

# Newsletter COVID-19

## Numéro 54

**Le Mercredi 23 Juin 2021**

Dans cette newsletter, nous ferons un point complet sur le variant delta qui est une vraie source d'inquiétude. Au niveau des traitements, rien de bien nouveau : un mode de ventilation non invasive, la CPAP, semble être bénéfique. Une nouvelle étude semble confirmer l'intérêt de l'association de deux anticorps monoclonaux mais, tout de même, prudence ! Un anti-JAK pourrait avoir une action positive chez les patients hospitalisés avec une pneumopathie. En ce qui concerne l'anticoagulation, les indications sont de plus en plus confuses. Enfin et pour sourire, le vaccin pourrait lutter contre la stérilité masculine !

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**

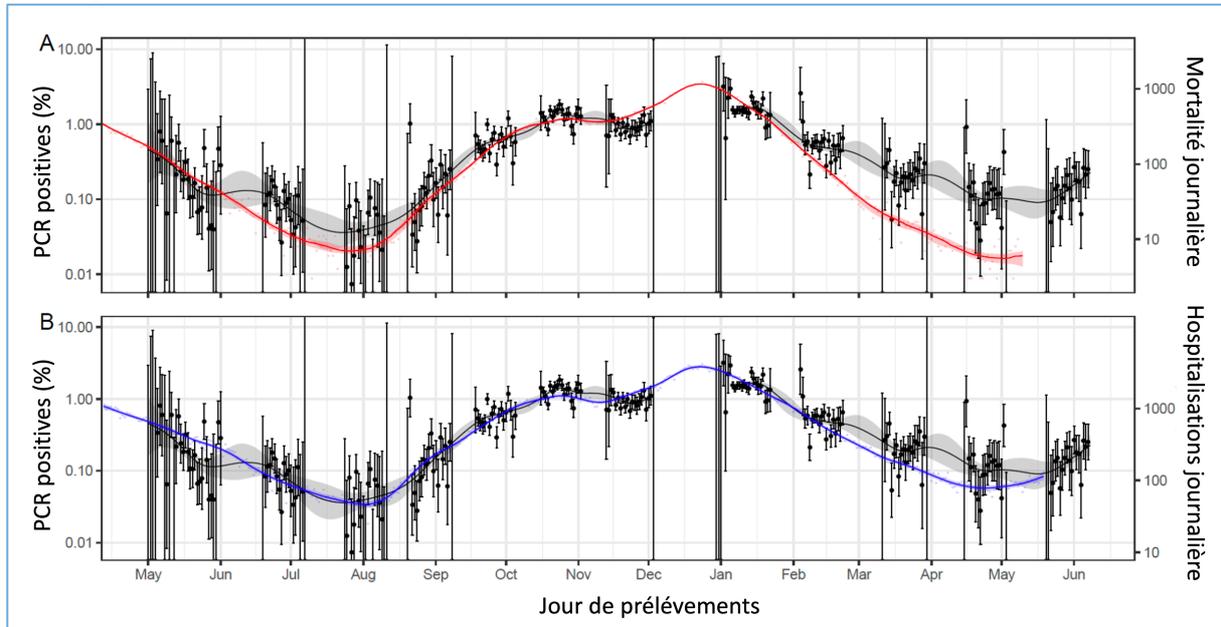
**COVID-19, variant indien, sperme, CPAP, VNI, casirivimab, imdevimab, COVID long, anticoagulation**

### **EPIDEMIOLOGIE**

#### ***Variant delta : le point épidémiologique***

Nous commençons tous à nous inquiéter du variant indien ou B.1.617.2 ou encore variant delta. Ce variant est apparu en Inde et a progressivement envahi l'Angleterre, la Finlande, le Portugal et la Russie. En bref, ce variant commence à son travail de remplacement de l'ancienne souche anglaise (B.1.1.7 ou alpha) grâce à sa plus grande transmissibilité. Il possède une mutation sur la protéine S qui expliquerait sa plus grande affinité à nous infecter (L452R). Les premiers résultats sur l'efficacité du vaccin sont plutôt rassurants (voir les newsletters n°48, n°50 et n°52). Où en sommes-nous ? Les premiers résultats épidémiologiques réalisés en Angleterre (étude REACT-1 du 20 mai au 7 Juin 2021) dévoilent que ce variant est responsable d'une remontée exponentielle du taux d'incidence depuis fin Mai 2021 passant de 0,1% ; IC<sub>95%</sub>[0,08-0,13] à 0,15% ; IC<sub>95%</sub>[0,12-0,18] en moins d'un mois (*Imperial College London, preprint non encore reviewé ; 18 Juin 2021*). Cette remontée est caractérisée par un temps de doublement de 11 jours (IC<sub>95%</sub>[7,1-23,0] et un R<sub>0</sub>

de 1,44 (IC<sub>95%</sub>[1.20-1,73]). Ce variant indien devient, à ce jour, prédominant (90% !) par rapport au variant anglais (B.1.1.7 ou alpha). Logiquement, ces nouvelles infections intéressent plutôt les jeunes de 5 à 49 ans (incidence 2,5 fois supérieure comparée aux individus de plus de 50 ans), très probablement grâce à la couverture vaccinale plus complète chez les patients plus âgés. L'impact en terme de mortalité est encore négligeable bien que le nombre d'hospitalisations commence à remonter (Schéma) [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** Incidence de PCR positives en Angleterre comparée avec **(A)** la mortalité (**trait rouge**) et **(B)** le taux d'hospitalisation (**trait bleu**). On constate qu'il existe une remontée du nombre d'infections au SARS-CoV-2 mais que la mortalité continue à baisser tandis qu'il existe une inquiétante progression des hospitalisations.

### **Variant delta : le point virologique**

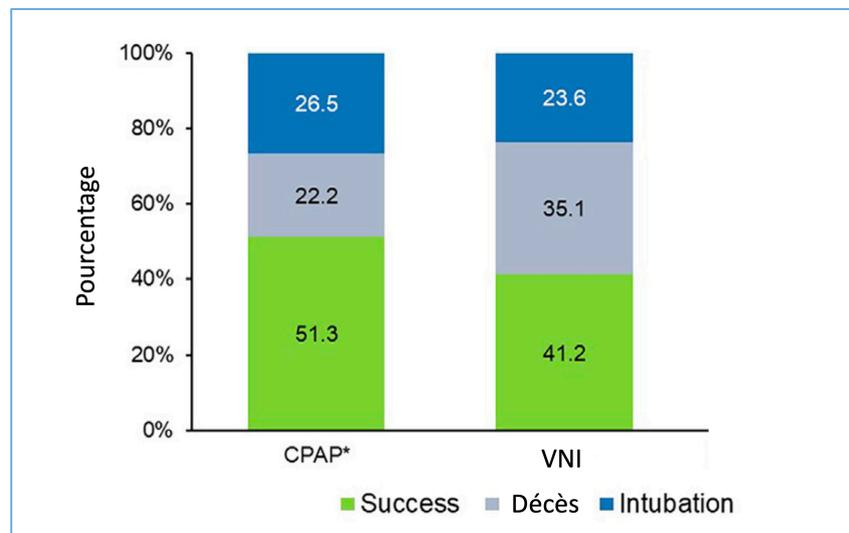
Un article du *British Medical Journal* fait un point sur le variant delta, en répondant à une série de questions d'actualité. La progression du nombre de cas en Angleterre est bien le fait du variant delta avec plus de 1.000 hospitalisations par jour au 9 juin 2021 et 90% de cas delta (*BMJ* ; 15 Juin 2021). L'augmentation de la contagiosité de ce virus est estimée à plus de 60% par rapport au B.1.1.7. Néanmoins, ce virus se heurte à une population majoritairement (55%) vaccinée surtout chez les plus de 50 ans. Le vaccin Pfizer-BioNTech® est efficace contre ce variant avec un score de 88%, quinze jours après la deuxième dose et le vaccin Astra-Zeneca® est associé à une efficacité de 60%. Concernant la forme grave, ces deux vaccins sont efficaces à 96% et 92% respectivement. L'efficacité contre la forme symptomatique des deux vaccins après la première dose est d'environ 33%. Ce fait laisse espérer une vague moins morbide que les précédentes. D'un point de vue virologique, la souche « historique » G614 (mutation D614G de la souche D614 de Wuhan) était peut-être sous-optimale dans son pouvoir d'infestation. Une première mutation (N501Y) a conduit à une souche plus virulente (B.1.1.7) et le variant B.1.617.2 (delta), qui possède plusieurs mutations sur les sites d'accrochage de la protéine S, doit être considéré comme une optimisation de l'ancienne souche dans son pouvoir de transmissibilité. Et en France ? L'incidence est actuellement entre 2-5%, mais le résultat du 18 Juin montre 418 PCR positives au L452R (majoritairement correspondant au variant delta) sur un total de 2.184 séquençages soit un pourcentage de 6,6%... On ne voit pas comment on pourra empêcher ce

variant de devenir dominant. Nous sommes donc dans une course contre la montre entre la vitesse de la couverture vaccinale (notamment chez les jeunes) et la cinétique de progression de ce variant. **Je ne vois aucun argument sérieux qui pourrait démontrer l'absence d'un futur rebond épidémique dû à ce variant en France, seul l'efficacité des vaccins sur les formes graves pourrait nous permettre de ne pas revivre un cauchemar sanitaire en terme de morbi-mortalité....**

## TRAITEMENT

### CPAP ou VNI ?

Lors de la prise en charge des détresses respiratoires des patients COVID-19+, les techniques de ventilation non invasive ont pris de l'ampleur. Parmi ces techniques, deux modalités de ventilation non-invasive peuvent être proposées, la CPAP avec une pression positive permanente pendant tout le cycle respiratoire et la VNI qui associe une pression positive expiratoire et une aide inspiratoire. Un article de revue a essayé de déterminer quelle était la technique la plus efficace (*J Crit Care ; 15 Juin 2021*). L'analyse a porté sur 23 articles rassemblant 4.776 patients : 2.192 ont pu être inclus dans l'analyse avec 1.061 traités par CPAP et 1.011 par la VNI. Le taux d'échecs (intubation ou décès) était globalement de 47,7%. Il était plus important dans le groupe VNI : 58,7% comparé à la CPAP : 48,7% (Schéma). Il est intéressant de constater que l'échec global avoisine les 50% ! Bon, ce résultat serait à confirmer par un essai prospectif et comparatif, mais cela est-il nécessaire ?

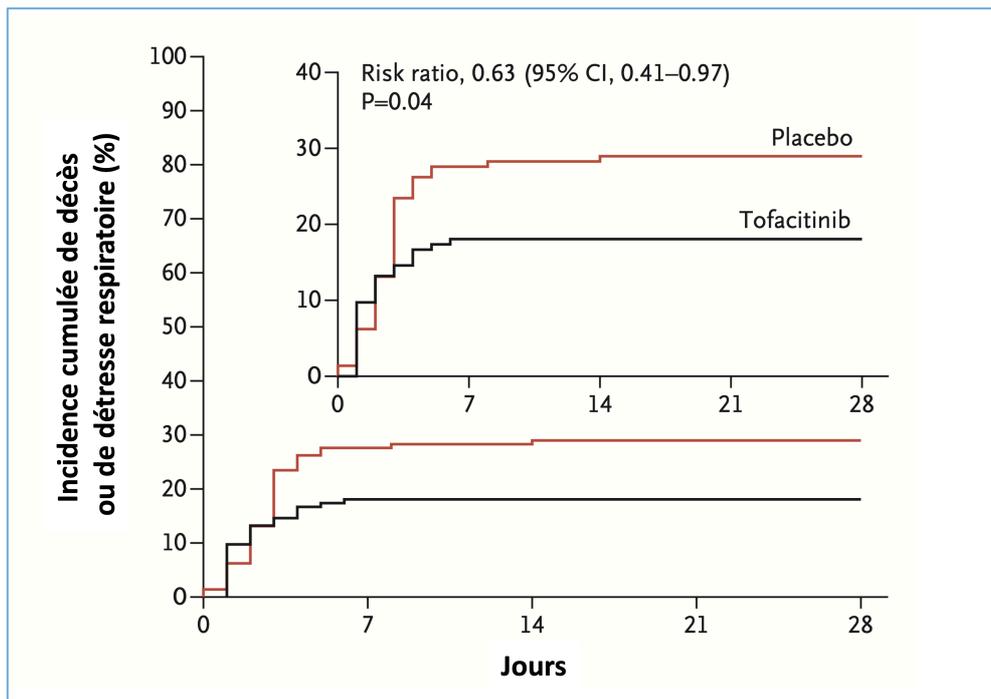


**Schéma :** Pourcentage de succès (vert), de décès (gris) et d'intubations (bleu) dans une population de patients COVID-19+ ventilés par la VNI (à droite) ou par une CPAP (à gauche). Le mode CPAP semble associé à une morbidité moins élevée.

### Anti-JAK : ça marche ?

Les anti-JAK sont des molécules inhibant les Janus-Kinases, enzymes responsables de l'activation d'un facteur de transcription (STAT) qui lui-même active un gène responsable de l'activation de l'inflammation et la production de cytokines. Cette molécule est employée, entre autre, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. On l'aura compris, l'utilisation de ces molécules vise à contrer l'orage cytokinique associé aux formes graves de la COVID-

19. Le *New England Journal of Medicine* publie les résultats d'un essai randomisé, contrôlé contre placebo en testant le tofacitinib (un anti-JAK) chez des patients COVID-19+, hospitalisés avec une pneumopathie (*NEJM* ; 16 Juin 2021). Le groupe traité recevait la molécule (10 mg deux fois par jour) pendant 14 jours. Cent quarante-deux patients étaient inclus dans chaque groupe. Le critère d'évaluation était la survenue d'un décès ou d'une détresse respiratoire objectivée par l'utilisation d'oxygène à haut débit ou la nécessité d'une ventilation mécanique. Les résultats montrèrent une réduction significative du critère principal dans le groupe traité : 18,1% vs. 29,0% (RR=0,63 ; IC<sub>95%</sub>[0,41-0,97]). La mortalité était également plus faible dans le groupe traité (2,8% vs. 5,5%) sans que cette différence atteigne le seuil de significativité. Résultat intéressant mais à confirmer et notamment sur la mortalité...



**Schéma** : évolution de l'incidence cumulée de décès ou de détresses respiratoires chez des patients COVID-19+ avec pneumopathie traités par tofacitinib (**trait noir**) ou placebo (**trait rouge**). On constate une diminution significative de ce critère dans le groupe traité.

### **Anticoagulation : préventif ou curatif ?**

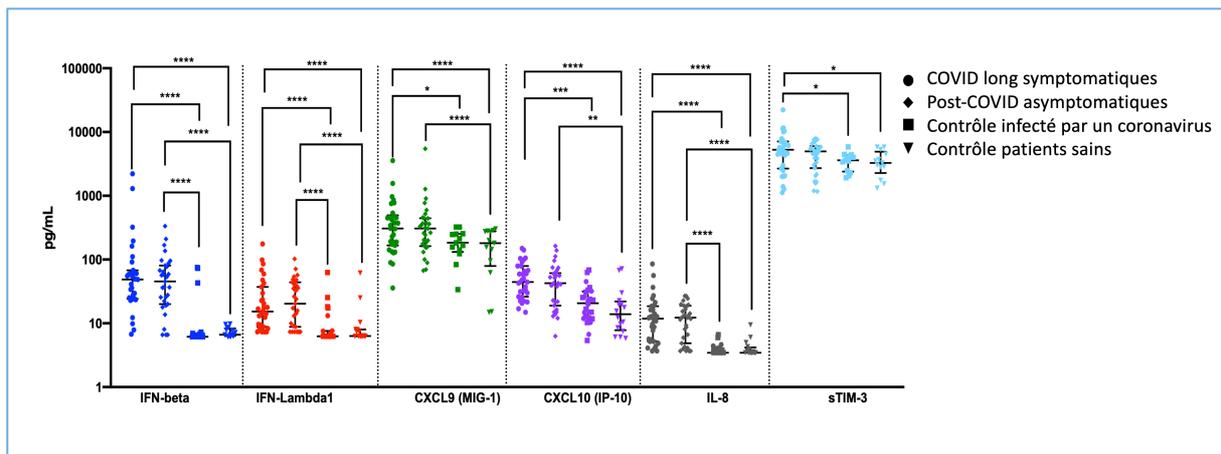
Les indications de l'anticoagulation au cours de la COVID-19 ne sont pas claires et les derniers résultats ne parviennent pas à trouver un bénéfice clair avec une stratégie d'anticoagulation spécifique (voir les newsletters n°50 et n°53). Ce n'est pas cette nouvelle étude qui va rendre les choses plus faciles ! Les auteurs ont comparé deux stratégies d'anticoagulation (curatif vs. préventif) chez des patients COVID-19+ hospitalisés avec un dosage de D-dimères élevé défini comme une valeur plus élevée que la limite supérieure de la norme du laboratoire local (*Lancet* ; 4 Juin 2021). L'anticoagulation curative (N=311) était administrée avec du rivaroxaban ou de l'énoxaparine (1 mg/kg) ou bien encore avec de l'héparine non fractionnée. L'anticoagulation prophylactique (N=304) était constituée par de l'énoxaparine ou de l'héparine non fractionnée. Le critère d'évaluation était un critère composite hiérarchique analysé jusqu'au trentième jour, associant mortalité, durée de l'hospitalisation, durée d'une oxygénation. Résultats : pas de différence entre les deux groupes pour le critère d'évaluation principal qualifié par la méthode des « win-ratio » (un

win-ratio > 1 signifie une supériorité du groupe « thérapeutique »). Le win-ratio retrouvé était de 0,86 ; IC<sub>95%</sub>[0,59-1,22]. La mortalité ne différait pas non plus significativement : 11% dans le groupe thérapeutique vs. 8%. Il y eut significativement plus de saignements majeurs dans le groupe curatif (8% vs. 2%). Le nombre d'événements thromboemboliques ne différait pas non plus entre les deux groupes. Bon, l'anticoagulation ne fait pas de miracle, on va décidément revenir à des indications plus classiques pour ce médicament dans le cadre de la COVID-19 !

## COVID long

### COVID long : la piste inflammatoire ?

On sait que la COVID-19 entraîne une morbidité à long terme incluant la persistance de symptômes, des hospitalisations et l'apparition de nouveaux signes en particulier neurologiques (voir newsletters n°34, n°35, n°44, n°46 et n°47). On suppose que ces symptômes sont en lien avec la persistance d'une dysfonction inflammatoire au long terme. Une équipe s'est penchée sur cette problématique en étudiant la fonction immunitaire de 147 patients COVID-19+ à 5 et à 8 mois après l'épisode aigu (*medRxiv non encore reviewé ; 3 Juin 2021*). Ces patients ont été appariés avec une cohorte de patients indemnes de COVID-19 (sujets sains) et une autre constituée de patients ayant présenté une infection par un autre coronavirus bénin. Résultats : 15 cytokines sont plus élevées que le groupe contrôle que ce soit les sujets sains ou ceux victimes d'infection bénigne de coronavirus (Schéma). Ce sont les cytokines de type interféron (IFN- $\beta$ , IFN-I1), l'IL-8, les chimiokines CXCL9 (MIG-1) et CXCL10 (IP-10) et un marqueur de l'activation des lymphocytes T (sTIM-3). Les auteurs ont noté qu'entre 5 et 8 mois on observait une baisse de la concentration de ces cytokines chez les patients asymptomatiques post-COVID-19 alors que le niveau restait toujours élevé chez les patients symptomatiques « COVID long ». La piste d'une persistance de la dysfonction inflammatoire est donc à prendre au sérieux pour ces malades... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma** : concentrations de marqueurs de l'inflammation : interféron  $\beta$  (**bleu foncé**), interféron-lambda (**rouge**), chimiokines CXCL9 (**vert**), chimiokines CXCL10 (**violet**), interleukine 8 (**gris**) et marqueur de l'activation des lymphocytes TsTIM-3 (**bleu clair**). Ces concentrations sont mesurées 5 mois après l'épisode aigu dans une population de patients COVID long symptomatiques (**ronds**), patients post-COVID asymptomatiques (**losanges**), patients contrôles ayant été infectés par un autre coronavirus bénin (**carrés**) et des patients indemnes de toute infection (**triangle**). On remarque une augmentation significative de ces marqueurs chez les patients ayant eu une infection par le SARS-CoV-2 comparée aux groupes contrôles. (\*) = résultat significatif ( $p < 0,05$ ).

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Vaccin : et le sperme ?***

Parmi les raisons de la réticence aux vaccins et figurant en bonne place dans les arguments des « antivax », un éventuel effet secondaire concernerait le danger d'infertilité à la suite de l'injection du vaccin ARNm. Des auteurs ont voulu vérifier si cet argument pouvait avoir un support « scientifique ». Ils ont analysé la quantité de sperme et la qualité des spermatozoïdes avant et 70 jours après la vaccination chez 45 volontaires sains (*JAMA ; 17 Juin 2021*). On s'y attendait : aucune diminution des caractères quantitatifs ou qualitatifs du sperme après la vaccination ! Au contraire, les auteurs remarquèrent une augmentation de volume qui passait en moyenne de 2,2 mL à 2,7 mL, une augmentation de la concentration des spermatozoïdes : 26 millions/mL pour atteindre 30 millions/mL après la vaccination et une augmentation du pourcentage de mobilité : 65% vs. 58%! Le vaccin , c'est bon pour faire des bébés !

### ***Association casirivimab/imdevimab (Regeneron®) : ça marche ?***

L'équipe de l'essai international RECOVERY dévoile, dans un communiqué de presse, les premiers résultats de cette combinaison d'anticorps monoclonaux anti-protéines S du SARS-CoV-2. Nous avons vu, dans un autre communiqué de presse, des résultats encourageants chez des patients non hospitalisés (voir newsletter n°48). Dans cet essai, 9.785 patients COVID-19+ hospitalisés ont été inclus pour recevoir soit la combinaison de ces deux anticorps, soit le traitement habituel. Les résultats dévoilés en avant-première annonce une réduction significative de la mortalité qui passait de 30% à 24% chez les patients séronégatifs à l'admission (et donc qui n'avaient pas développé des anticorps avant l'hospitalisation). Si on regroupe tous les patients inclus, quel que soit le statut sérologique à l'admission, il n'y a plus de différence de mortalité (20% vs. 21%). Hum, hum, il faudra bien lire la publication « officielle »...

## REFERENCES

***Variant indien épidémiologie***

[https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/react1\\_r12\\_preprint.pdf](https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/react1_r12_preprint.pdf)

***Variant indien virologique***

<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1513>

***CPAP ou VNI***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S08839444121000861?via%3Dihub>

***Tofacitinib***

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101643>

***Anticoagulation***

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01203-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01203-4/fulltext)

***Covid long***

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21257759v1>

***Sperme et vaccin***

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781360>

***Regeneron®***

<https://www.recoverytrial.net/files/recovery-monoclonal-antibodies-press-release-final.pdf>

# 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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

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

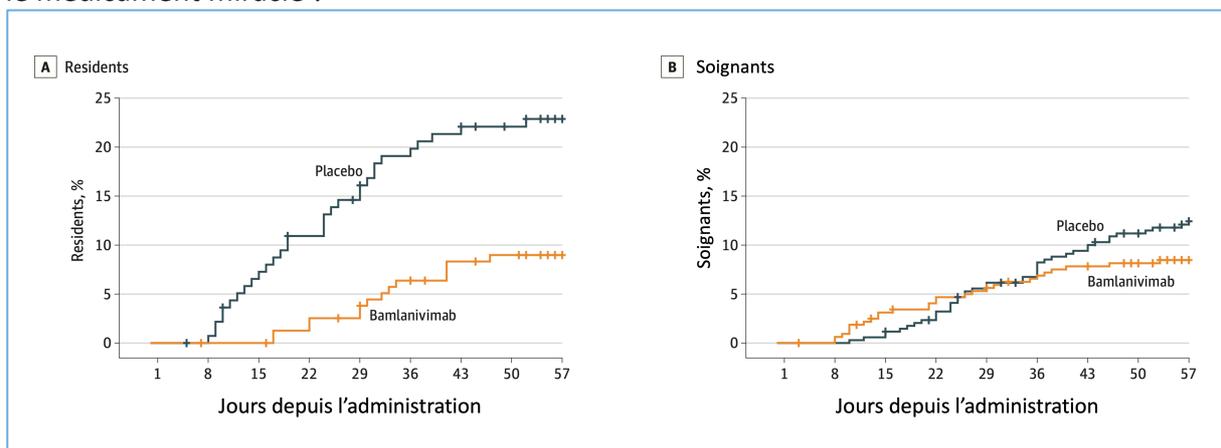
**COVID-19, bamlanivimab, methylprednisolone, dexaméthasone, anticoagulants, aspirine, variants, sérothérapie, vitamine D**

## **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<sub>95%</sub>[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 !

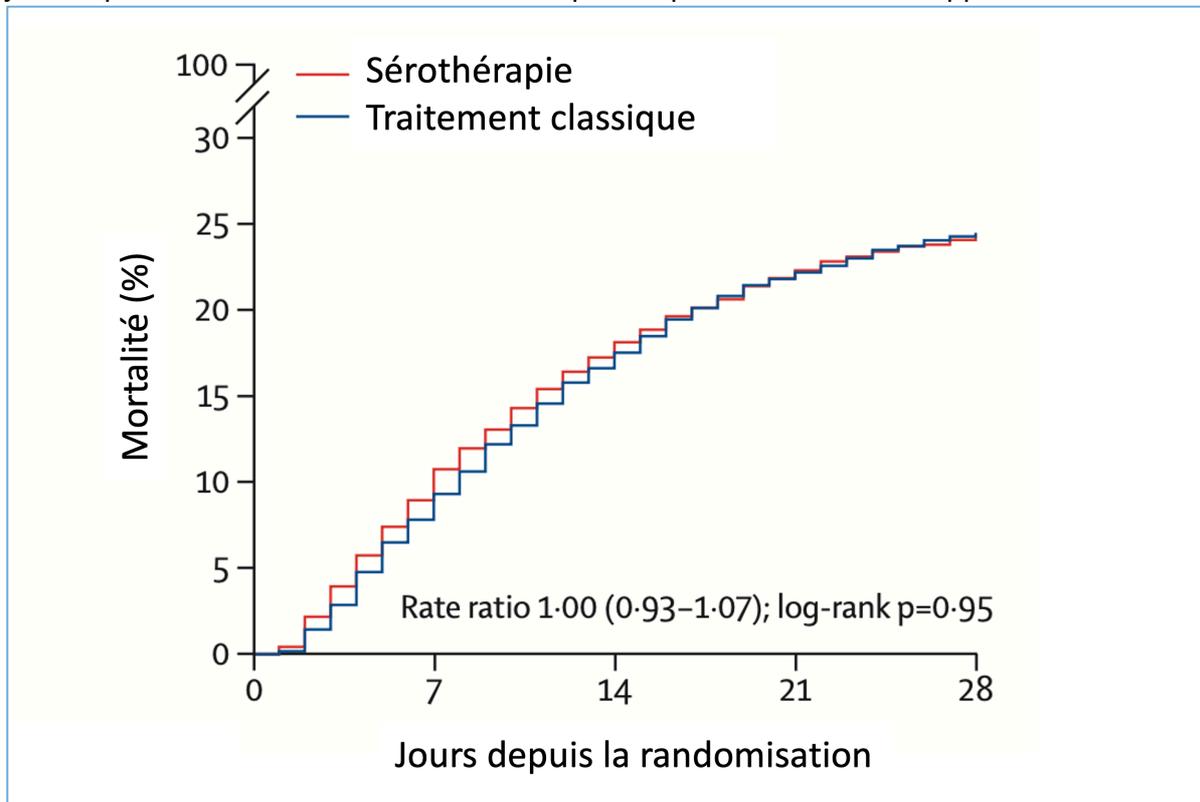


**Schéma :** évolution du taux de la COVID-19 modérée à sévère dans une population de résidents (A) et de soignants (B) selon qu'ils bénéficient d'un traitement par bamlanivimab (trait orange) ou du placebo (trait bleu). On constate une diminution significative de l'incidence de la maladie chez les résidents 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<sub>95%</sub>[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...

