultats montrèrent un délai moyen pour l'amélioration clinique de 6,7 jours pour le traitement standard (N=50), de 5,5 jours pour le traitement à la vitamine C (N=48), de 5,9 jours pour le traitement au zinc (N=58) et de 5,5 jours pour le traitement avec les deux médicaments (N=58) (Schéma). Ces délais n'étaient pas significativement différents. Bon, c'est une étude à faible effectif, comparative et randomisée mais sans double aveugle. Elle est de bonne facture sans atteindre les critères d'un essai à très haut niveau de preuve. Cette recherche nous indique en tous les cas que l'effet de ces produits, s'ils existent, est probablement très faible.

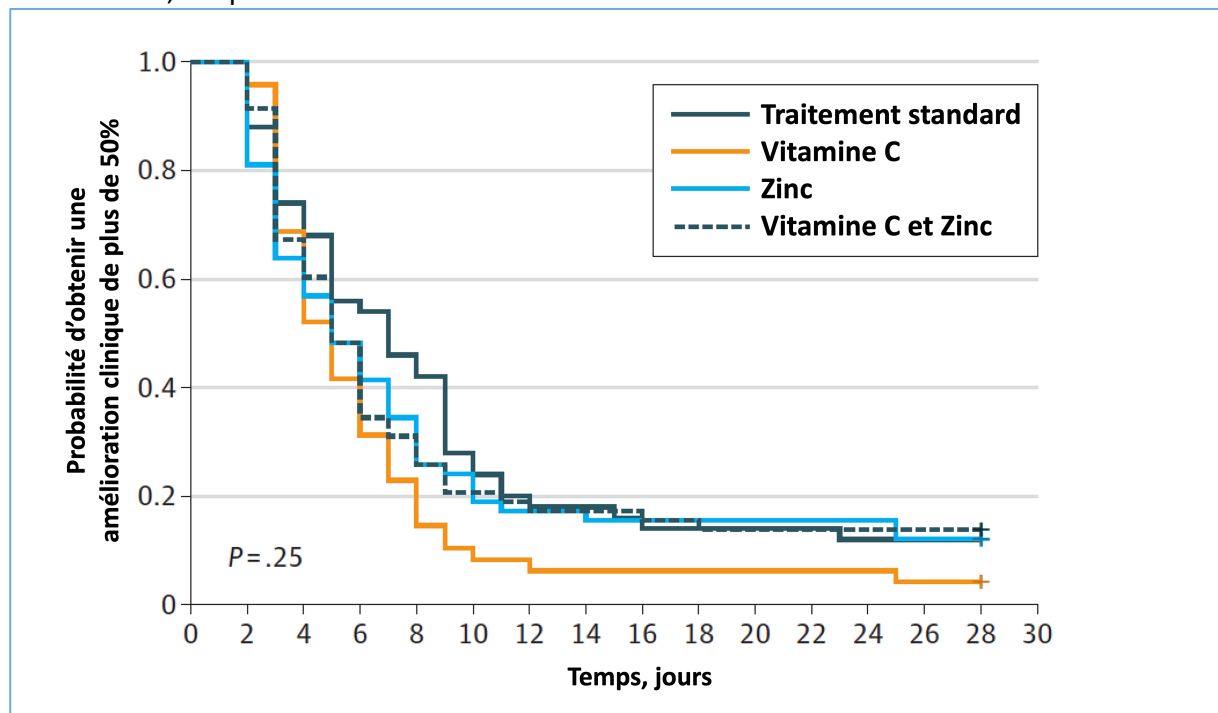


Schéma : temps pour obtenir une amélioration clinique de plus de 50% en fonction des traitements : traitement standard (**bleu foncé**), Vitamine C (**orange**), Zinc (**bleu clair**), association Zinc + Vitamine C (**pointillé**). Il n'y a pas de différence entre les quatre groupes de traitements.

Tocilizumab : enfin un résultat positif !