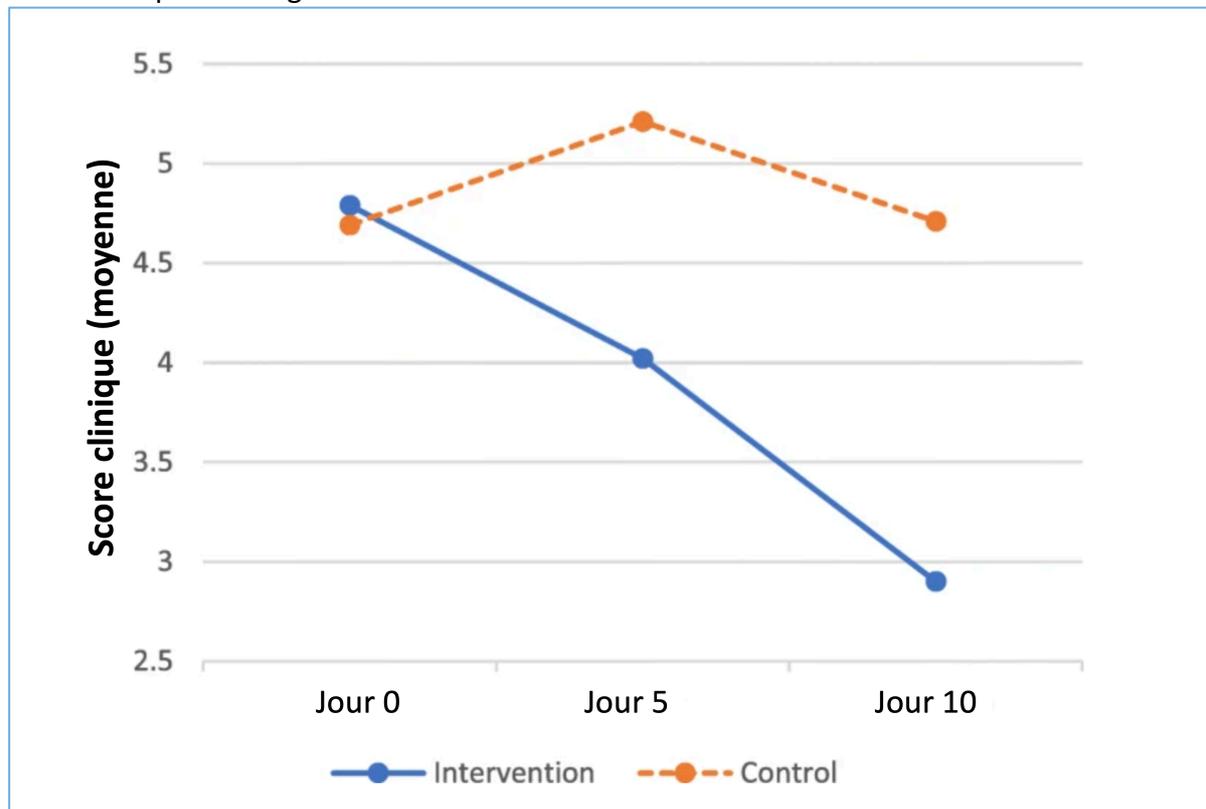


**Schéma** : évolution de la mortalité entre un groupe de patients COVID-19+ hospitalisés et traités par sérothérapie (**trait rouge**) et le traitement classique (**trait bleu**). Aucune différence !

### **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 !

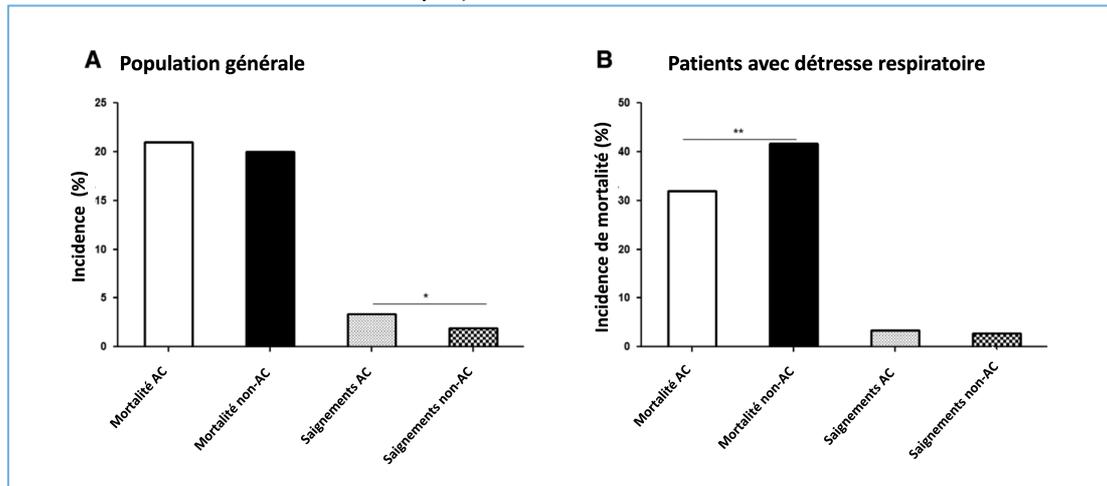


**Schéma :** évolution du score clinique en 7 points (0=guéri jusqu'à 6= décédé) entre un groupe de patients COVID-19 hospitalisés recevant de la methylprednisolone (**trait bleu**) et un groupe contrôle recevant de la dexaméthasone (**trait pointillé orange**). On constate une évolution clinique plus 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<sup>er</sup> 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<sub>95%</sub>[0,79-1,09] et pour le seuil < 30 ng/mL (N=10.876) : OR= 1,05, IC<sub>95%</sub>[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
<b>&lt;30 vs ≥30 ng/mL</b>				
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
<b>&lt;20 vs ≥20 ng/mL</b>				
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<sub>95%</sub>[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](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](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>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 52

Le Mardi 25 Mai 2021

**Bonne nouvelle, la newsletter suit la décrue de la COVID-19 ! Notre lettre d'information va passer d'un rythme hebdomadaire à une lettre bimensuelle. Espérons que ce rythme atteigne progressivement le niveau 0 !**

Dans cette newsletter, nous verrons que l'espoir mis dans la colchicine s'est avéré décevant. Nous ferons un point complet sur les arguments qui soutiennent la diffusion par aérosol de notre virus. Nous serons légèrement rassurés sur l'efficacité de nos vaccins contre le variant indien. Le lait maternel apporte des anticorps aux bébés ! Nous reverrons encore une fois les performances étonnantes de nos toutous renifleurs et découvrirons en avant-première la nouvelle génération des vaccins à ARNm...

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

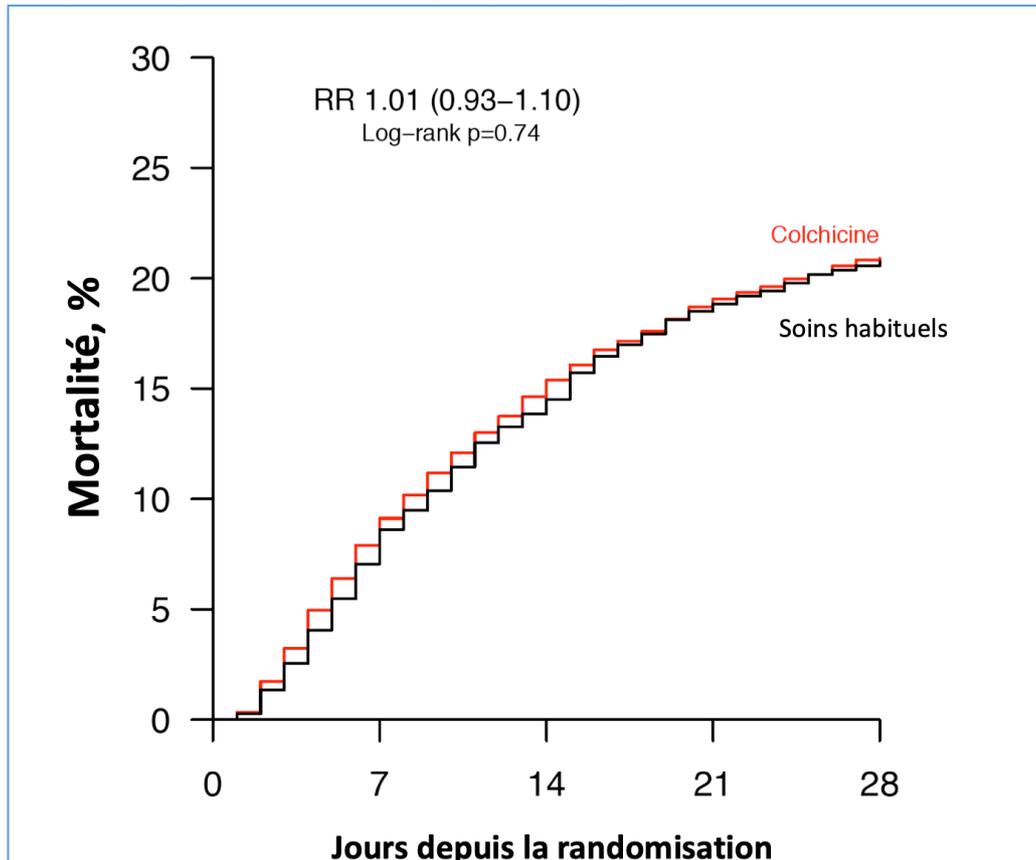
COVID-19, colchicine, aérosol, chiens renifleurs, vaccins, variant indien, lait maternel, parturientes,

### TRAITEMENT

#### ***Colchicine : fin d'un espoir ?***

Nous avons parlé de l'espoir engendré par les premières publications sur le traitement par la colchicine des malades hospitalisés atteints de COVID-19 (voir newsletters n°8 & n°38), . Hé bien , l'essai RECOVERY douche cet espoir (*medRxiv non encore reviewé, 18*

Mai 2021). Dans un essai multicentrique, randomisé et ouvert, les auteurs ont comparé un traitement par colchicine pendant 10 jours (1,5 mg/j le premier jour puis 1 mg/j les jours suivants) dans le groupe expérimental (N=5.610) vs. un groupe contrôle avec le traitement habituel (N=5.730). Le critère d'évaluation principal était la mortalité à J28. Résultat : la mortalité dans les deux groupes était strictement la même : 21% (RR=1,01 ; IC<sub>95%</sub>[0,93-1,10]) (Schéma). Les autres critères de jugement secondaires (durée de l'hospitalisation, nombre de patients quittant l'hôpital guéris, nombre de patients sous ventilation invasive) ne différaient pas non plus entre les deux groupes. Bon ça a au moins le mérite d'être clair !



**Schéma :** évolution de la mortalité entre un groupe de patients hospitalisés pour COVID-19 et traités par la colchicine (**trait rouge**) et ceux bénéficiant de soins habituels (**trait noir**). Aucune différence de mortalité n'a été observée

## TRANSMISSION

### *Transmission par aérosol : où en est-on ?*

Nous savons que la transmission par postillons est avérée et documentée. Il nous a fallu beaucoup plus de temps pour évoquer la transmission par aérosol, c'est à dire par de très fines particules infectées qui restent en suspension dans l'air. La grande différence réside dans la « portée » de la transmission efficace ; pour les postillons elle est de l'ordre de 1-2 mètres alors que l'aérosol diffuse sur de grandes distances. Dans un article de revue, des

scientifiques font le point et énumèrent les 10 arguments factuels qui consolident l'hypothèse de la transmission par aérosol (*Lancet* ; 1<sup>er</sup> mai 2021).

1. Les contaminations survenues dans des restaurants, des cars, des avions de ligne, des hôtels et des bateaux de croisière ne peuvent pas être expliquées par des transmissions de courte portée (contact avec les mains, postillons) mais plutôt par une vectorisation à longue distance (air conditionné, ventilation, etc.) dans tous les travaux de modélisation effectués.
2. Les cas cliniques de contaminations entre chambres adjacentes sans contact humains ont bien été documentés.
3. Les cas de transmissions à partir de personnes asymptomatiques (ne toussant pas et n'éternuant pas) ont été documentés.
4. Les transmissions dans des sites cloisonnés sont beaucoup plus fréquentes qu'à l'air libre. Cette différence ne peut être expliquée que par un phénomène de dilution de l'air (et donc de la voie aéroportée).
5. Des contaminations en milieu médical ont été démontrées alors que toutes les précautions contre les gouttelettes/postillons avaient été prises.
6. Le SARS-CoV-2 viable et infectant a été détecté et isolé dans l'air ambiant (durée de vie de plus de 3 heures avec une demi-vie estimée à 1,1 heure)
7. Le SARS-CoV-2 a été détecté dans les filtres d'air conditionné ou d'aération d'immeubles.
8. Des expérimentations animales (furets) avec des cages séparées ont démontré l'existence de contaminations.
9. Aucune étude n'a pu démontrer l'inexistence de la transmission aéroportée.
10. La concentration du virus semble très importante dans les particules en suspension, dont la taille semble plus proche des 100  $\mu\text{m}$  que des célèbres 5  $\mu\text{m}$  largement évoquée dans la littérature.

Conclusion, ouvrez les fenêtres !

## VACCIN

### ***Vaccins et variant indien : quelle efficacité ?***

Le variant Indien (B.1.617.2) progresse en Inde et en Angleterre (voir newsletter n°48 & n°50). Il est source d'une inquiétude car ce virus semble plus transmissible que le variant anglais et affecterait une population plus jeune. On a vu que le vaccin Indien Covaxin® avait une bonne efficacité sur ce variant (voir newsletter n°50). Qu'en est-il pour nos vaccins européens ? Une analyse cas-contrôle a été effectuée du 5 Avril au 16 Mai 2021 en Angleterre pour comparer l'efficacité des vaccins Pfizer-BioNTech® et Astra-Zeneca® entre le variant anglais (B.1.1.7) et le variant indien pour l'apparition de la COVID-19 symptomatique (*preprint new research non encore reviewed*, 22 Mai 2021). L'analyse a porté sur 11.621 cas

d'infections par le variant anglais détectés et 1.054 cas de variant indien. Les auteurs ont ensuite comparé, après ajustement multiple (âge, localisation, ethnie, sexe, comorbidité, type d'habitation), la probabilité d'être contaminé en fonction du statut vaccinal. Les résultats sont encourageants après 15 jours suite à une vaccination complète (les deux doses). Avec l'Astra-Zeneca®, l'efficacité passerait de 66,1% (IC<sub>95%</sub>[54,0-75,0] pour le B.1.1.7 à 59,8% (IC<sub>95%</sub>[28,9-77,3]) pour le B.1.617.2. Même chose pour le Pfizer-BioNTech® avec une efficacité qui passerait de 93,4% (IC<sub>95%</sub>[90,4-95,5]) pour le B.1.1.7 à 87,9% (IC<sub>95%</sub>[78,2-93,3]) pour le variant indien. A noter le nombre de patients malades de la COVID-19 après une ou deux vaccinations est plus important avec le variant indien (OR=1,40, IC<sub>95%</sub>[1,13-1,75]). Bon on constate une baisse légère de l'efficacité, on est donc légèrement rassuré ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

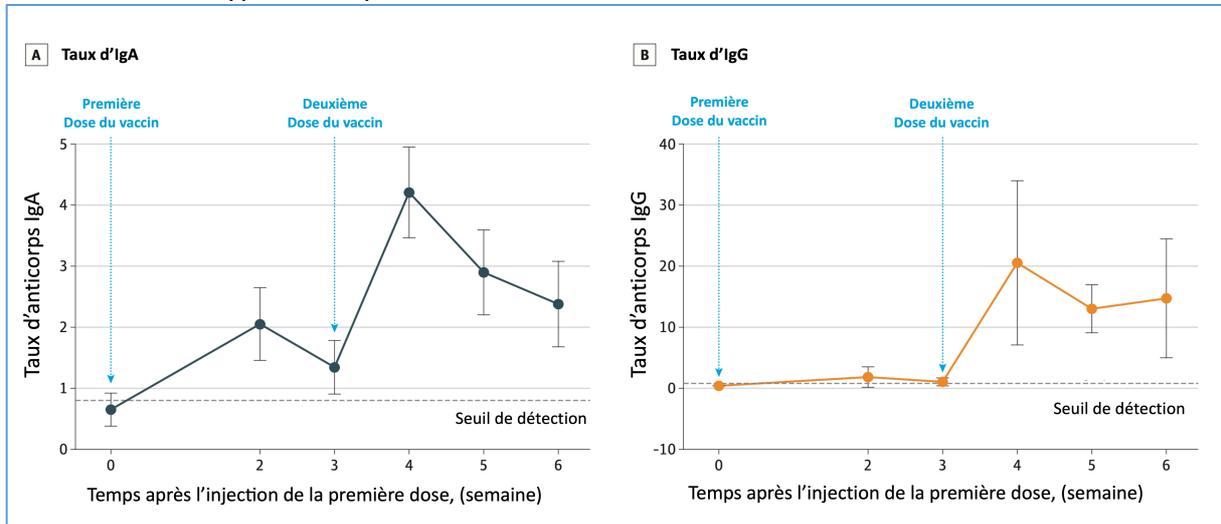
Statut vaccinal	Nombre de cas		Rapport B.1.617.2 sur B.1.1.7	aOR
	B.1.1.7	B.1.617.2		
Non vacciné	8268	691	0.084	base
<b>N'importe quel vaccin</b>				
Dose 1	2237	272	0.122	1.38 (1.10-1.72)
Dose 2	81	25	0.309	1.60 (0.87-2.97)
Dose 1 or 2	2511	322	0.128	1.40 (1.13-1.75)
<b>Type de vaccin (dose 1 or 2)</b>				
Pfizer-BioNTech®	720	68	0.094	1.17 (0.82-1.67)
Astra-Zeneca®	1791	254	0.142	1.48 (1.18-1.87)

**Schéma:** comparaison des cas de COVID-19 du variant anglais (B.1.1.7) et indien (B.1.617.2) selon le statut vaccinal. Les odds-ratios définissent après ajustement multiple (aOR) la probabilité d'être contaminé par le variant indien par rapport au variant anglais. Lorsqu'il est supérieur à 1, on a plus de chance d'être contaminé par le variant indien!

### **Que deviennent les anticorps du vaccin chez les parturientes ?**

On sait maintenant que les parturientes ne constituent plus une non-indication à la vaccination et ce d'autant que ce groupe de patientes constitue un risque de COVID-19 grave (voir newsletter n°20). Des chercheurs ont voulu savoir si les anticorps générés par le vaccin pouvaient se retrouver dans le lait maternel des mamans allaitantes après vaccination. Une cohorte de 84 femmes allaitantes et vaccinées (deux doses de Pfizer-BioNTech®) a été constituée (*JAMA ; 18 Mai 2021*). Un prélèvement de lait maternel a été pratiqué avant la première dose et un suivi de 6 mois a été entrepris. L'analyse a porté sur 504 échantillons de lait maternel. Hé bien les anticorps sont dans le lait ! Les IgA se sont élevées rapidement et significativement deux semaines après la deuxième dose de vaccin. A la semaine 4, il y avait

86,1% des échantillons qui étaient positifs aux anticorps IgA anti-SARS-CoV-2. Pour les IgG, 91,7% des échantillons étaient positifs à la semaine 4 (Schéma). Il n'y eut aucun effets indésirables sévères chez les bébés ou les mamans dans cette étude. Ces anticorps qui étaient fortement neutralisants pourraient-ils procurer une immunité chez les nouveaux nés ? C'est une hypothèse que soulèvent les auteurs de cette étude...



**Schéma :** évolution du taux d'anticorps IgA (à gauche) et IgG (à droite) anti SARS-CoV-2 du lait maternel après vaccination de femmes allaitantes. On remarque une augmentation importante de la concentration des deux types d'anticorps après la vaccination complète.

## BREVES DE COMPTOIR

### Et revoilà les toutous !

Nous avons évoqué de la possibilité d'utilisation de chiens « renifleurs » pour détecter des patients infectés par la COVID-19 (voir newsletter n°14). Hé bien ça continue ! Dans un *preprint*, des auteurs ont testé le flair de nos meilleurs amis avec, en particulier, des races de cocker et malinois afin de détecter les effluves de patients COVID-19+ (*bioRxiv non encore reviewed ; 20 janvier 2021*). Après un entraînement intensif de 15 jours, les chiens étaient capables de détecter des patients COVID-19+ à partir d'un échantillon de sueurs axillaires, récolté dans des cônes à renifler (voir la photo ci-contre) ! Il y eut 1.368 essais à partir de 151 patients malades et 110 patients indemnes de la COVID-19. Résultat : la sensibilité était comprise entre 71% et 79% pour trois chiens, entre 83% et 87% pour trois autres et plus de 90% pour 15 autres chiens. Il y avait 10 chiens capables de détecter plus de 94% de d'échantillons positifs. Bien, à compléter par une étude avec de vrais patients ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** toutou posant devant son cône à renifler...

### ***Le vaccin deuxième génération est arrivé !***

Une troisième dose de vaccin semble inévitable pour augmenter la réponse immunitaire des patients immunodéprimés et peut être, à terme, pour « booster » la protection immunitaire contre le virus lorsque que nos défenses faibliront puisque l'on ne connaît pas encore exactement la durée de l'immunité efficace procurée par les deux doses de vaccin. Moderna®, dans un communiqué de presse, annonce l'expérimentation d'une troisième dose qui serait soit un ARNm classique codant pour la protéine S de la souche « historique » du SARS-CoV-2 soit un ARNm nouveau codant pour cette protéine mais avec les caractéristiques du variant sud-africain : le mRNA-1273.351 (*Reuters, 5 mai 2021*). L'expérimentation a testé aussi un mélange des deux vaccins en troisième dose. Les premiers résultats, sur 40 volontaires, montreraient une production anticorps neutralisants très importante, supérieure aux vaccins de première génération. On n'en sait pas plus ! C'est donc la première fois que l'on expérimente ces vaccins de seconde génération ciblant des variants ! Affaire à suivre avec grand intérêt !

### ***Impact de la vaccination en France pour les sujets âgés : convaincant !***

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) publie les résultats préliminaires de l'impact de la vaccination en France sur les personnes plus de 75 ans : l'enquête EPI-PHARE (*ANSM ; 21 Mai 2021*). Deux cohortes ont été construites de sujets vaccinés et de témoins non vaccinés (rapport 2 témoins pour un vacciné). Les événements retenus étaient l'hospitalisation pour COVID-19 et/ou le décès. Il y eut 1.422.461 sujets vaccinés et 2.631.108 témoins inclus. Le vaccin Pfizer-BioNTech® représentait 92% des vaccins administrés. Après appariement sur l'âge, le sexe, la région, les comorbidités, des comparaisons ont pu être effectuées. La réduction de l'hospitalisation pour COVID-19 à partir du 7eme jour suivant la deuxième dose était de 87% (IC<sub>95%</sub>[83-89]), et la réduction du décès par COVID-19 était de 91% (IC<sub>95%</sub>[87-94]). Ces chiffres « collent » bien avec ce que l'on avait observé en milieu hospitalier : une baisse très importante des patients âgés victime de la COVID-19 !