Je vous présente trois études à haut niveau de preuve qui viennent d'être publiées sans réellement permettre de trancher sur l'intérêt du tocilizumab. Le tocilizumab est une molécule anti-Interleukine 6 (anti-IL6) qui est sensée s'opposer à l'orage cytokinique (emballement de la réponse inflammatoire) tenu pour responsable de la morbidité (formes graves) et de la mortalité de la COVID-19. Les premiers essais cliniques (quatre essais cliniques de bonne qualité) de cette molécule ont été plutôt décevants, en particulier pas d'effet démontré sur la mortalité alors que cette molécule semblait cibler les formes graves de la maladie (voir les newsletters n°25, n°35, n°37). La notion même d'orage cytokinique semble aussi être remis en question (newsletter n°32). Les résultats de l'essai randomisé, ouvert RECOVERY sur le tocilizumab ont été publiés en preprint (*medRxiv non encore reviewé ; 11 février 2021*). Cet essai concernait les patients COVID-19 sévères, oxygène-dépendants, avec au moins un marqueur de l'inflammation positif (CRP \geq 75 mg/L). Le

groupe traité (N=2.022) recevait 400 mg ou 800 mg de tocilizumab avec une deuxième injection si l'état clinique ne s'améliorait pas et le groupe contrôle (N=2.094) bénéficiait des soins habituels. Le critère d'évaluation principal était la mortalité à J28. Les résultats montrèrent une réduction significative de la mortalité qui passait de 33% (694/2.094) pour le groupe soins standards à 29% (596/2.022) pour le groupe tocilizumab (-4% ; RR=0,86 ; IC_{95%}[0,77-0,96]) (Schéma). Étude à haut niveau de preuve bien que réalisée en ouvert (pas de double aveugle) et qui a inclus un très grand nombre de malades. Deux autres études suivent...

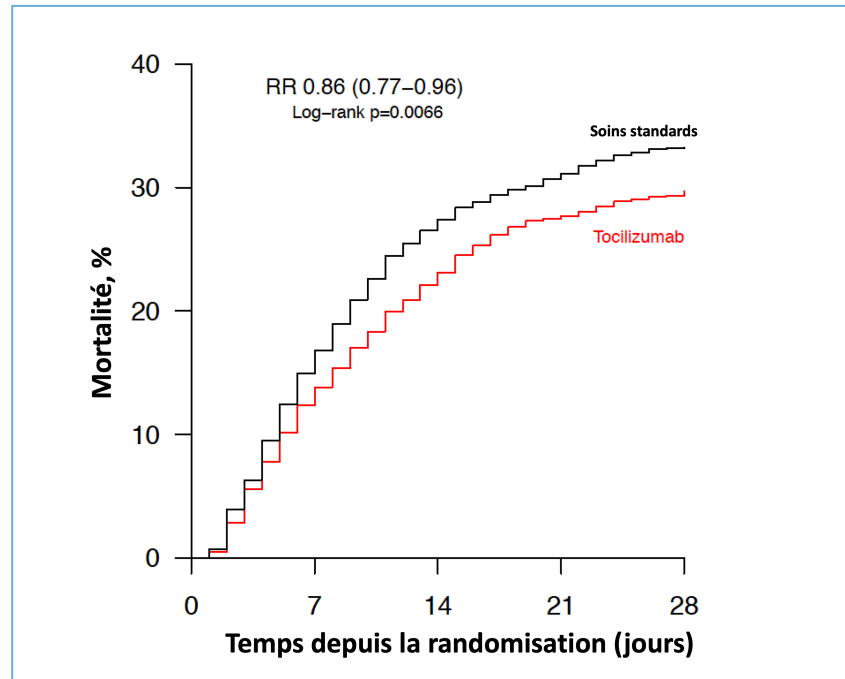


Schéma : évolution de la mortalité chez des patients COVID-19 sévères, oxygène-dépendants entre le groupe traité par tocilizumab et celui recevant des soins standards. On constate une diminution significative de la mortalité dans le groupe tocilizumab.

Tocilizumab : encore un résultat négatif !

Un nouvel essai randomisé ouvert décevant du tocilizumab (lire le texte précédent) chez les patients COVID-19 avec pneumopathie sévère définie par une saturation en oxygène $\leq 93\%$. Le groupe tocilizumab (N=294) recevait une injection à 8 mg/kg (et un quart de ceux-ci une deuxième dose de placebo ou de tocilizumab) et un groupe recevait le placebo (N=144). Le critère d'évaluation principal était l'amélioration clinique évaluée à J28 sur un score en 6 points allant de la valeur 1 (patient sortant de l'hôpital) à la valeur 7 (décès). Il n'y a pas eu de différences significatives entre les deux groupes sur le score clinique : 1,0 (IC_{95%}[1,0-1,0]) pour le groupe traité et 2,0 (IC_{95%}[1,0-4,0]) pour le placebo (*NEJM* ; 26 Février 2021). Les mortalités des deux groupes n'étaient pas non plus significativement différentes : 19,7% vs. 19,4%. Bref, dans ce travail, le tocilizumab ne sert à rien dans cette étude à haut niveau de preuve.

Les anti-IL6, finalement, ça marche ou ça ne marche pas ? ?

Une troisième étude internationale, randomisée, en ouvert, a évalué l'intérêt de deux anti-IL6 : le tocilizumab et le sarilumab (*NEJM* ; 25 Février 2021). Il y avait 3 groupes de patients COVID-19 sévères hospitalisés en réanimation : (1) le groupe tocilizumab (8 mg/kg, N=353), (2) un groupe avec le sarilumab (400 mg, N=48) et (3) un groupe contrôle avec le traitement standard (N=402). Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours sans support hémodynamique ou respiratoire dans les 21 jours après l'inclusion. Les résultats montrèrent une efficacité des deux anti-IL6 puisqu'il y avait en moyenne 10 jours sans support respiratoire ou hémodynamique pour le tocilizumab, 11 jours pour le sarilumab et 0 jour pour le groupe contrôle (Schéma). La survie à J90 était significativement augmentée dans les groupes recevant un anti-IL6 (73%) comparée au groupe contrôle (64%) (-9% ; HR=1,61 ; IC_{95%}[1,25-2,08]). C'est le deuxième essai montrant un effet net des anti-IL6 sur la mortalité alors que tous les autres essais (N=4) étaient négatifs. Difficile d'interpréter ce résultat à contre-courant ; l'éditorial du *NEJM* évoque le moment d'administration comme facteur déterminant pour la réussite de ce traitement pour expliquer ces résultats discordants ou alors le fait que l'association avec la dexaméthasone pourrait expliquer une partie de ces discordances.