## REFERENCES

### ***Colchicine***

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257267v1>

### ***Aérosol***

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00869-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00869-2/fulltext)

### ***Vaccin et variant indien***

<https://khub.net/documents/135939561/430986542/Effectiveness+of+COVID-19+vaccines+against+the+B.1.617.2+variant.pdf/204c11a4-e02e-11f2-db19-b3664107ac42>

### ***Lait maternel***

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778766?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jama.2021.5782](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2778766?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.5782)

### ***Chiens renifleurs***

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.20.427105v1>

### ***Nouveau vaccin Moderna®***

<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/moderna-booster-increases-antibodies-against-covid-19-variants-early-data-shows-2021-05-05/>

### ***Vaccin en France***

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/05/21/20210521-epi-phare-premiers-resultats-impact-vaccination-covid.pdf>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 51

**Le Mardi 11 Mai 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons la démonstration de l'efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech® sur les méchants variants. Nous découvrons un nouveau vaccin avec des résultats peu convaincants... Nous pourrions avoir des précisions sur le danger de la prescription des AINS face à la COVID-19. Nous saurons si les divinités pourront nous sortir de ce pétrin. Enfin des informations sur le devenir des patients ambulatoires et une drôle de découverte concernant la cinétique d'apparition de l'immunité efficace complètent 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**

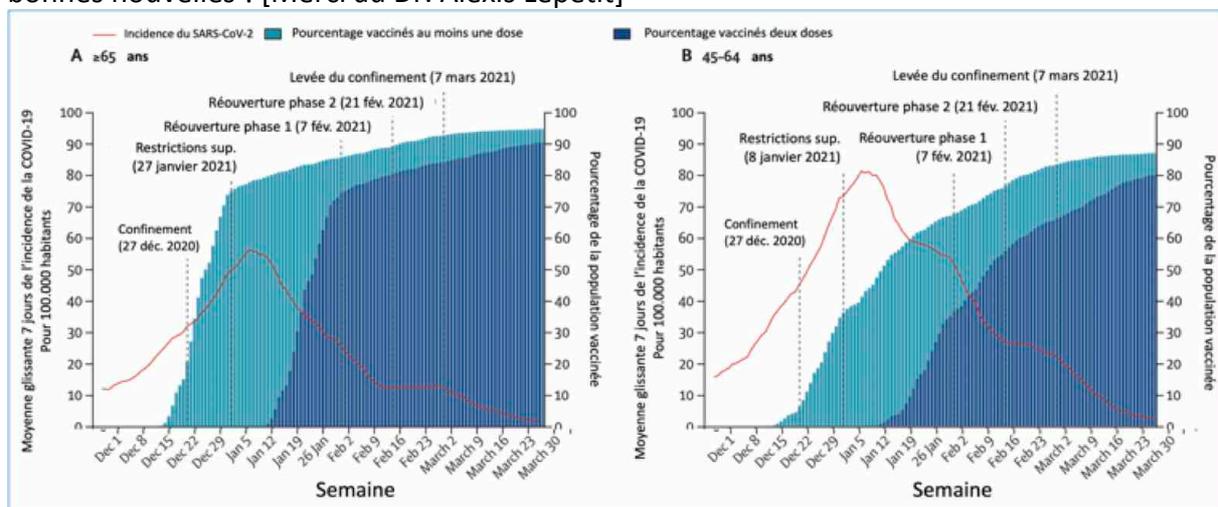
**COVID-19, Sainte Rita, vaccins, Israel, Qatar, immunité, AINS, vaccins, naproxène,**

## **VACCINS**

### ***Efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech® sur les variants***

Décidément, les preuves de l'efficacité des vaccins ARNm s'accumulent. Deux études viennent nous conforter dans la stratégie vaccinale. La première étude s'est intéressée aux résultats de la campagne vaccinale au Qatar, pays qui a vacciné sa population avec ce type de vaccin (*NEJM* ; 5 Mai 2021). Au 31 Mars 2021, il y avait 385.853 personnes qui avaient reçu au moins une dose et 265.410 qui avaient bénéficié de la vaccination complète. Les souches qui ont envahi ce pays se divisaient en variant anglais (B.1.1.7) et en variant d'Afrique du Sud (B.1.351) avec respectivement une incidence de 44,5% et de 50%. L'efficacité des deux doses, mesurée à partir du 14eme jour après la vaccination, dans la vraie vie, était remarquable : 89,5% (IC<sub>95%</sub>[85,9-92,3]) pour le variant anglais et 75,0%

(IC<sub>95%</sub>[70,5-78,9]) pour le variant sud-africain. Cette efficacité montait à plus de 95% pour les formes graves de la COVID-19. Le deuxième article a évalué les performances de ce vaccin dans la campagne de vaccination en Israël, principalement impacté par le variant anglais (94,5%). Il y eut, au moment de l'analyse, 4.714.932 citoyens vaccinés pour une population de 6.538.911 israéliens. En utilisant les données hospitalières et l'incidence de la COVID-19 (232.268 infections), les auteurs ont pu calculer l'efficacité (mesurée à partir du 7ème jour après la deuxième dose) du vaccin Pfizer-BioNTech® dans ce pays (*Lancet* ; 5 Mai 2021). L'efficacité globale était de 95,3% (IC<sub>95%</sub>[94,9-95,7]) avec 91,5 infections pour 100.000 personne.jours dans le groupe des non-vaccinés et 3,1 pour 100.000 personne.jours dans le groupe vacciné. L'efficacité pour les formes asymptomatiques était de 91,5%, de 97% pour les formes symptomatiques, de 97,5% pour les formes graves et de 96,7% pour les formes entraînant le décès. L'augmentation de la couverture vaccinale a permis la décroissance rapide de l'incidence de la COVID-19 dans toutes les catégories d'âge (Schéma). Enfin de bonnes nouvelles ! [Merci au Dr. Alexis Lepetit]

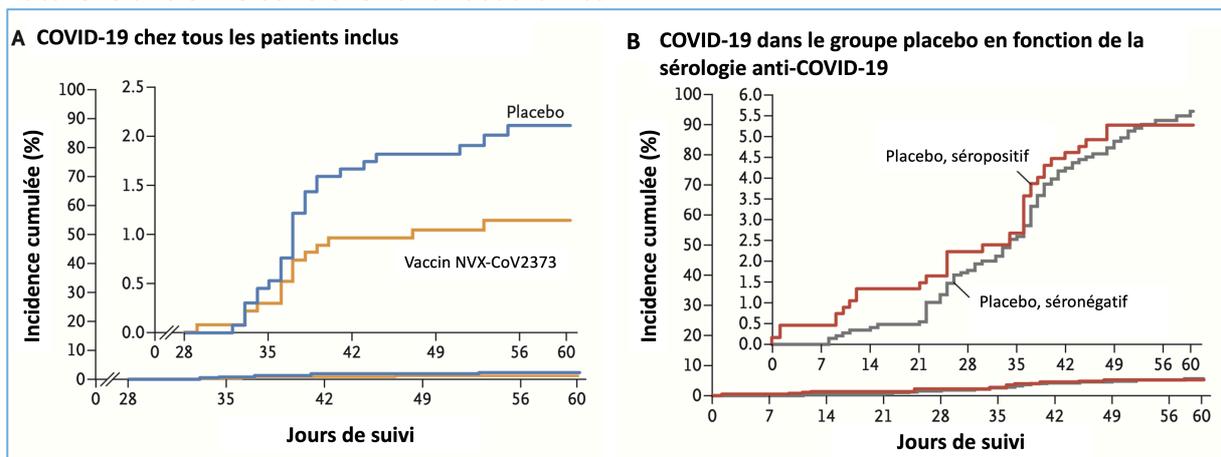


**Schéma** : Évolution de l'incidence de la COVID-19 (trait rouge) et de la couverture vaccinale : au moins une dose, barres en bleu clair et vaccination complète, barres en bleu foncé dans la population israélienne âgée  $\geq 65$  ans (A) et entre 45-64 ans (B). On remarque un effondrement de l'incidence de la maladie parallèlement à la couverture vaccinale.

### Le vaccin nouveau est arrivé !

Les premiers résultats (phases 2/3) d'un nouveau vaccin, le NVX-CoV2373 (Novavax®) viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (*NEJM* ; 5 mai 2021). Ce vaccin est composé de la protéine S du SARS-CoV-2 souche « historique » (contenant la mutation D614G). La protéine virale est « plantée » dans des nanoparticules lipidiques de type « nanotubule ». Cet assemblage moléculaire est dilué dans un solvant comportant un adjuvant original, la Matrix-M (dérivée de la saponine qui est une molécule d'origine végétale) qui serait un booster très efficace de l'immunité. Ce vaccin peut être conservé entre 2°C et 8°C. Des résultats initiaux très encourageants ont été obtenus sur des macaques infectés avec une stérilisation complète des sécrétions bronchiques. Dans l'essai randomisé présenté ici, les auteurs ont inclus deux cohortes en Afrique du Sud de patients HIV+ et HIV- en leur proposant un schéma de vaccination de deux doses contenant 5 µg de protéine S et 50 µg de Matrix-M (groupe expérimental, N=2.199) ou le placebo : sérum physiologique (groupe contrôle, N=2.188). Le critère d'évaluation était l'apparition de la COVID-19 symptomatique après 7 jours suivant l'injection de la deuxième dose. L'efficacité globale de

tous les patients (HIV- et HIV+) était de 49,4% (IC<sub>95%</sub>[6,1-72,8]). Pour les patients HIV-, cette efficacité augmentait à 60,1%. Pour les patients HIV+ il y eut 5% (4/76) COVID-19 dans le groupe vacciné et 3% (2/72) dans le groupe placebo, démontrant une mauvaise efficacité. Le variant prédominant (92,7%) dans cette étude était le variant sud-africain (B.1.351). Il n'y avait pas d'effets secondaires graves significatifs dans le groupe expérimental. Détail intéressant, l'incidence de nouvelles contaminations au variant sud-africain était la même (2,2% vs. 2,5%) dans le groupe placebo entre les patients séropositifs d'une contamination ancienne au SARS-CoV-2 (souche « historique ») et les patients séronégatifs. Ceci suggère un manque d'efficacité des anticorps de la souche « historique » contre le variant sud-africain (Schéma). Bon, résultats un peu décevants au regard de l'espoir engendré par l'expérimentation animale. Par contre, on est inquiet de l'absence d'efficacité de l'immunité naturelle ancienne contre le variant sud-africain.



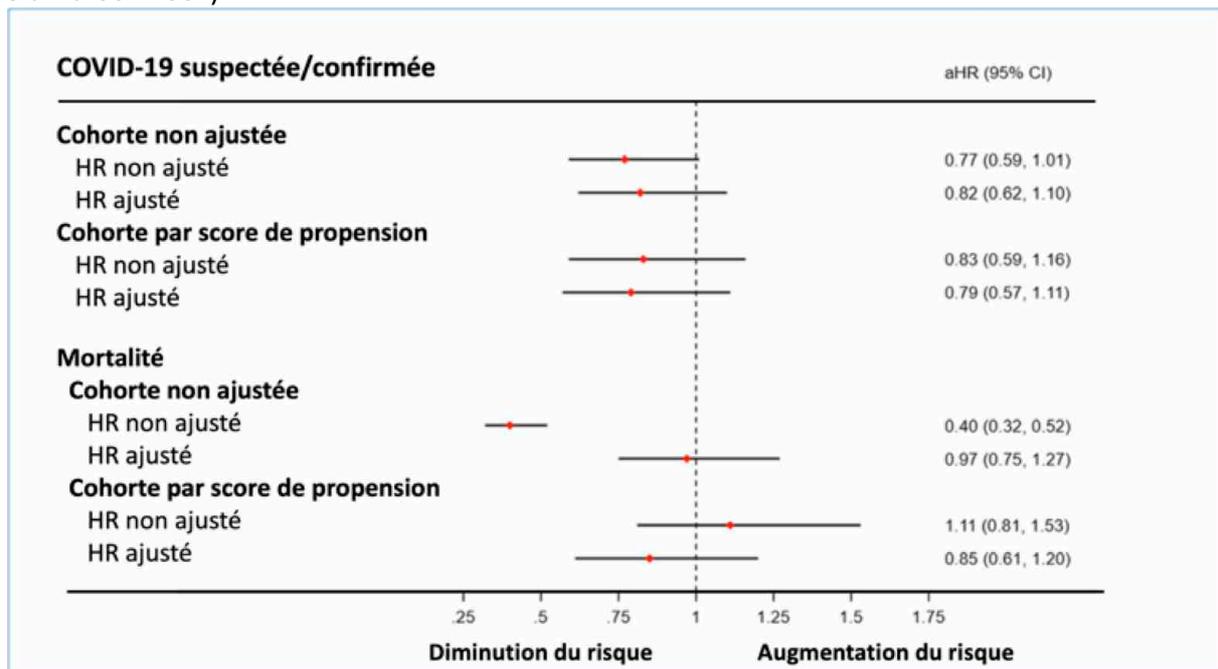
**Schéma :** (A) incidence cumulée de COVID-19 symptomatiques entre un groupe de patients recevant un placebo (trait bleu) et un groupe vacciné avec le NVX-CoV2373 (Novavax®) (trait orange). L'efficacité calculée est de 49,7%. (B) incidence cumulée de la COVID-19 symptomatique (majoritairement du au variant sud-africain) dans le groupe placebo entre un sous-groupe de patients séropositifs (trait marron) au SARS-CoV-2 « souche historique » et l'autre sous-groupe séronégatif (traite gris). On n'observe aucune différence, suggérant une inefficacité de l'immunisation ancienne contre le variant sud-africain.

## TRAITEMENTS

### **Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : on peut les prescrire ?**

Au début de la pandémie, les médicaments anti-inflammatoires n'avaient pas la cote en France car ils pouvaient théoriquement favoriser la dissémination virale lors de la COVID-19. A ce titre, l'ANSM avait contre-indiqué l'utilisation des AINS lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Cette recommandation n'avait pas été suivie par les autorités sanitaires britanniques (NIH) et américaines (FDA) qui, au contraire, n'interdisaient pas le traitement par AINS lors de la COVID-19. Les choses semblent plus claires et plus rassurantes. Les AINS, et en particulier le naproxène, semble posséder une activité antivirale spécifique contre le SARS-CoV-2, ce qui a été démontré *in vitro* dans une étude récente (*Molécules* ; 29 Avril 2021). De plus, un autre travail a comparé une cohorte de patients sous AINS (N=13.202) avec une cohorte témoin de patients sous traitement par des antalgiques non-AINS (N=12.547). Ce travail a cherché à déterminer, après un ajustement par score de propension, s'il y avait une différence en terme d'incidence de la COVID-19 et de morbi-mortalité entre

ces deux cohortes (*Arthritis Rheumatol* ; 4 Mai 2021). Les résultats ne montrèrent aucune différence entre les deux groupes, l'incidence de la COVID-19 (suspectée ou confirmée) était de 15,4 pour 1.000 personne.années dans le groupe AINS et de 19,9 pour 1.000 personne.années dans le groupe contrôle (aHR=0,79 ; IC<sub>95%</sub>[0,57-1,11]). Concernant la mortalité, il y avait 92 décès dans le groupe AINS et 213 dans le groupe contrôle, cette différence n'était pas significative après ajustement (aHR=0,85 ; IC<sub>95%</sub>[0,61-1,20]) (Schéma). Ce résultat semble confirmer que la prescription d'AINS ne semble pas augmenter la susceptibilité à la maladie COVID-19 et n'affecte pas la mortalité. Les recommandations anglo-saxonnes semblent ainsi plutôt mieux adaptées ! (Merci aux Dr. Axel Ellrodt & Dr. Anny Slama-Schwöck)



**Schéma** : comparaison du risque d'attraper la COVID-19 et de la mortalité toutes causes entre une cohorte de patients sous AINS et un groupe non exposé (contrôle). Après ajustement, il n'y a pas de différences pour ces deux risques.

### A quels Saints se vouer ?

Amusons nous. L'absence de traitement curatif contre la COVID-19 est désespérant (voir newsletters de 1 à 50) ! Le vaccin semble prometteur mais nous accumulons toujours plus de morts... Il reste une solution : l'intervention divine ! C'est ce qu'a voulu tester des chercheurs italiens en interrogeant *via* les réseaux sociaux Facebook® et Twitter® une cohorte de « followers » (*Ethics, Medicine and Public Health* ; 14 Avril 2021). La question posée était : « *Quel Saint voudriez-vous prier pour combattre la Covid 19 ?* ». La question a été envoyée à 15.840 followers. Les auteurs ont obtenu 1.158 réponses anonymisées provenant principalement d'Italie et de France. Le tiercé gagnant était Sainte Rita (N=558), Saint Roch (N=268) et Saint Sébastien (N=95). Sainte Rita était une Sainte italienne (1381-1457) qui est considérée comme la Sainte Patronne des causes perdues ! Les Saints Roch et Sébastien ont été implorés lors des grandes épidémies de peste en Europe. Fait intéressant, on note la présence de quelques Saints dont le choix a pu être dicté par le culte de personnalités « charismatiques » marseillaises : Saint Didier, Saint Raoul ! D'autres avec le nom de l'agent infectieux (Sainte Corona pour *Coronaviridae sp.*), mais aussi avec le lieu

d'émergence de la souche virale (Saint Jean-Gabriel Perboyre, un lazariste martyrisé à Wuhan, où le virus a été décrit pour la première fois), et enfin avec la possibilité d'un ultime et divin plaisir avant une issue fatale : Saint Emilion ! Notons que ce dernier Saint a obtenu deux fois plus de voix que Saint Raoul : tout n'est donc pas perdu ! [Merci au Pr. Bruno Riou & au Pr. Benoit Plaud]



Saints	Nombre de réponses
Ste Rita	558
St Roch	268
St Sebastian	95
St Anthony the Great	89
St Adrian of Nicomedia	54
St Agricola of Avignon	32
St Edmond the martyr	26
St Quirinus of Neuss	17
Ste Corona	3
Virgin Mary	3
St Emilion	2
St Joseph	1
Jesus	1
St Expedit	1
Ste Genevieve	1
St Raoul	1
St Blaise	1
St Raven and St Rasephe	1
St Didier	1
St Rieul	1
St Anthony of Padova	1
St Jean-Gabriel Perboyre	1

Schéma : à gauche : Sainte Rita (1381-1457), à droite : dénombrement des réponses au questionnaire.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Télésurveillance à domicile des patients COVID-19+ : ça marche ?***

On hésite toujours à laisser des patients à domicile compte tenu d'une possibilité d'aggravation rapide de la maladie. La France a mis au point un système de télésurveillance des patients à domicile (COVIDOM), permettant de suivre ces patients et d'assurer une certaine qualité de prise en charge médicale. Les auteurs publient les premiers résultats de cette cohorte (*Clin Microbiol Infect*; 27 Avril 2021). Ils ont inclus 43.103 patients ambulatoires adultes avec une COVID-19+ suspectée ou confirmée. Une aggravation clinique a été détectée chez 4,1% des patients (IC<sub>95%</sub>[3,9-4,2]). Les taux d'hospitalisation et de mortalité étaient respectivement de 4,0% et de 0,1%. Les déterminants indépendants associés à l'aggravation clinique étaient le sexe masculin (OR=2,08, IC<sub>95%</sub>[1,74-2,50]), l'âge (>65 ans : OR=4,05 ; IC<sub>95%</sub>[2,94-5,58]), l'obésité (BMI>30kg.m<sup>-2</sup> : OR=1,57 ; IC<sub>95%</sub>[1,25-1,97]), l'insuffisance rénale (OR=2,59 ; IC<sub>95%</sub>[1,42-4,73]) ou le cancer évolutif (OR=2,11 ; IC<sub>95%</sub>[1,20-3,72]). Les facteurs protecteurs étaient la présence d'une anosmie et/ou d'une agueusie (OR=0,69 ; IC<sub>95%</sub>[0,57-0,84]). COVIDOM : ça marche ! [Merci au Dr. Youri Yordanov]

## ***Covid-19 grave : et si les anticorps étaient en retard ?***

Une étude intéressante a proposé une nouvelle hypothèse pour expliquer l'évolution du COVID-19 vers sa forme grave voire mortelle. Les anticorps sont tout bonnement en retard ! En analysant la cinétique d'apparition du pic des anticorps IgG anti-S, anti-RBD et des anticorps neutralisants (NAb) de 185 patients COVID-19+ hospitalisés et de 44 patients COVID-19+ non hospitalisés (formes mineures), les auteurs ont mis en évidence une association entre la cinétique d'apparition de la réponse immunitaire et le pronostic (*Nature Med* ; 5 mai 2021). La majorité (85%) des patients suivis avaient une réponse immunitaire forte, l'apparition des NAb précoce, avant 14 jours après les premiers symptômes était fortement associée à une évolution favorable. Par contre, le retard d'apparition de cette réponse immunitaire était associé à une importante mortalité. Par exemple, les patients sortis vivants de l'hôpital atteignaient 50% du pouvoir neutralisant des anticorps à 9 jours alors que les patients décédés atteignaient ce pouvoir deux semaines après (à J24). Dans le même temps, la charge virale était moins élevée chez les patients indemnes, suggérant un maximum d'efficacité des anticorps précoces. Bon, les auteurs mettent en évidence une fenêtre temporelle précoce où les anticorps seraient les plus efficaces, mais il reste à savoir pourquoi la réponse immunitaire est retardée dans certain cas... Mais alors aussi pourquoi la sérothérapie précoce n'arrive pas à s'imposer ?

## **REFERENCES**

### ***Pfizer au Qatar***

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104974?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104974?query=featured_home)

### ***Pfizer en Israel***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621009478?via%3Dihub>

### ***Novamax®***

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055>

### ***Naproxène***

<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/9/2593>

### ***AINS***

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41593>

### ***Sainte Rita***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352552521000517?via%3Dihub>

### ***COVIDOM***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21001932?via%3Dihub>

### ***Anticorps en retard***

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01355-0>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 50

**Le Mardi 04 Mai 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que les modalités d'anticoagulation ne sont toujours pas claires chez les patients en réanimation. Nous déterminerons la dangerosité du variant indien. Nous découvrons la recette de la super-immunité contre tous les variants. Quelques curiosités : les mouches peuvent-elles nous contaminer ? Les patients âgés vaccinés sont-ils protégés ? Nous verrons enfin qu'un léger surpoids devient un facteur de risque de la COVID-19 grave et de mortalité.

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**

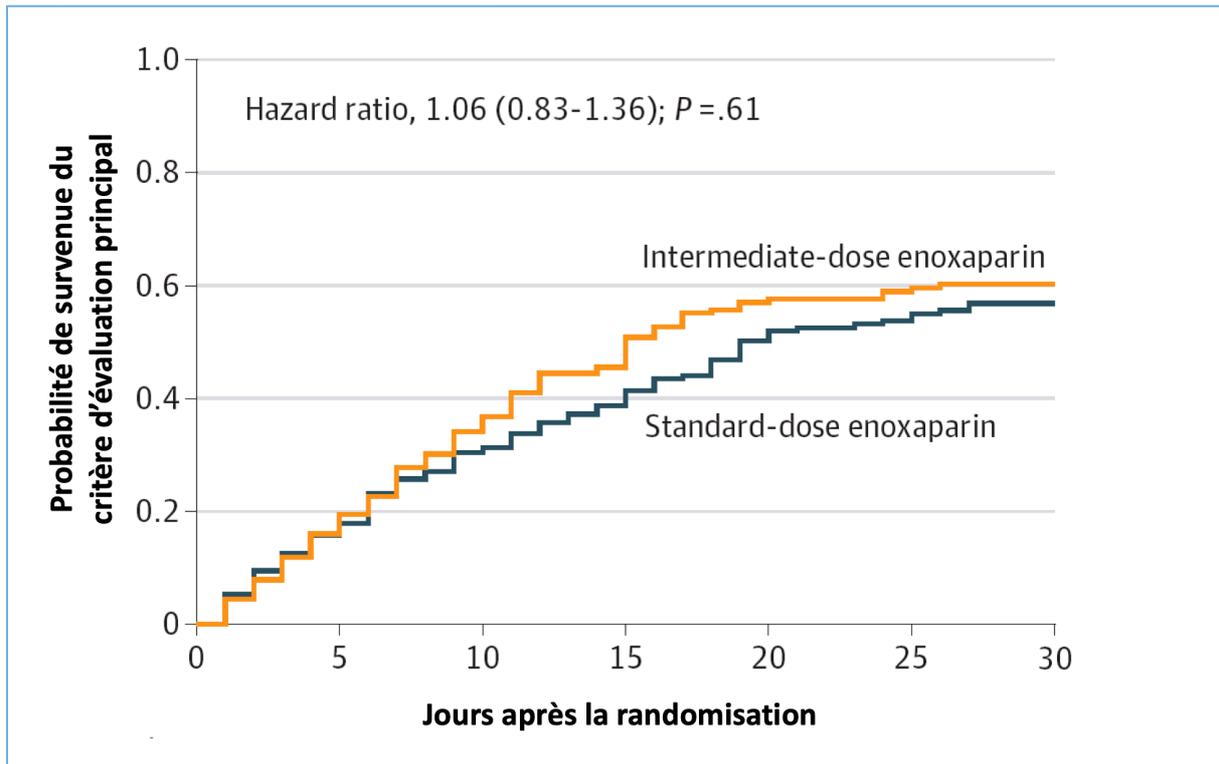
**COVID-19, anticoagulants, paralysie faciale, variant indien, vaccins, sujets âgés, mouches, obésité**

## **TRAITEMENTS**

### ***Anticoagulation : toujours le flou sur le mode d'emploi !***

On sait que la COVID-19 est associée à un risque accru d'accidents thrombotiques (embolies pulmonaires, thrombose de la microcirculation) probablement lié à des phénomènes inflammatoires (voir newsletter n°3). Néanmoins les modalités pratiques d'un traitement anticoagulant ne sont toujours pas clairement établies (voir newsletter n°43). On hésite toujours entre anticoagulation « efficace » ou « préventive ». Dans cet essai clinique, les auteurs ont testé une modalité intermédiaire dit de « dose intermédiaire » qui se situe entre une stratégie préventive et un traitement anticoagulant efficace chez des patients atteints de COVID-19 graves hospitalisés en réanimation. Ils ont comparé un groupe de

patients (N=276) avec une anticoagulation préventive (enoxaparine 40 mg/j) vs. un groupe expérimental (N=286) avec une dose intermédiaire (enoxaparine 1mg/kg/j) (*JAMA* ; 18 Mars 2021). Dans cet essai randomisé multicentrique, le critère d'évaluation principal était la survenue, évaluée à J30, d'un événement thromboembolique ou la nécessité d'un recours à une ECMO ou le décès. Le résultat a montré qu'il n'y avait aucune différence entre les deux groupes pour ce critère d'évaluation : 45,7% pour la dose intermédiaire vs. 44,1% pour le groupe contrôle (OR=1,06 ; IC<sub>95%</sub>[0,76-1,48]) (Schéma). Il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe expérimental (saignements majeurs (2,5% vs. 1,4%) ou thrombocytopénies (2,2% vs. 0%)). Bref on n'avance pas dans les modalités de l'anticoagulation systématique des patients atteints de la COVID-19 grave !



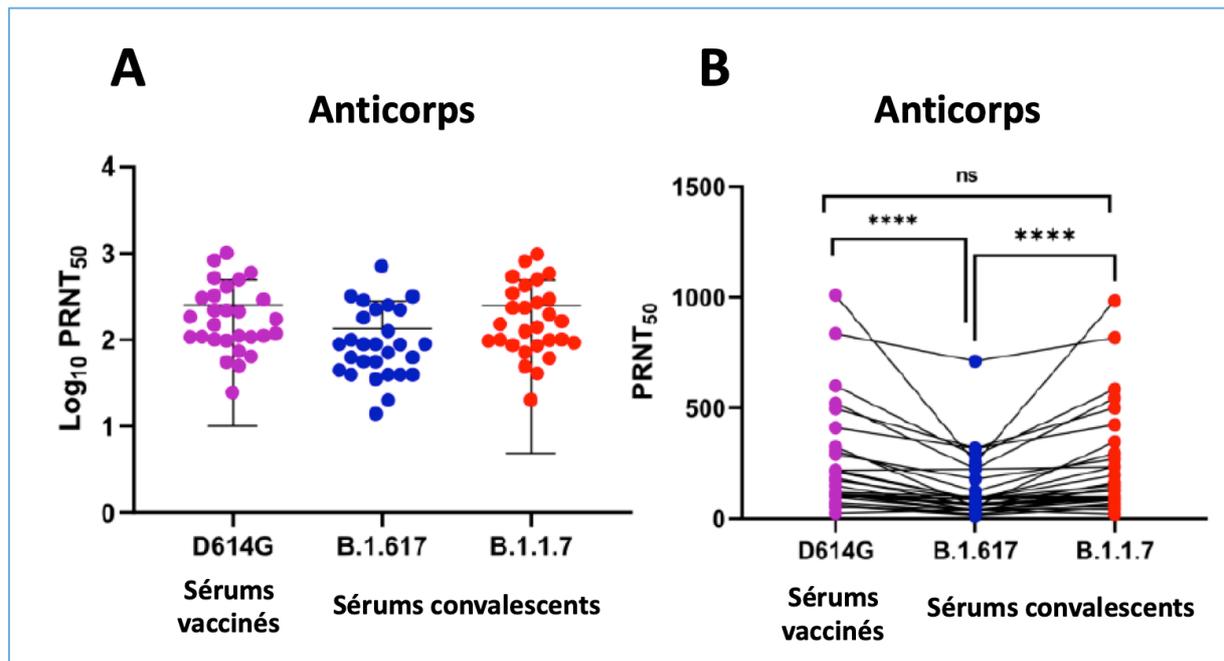
**Schéma :** Evolution de la probabilité de survenue du critère principal (événements thromboemboliques, recours à l'ECMO ou décès) entre un groupe de patients COVID-19+ graves traités par anticoagulant à dose préventive (**trait bleu**) et un groupe traité par une dose intermédiaire (**trait orange**).

## VARIANTS

### **Variant indien : pas si méchant que ça ?**

Le variant indien (B.1.617, voir newsletter n°49) n'est pas responsable de l'explosion épidémique que vit l'Inde aujourd'hui puisque c'est le variant anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) qui est toujours largement majoritaire. La progression du B.1.617 ne semble pas fulgurante : il représente environ 15 à 20% des échantillons testés en Inde (*Santé Publique France* ; 29 Avril 2021). D'autre part, il est sensible à l'immunité acquise ! Des chercheurs ont expérimenté le pouvoir neutralisant des anticorps anti-COVID-19 provenant de sérums de patients vaccinés par le vaccin indien Covaxin® (vaccin avec un virus atténué de la souche « historique ») et de sérums de patients convalescents du COVID-19 (souche

« historique » contenant la mutation D614G) et aussi d'autres souches plus récentes (en particulier la souche B.1.1.7) (*bioRxiv non encore reviewé ; 29 Avril 2021*). Ouf ! Le pouvoir neutralisant des patients vaccinés ou des patients convalescents était significatif : les titres moyens de neutralisation (GMT) étaient équivalents : 88,48 (IC<sub>95%</sub>[62,02-126,2) pour le sérum des patients vaccinés et 86,85 (IC<sub>95%</sub>[52,04-144,9]) pour les sérums des patients convalescents. Lorsque l'on comparait ces sérums (convalescents ou vaccinés) aux sérums de patients convalescents du variant indien, les pouvoirs de neutralisation étaient comparables (Schéma). Nous sommes un peu rassurés mais à surveiller quand même, en tous les cas il faut limiter l'hystérie médiatique autour de ce variant ! [Merci au Dr Michel Baer]



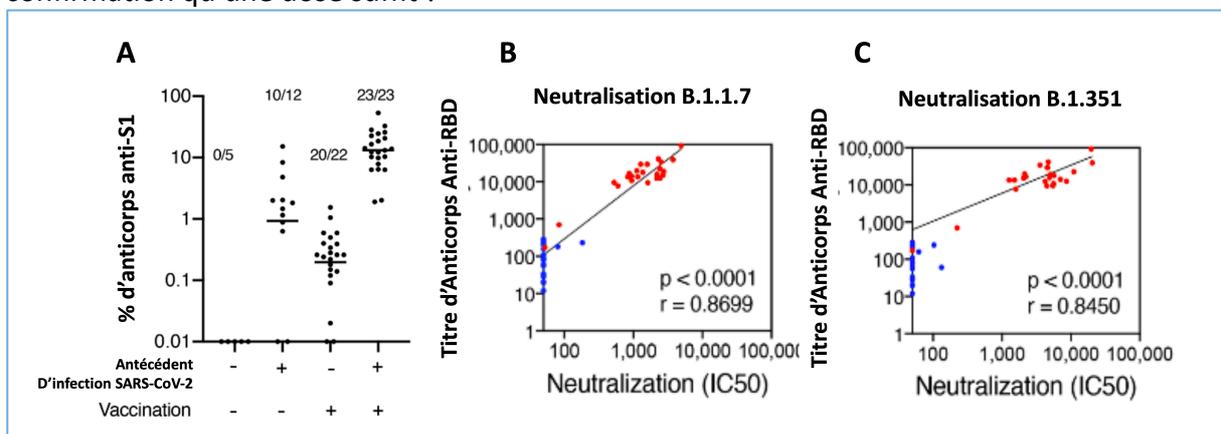
**Schéma :** (A) comparaison des pouvoirs neutralisants de sérums collectés de patients vaccinés avec le vaccin Covaxin® (violet), de sérums de patients convalescents d'une infection par le variant indien B.1.617 (bleu) et de sérums de patients convalescents d'une infection par le variant anglais (B.1.1.7). Les taux de neutralisation sont comparables. (B) quantification du pouvoir de neutralisation : il est diminué d'un facteur 1,95 par rapport aux anticorps anti-D614G et de 1,8 par rapport aux anticorps anti-variant anglais (B.1.1.7). PRNT = test de neutralisation sur plaques.

## VACCINS

### **Méga-super immunité chez les convalescents vaccinés !**

Recette inattendue pour acquérir une super immunité contre tous les variants connus : avoir été infecté par le SARS-CoV-2 de la souche historique (première vague) et se faire vacciner ensuite par un vaccin ARNm ! C'est ce qu'ont découvert des chercheurs et relaté dans un article de la célèbre revue *Science* (*Science ; 30 Avril 2021*). On avait vu que la réponse immunitaire était « boostée » après une première dose de vaccin chez des patients convalescents du SARS-CoV-2 (voir newsletters n°38 et n°42). Des chercheurs ont testé l'immunité humorale et cellulaire médiée par les lymphocytes T et B de patients vaccinés par une dose du vaccin ARNm Pfizer-BioNTech®. Ils ont comparé la réponse immunitaire en fonction d'un antécédent d'infection au SARS-CoV-2 de la souche historique provenant de la

première vague. Pour aboutir à ce résultat, les auteurs ont effectué un suivi de cohortes de soignants « naïfs » de toute infection et vaccinés avec une dose (N=23), de patients convalescents d'une ancienne infection au SARS-CoV-2 (N=22) et non vaccinés et de patients convalescents puis vaccinés avec une dose (N=23). Les patients convalescents et vaccinés ont développé une réponse immunitaire très forte (cellulaire et humorale) contre les variants anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) et sud-africain (B.1.351 ou 20H/501Y.V2). En particulier, 96% des patients convalescents et vaccinés avaient des anticorps neutralisants comparés à 70% des patients seulement vaccinés. Ces anticorps avaient un pouvoir neutralisant 4 fois plus élevé que les anticorps des patients naïfs de toute infection au SARS-CoV-2 et vaccinés avec une dose. De plus, les patients convalescents et non vaccinés avaient un titre d'anticorps et un pouvoir neutralisant moins importants que les patients convalescents et vaccinés (Schéma). Les auteurs stipulaient dans cet article que ce renforcement de l'immunité devrait aussi concerner les variants brésilien (P.1 ou 20J/501Y.V3) et indien (B.1.617). Bref, le vaccin chez les patients convalescents confère une immunité qui semble très robuste contre les variants actuellement répandus et c'est la confirmation qu'une dose suffit !



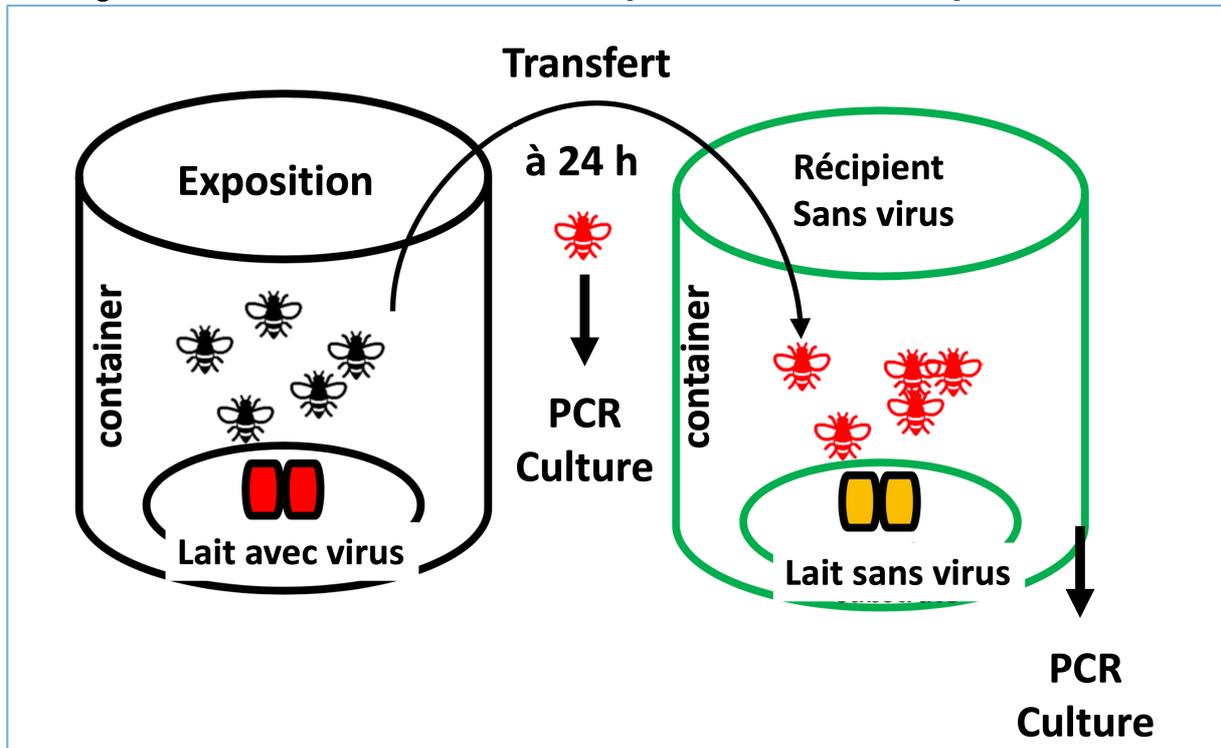
**Schéma :** (A) pourcentage d'anticorps (IgG) anti protéine S du SARS-CoV-2 (sous-unité S1) en fonction de patients « naïfs » et non vaccinés (-,-), convalescents et non vaccinés (+,-), naïfs et vaccinés (-,+) et convalescents et vaccinés (+,+). Les patients (+,+) ont la meilleure réponse immunitaire. (B) : concentration d'anticorps en fonction du pouvoir neutralisant de ceux-ci contre le variant anglais (B.1.1.7) pour les patients convalescents et vaccinés (points rouges) ou naïfs et vaccinés (points bleus). La meilleure réponse contre ce variant est retrouvée chez les patients convalescents et vaccinés. (C) même chose pour le variant sud-africain (B.1.351).

## COINTAGIOSITE

### Les mouches, vecteurs du SARS-CoV-2 ?

Plus rigolo que réellement inquiétant, des chercheurs ont montré que les simples mouches pouvaient déposer du virus autour d'elles ! On sait que la transmission du SARS-CoV-2 est majoritairement due à la voie aérienne soit par postillons soit par aérosol. La transmission par surfaces infectées est beaucoup moins documentée bien que l'on sache que le virus peut rester vivant plusieurs heures sur une variété de surfaces (fomites). Curieuse expérience qu'ont tenté des chercheurs en mettant en contact des mouches pendant 24 heures avec du lait infesté de SARS-CoV-2 (*Parasites & Vectors* ; 20 Avril 2021).

Les chercheurs ont examiné les mouches et constaté qu'elles pouvaient s'enduire de virus, car toutes les mouches analysées portaient de l'ARN viral et même du virus vivant infectieux. Dans une seconde expérience, les mouches exposées au SARS-CoV-2 étaient placées dans un nouveau récipient cylindrique tout propre pendant 4 heures et 24 heures. L'analyse (PCR et cultures virales) des parois relevait la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 mais pas de virus vivant infectieux. La preuve est donc faite que les mouches peuvent transporter le virus mais la contamination du milieu extérieur semble très faible voire anecdotique pour représenter un danger de transmission vers l'humain. Ouf ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma** : expérience des mouches vecteurs du SARS-CoV-2. **A gauche** : on fait incuber des mouches au contact de lait rempli de virus SARS-CoV-2. Ces mouches s'enduisent de virus mis en évidence par culture et PCR. **A droite** : les mouches porteuses sont ensuite mises dans un récipient « propre ». L'analyse des parois révèle la présence d'ARN viral mais pas de virus vivant infectieux.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Paralysies faciales : effets indésirables des vaccins ARNm?***

Souvenez vous, on avait soupçonné la survenue de quelques paralysies faciales au cours des phases trois d'essais sur les vaccins ARNm (Pfizer-BioNTech® et Moderna®) d'être des effets indésirables de la vaccination (voir newsletter n°33). Une équipe française, en utilisant les données de pharmacovigilance issues de l'OMS, a pu comparer la fréquence de cette pathologie entre les patients inclus dans les essais du vaccin ARNm et la population vaccinée avec un autre vaccin ou vaccinée spécifiquement contre la grippe (*JAMA Internal Medicine* ; 27 Avril 2021). Ils ont utilisé un modèle bayésien de comparaison. Les paralysies faciales représentaient 0,6% des 133.883 effets indésirables des vaccins ARNm. Un taux de 0,5% et de 0,7% était retrouvé pour cet effet indésirable des vaccins viraux et du vaccin

contre la grippe respectivement. Conclusion des auteurs : la survenue d'une paralysie faciale n'apparaît être un effet secondaire et rattachée spécifiquement aux vaccins ARNm contre la COVID-19, quelque soit sa définition, par rapport à une population vaccinée contre un autre virus. Bon, on est rassuré en se rappelant tout de même que cette pathologie est le plus souvent réversible... [Merci au Dr. Jean-Luc Cracowski]

### **Surpoids et pronostic : nouveaux seuils !**

On considère que l'obésité est un facteur de risque pour la COVID-19 grave et de sa mortalité. Le seuil communément admis était un BMI > 30 kg.m<sup>-2</sup>. Dans un travail observationnel et prospectif des chercheurs ont pu déterminer le risque d'être hospitalisé en réanimation et le risque de mortalité chez des patients COVID-19+ en fonction de leur BMI (*Lancet Diabetes Endocrinol* ; 28 Avril 2021). Parmi les 6.910.695 extractions de patients COVID-19+, il y avait 13.503 patients hospitalisés, 1.601 patients hospitalisés en réanimation et 5.479 patients décédés. Les auteurs trouvèrent, après ajustement, un seuil de BMI à 23 kg.m<sup>-2</sup> à partir duquel il existe un sur-risque d'hospitalisation en réanimation (aHR = 1,10 IC<sub>95%</sub>[1,09-1,10]) et de décès (aHR = 1,04, IC<sub>95%</sub>[1,04-1,05]). Dépassé ce seuil, la dépendance entre l'admission en réanimation et le BMI est ensuite de nature linéaire. Détail intéressant, la dépendance avec ce facteur de risque est plus important chez les jeunes. Bon je viens de calculer mon BMI : 24,53 : mince !

### **Vaccin chez les personnes âgées : moins efficace ?**

On se demandait si le vaccin chez les personnes âgées conservait son efficacité. On est rassuré par une enquête dans la vraie vie grâce à des patients hospitalisés et vaccinés par un vaccin à ARNm (*Morbidity and Mortality Weekly Report* ; 28 Avril 2021). Parmi 417 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés, il y avait 187 COVID-19+ et 230 contrôles (non infectés). Parmi les 187 patients infectés, 19 (10%) avaient reçu au moins 1 dose du vaccin à plus de 14 jours avant le début de la maladie (18 étaient partiellement vaccinés [une dose] et un entièrement vacciné [deux doses]) contre 62 (27%) des 230 témoins COVID-19- (44 étaient partiellement vaccinés [une dose] et 18 entièrement vaccinés [deux doses]). L'efficacité a été ainsi calculée à 94% (IC<sub>95%</sub>[49-99]) et donc comparable aux résultats annoncés en phase trois de ces vaccins. Donc tout va bien !

## **REFERENCES**

### **Anticoagulants**

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jama.2021.4152](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777829?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.4152)

### **Variant Indien**

<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.23.441101v1>

***Super-immunité***

<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/04/29/science.abh1282>

***Les mouches***

<https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-021-04703-8>

***Paralysie faciale***

[https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2779389?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jamainternmed.2021.2219](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2779389?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jamainternmed.2021.2219)

***Science***

<https://science.sciencemag.org/content/early/2021/04/29/science.abh1282/tab-pdf>

***BMI***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213858721000899?via%3Dihub>

***Vaccin personnes âgées***

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7018e1.htm#:~:text=In%20a%20multistate%20network%20of,adults%20aged%20%E2%89%A565%20years.>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 49

**Le Mardi 27 Avril 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que les infections chez les personnes vaccinées sont préoccupantes. Les incertitudes concernant la vaccination chez les parturientes sont maintenant levées. Une nouvelle preuve de l'efficacité de la vaccination dans la vraie vie sera apportée. Une hypothèse physiopathologique sera développée concernant le rôle des autoanticorps dans la gravité de la maladie. Un premier bilan de l'ECMO en réanimation a été dressé et enfin le rôle du SARS-CoV-2 dans l'augmentation de la durée de la conduction cardiaque sera discuté.

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**

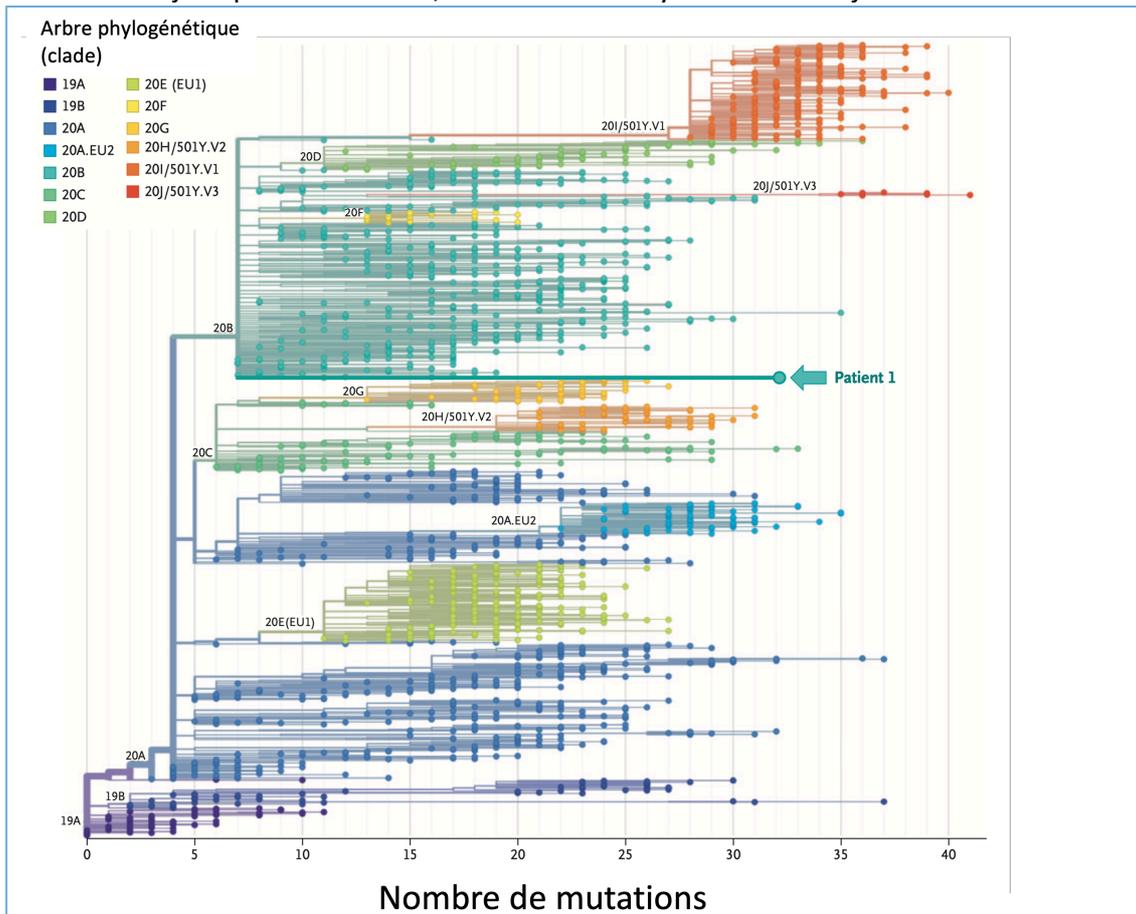
**COVID-19, ECMO, vaccin, soignants, autoanticorps, immunité, parturientes, variants**

### **VACCINS**

#### ***Infections après vaccin : quel est le problème ?***

Les quatre vaccins actuellement sur le marché Français ont une très bonne efficacité. Ceci dit, l'analyse des courbes montre qu'une infection COVID-19 est toujours possible et plus particulièrement à cause de l'émergence des variants dont il est prouvé, *in vitro*, qu'ils possèdent une résistance plus importante à l'efficacité de l'immunité vaccinale. Dans un article récent du *New England Journal of Medicine (NEJM ; 21 Avril 2021)*, des auteurs ont suivi une cohorte de 417 patients parfaitement vaccinés avec un vaccin ARNm (Pfizer-BioNTech® ou Moderna®). Il y eut 2 patientes qui ont développé la COVID-19 dans une forme symptomatique et attestée par une PCR positive, 19 et 36 jours après l'injection de la deuxième dose du vaccin. Le séquençage a mis en évidence deux mutations E484K et D614G chez une patiente et deux autres (S477N, D614G) chez la deuxième patiente. Pour la patiente 1 des essais pour tester l'efficacité des anticorps générés par le vaccin ont été

réalisés. Ces expériences ont révélé qu'*in vitro* ces anticorps étaient efficaces pour la souche « historique » mais aussi pour les variants contenant la mutation E484K et un autre variant américain, le B.1.526. Le séquençage du virus a montré qu'il était d'une lignée nouvelle entre le clade 20B et 20C sur l'arborescence phylogénétique (Schéma). Ce travail souligne l'importance de voir émerger de nouveaux variants échappant à l'immunité vaccinale, qui, même efficace *in vitro*, n'empêche pas la maladie. Les réinfections semblent donc être plutôt en rapport avec de nouvelles mutations que d'une absence d'immunité. Il devient ainsi de plus en plus probable que de nouveaux vaccins ciblant les variants les plus dangereux puissent voir le jour prochainement, les laboratoires y travaillant déjà !



**Schéma :** arborescence phylogénétique des clades associés au virus SARS-CoV-2. Le variant du patient 1 possède des mutations qui le positionne entre les clades 20B et 20C. On reconnaît le variant anglais (20I/501Y.V1), le variant sud-africain (20H/501Y.V2) et le variant brésilien (20J/501Y.V3). Ces deux derniers possèdent la mutation E484K, qui confère une résistance aux anticorps.

### ***Vaccins chez les parturiente : on peut y aller ?***

Les parturientes avaient été exclues des phases 3 pour la validation des différents vaccins. On sait par ailleurs que la COVID-19 chez les parturientes est beaucoup plus sévère et ainsi ces femmes auraient un bénéfice important à se faire vacciner (voir newsletter n°45). Les premiers résultats tombent sur la sécurité de la vaccination chez les parturientes. Un registre américain a recensé 3.958 parturientes qui ont été vaccinées avec un vaccin à ARNm (*NEJM* ; 21 Avril 2021). Globalement les effets secondaires étaient moins fréquents, (à part la douleur au site d'injection) que pour la population générale. L'équipe de ce registre a réussi à suivre ces 827 parturientes pendant toute la grossesse. Il y eut 712 naissances (86%), 13% de fausses couches et un mort-né. La très grande majorité des parturientes ayant accouché

ont reçu la deuxième dose de vaccin au troisième trimestre. Le nombre de prématurés (9%), de petits poids à la naissance (3%) ou d'anomalies congénitales (2%) ne différaient pas de la population générale (Schéma). Au total, la vaccination par vaccin à ARNm paraît sûre chez les parturientes et ceci devrait lever les derniers doutes qui substituaient.

Items chez les participantes	Incidence Population générale	Incidence Registre
	%	no./total no. (%)
<b>Perte de la grossesse</b>		
Avortements spontanés	10–26	104/827 (12.6)
Morts in-utero	<1	1/725 (0.1)
<b>Caractéristiques des enfants nés vivants</b>		
Prématurés	8–15	60/636 (9.4)
Petit poids à la naissance	3.5	23/724 (3.2)
Anomalies congénitales	3	16/724 (2.2)
Décès néonatal	<1	0/724

**Schéma** : comparaison de la morbidité des grossesses de la population générale et du groupe de parturientes vaccinées avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Il n'y a pas de différence.

### ***Vaccination chez les soignants : efficacité confirmé !***

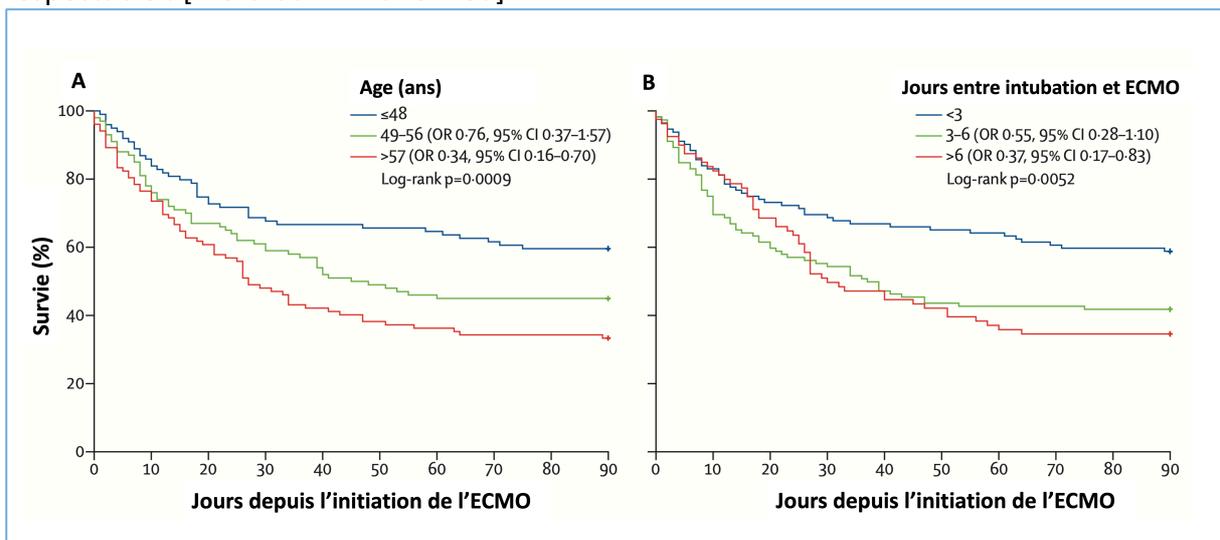
On a vu que la vaccination était efficace chez les soignants (voir newsletter n°45) mais il manquait une grande étude systématique. C'est fait avec un article du *Lancet* : les auteurs ont suivi une cohorte de 23.324 soignants de 104 hôpitaux en Angleterre et en Irlande (*Lancet* ; 23 Avril 2021). Le suivi était de deux mois avec une campagne de vaccination progressive. L'exposition au Covid était comptée en personne.jours (nombre de jours de suivi multiplié par le nombre de personnes incluses). Il y avait au total 396.318 personne.jours vaccinés et 710.587 personne.jours non vaccinés. La grande majorité (94%) était vaccinée avec le vaccin à ARNm. Il y eut 977 infections COVID-19 dans le groupe non vaccinés (incidence 14/10.000 personne.jours) comparée à 71 dans le groupe vaccinés (incidence 8/10.000 personne.jours). Dans le groupe des non vaccinés il y avait 14% (N=140) de formes asymptomatiques et dans le groupe ayant bénéficié du vaccin, les formes asymptomatiques représentaient 19% (N=15). L'efficacité globale du vaccin était calculée à 70%, 21 jours après la première dose et de 85% après 7 jours suivant l'injection de la deuxième dose. Ainsi, la vaccination semble protéger les soignants des formes symptomatiques et asymptomatiques de la COVID-19. Sachant que la grande majorité des infections était due au variant anglais B.1.1.7, on peut être rassuré en France !