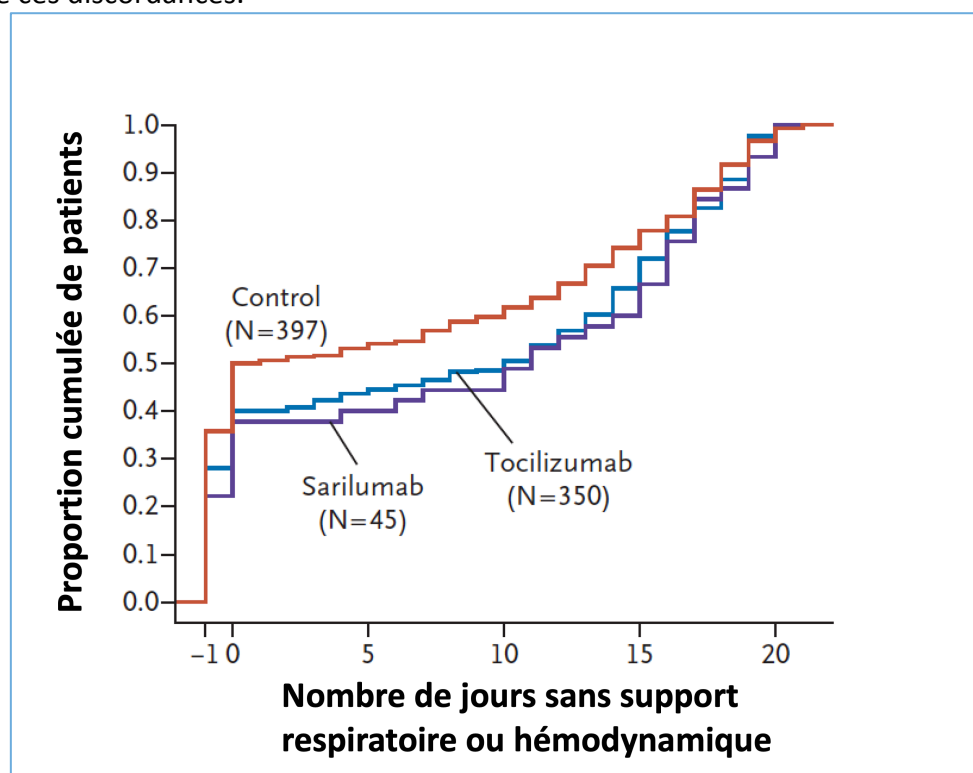


Schéma : proportion de patients COVID-19 graves hospitalisés en réanimation sans support hémodynamique et/ou respiratoire dans le groupe tocilizumab (bleu), sarilumab (violet) ou avec un traitement standard (rouge). Pour bien comprendre ce graphe, on prend par exemple J10 où le nombre de patients cumulés dans le groupe contrôle est plus élevé que les deux autres groupes. Ce pourcentage représente les patients ayant un nombre de jours sans support ≤ 10 jours, autrement dit, dans ce groupe contrôle, la nécessité d'un support est plus importante que pour les deux autres groupes.

VACCIN

Israël : pari gagné !

Nous savons que l'état d'Israël a choisi une politique de vaccination massive (vaccin ARNm Pfizer-BioNTech® pour l'essentiel), et extrêmement rapide aboutissant à l'heure actuelle à 53,7% de la population vaccinée avec au moins une dose et 37,8% de la population totalement vaccinée au 25 Février 2021. L'impact sur la pandémie vient d'être publié dans le *New England Journal of Medicine* dans une étude observationnelle de grande ampleur (*NEJM* ; 24 Février 2021). Dans ce travail, les auteurs ont comparé deux groupes de 596.618 personnes, un groupe « vacciné » et un groupe « non vacciné ». Ces groupes ont été appariés pour leurs caractéristiques démographiques et leurs comorbidités. Ils ont pu ainsi mesurer l'efficacité de la vaccination (à partir du 7ème jour après la deuxième dose) pendant les 15 jours de suivi. Il y eut en tout 10.561 infections au SARS-CoV-2 dont 5.996 de formes symptomatiques et 41 décès. L'efficacité du vaccin (après injection des deux doses) était de 92% pour le diagnostic de COVID-19, de 94% pour la survenue de la COVID-19 symptomatique, de 87% pour l'hospitalisation liée à la COVID-19, de 92% pour le COVID-19 grave (Schéma). L'efficacité et sur la mortalité a été estimée à 72% (mesurée après 14 jours suivant l'administration de la première dose). Ces résultats spectaculaires nous confortent dans la politique de vaccination massive et, fait encore plus rassurant, cette efficacité est importante sur les formes pauci ou asymptomatiques, ce qui suggère une efficacité sur la transmission virale. On croise les doigts !

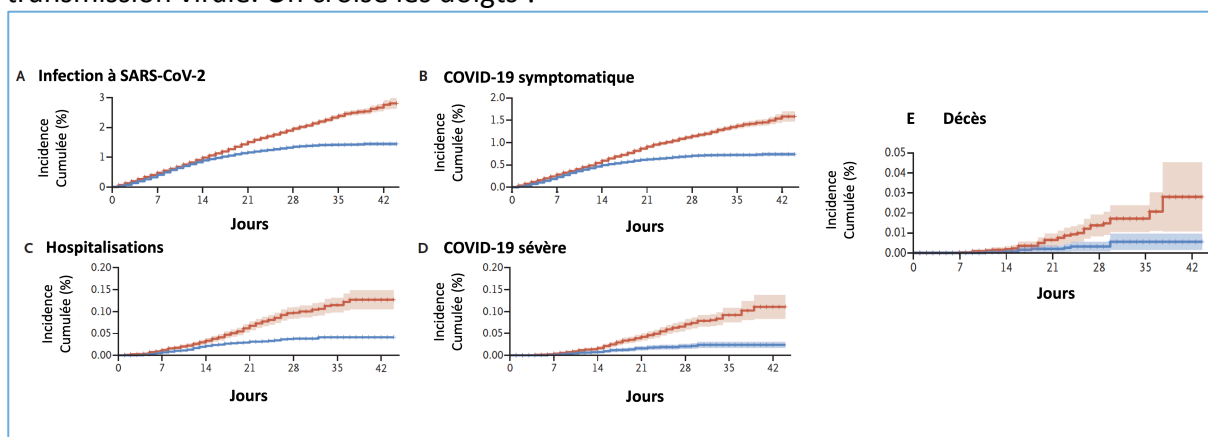


Schéma : incidence cumulée des infections à SARS-CoV-2 (A), COVID-19 symptomatiques (B), hospitalisations pour COVID-19 (C), COVID-19 sévères (D) et décès (E) entre un groupe de personnes vaccinées (bleu) et un groupe de personnes non vaccinées (rouge) en Israël.