## **TRAITEMENT**

### ***ECMO : où en est-on ?***

On a vu que l'ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) constituait le traitement très invasif et de dernier recours en réanimation des patients les plus graves (voir newsletter n°21). Le principe est d'assurer l'oxygénation du sang par une technique

extracorporelle, court-circuitant le poumon. Une enquête française multicentrique fait un état des lieux de cette technique de réanimation d'exception (*Lancet Respir Med* ; 19 Avril 2021). Les auteurs ont analysé 302 patients ayant bénéficié de cette technique dont 212 ont été canulés par une équipe mobile d'ECMO. Les patients étaient très hypoxémiques avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian de 61 mmHg (IQR[54-70]). Les complications étaient fréquentes : 43% d'hémorragies majeures, 43% de dialyses rénales, 18% d'embolies pulmonaires. La survie à J90 était de 46% alors que les survies avec cette technique sont de l'ordre de 30%. Les facteurs prédictifs indépendants d'une survie améliorée étaient un délai court entre l'intubation et l'initiation de l'ECMO, le jeune âge, l'expérience des centres d'ECMO et une bonne fonction rénale (Schéma). Technique d'ultime recours, associée dans cette étude, et malgré l'incidence importante de complications majeures, à une survie tout à fait respectable ! [Merci au Pr Bruno Riou]



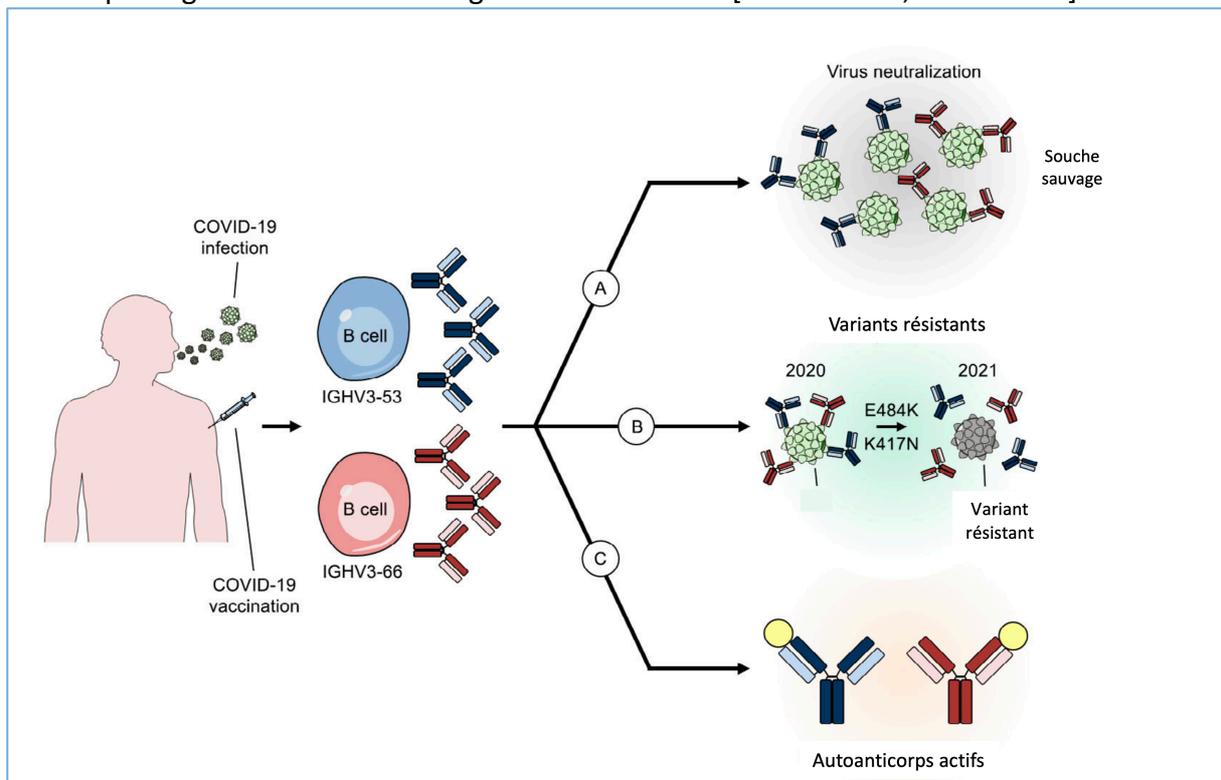
**Schéma :** (A) courbes de survie des patients sous ECMO en fonction de groupes d'âges ; les patients les plus jeunes ont le meilleur pronostic. (B) courbes de survie des patients sous ECMO en fonction des délais entre l'intubation et la mise sous ECMO. Plus ce délai est court, meilleur est le pronostic !

## PHYSIOPATHOLOGIE

### Attention aux autoanticorps

La réponse immunitaire humorale contre l'infection au SARS-CoV-2 (ou à la vaccination) comporte la production d'anticorps neutralisant par les lymphocytes B dirigés en particulier contre la protéine S du virus. Cette réponse est efficace, mais une dysfonction inflammatoire mal comprise fait évoluer la maladie vers sa forme sévère et est responsable de sa morbi-mortalité. À côté des explications plus ou moins controversées comme la responsabilité du fameux « orage cytokinique » figure probablement un degré d'auto-immunité, c'est à dire que les anticorps produits se retourneraient contre notre propre organisme. Cette production a été mise en évidence dans le sérum de 101 patients atteints d'une COVID sévère parmi 987 testés (*Science* ; 24 Septembre 2020). La présence, au cours de la COVID-19, des autoanticorps anti-phospholipides, anti-annexin A2, anti-interféron semble corrélée à la gravité et la mortalité de la maladie. Un article récent nous met en

garde contre cette production d'autoanticorps générée par la syntèse d'anticorps de type immunoglobulines G dérivant des lignées IGHV3-53 et IGHV3-66 caractérisant la partie variable des chaînes lourdes (IGHV) (*J Exp Med* ; 25 Avril 2021). Ces anticorps constituent plus de 10% de la réponse humorale post-vaccin alors qu'elle ne constitue qu'entre 0,5% et 2,6% de la réponse humorale naturelle après la maladie. Ces immunoglobulines ont une efficacité diminuée par les mutations (E484K et K417N) de la protéine S des variants sud-africains (20H/501HY.V2) et brésiliens (20J/501H.V3). L'autre problème c'est que les immunoglobulines IGHV3-53 et IGHV3-66 semblent associées la formation d'autoanticorps. Les auteurs concluent en préconisant, pour la nouvelle génération de vaccins à venir, d'éviter de cibler une réponse immunitaire produisant ces lignées d'immunoglobulines. La piste des autoanticorps est aussi évoquée dans la genèse des complications thrombotiques des vaccins (voir newsletter n°47), c'est donc une piste extrêmement sérieuse à explorer dans la pathogénèse des COVID-19 graves. On avance ! [Merci au Dr ; Axel Ellrodt]



**Schéma** : l'infection ou la vaccination contre la COVID-19 produit des anticorps des lignées IGHV3-53 et IGHV3-66 synthétisés par les lymphocytes B. Ces anticorps auraient trois destinations : **(A)** neutralisation du SARS-CoV-2 sauvage, c'est à dire de la souche « historique » ; **(B)** neutralisation inefficace des variants contenant les mutations E484K et/ou K417N ; **(C)** seraient associés à la formation d'autoanticorps responsables - en partie - des formes graves de la maladie.

## BREVES DE COMPTOIR

### **Le COVID-19 semble allonger le QTc !**

La durée de l'intervalle QT mesurée par l'électrocardiogramme (ou du QTc qui est la durée du QT corrigé de la fréquence cardiaque) définit la conduction cardiaque au cours d'un cycle et son allongement expose à un risque de trouble de rythme grave voire d'arrêt cardiaque. La première cause de son allongement est d'ordre iatrogène avec des

médicaments qui peuvent avoir ce type de toxicité. On a vu que l'hydroxychloroquine et l'azythromycine avaient cette toxicité. Des chercheurs ont voulu savoir si la maladie elle-même (la COVID-19) pouvait allonger ce fameux QT il existe une atteinte cardiaque inflammatoire lors de cette infection. En suivant une cohorte de 965 patients subissant le test de détection du SARS-CoV-2, les auteurs ont réalisé plusieurs électrocardiogrammes. Ils ont pu ainsi mesurer le QTc à J0, J2 et J5 (*JAMA Network Open* ; 23 Avril 2021). Plus des trois-quarts des sujets (76%) avaient la COVID-19. Les patients COVID-19+ avaient, à J2 et J5, un intervalle QTc significativement allongé par rapport à l'ECG réalisé à J0: +20,81 msec. à J5 (IC<sub>95%</sub>[15,29-26,33]). Il était aussi mis en évidence une augmentation du QTc par rapport aux patients sans COVID-19: 450,45 msec. vs. 423,13 msec. Cette augmentation était conservée même chez les patients malades non traités par l'association hydroxychloroquine-azythromycine. Les auteurs concluaient en l'augmentation spécifique du QTc par l'infection au SARS-CoV-2. Ce fait souligne le danger potentiel et peut être la surmortalité observée par les traitements cardiotoxiques chez les patients présentant une COVID-19.

### **Vaccin Janssen® : les résultats définitifs de la phase 3 !**

Nous vous avons présenté les résultats de la phase trois du vaccin Janssen® (*Johnson & Johnson*®) dans la newsletter n°43. Ils sont maintenant officiellement publiés dans le *New England Journal of Medicine (NEJM* ; 21 Avril 2021). Pour rappel, il s'agit d'un vaccin à adénovirus qui nécessite une seule injection. Dans l'essai contre placebo de phase trois, il y avait 19.630 patients vaccinés et 19.691 dans le groupe placebo. Il y eut 348 cas de COVID-19 symptomatiques dans le groupe placebo et 116 dans le groupe vacciné à partir de 14 jours après l'injection. L'efficacité globale était de 66,9% (IC<sub>95%</sub>[59,0-73,4]). Pour les formes graves, l'efficacité était de 76,7%. L'efficacité contre le variant sud-africain était de 52,0% et pour le brésilien : 66,2%. Les effets secondaires étaient mineurs et ressemblaient aux autres effets des autres vaccins. Malgré tout ce vaccin a été la cause de rare cas de thrombose atypique (signalé en pharmacovigilance). Il est bon pour le service mais une méfiance de la population est prévisible par analogie avec le vaccin Astra-Zeneca®.

## **REFERENCES**

### ***Infection après vaccin***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2105000?articleTools=true>

### ***ECMO***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930328-3>

### ***vaccins Parturientes***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104983?articleTools=true>

***Vaccins soignants***

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S014067362100790X?token=C84FF89E60F9B9DDC1606A928E36DA9CACC19C84AA1A3520FD2964A4C285EFB7B718E0F4449662A7ADFCE680F89A480D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210425205454>

***Autoanticorps***

<https://rupress.org/jem/article/218/5/e20210281/211848/Immunodominant-antibody-germlines-in-COVID>

***QTc et COVID-19***

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779053>

***Vaccins Johnson & Johnson***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2101544?articleTools=true>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 48

**Le Mardi 20 Avril 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que nous avons annoncé peut être un peu trop rapidement que le variant anglais était plus dangereux... Deux nouvelles pistes médicamenteuses seront discutées : corticoïdes inhalés et aspirine. Nous verrons que finalement la mortalité en réanimation a probablement diminué. Le vaccination en Angleterre est efficace ! Enfin on annonce encore un nouveau variant inquiétant...

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**

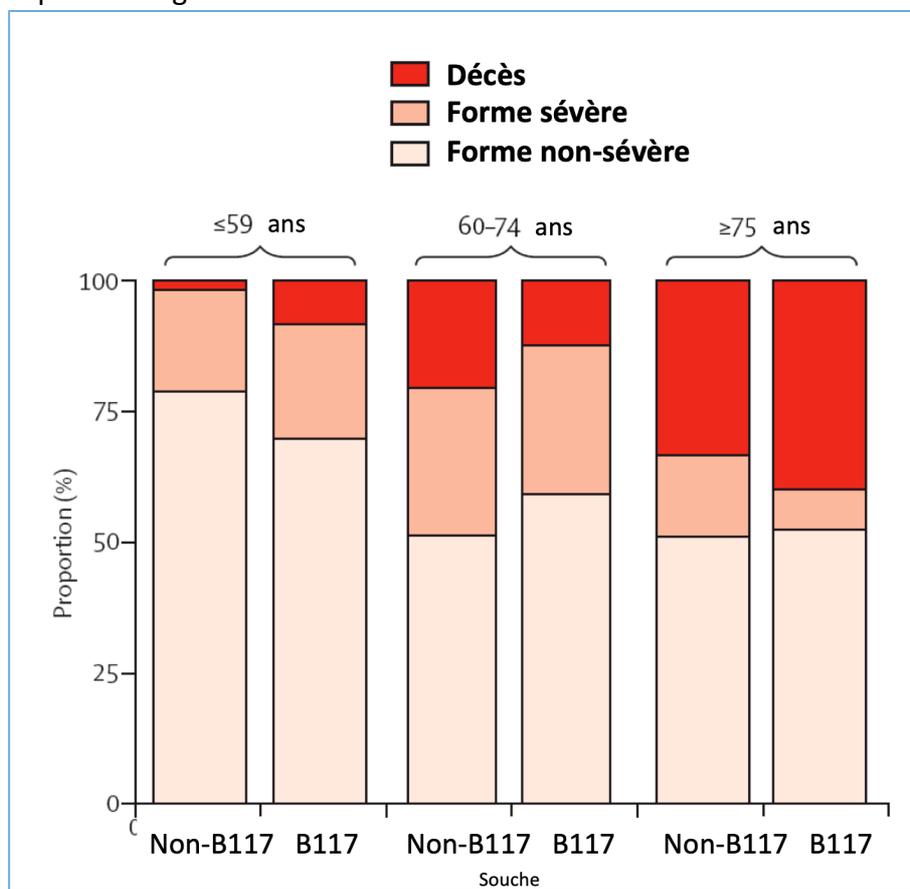
**COVID-19, variant anglais, budésouide, aspirine, variant indien, mortalité, casirivimab, imdevimab, réanimation**

### **VARIANTS**

#### ***Variant anglais : nouveaux résultats contradictoires !***

Bon, on était à peu près sûr que le variant anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) était plus transmissible (voir newsletter n°33) et était associé à une gravité plus élevée (voir newsletter n°37). Nos certitudes sont remises en question par deux articles du *Lancet* récents (*Lancet Infectious Diseases* ; 12 Avril 2021 & *Lancet Public Health* ; 12 Avril 2021). Dans le premier travail, les auteurs ont étudié 341 patients hospitalisés pour COVID-19. Un peu plus de la moitié (N=198 ; 58%) était porteur du variant B.1.1.7 et l'autre moitié de souches non-B.1.1.7. L'analyse n'a révélé aucune différence de mortalité entre les deux groupes à J28 (17% vs. 16%), ni de sévérité de la maladie (définie par un score  $\geq 6$  d'une grille allant de 0 point [guéri] à 10 points [décédé]) évaluée à 14 jours après le début des symptômes (rapport du taux de prévalence = 0,97 ; IC<sub>95%</sub>[0,72-1,31]). Par contre, la charge virale était significativement plus importante chez les patients porteurs du variant anglais : Ct=28,8 vs. 32,0 (en contradiction avec les résultats présentés dans la newsletter n°47). Dans le

deuxième travail, les chercheurs ont exploité les symptômes recueillis chez 36.920 patients COVID-19+ par une application spécifique pendant la propagation du variant B.1.1.7 en Angleterre. Ils ont pu ainsi analyser l'évolution qualitative de la nature des symptômes lors de la diffusion du variant bien documentée par une politique massive de séquençage et comparer les zones à haute prévalence et celles à basse prévalence. Les symptômes étudiés étaient : asthénie, douleurs abdominales, douleur thoracique, maux de gorge, dyspnée, anosmie, agueusie, myalgies, céphalées, fièvre et présence d'une diarrhée. Ils ne constatèrent aucune modification de la nature des symptômes ou de la durée de la maladie (contrairement aux résultats de la newsletter n°47). Il y avait le même taux de réinfections (0,7%) défini par une positivité de la PCR séparée par au moins 90 jours après le premier épisode. Par contre, il y avait une augmentation de la transmissibilité puisque le R était calculé à 1,35 par rapport aux anciennes souches (augmentation de la transmissibilité de 35%). Bon, la synthèse de ces deux bons articles c'est que le variant B.1.1.7 donne la même maladie mais plus contagieuse.



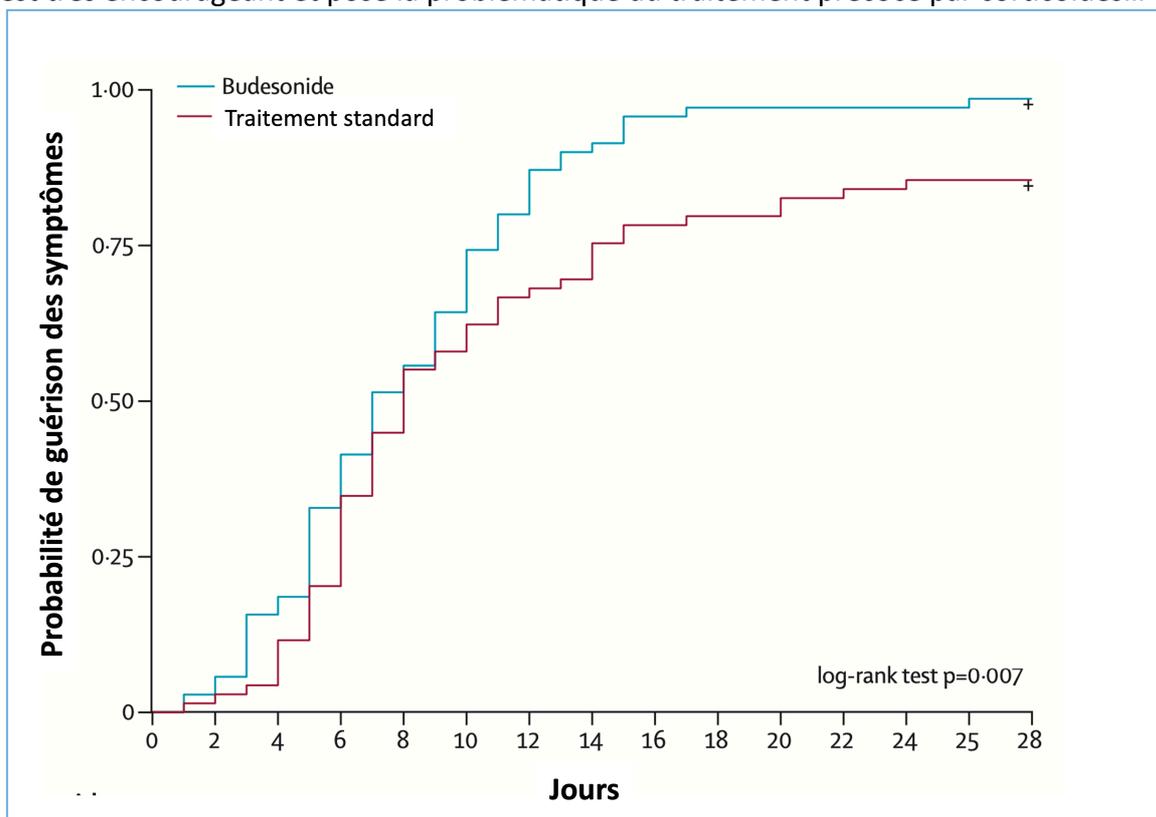
**Schéma** : distribution de la sévérité de la maladie COVID-19 en fonction de la souche virale B.1.1.7 vs. Non-B.1.1.7. Il n'y a pas de différence de distribution entre les deux souches.

## TRAITEMENTS

### ***Corticoïdes inhalés : une nouvelle piste ?***

Des résultats encourageants viennent d'être publiés pour l'utilisation de glucocorticoïdes inhalés (budésonide, Pulmicort®) dans la COVID-19 symptomatique chez

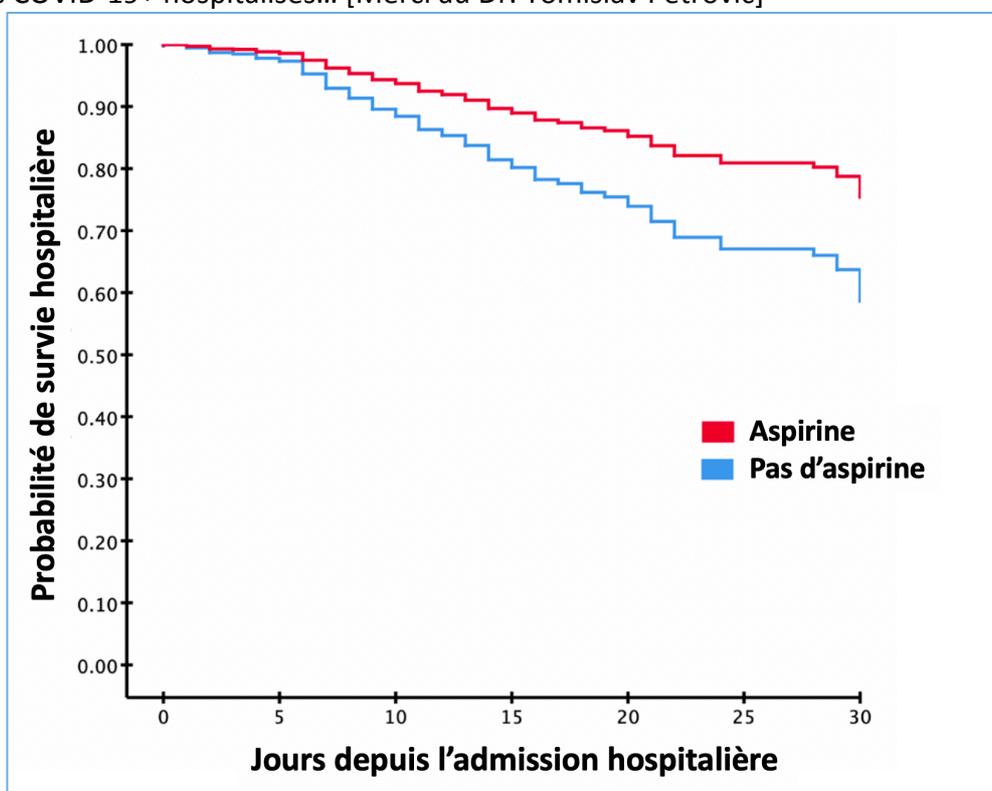
des patients ambulatoires. Les glucocorticoïdes diminuent la réplication virale du SARS-CoV-2 *in vitro* et inhibent l'expression moléculaire des deux cibles du virus : les récepteurs ACE2 et TMPRSS2. Les auteurs proposent ce traitement en remarquant que les patients BPCO bénéficiant de ce traitement de manière chronique étaient sous-représentés dans les cohortes de COVID-19 sévères. Ils ont ainsi suggéré un effet protecteur de cette molécule sur l'évolution de la maladie. Dans un essai randomisé, en ouvert (essai SRTOIC), les auteurs ont comparé un groupe expérimental de 70 patients COVID-19 ambulatoires recevant des inhalations (2 inhalations deux fois par jour) de budésonide (800 µg par inhalation) avec un groupe de 69 patients bénéficiant de la prise en charge standard (*Lancet Respir Med* ; 9 Avril 2021). L'essai a été interrompu prématurément, les résultats positifs ne pouvant plus être modifiés par une augmentation du recrutement. Le critère d'évaluation principal était la nécessité d'être hospitalisé ou de se présenter aux urgences hospitalières. Les résultats ont montré une réduction significative et importante du recours à l'hôpital dans le groupe traité (14% vs. 1%, différence = 0,131 ; IC<sub>95%</sub>[0,043-0,218]). L'amélioration clinique dans le groupe traité était aussi plus rapide (1 jour vs. 7 jours). La persistance des symptômes était significativement plus courte dans le groupe budésonide, avec une guérison des symptômes dans 91% des cas ; aussi bien que le vaccin (Schéma) ! Il n'y avait pas d'événements indésirables graves dans le groupe traité. Étude de haut niveau de preuve. A confirmer sur un essai de plus grande envergure et qui prendrait comme critère d'évaluation principal le passage à des formes graves de la COVID-19 et incluant une population plus à risque. Mais c'est très encourageant et pose la problématique du traitement précoce par corticoïdes...



**Schéma** : évolution de la fréquence de guérison entre un groupe de patients traités par la budésonide inhalée (**bleu**) et le traitement standard (**rouge**). On remarque que les patients traités s'améliorent beaucoup plus vite.

## Aspirine, une autre piste ?

Nous avons vu les résultats encourageants d'un protocole thérapeutique associant, entre autre, de l'aspirine (voir newsletter n°40). L'utilisation de ce médicament s'inscrit dans une stratégie de lutte contre l'hypercoagulation consécutive à la réaction inflammatoire observée chez les patients victimes de la COVID-19. En particulier, l'aspirine diminue la production d'interleukine-6 et de protéine C-réactive par inhibition de la cyclo-oxygénase-2. Dans une étude multicentrique, rétrospective et observationnelle, les auteurs ont comparé chez des patients COVID-19+ hospitalisés (N=420) l'utilisation de l'aspirine vs. un traitement standard sans cette molécule. Le critère d'évaluation était la gravité définie comme la nécessité d'une ventilation mécanique (*Anesthesia & Analgesia* ; 15 Avril 2021). Dans ce travail et après appariement multiple des 98 patients ayant bénéficié du traitement par de l'aspirine, ce médicament était associé à une diminution significative du risque de ventilation mécanique (aHR=0,57 ; IC<sub>95%</sub>[0,38-0,85]) et de la mortalité hospitalière (aHR=0,53 ; IC<sub>95%</sub>[0,31-0,90]) (Schéma). Étude à faible niveau de preuve mais pouvant susciter des essais cliniques pour tester l'hypothèse selon laquelle l'aspirine pourrait améliorer le pronostic des patients COVID-19+ hospitalisés... [Merci au Dr. Tomislav Petrovic]

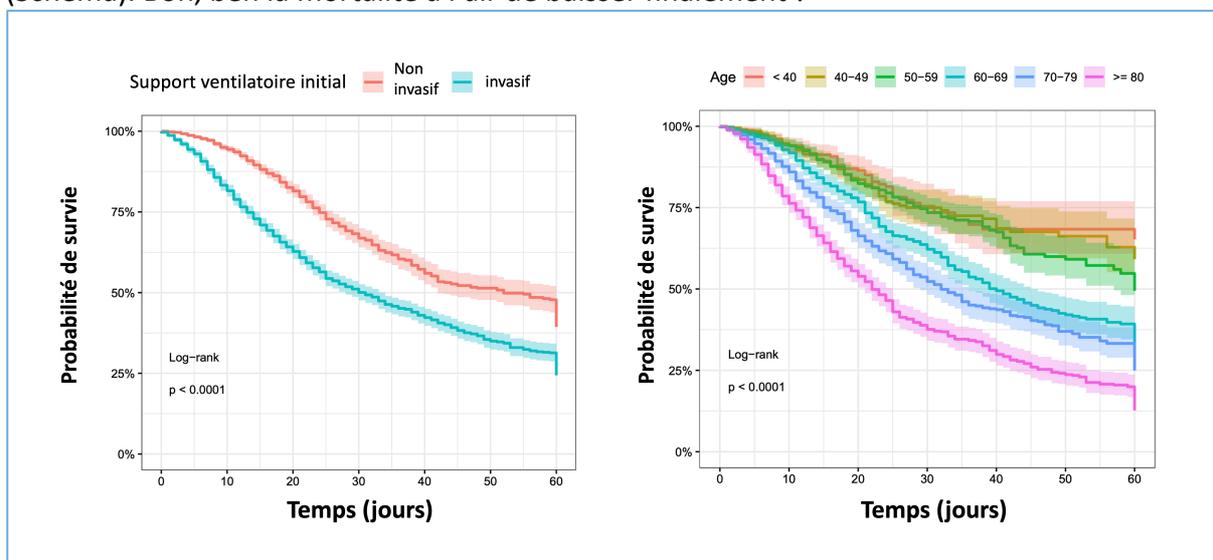


**Schéma** : courbes de survie hospitalière entre un groupe de patients COVID-19+ hospitalisés bénéficiant d'un traitement comportant de l'aspirine (**rouge**) et un groupe sans aspirine (**bleu**). On remarque une survie significativement améliorée associée à l'utilisation de l'aspirine.

## EPIDEMIOLOGIE

### **Mortalité en réanimation : avons nous fait des progrès ?**

Il est couramment admis que la mortalité en réanimation a diminué depuis la première vague puisque nous connaissons mieux la maladie, proposons de nouvelles approches ventilatoires et utilisons plus rationnellement le peu de médicaments plus ou moins spécifiques mis à notre disposition (dexaméthasone et anticoagulants pour l'essentiel). Les premiers résultats sont plutôt décevants (voir newsletter n°35). Une grande étude épidémiologique s'est intéressée à l'évolution de la mortalité en réanimation pendant plus de 8 mois (du 27 février 2020 jusqu'au 28 octobre 2020) en incluant 13.301 patients COVID-19+ sévères hospitalisés dans 126 services de soins critiques au Brésil (*Intensive Care Med* ; 14 Avril 2021). La durée d'observation a été divisée en quatre périodes de 2 mois. Les auteurs ont observé une diminution de la mortalité à J60 passant de 17% (période 1) à 9,6% (période 4). La mortalité globale était de 13%. Cette diminution de mortalité était en lien avec un rajeunissement de patients, la diminution des fragilités et l'utilisation de plus en plus importante de la ventilation non invasive comme support ventilatoire de première intention (Schéma). Bon, ben la mortalité a l'air de baisser finalement !



**Schéma :** (à gauche) courbes de survie à 60 jours en fonction de la nature du support ventilatoire initial et de l'âge (à droite). On remarque que l'utilisation de la ventilation non invasive et le jeune âge sont associés à une diminution de la mortalité en réanimation.

## BREVES DE COMPTOIR

### **Un nouveau variant inquiétant**

Ca y est, l'Inde possède son nouveau variant ! Et celui-ci est plutôt inquiétant... Issu du clade B.1.617, il est surtout signalé dans l'état du Mahārāshtra depuis Mars 2021, avec une prévalence de plus de 60% (*The Indiaexpress* ; 19 Avril 2021). Celui-ci est caractérisé par une double mutation (substitution d'acides aminés non homologues sur la protéine S) qui lui conférerait un pouvoir de résistance aux anticorps naturels et à la vaccination : les mutations E484Q (substitution de l'acide aspartique par la glutamine en position 484) et L452R (substitution de la leucine par l'arginine en position 452). En effet, ces deux mutations sont

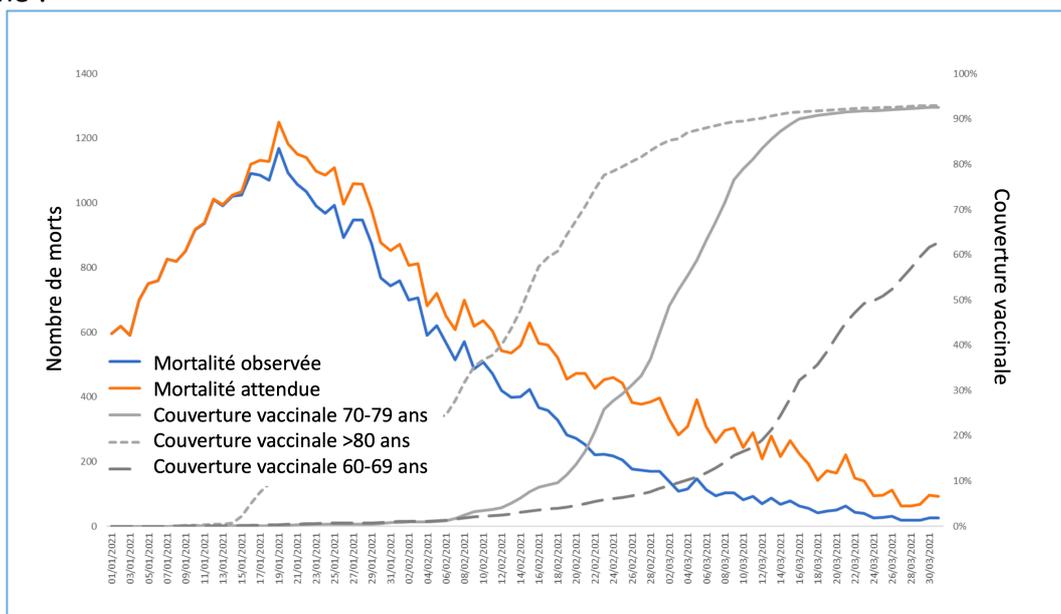
connues, séparément, pour résister à l'accrochage des anticorps et maintenant voilà un virus qui contient les deux en même temps! Vivement la deuxième génération de vaccins, on risque de ne pas y couper !

### **Bithérapie monoclonale : encore un espoir...**

Un communiqué de presse du laboratoire Regeneron® annonce de bons résultats avec l'association de deux anticorps monoclonaux : casirivimab et imdevimab (*REGENERON® Communiqué de Presse ; 12 Avril 2021*). Ce médicament a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) en France. Ces deux anticorps ciblent deux régions différentes de la protéine S du SARS-CoV-2. Cet essai s'adressait à des patients « cas contacts » à domicile de patients COVID-19+ . Cette recherche était de type randomisé en double aveugle. Les cas contacts COVID-19 négatifs (N=753) recevaient dans le groupe expérimental 1.200 mg des anticorps (REGEN-COV®) en sous-cutané et le groupe contrôle (N=752) le placebo. Les cas contacts devaient être à proximité d'un patient COVID-19+ à domicile dans les 4 jours précédant l'inclusion. Les premiers résultats (non encore publiés officiellement) montraient une réduction de l'apparition du COVID-19 symptomatique de 81% (1,5% vs. 7,8%), il y avait aussi une diminution significative de la durée moyenne des symptômes (1,2 semaines vs. 3,2) et, de plus, une diminution significative de la charge virale dans le groupe traité. Il y eut 2% d'effets secondaires graves (1% dans chaque groupe). Traitement prometteur pour une population exposée non vaccinée mais nous nous en ferons une opinion définitive à la lecture de résultats publiés en bonne et due forme !

### **Mortalité anglaise**

Un premier bilan a été publié sur l'évolution de la mortalité due au COVID-19 en Angleterre (*Public Health England ; Avril 2021*). Celle-ci a chuté drastiquement sous l'effet conjoint de la vaccination et du confinement strict. Le nombre de morts évités par la vaccination a été estimé dans ce travail à 10.400 décès de patients de plus de 60 ans (en prenant comme hypothèse une efficacité du vaccin de 81%) (Schéma). Le vaccin : ça marche !



**Schéma :** évolution du taux de mortalité observée (bleu) et attendue (orange) (sans vaccination) et de la couverture vaccinale en Angleterre. La mortalité s'effondre simultanément à l'augmentation de la couverture vaccinale.

## REFERENCES

***B117\_mortalité***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900170-5>

***B117\_clinique***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2821%2900055-4>

***Budésonide***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900160-0>

***Aspirine***

[https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2021/04000/Aspirin\\_Use\\_Is\\_Associated\\_With\\_Deceased.2.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2021/04000/Aspirin_Use_Is_Associated_With_Deceased.2.aspx)

***Mortalité réanimation***

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-021-06388-0>

***Variant indien***

<https://indianexpress.com/article/explained/maharashtra-double-mutant-found-b-1-617-variant-and-the-surge-7274080/>

***Regeneton®***

<https://investor.regeneron.com/news-releases/news-release-details/phase-3-treatment-trial-recently-infected-asymptomatic-patients>

***Mortalité Angleterre***

[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/977249/PHE\\_COVID-19\\_vaccine\\_impact\\_on\\_mortality\\_March.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/977249/PHE_COVID-19_vaccine_impact_on_mortality_March.pdf)

# Newsletter COVID-19

## Numéro 47

**Le Lundi 12 Avril 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que le post-COVID est vraiment embêtant avec plus de 30% de séquelles neurologiques ou psychiatriques ! Nous serons rassurés par l'immunité induite par les vaccins qui semble perdurer au-delà de 6 mois. La survenue de thromboses après Astra-Zeneca®, bien que rares, semblent réellement s'inscrire comme un effet indésirable du vaccin. Nous saurons pourquoi le variant anglais est plus contagieux. Les survivants du variant sud-africain semblent plus résistants que les autres !

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**

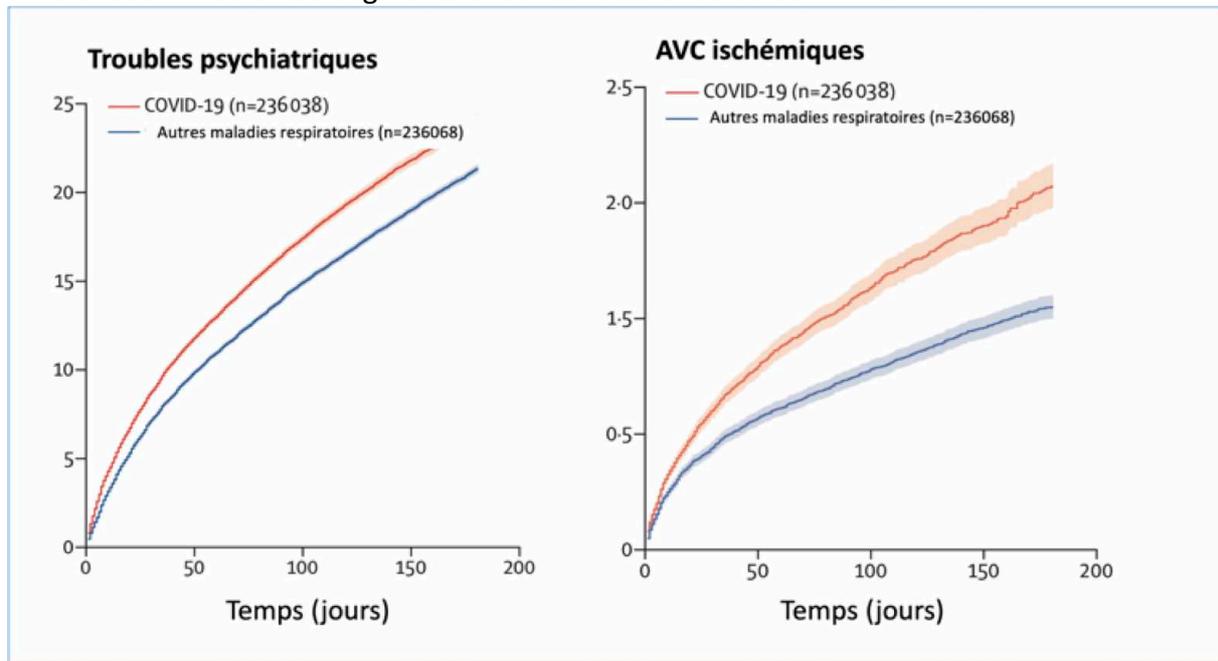
**COVID-19, COVID long, Post-COVID, immunodépression, vaccin, anticorps, variant anglais, thrombose, psychiatrie**

### **COVID LONG**

#### ***Séquelles neurologiques et psychiatriques du COVID-19***

On commence à avoir un certain recul avec cette foutue COVID-19 ! Nous savons que la COVID-19 entraîne une morbidité tout à fait préoccupante (voir newsletters n°35 et n°46). Une grande étude rétrospective a permis de mieux cerner les séquelles neurologiques et psychiatriques des patients ayant présenté une COVID-19 (*Lancet Psychiatry* ; 6 Avril 2021). Les auteurs ont comparé une cohorte de patients (âge > 10 ans) COVID-19+ avec deux cohortes contrôles COVID-19- : une cohorte de patients victimes de la grippe et une autre avec des patients infectés par n'importe quelle maladie transmissible respiratoire. Ce travail a inclus 236.379 patients COVID-19+. Les résultats ont montré une incidence de maladies neurologiques (AVC, parkinson, démence) ou psychiatriques de 33,62% (IC<sub>95%</sub>[33,17-34,07]

avec un recul de 6 mois. Cette incidence était augmentée si les patients COVID-19+ avaient été hospitalisés en réanimation (incidence = 46,42%). Les troubles anxieux étaient associés à une incidence de 17,39%. Cette morbidité neurologique et psychiatrique était plus importante dans la cohorte des patients COVID-19+ comparée aux cohortes de patients ayant eu une grippe (+44%, HR=1,44 ; IC<sub>95%</sub>[1,40-1,47]) ou à celle de patients ayant eu n'importe quelles infections respiratoires (+78%, HR=1,78 ; IC<sub>95%</sub>[1,68-1,89]) (Schéma). Ces différences d'incidences augmentaient avec la sévérité du COVID-19.



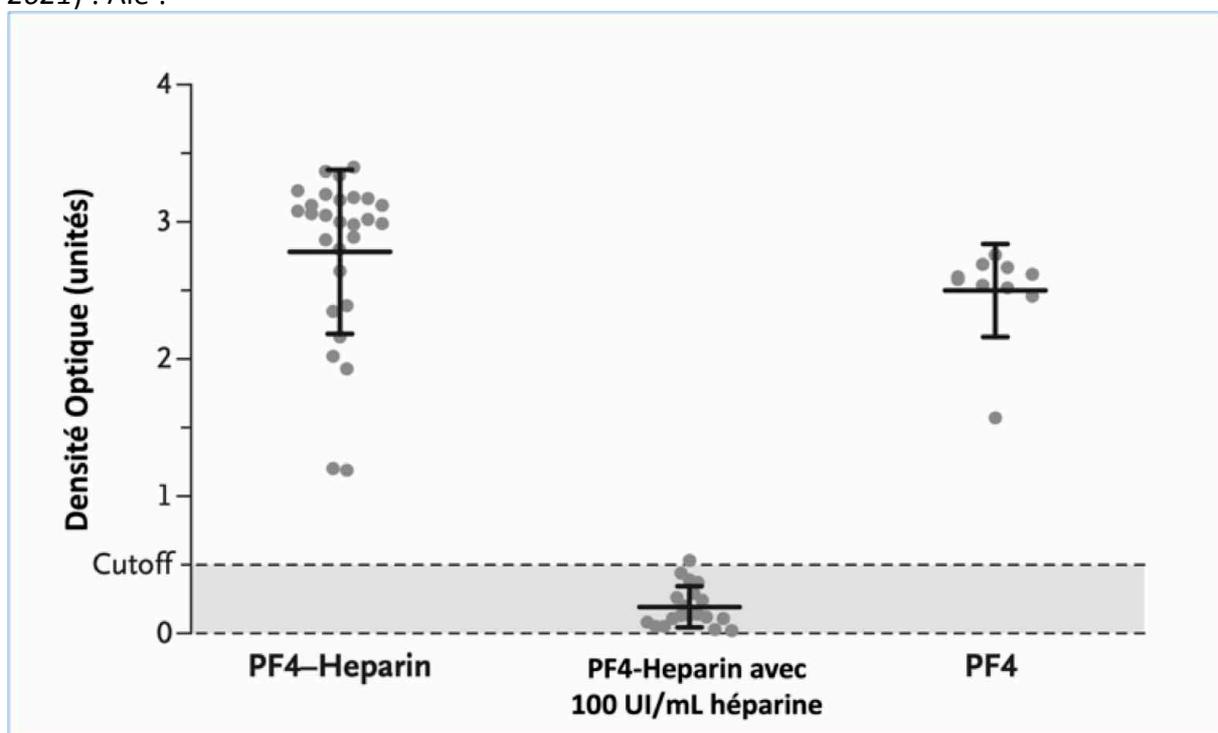
**Schéma :** Incidence des troubles psychiatriques (à gauche) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (à droite) entre une cohorte COVID-19+ (rouge) et une cohorte appariée de patients ayant eu une infection respiratoire non-COVID-19 (bleu). On remarque que la cohorte des patients COVID-19+ est associée à une incidence de morbidité plus élevée.

## VACCIN

### ***Astra-Zeneca® et thrombose : c'est du sérieux !***

Nous avons déjà évoqué l'hypothèse d'une relation de *cause à effet* entre l'apparition de thromboses et la vaccination par le vaccin Astra-Zeneca® dans la newsletter n°45. Aujourd'hui cette hypothèse a reçu la confirmation d'un reviewing de haute qualité car publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 9 Avril 2021)* ! Rappelons que ce mécanisme a été évoqué après l'analyse biologique de 11 patients qui présentaient des thromboses atypiques associées à une thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes), 5 à 16 jours après la vaccination. Ces patients (âge moyen : 36 ans ; 82% de femmes) présentaient une ou plusieurs thromboses : thrombophlébites cérébrales (N=9), thromboses

de la veine splanchnique (N=3), embolies pulmonaires (N=3) et autres thromboses (N=4). Six patients sont décédés (54%). Le tableau biologique ressemblait à une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) qui est une réaction auto-immunitaire caractérisée par l'apparition d'un auto-anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (PF4). Cinq patients avaient, en outre, un tableau de coagulation Intravasculaire disséminée (CIVD), suspectée devant une élévation des Ddimères. Les auteurs ont finalement analysé 28 sérums de patients vaccinés et présentant une association de thromboses avec une thrombocytopénie. Tous les sérums ont montré la présence de cet auto-anticorps anti-PF4. Le diagnostic final est posé devant la détection (test ELISA) des anticorps anti-PF4-héparine et anti-PF4 couplée à une inhibition de cette activation plaquettaire par de hautes doses d'héparine (Schéma). Un mécanisme de production d'un auto-anticorps induit probablement par le vaccin semble être la cause de la survenue de ces thromboses qui, rappelons-le, est un évènement rarissime. Une fois le diagnostic établi, les auteurs conseillent un traitement à base d'anticoagulants oraux associé à l'injection d'immunoglobine (1g/kg pendant 2 jours). Attention, on signale 4 cas de thromboses inhabituelles pour le vaccin Janssen® (*European Medicine Agency; 9 Avril 2021*) ! Aïe !

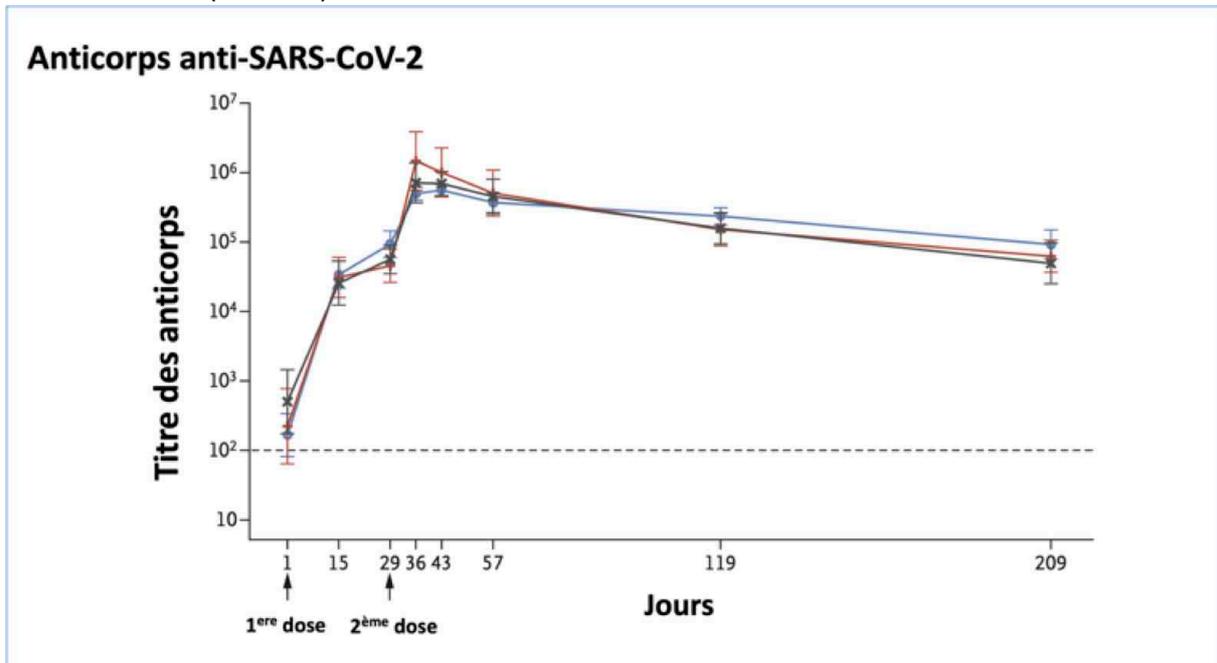


**Schéma** : diagnostic biologique du syndrome de thrombose-thrombocytopénie induite par le vaccin : test d'activation plaquettaire montrant une forte réactivité avec le complexe PF4-héparine (à gauche) ou PF4 seul (à droite). Cette activité plaquettaire est inhibée par des fortes doses d'héparine (au milieu). Cutoff = limite de détection.

### ***Immunité après vaccination : supérieure à 6 mois ?***

On sait que le vaccin à ARNm est efficace sur le virus SARS-CoV-2 grâce aux études de phase 3 qui évaluaient ces vaccins avec un recul d'environ 3 mois (voir newsletter n°33). La grande incertitude réside dans la durée de cette immunité bien que l'on sache que l'immunité naturelle provoquée par la maladie COVID-19 est probablement supérieure à

8 mois (voir newsletter n°29). Dans un travail de suivi de 33 patients inclus dans les phases 1/2/3 de l'essai avec le vaccin à ARNm Moderna®, des auteurs ont mesuré l'activité neutralisante des anticorps générés par le vaccin avec un recul de 180 jours (6 mois) (*NEJM* ; 6 Avril 2021). On est rassuré ! Les patients avaient tous un titre d'anticorps neutralisants élevé mais légèrement moindre qu'à 14 jours après la deuxième dose où la concentration était maximale (Schéma).



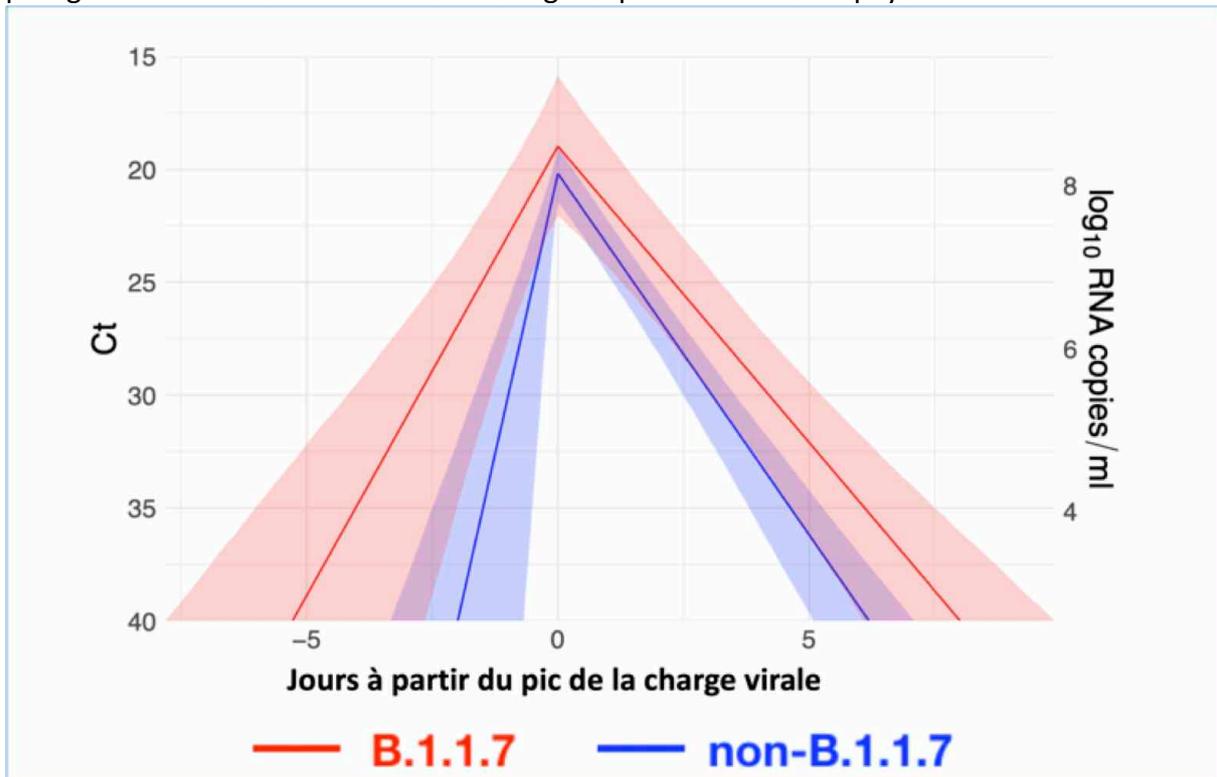
**Schéma** : évolution de la concentration des anticorps chez des patients vaccinés par le vaccin à ARNm Moderna® en fonction de l'âge : **trait bleu clair** : âge 18-55 ans ; **trait orange** : âge 56-70 ans ; **trait noir** : âge plus de 71 ans.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### ***Pourquoi le variant anglais est-il plus contagieux ?***

On sait que le variant anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) est plus contagieux et associé à une mortalité plus importante par rapport à la souche « historique » D614G (voir newsletters n°33 et n°37). Cette augmentation de transmissibilité pouvait être mise sur le compte d'une charge virale plus importante ou d'une durée de contagiosité plus longue (ou les deux !). Hé bien il se trouve que c'est probablement la durée de la maladie et donc la durée de la contagiosité qui en soit la cause. En étudiant 65 patients infectés par les SARS-CoV-2 B.1.1.7 (N=7) ou non-B.1.1.7 (*Harvard Library preprint non encore reviewed* ; 10 Février 2021). La durée totale de la maladie définie comme le début de la prolifération virale et la fin de sa décroissance, était de 8,2 jours (IC<sub>90%</sub>[6,5-7,2]) pour le non-B.1.17 et de 13,3 jours

(ICre90%[10,1-16,5]) pour le B.1.1.7. les charges virales maximales des deux souches virales étaient peu différentes (Ct = 19,0 vs. 20,2) (Schéma). Voilà donc une piste pour expliquer la plus grande transmissibilité du variant anglais qui a envahi notre pays !