Bamlanivimab... Une ATU un peu rapide ?

Le bamlanivimab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine S du virus SARS-CoV-2. On a vu que les essais cliniques de l'approche anticorps que ce soit avec des anticorps naturels de patients immunisés (sérothérapie) (newsletter n°30), ou des anticorps monoclonaux fabriqués par l'industrie sont plutôt décevants. Concernant le bamlanivimab (ou LY-CoV555) développé par le laboratoire Lilly®, deux essais cliniques publiés étaient plutôt négatifs, le premier ne réduisait pas le temps de guérison (voir newsletter n°34) et l'autre montrait une réduction de la charge virale modeste seulement si le bamlanivimab était associé avec l'etesevimab (voir newsletter n°38). Un communiqué de presse de Lilly® annonce des résultats spectaculaires avec cette molécule sur une population très ciblée (*Communiqué de presse Lilly® ; 21 Janvier 2021*) ayant entraîné une autorisation de mise sur le marché de ce médicament en urgence par la *Food and Drug Administration* et une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France... Ce communiqué reportait les résultats partiels de l'essai randomisé BLAZE-2 qui incluait des patients fragiles ainsi que le personnel soignant en maisons de retraite. Cet essai a inclus 965 volontaires (299 patients et 666 soignants) qui avaient une PCR négative au SARS-CoV-2 et 132 avec une PCR positive (41 patients et 91 soignants). Le groupe traité recevait 4.200 mg de bamlanivimab et le groupe contrôle le placebo. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une COVID-19 symptomatique dans les huit semaines de suivi. Les auteurs ont trouvé une réduction significative de la survenue de la COVID-19 symptomatique dans le groupe traité (OR=0,43) et parmi les résidents des maisons de retraite, une diminution de 80% de la survenue de cette maladie. Il y eut 8 décès, tous étaient inclus dans le groupe placebo. Une grande prudence doit être de mise à la lecture de ce communiqué de presse, qui contraste avec la littérature déjà publiée. Les critères d'inclusion sont très hétérogènes et assez curieux (utilisation en traitement prophylactique et en traitement curatif pour les soignants et les patients âgés), sachant que cette population de patients âgés et à risque va être rapidement vaccinée. Les résultats présentés sont partiels et il faudra lire la publication complète de cet essai pour se faire une véritable idée. Il est assez étonnant que nous nous jetions sur cette molécule onéreuse à la lumière de ces seules données, dans des indications qui ne coïncident pas avec le peu de résultats publiés... Remdesivir-gate bis ?

Vaccin Astra-Zeneca® et Pfizer-BioNTech® : très efficace dès la première dose !

L'évaluation dans la vraie vie des vaccins rapporte que de bonnes nouvelles. Une étude Ecossoise a évalué l'effet de la vaccination (première dose) des vaccins Pfizer-BioNTech® (ARNm) et Astra-Zeneca® (vaccin à adénovirus) en Ecosse (*BMJ non encore reviewé ; 22 Février 2021*). Les auteurs ont suivi 1.137.775 patients vaccinés par un des deux vaccins. L'efficacité maximum (mesurée par le taux d'hospitalisations pour COVID-19) a été obtenue dans la fourchette de 28-34 jours après l'injection : 85% (IC_{95%}[76-91]) pour le vaccin à ARN et 94% (IC_{95%}[73-99]) pour le vaccin à adénovirus. Remarque intéressante, cette efficacité est très importante pour les personnes âgées (95% pour les deux vaccins). Le vaccin Astra-Zeneca® semble donc très efficace pour les personnes âgées, ce qui est nouveau et qui devrait élargir ses indications en France ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]