**Schéma** : durée de la maladie COVID-19 des deux souches B.1.1.7 (rouge) et non-B.1.1.7 (bleu). On remarque que la durée de la maladie est plus longue pour le B.1.1.7 alors que les charges virales atteignent à peu près la même valeur pour les deux souches.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Vaccin inefficace chez les immunodéprimés ?***

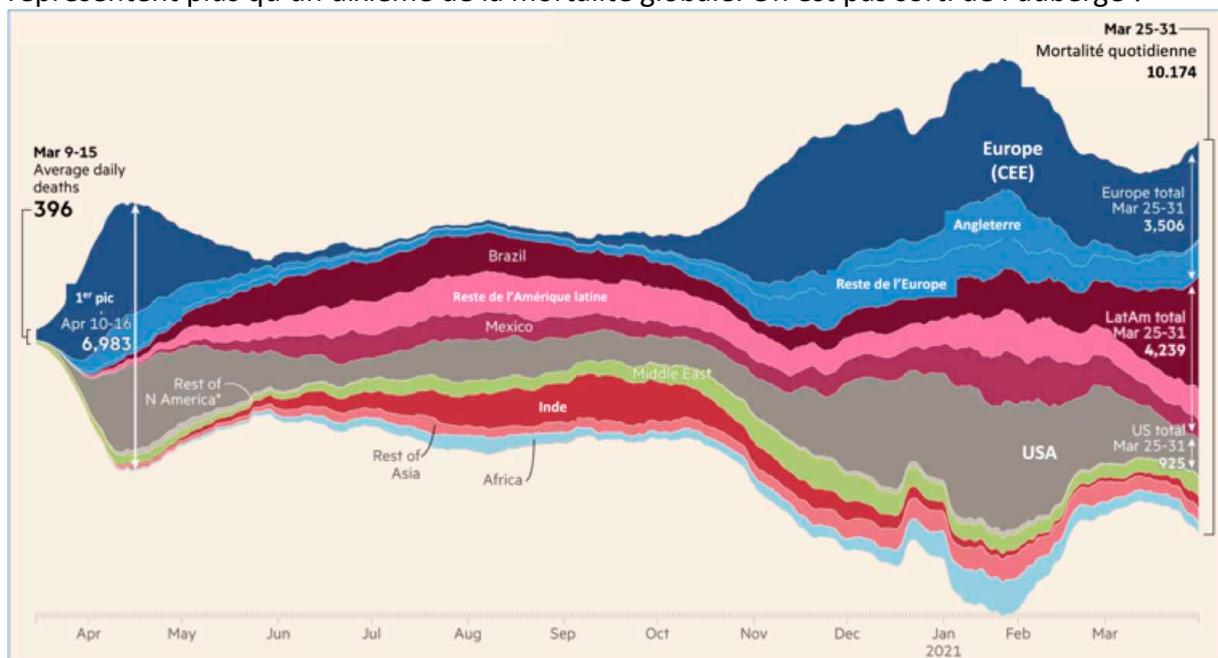
Les patients immunodéprimés sont à risque de COVID-19 graves. L'atteinte de la fonction immunitaire induite soit par une maladie soit par un traitement médicamenteux pourrait interférer avec la réponse immunitaire de la vaccination. C'est ce qu'ont remarqué une équipe en étudiant 242 patients transplantés rénaux et donc sous traitement immunosuppresseur et qui ont reçu une dose du vaccin à ARNm Moderna® (*Kidney International* ; 26 Mars 2021). Les auteurs ont mesuré la réponse en terme de titre d'anticorps anti-Spike 28 jours après la première injection. Seuls, 26 patients (11%) avaient une sérologie positive détectable. Ce groupe de patients se distinguait par une plus faible posologie de médicament immunosuppresseur, une meilleure fonction rénale et un délai depuis la transplantation plus important que les patients séronégatifs. Pas très rassurants alors que ces patients sont prioritaires pour la vaccination ! Les temps de demi-vie du titre de ces anticorps ont été calculés à 52 jours IC<sub>95%</sub>[46-58] (décroissance exponentielle) ou 109 jours IC<sub>95%</sub>[92-136] dans un autre modèle de décroissance.

## Immunité des patients infectés par le variant sud-africain

Nous savons que les patients infectés par la souche « historique » (contenant la mutation D614G) ont une immunité moins efficace pour se protéger des variants anglais (20I/501Y.V1 ou B.1.1.7), sud-africain (20H/501Y.V2 ou B.1.351) ou brésilien (20J/501Y.V3 ou P.1) (voir newsletter n°27). Mais qu'en est-il pour le sérum de patients contaminés par le variant sud-africain? Des sérums provenant de 89 patients ayant été infectés par le variant sud-africain ont été analysés et des tests de neutralisation ont été effectués sur le virus « historique (D614G) » et le variant brésilien (P.1). Les auteurs ont aussi testé des sérums provenant de patients infectés par la souche historique « D614G » pour la neutralisation du virus sud-africain (*NEJM* ; 6 Avril 2021). Résultats : le sérum des patients infectés par la souche « D614G » neutralisait plus faiblement le variant sud-africain mais au contraire, les sérums des patients infectés par le variant sud-africain neutralisaient parfaitement le variant brésilien, la souche « historique » et bien sûr le variant sud-africain. Les auteurs concluaient en suggérant de fabriquer une nouvelle génération de vaccins ciblant la protéine S du variant sud-africain ! C'est probablement en développement dans les laboratoires...

## Pandémie : où en est-on ?

Dans un article intéressant du *Financial Times* (*Financial Times* ; 6 Avril 2021), les auteurs font un bilan mortifère de la pandémie en regardant l'évolution de la mortalité quotidienne des différents pays (Schéma). On constate que cette pandémie fait toujours plus de 10.000 morts par jour, un bon tiers issu de l'Europe, plus de 40% provenant de l'Amérique centrale (avec une grande prédominance pour le Brésil), les États-Unis ne représentent plus qu'un dixième de la mortalité globale. On est pas sorti de l'auberge !



## **Prélèvements nasopharyngés dangereux ?**

L'académie de Médecine nous met en garde lors de prélèvements nasopharyngés mal effectués. En effet, il faut savoir que les fosses nasales suivent un trajet strictement horizontal par rapport au sol (et donc parallèle) lorsque la tête est en position neutre. Si on suit le trajet initial des narines, alors, inmanquablement, on va buter dans la face supérieure des fosses nasales. Cette paroi sépare les fosses nasales du cerveau par la fragile lame criblée de l'ethmoïde. Le risque de perforation ou de brèche est donc bien réel, exposant le pauvre patient à un risque de méningite ! Cet incident a été décrit chez une femme de 40 ans au cours d'un écouvillonnage nasopharyngé un peu vigoureux (*JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* ; 1<sup>er</sup> Décembre 2020). Il faut bien former les préleveurs de PCR !

## **REFERENCES**

### **Neurologie et Psychiatrie et Covid**

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2821%2900084-5>

### **Thrombose et Astra-Zeneca®**

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104840?articleTools=true>

### **Anticorps persistants après vaccin**

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916?query=pfw&jwd=000101523977&jspc=EM>

### **B117**

[https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/37366884/B117Trajectories\\_10Feb2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/37366884/B117Trajectories_10Feb2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

### **Vaccin et immunodépression**

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.014>

### **Immunité sud-africain**

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104192?query=pfw&jwd=000101523977&jspc=EM>

### **Financial time**

<https://www.ft.com/content/a2901ce8-5eb7-4633-b89c-cbdf5b386938>

### **PCR-danger**

<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2771362>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 46

**Le Mardi 6 Avril 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons quelles sont les mesures barrières (ou de confinement) les plus efficaces pour freiner la pandémie. Nous verrons aussi si les vaccinés peuvent transmettre ou non le virus. La période de post-COVID reste très morbide... Nous saurons pourquoi l'aération est une mesure fondamentale. Les répercussions en terme de santé mentale de cette pandémie semblent majeures. Enfin un petit point sur les variants français !

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**

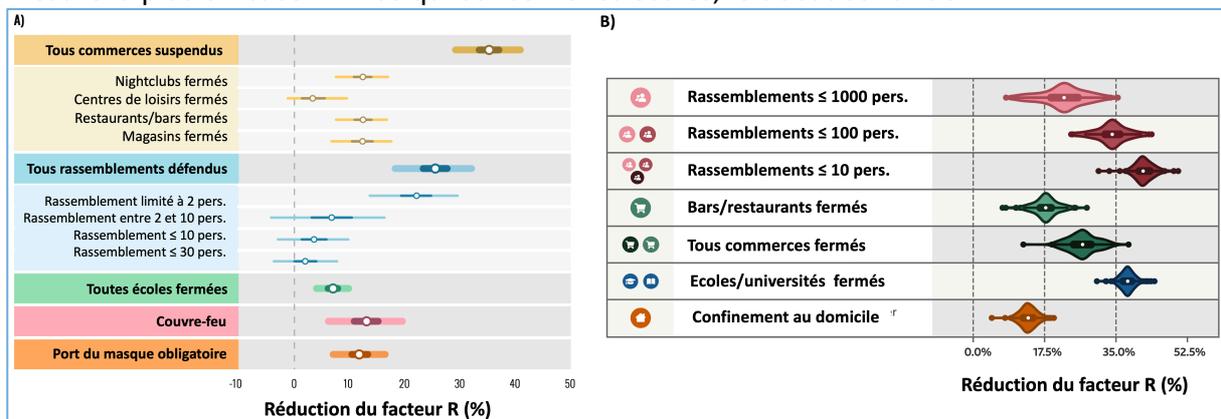
**COVID-19, confinement, école, mesures barrières, vaccin, charge virale, dépression, post-covid, variants, aérosol,**

### **TRANSMISSION**

#### ***Finalemment, quelles sont les mesures barrières les plus efficaces ?***

Toutes les mesures non pharmacologiques (masques, distanciation, confinement, fermetures d'écoles, etc.) sont plus ou moins efficaces sans qu'une hiérarchie claire ait été établie. Deux études de haut niveau viennent d'être publiées, qui tentent de répondre à cette question d'une actualité brûlante. Le premier travail, en s'appuyant sur les résultats des mesures décrétées dans 114 régions de 7 pays européens (Autriche, Tchéquie, Angleterre, Allemagne, Italie, Suisse, Pays-Bas) pendant les deux premières vagues épidémiques, a pu associer la nature de ces mesures avec leurs efficacités respectives. Les auteurs ont estimé les conséquences de 17 mesures barrières sur le nombre de nouveaux cas et sur la mortalité. Ils en ont déduit une estimation du facteur R (nombre moyen de

patients contaminés par un patient malade au cours la durée de contagiosité) en fonction de la nature de ces mesures non pharmacologiques. Ils ont utilisé un modèle bayésien hiérarchique consolidé par des analyses de sensibilité (*medRxiv non encore reviewé ; 26 Mars 2021*). Constat : les mesures individuelles (masques et distanciation) sont probablement les plus efficaces et rendent plus mineur l'apport des autres mesures collectives. Parmi celles-ci, les plus efficaces semblent être la fermeture des lieux festifs (restaurant, bars, nightclubs, etc.) suivie par la limitation des rassemblements. Le couvre-feu, la fermeture des écoles et le port permanent du masque (à l'extérieur) ont, dans ce travail, une influence plus faible (Schéma). Un deuxième travail, publié dans *Science*, réalisé sur les conséquences des mesures collectives dans 41 pays entre Janvier et fin Mai 2020 (donc en analysant la première vague) et utilisant la même approche mathématique que le premier travail, a pu individualiser les conséquences de chaque intervention. Ils ont pu ainsi estimer la réduction du facteur R pour chacune des interventions (*Science ; 19 février 2021*). Contrairement au premier travail, la fermeture des écoles et la limitation des rassemblements de moins de 10 personnes apparaissaient comme un paramètre ayant une très grande influence dans la réduction du R (> 35%). Les facteurs ayant une influence plus limitée (réduction du R entre 17,5% et 35%) étaient la fermeture de commerces non essentiels et le télétravail. Enfin le confinement dur (rester chez soi) avait une influence faible (réduction du R de inférieure à 17,5%). Bon, difficile d'y voir très clair avec ces deux travaux de bonne qualité, mais les mesures simples (masques, distanciation) sont fondamentales, et la limitation des rassemblements semble, dans ces deux études, être la mesure la plus efficace... En ce qui concerne les écoles, le débat continue...

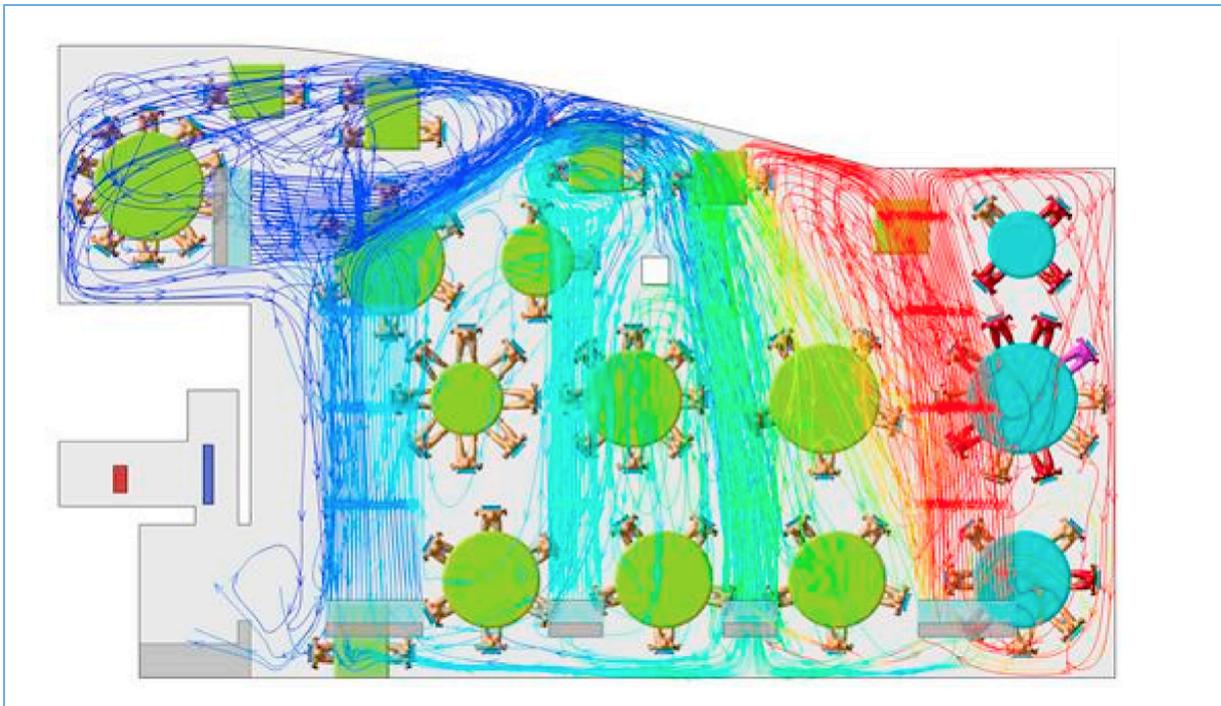


**Schéma :** diminution relative du facteur R en fonction des diverses mesures collectives visant à freiner l'épidémie. **(A)** modélisation à partir d'une étude européenne de sept pays et **(B)** modélisation à partir d'une étude internationale de 41 pays. L'interdiction des rassemblements et la fermeture des commerces semblent efficaces, par contre l'influence de la fermeture des écoles semble contrastée entre ces deux études !

### **Aérosols et restaurant, mauvaise association !**

Nous savons déjà que les deux voies de contamination essentielles du SARS-CoV-2 sont les postillons (particules de plus de 5 µm) et la diffusion par aérosol (particules de moins de 5 µm). La contamination par aérosol semble de plus en plus prédominante (voir les newsletters n°10 et n°18) et expliquerait la différence observée avec la grippe qui, elle, se transmet principalement par postillons. Signalons que la durée de vie des particules en suspension est inversement proportionnelle à leurs tailles avec des durées de vie de plus de 24 heures pour des tailles inférieures à 1 µm. Dans un travail intéressant de modélisation,

des auteurs nous ont confirmé la nécessité absolue d'aérer les espaces clos afin de provoquer un phénomène de dilution et ainsi diminuer la probabilité de se contaminer par aérosol. Les auteurs ont réalisé une modélisation des flux d'air d'un restaurant où dix personnes de trois familles distinctes disposées sur trois tables différentes se sont contaminées. L'air était renouvelé par 5 appareils à air conditionné et quatre ventilateurs (pas d'entrée d'air extérieur). Les mouvements des portes (cuisines, entrée du restaurant) ont été pris en compte. Résultats : il y avait une très forte corrélation entre les circuits d'air issus de la ventilation du restaurant et la survenue des contaminations (Schéma). Les auteurs, en modélisant des particules contaminantes de 5 µm, ont déterminé que les personnes des 3 tables avaient une durée d'exposition compatible avec la survenue des contaminations (*Build Environ ; 13 Mars 2021*). Ils ont ainsi estimé le besoin de ventilation de la pièce à 38 L/s pour chaque convive alors que la réglementation impose un flux de 5 L/s par personne et que, dans ce restaurant, l'aération était de l'ordre de 0,9 L/s ! Conclusion : il faut A.E.R.E.R. ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



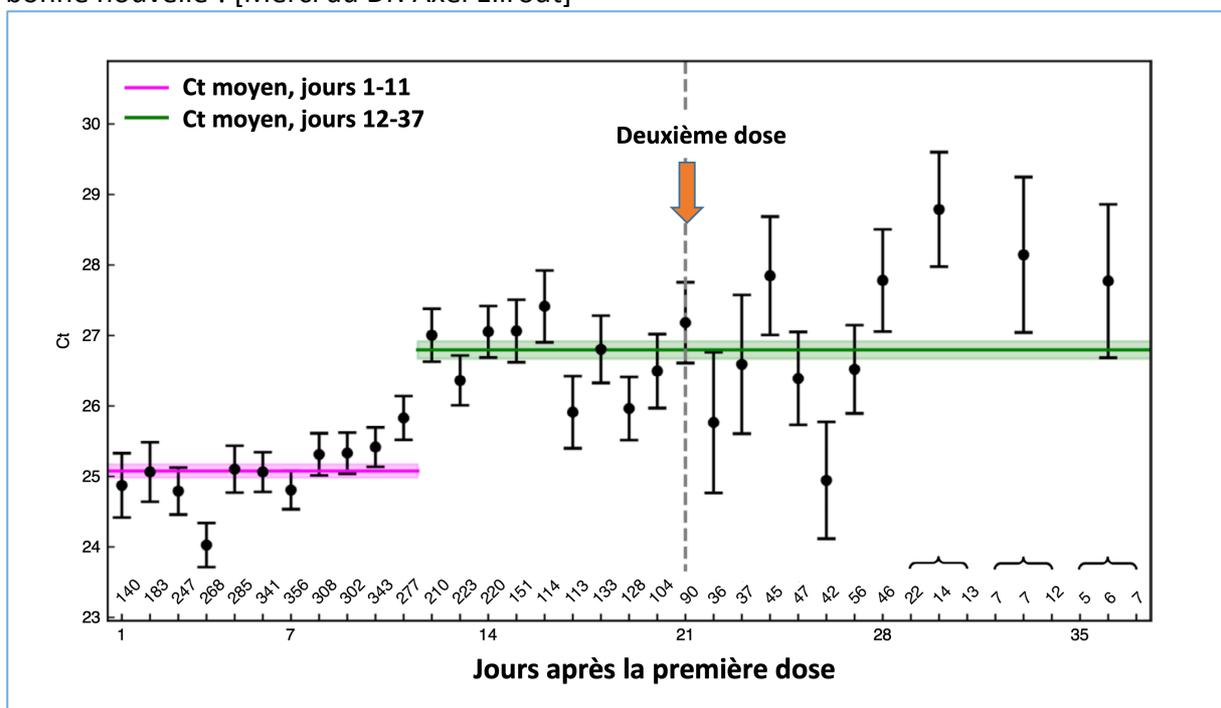
**Schéma :** mouvements des flux d'air délivrés par l'air conditionné. En **trait rouge**, flux d'air du quatrième ventilateur dont on remarque qu'il dessert largement les trois tables de patients contaminés (**en rouge**) à partir du cas index (**violet**). Les patients indemnes sont en **jaune-or**.

## VACCIN

### ***Vaccin protège-t-il de la transmission du virus ?***

On sait que le vaccin est efficace pour prévenir les COVID-19 symptomatiques et plus particulièrement les formes graves. Il existe un doute concernant les patients vaccinés pour contamination d'autres personnes car ces patients vaccinés, au contact du virus, pourraient garder une charge virale dans les voies aériennes, malgré l'immunisation, et donc être potentiellement contaminants. On sait par ailleurs que le pouvoir de contamination est directement lié à la quantité de charge virale qui peut être quantifiée par le résultat de la PCR et le Ct (*Cycle threshold*) dont la valeur est inversement proportionnelle à la charge

virale (voir newsletters n°17 et n°20). Une valeur supérieure à 30 est considérée comme étant associée à une faible contagiosité. Des auteurs ont suivi la charge virale après vaccination (vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech®) dans la population israélienne (*Nature Medicine* ; 29 Mars 2021). Des PCR ont été effectuées systématiquement après la première injection du vaccin chez 4.938 volontaires. Les chercheurs ont constaté une diminution significative de la charge virale (et donc une augmentation de la valeur du Ct) 12 jours après l'injection de la première dose, ce qui coïncidait avec le début de l'efficacité clinique du vaccin (Schéma). Lorsque l'on comparait ces valeurs à une population de sujets non vaccinés appariée en âge et en sexe (N=3.050), les valeurs de Ct n'étaient pas différentes avant le 12ème jour après la première dose, mais les valeurs de Ct du groupe vacciné étaient significativement plus élevées après le 13ème jour. Ceci signifie que la charge virale diminue fortement chez les patients vaccinés après le 12ème jour s'ils rencontrent le virus SARS-CoV-2 et donc que la probabilité de transmettre le virus est très abaissée. Hé bien en voilà une bonne nouvelle ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma** : Résultat des PCR systématiques réalisées dans une population vaccinée par le vaccin Pfizer-BioNTech®. On constate que les valeurs de Ct sont significativement plus élevées (**trait vert**) à partir du 12ème jour par rapport aux valeurs de Ct entre le premier et onzième jour (**trait violet**). Cela signifie que la contagiosité des patients vaccinés qui ont rencontré le virus diminue lorsque le vaccin est efficace.

### **Astra-Zeneca® contre variant anglais : rassurant !**

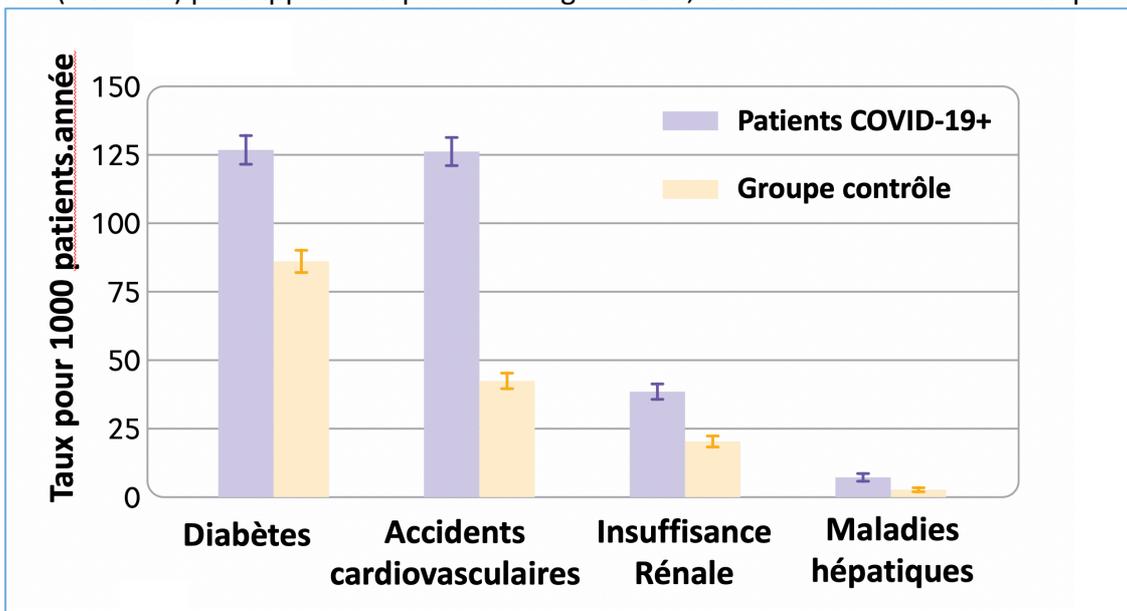
On a vu que le sérum de patients vaccinés était associé *in vitro* à une efficacité moindre contre les variants (voir les newsletters n° 27, n°33, n°35, n°38 et n°42). Qu'en est-il dans la vraie vie ? C'était la problématique de chercheurs anglais qui, en ré-analysant les résultats de la phase 2/3 ayant validé le vaccin Astra-Zeneca® et en s'intéressant seulement au variant anglais (B.1.1.7), ont pu déterminer l'efficacité du vaccin sur le variant anglais. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé avec un groupe contrôle recevant un vaccin contre la méningite. Le critère d'évaluation était l'apparition de la COVID-19 symptomatique après 14 jours suivant la deuxième injection (*Lancet* ; 30 Mars 2021). Il y eut 6.636 volontaires et 401 prélèvements de virus provenant de 311 patients qui ont pu être séquencés. Les

résultats montrèrent qu'effectivement *in vitro*, le sérum de patients vaccinés avait une activité neutralisante plus faible pour le variant anglais comparée à la souche non-B.1.1.7, mais que l'efficacité clinique était tout à fait satisfaisante : 12 cas de COVID-19 pour le variant anglais dans le groupe vacciné et 40 cas dans le groupe contrôle d'où une efficacité de 70,4% (IC<sub>95%</sub>[43,6-84,5]) et pour le non-B.1.1.7 : 15 cas dans le groupe vacciné et 80 cas dans le groupe contrôle (efficacité de 81,5%). Conclusion, l'Astra-Zeneca® est efficace contre le variant anglais ! Ce qui tombe bien puisque la majorité des vaccinations en Angleterre était avec ce vaccin !

## POST-COVID

### **Post-COVID ou COVID long : morbidité confirmée!**

On sait que les patients ayant présenté une COVID-19 peuvent garder des séquelles et même une forme « chronique » de la maladie, augmentant la morbidité mais aussi la mortalité de cette pandémie (voir les newsletters n°11, n°32 et n°35). L'ensemble de ces symptômes est appelé le syndrome de « COVID long » ou « post-COVID ». Un travail de suivi (140 jours) de 47.780 patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 et en les comparant avec un groupe de patients apparié (âge, sexe, lieu de vie, ethnie, etc.) issu de la population générale, des auteurs ont mis en évidence une sur-morbidité dans le groupe des patients COVID : augmentation des réadmissions à l'hôpital (29%), des complications respiratoires (30%) et des décès (12%). Ces taux étaient 4, 6 et 8 fois supérieures respectivement par rapport au groupe contrôle de patients n'ayant pas eu la COVID-19 (*BMJ* ; 31 Mars 2021). Plus précisément, les auteurs trouvèrent une augmentation significative des défaillances d'organe : poumons, diabète et système cardiovasculaire (Schéma). Curieusement – et c'est inquiétant en terme de santé publique- cette morbidité est plus importante chez les sujets jeunes (< 70 ans) par rapport aux personnes âgées. Bon, il va falloir construire des hôpitaux !

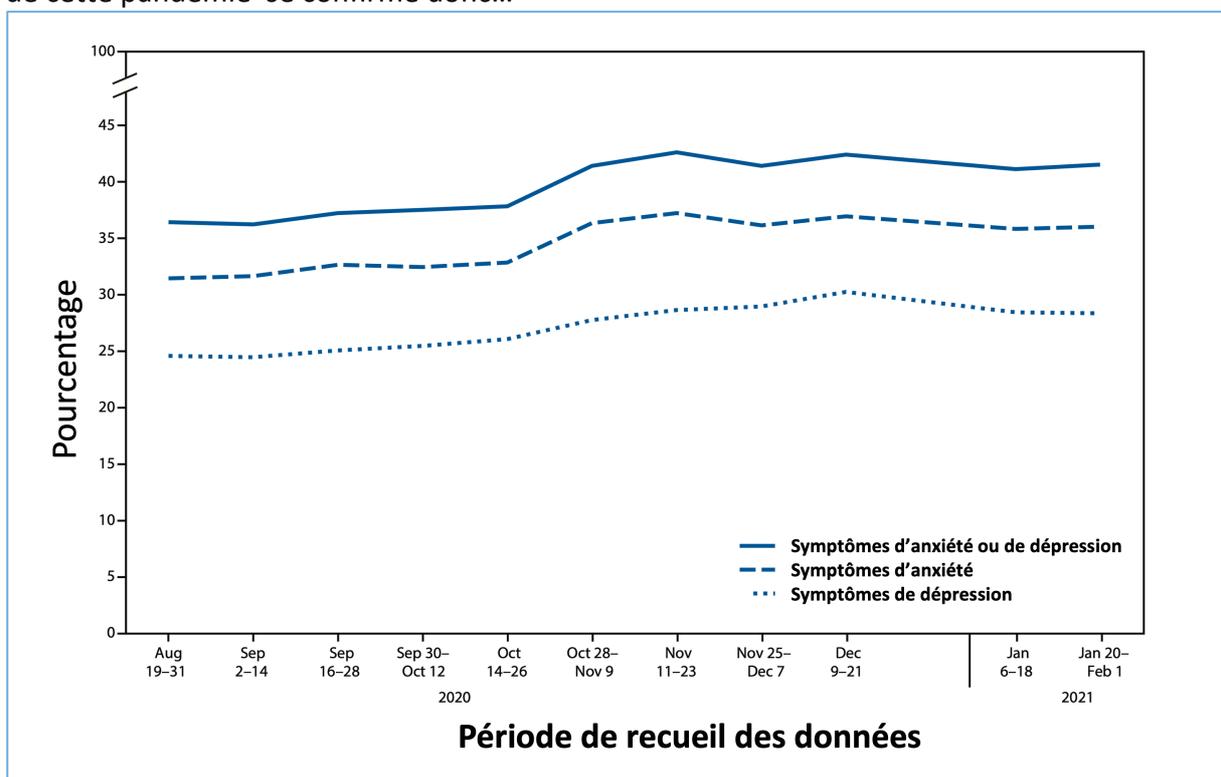


**Schéma** : comparaison des défaillances d'organes dans une population ayant été hospitalisée pour COVID-19 (violet) et la population générale (orange). On constate une augmentation significative du taux de défaillance endocrinienne, cardiovasculaire, hépatique et rénale dans la population post-COVID par rapport à la population générale sur un suivi de 140 jours.

## EPIDEMIOLOGIE

### **Conséquences psychiatriques de la pandémie**

On sait que cette pandémie va laisser des traces psychologiques dans la population liées aux restrictions, à l'appauvrissement, et aux peurs de ce virus. Nous avons vu que les problèmes psychologiques avaient augmenté chez les jeunes et que la consommation d'alcool avait largement augmenté (voir les newsletters n°2 et n°27). Dans un travail épidémiologique de grande envergure concernant le suivi psychologique de la population adulte américaine (N=790.633 personnes interrogées) par la réalisation d'un questionnaire téléphonique menée du 19 août 2019 à début Février 2021. Les résultats ont montré une augmentation de syndromes de dépression et d'anxiété passant de 36,4% à 41,5% (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 26 mars 2021*). Cette augmentation concerne essentiellement les jeunes entre 18 et 29 ans. Parallèlement il y a eu une progression de la consommation de médicaments psychotropes passant de 22,4% à 25,0% et de consultations avec un professionnel de la santé qui passait de 9,2% à 12,4%. L'impact sur la santé mentale de cette pandémie se confirme donc...



**Schéma :** évolution du pourcentage de syndromes d'anxiété ou de dépression entre Août 2019 et Janvier 2021. On constate une augmentation significative de ces symptômes pour la population américaine.

### ***Vaccin Pfizer-BioNTech® : bon pour les enfants !***

Dans l'optique de l'immunité collective post-vaccinale, il va bien falloir se poser la question de la vaccination des enfants. Hé bien les études ont commencé et c'est plutôt rassurant ! Dans un communiqué de presse, le laboratoire Pfizer-BioNTech® donne les résultats d'un essai concernant les adolescents de 12 à 15 ans (*Conférence de Presse Pfizer ; 31 Mars 2021*). Les résultats préliminaires de cette phase 3 sur 2.260 adolescents montrent une efficacité de 100% avec 18 cas de COVID-19 observée dans le groupe placebo (N=1.131) et zéro dans le groupe vacciné ! Il n'y a pas eu plus d'effets secondaires que ceux déjà décrits dans la phase 3 concernant les adultes (*voir newsletter n°32*). Un essai sur les enfants de 6 mois à 11 ans est en cours... Prometteur !

### ***Les variants français : qu'est-ce qu'ils deviennent ?***

Le variant breton (voir newsletter n°44), indétectable aux PCR classiques, a reçu le nom provisoire de 20C/H655Y et se trouve sur l'embranchement phylogénétique (clade) B.1.616. Il est classé comme variant à suivre (*VOI – Variant Of Interest*). Il doit être soupçonné devant des signes évocateurs, une PCR négative et un lien épidémiologique avec la région de Côtes-d'Armor et/ou du Finistère (*MARS n°2021\_21 ; 30 Mars 2021*). Un autre variant banlieusard a aussi fait son apparition (clade 19B ou HMN.19B), isolé à partir de 33 patients COVID-19+ hospitalisés à Henri Mondor à Créteil (d'où l'acronyme HMN !). Il est caractérisé par 8 mutations de substitution sur la protéine Spike et deux délétions (*Emerg Infect Dis ; 30 Mars 2021*). Dans les quatre semaines après cette première détection, il a été retrouvé chez 12 patients dans la banlieue de Paris. Le clade 19B étant antérieur (2019) aux clades 20A, 20B, 20C (avec la mutation D614G, voir newsletter n°9) qui ont supplanté cette ancienne variété (le 19B), les auteurs évoquent d'autres mutations dans le HMN.19B qui pourraient accroître la transmissibilité, et ainsi expliquer sa résurgence. A suivre !

# Newsletter COVID-19

## Numéro 45

Le lundi 29 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que la COVID-19 et la grossesse ne font pas bon ménage. Nous découvrirons une nouvelle cible prometteuse pour les anticorps monoclonaux ou ceux générés par un futur vaccin. Remdesivir : on fait le point ! Ventilation non invasive ou oxygène à haut débit pour les patients COVID-19 sévères : le résultat de la comparaison... Bamlanivimab : encore une erreur ! Astra-Zeneca® et thrombose : peut-être un lien de causalité.

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

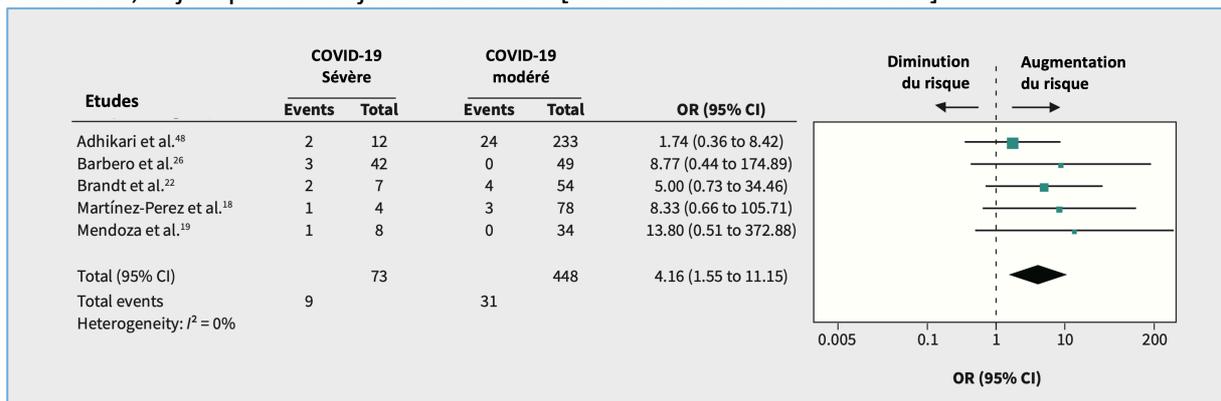
COVID-19, parturiente, vaccin, thrombose, remdesivir, bamlanivimab, protéine S, grippe, remdesivir

### CLINIQUE

#### ***Les grossesses chez les parturientes COVID-19+ : quels sont les risques ?***

On sait que la grossesse peut constituer un facteur de risque d'une forme grave du COVID-19 (voir newsletter n°20). Mais qu'en est-il sur l'impact du COVID-19 sur le déroulement de la grossesse ? Des auteurs ont pu faire une synthèse de la littérature dans la publication d'une méta-analyse ainsi que d'une revue de la littérature (*CMAJ* ; 19 Mars 2021). Ils ont pu ainsi dégager les principales caractéristiques des grossesses chez des parturientes COVID-19+. En rassemblant les résultats de 42 études concernant 438.548 parturientes, les auteurs ont trouvé un lien fort entre la présence de la COVID-19 et la survenue de complications de la grossesse : augmentation des pré-éclampsies (+33% ;

OR=1,33, IC<sub>95%</sub>[1,03-1,73]), de nouveau-nés prématurés (+82% ; OR=1,82, IC<sub>95%</sub>[1,38-2,39]), de morts *in utero* (+111% ; OR=2,11, IC<sub>95%</sub>[1,14-3,90]). Ces risques augmentaient avec la sévérité du COVID-19 chez les parturientes (Schéma). Par exemple, le risque de césarienne ou de prématurité était significativement augmenté chez les parturientes COVID-19+ symptomatiques par rapport aux parturientes COVID-19+ asymptomatiques. De plus, la COVID-19 sévère (oxygène-dépendante) était associée à une augmentation du risque de pré-éclampsie, de diabète gestationnel, de prématurité et d'un faible poids à la naissance. Au final, la synthèse de ce travail démontre une forte association entre la COVID-19 chez la parturiente et la morbidité liée à la grossesse, association d'autant plus forte que la maladie est sévère (Schéma). Un élément de plus pour permettre la vaccination des femmes enceintes, sujet qui est toujours débattu ! [Merci au Dr. Patrick Miroux]



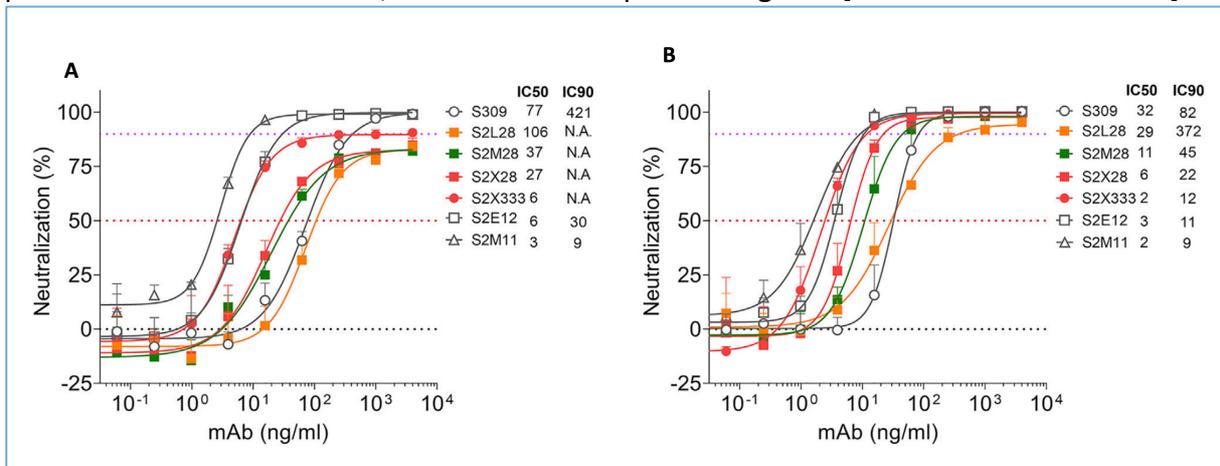
**Schéma :** méta-analyse du risque de pré-éclampsie en comparant des parturientes COVID-19+ sévères avec des parturientes COVID-19+ non sévères mais symptomatiques (formes modérées). On constate un risque augmenté (+316 %) chez les parturientes COVID-19+ sévères.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### Une nouvelle cible pour les vaccins ?

Les anticorps de l'immunité naturelle après COVID-19 et ceux induit par les vaccins ciblent majoritairement la protéine S (*Spike*) du virus SARS-CoV-2 et plus particulièrement la région RBD (*Receptor Binding Domain*) qui est le site d'accrochage de la protéine (et donc du virus) sur les cellules humaines. Des auteurs ont voulu caractériser une autre région de cette protéine que interagissait avec les anticorps de patients immunisés dans un travail publié dans la prestigieuse revue *Cell* (*Cell ; 16 Mars 2021*). A partir de trois sérums de patients convalescents, les chercheurs ont sélectionné une série d'anticorps (Ab) de type IgG issue des lymphocytes B (responsables de l'immunité cellulaire). Parmi eux, 6% à 20% (soit environ 41 types d'IgG) reconnaissent un autre domaine de la protéine S ; le domaine NTD (*N-Terminal Domain*). Neuf de ces anticorps avaient une forte activité de neutralisation, c'est à dire qu'ils inhibaient efficacement le virus SARS-CoV-2 lorsque l'on mettait au contact des cellules infectées avec le sérum contenant ces anticorps. Ils ont pu vérifier l'efficacité de ces anticorps dans un modèle d'hamsters infectés par le SARS-CoV-2. Les auteurs ont ensuite déterminé la région cible plus finement et ont identifié 6 sous-régions (épitopes) du NTD nommés : i, ii, iii, iv, v vi. Le site (i) semble être le site le plus sensible car reconnu par tous les anticorps. Malheureusement les variants connus (anglais, sud-africain et brésilien) contiennent des mutations (en particulier la substitution L18F et la délétion Y144-)

intéressant le NTD et cela provoque un phénomène d'échappement du pouvoir neutralisant de ces anticorps. Néanmoins, ces travaux laissent espérer la fabrication de cocktails d'anticorps monoclonaux (ou vaccins) qui pourraient cibler ces deux régions clés de la protéine S : RBD et NTD. Bon, on va se coucher plus intelligent ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

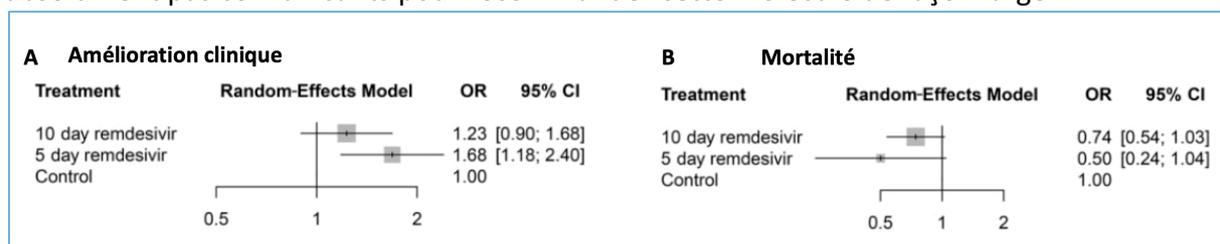


**Schéma :** Neutralisation *in vitro* du virus SARS-CoV-2 par 7 anticorps monoclonaux dirigés contre la région NTD (*N-Terminal Domain*) de la protéine S du virus. (A) 6 heures après l'infection et (B) 24 heures après l'infection. IC50 = dose pour inhiber à 50% du virus, IC90 = dose pour inhiber 90% du virus, mAb = anticorps monoclonal, S309, S2L28, S2M28, S2X28, S2X333, S2E12, S2M11 = différents types d'anticorps ciblant la région NTD. On considère que lorsque l'IC50 est inférieure à 50 ng/mL, les anticorps ont un pouvoir neutralisant efficace. Après 24 heures, tous les anticorps ont un pouvoir neutralisant efficace.

## TRAITEMENT

### Remdesivir : on fait le bilan

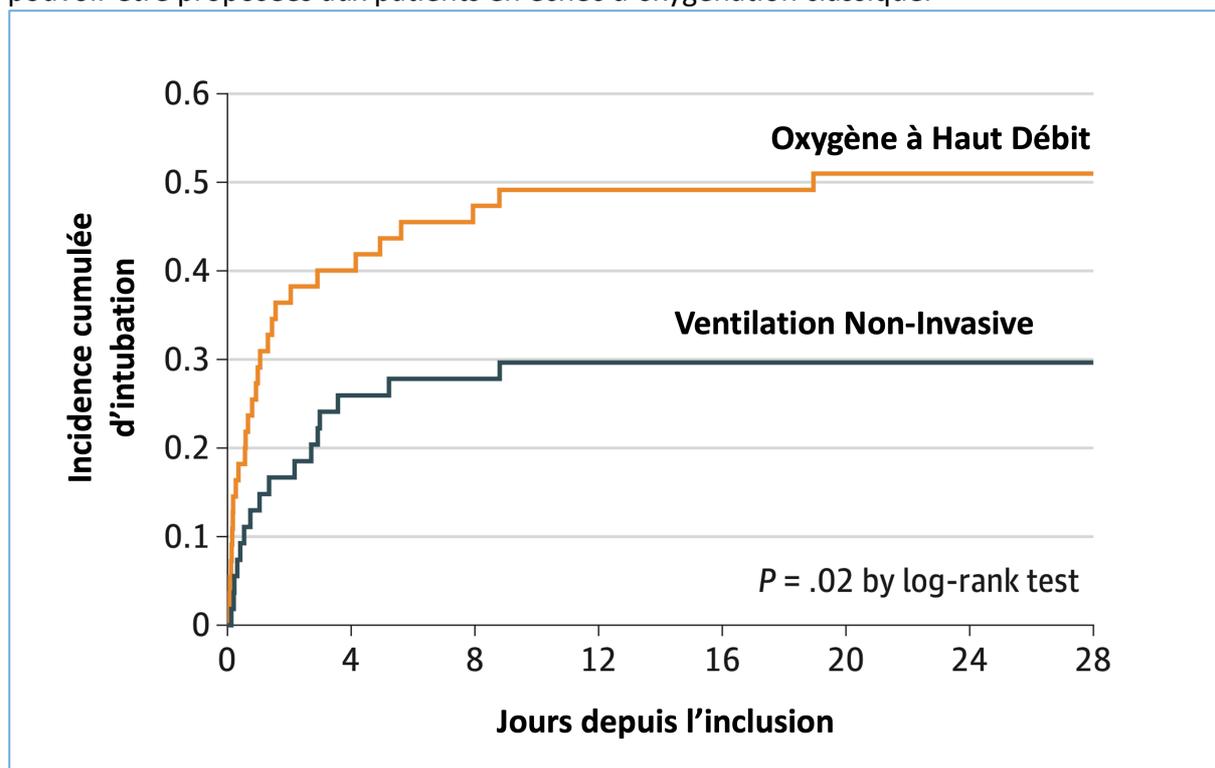
Le remdesivir est cette molécule antivirale ayant été développée contre la maladie à Ebola et ayant fait l'objet de multiples essais cliniques pour la COVID-19 avec des résultats plutôt contrastés (newsletters n°3, n°24 et n°32). Des auteurs ont fait la synthèse de ces travaux en publiant une méta-analyse regroupant 5 essais randomisés regroupant 13.544 patients COVID-19+ hospitalisés (*J Antimicrob Chemother* ; 8 Mars 2021). Pas de changement avec l'impression que l'on avait, c'est à dire qu'un traitement de 5 jours semble être bénéfique en terme de délai pour une amélioration clinique (OR=1,68 ; IC<sub>95%</sub>[1,18-2,40]) mais sans effet significatif sur la mortalité (Schéma). Il n'y avait pas d'effets indésirables plus importants dans le groupe remdesivir par rapport au groupe contrôle. Bon, des résultats absolument pas convaincants pour recommander cette molécule de façon large...



**Schéma :** (A) : le remdesivir est associé à une amélioration clinique plus rapide avec un traitement de 5 jours. (B) il n'y a pas de différence significative pour la mortalité avec ou sans remdesivir.

### **Ventilation-oxygénation : ventilation non invasive ou oxygène haut débit ?**

La COVID-19 sévère se caractérise par une atteinte pulmonaire avec une hypoxémie importante. Lorsque les moyens d'oxygénation classique (lunettes, masques) deviennent insuffisants et afin d'espérer de ne pas recourir à l'intubation et à la ventilation mécanique invasive, l'étape intermédiaire consiste à proposer une oxygénation à haut débit (OHD) ou, pour certains médecins, à la ventilation non invasive (VNI). Dans une étude originale, randomisée, des chercheurs ont comparé les deux méthodes chez des patients COVID-19+ sévères (N=109) : VNI-helmet caractérisée par l'utilisation d'un masque scaphandre (N=54) vs. OHD (N=55) (*JAMA* ; 25 Mars 2021). Les patients étaient hypoxémiques caractérisés par un rapport  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ . Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours sans support ventilatoire (OHD ou VNI) évalué au 28ème jour après inclusion. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes : 20 jours dans le groupe VNI et 18 dans le groupe OHD (différence moyenne 2 jours ( $IC_{95\%}[-2-6]$ )). Cependant, parmi les critères secondaires, on remarque qu'il y a eu moins d'intubation dans le groupe VNI : 30% vs. 51% (Schéma). La mortalité hospitalière dans les deux groupes ne différait pas significativement (24% dans le groupe VNI vs. 25%). Bon, les deux approches semblent pouvoir être proposées aux patients en échec d'oxygénation classique.

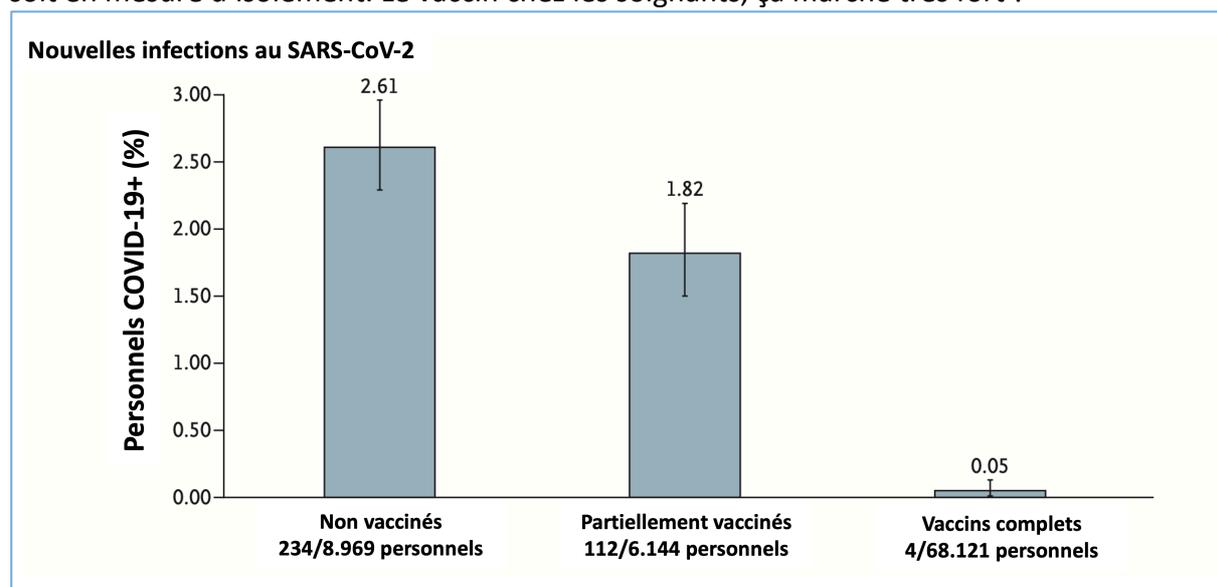


**Schéma** : comparaison du nombre d'intubations (critère secondaire) entre les patients oxygénés à l'aide d'une VNI-helmet (**trait bleu**, voir texte) vs. OHD (**trait orange**). Il y avait significativement moins d'intubation dans le groupe VNI-helmet.

## VACCIN

### ***Vaccins chez les soignants : ça marche !***

On a vu que le vaccin marchait bien dans des pays où la vaccination a été massive (voir newsletter n°44). Il existe aussi une population particulière qui a pu bénéficier de cette vaccination massive : ce sont les soignants. Quels sont les résultats ? Deux articles publiés dans le *New England Journal of Medicine* montrent des résultats encourageants (*NEJM* ; 23 Mars 2021). Le premier a étudié les résultats de 36.659 soignants en Californie vaccinés avec au moins une dose (vaccin à ARNm). Une détection systématique par PCR a été effectuée chez 14.604 soignants, les résultats ont montré 379 PCR positives (1% des détectés) et 71% (N =270) de ces PCR positives étaient obtenues dans les 15 jours après la première dose. Huit ont été positives entre J8 et J14 après la deuxième dose et 7 après 15 jours. Ces constatations soulignent la baisse importante des contaminations après la seconde dose... Dans un autre travail, les auteurs ont étudié 23.234 employés de centres médicaux au Texas qui ont reçu au moins une dose de vaccin à ARNm entre décembre et janvier 2021. Fin janvier 2021, 1,8% des personnels partiellement vaccinés (une dose) et 0,05% des personnels complètement vaccinés (deux doses) avaient une PCR positive, comparé à 2,6% des personnels non vaccinés. De plus, les auteurs ont observé une diminution très importante (de plus de 90%) des personnels qui ont été soit en quarantaine, soit en mesure d'isolement. Le vaccin chez les soignants, ça marche très fort !



**Schéma :** pourcentage de nouvelles contaminations chez des personnels de centres médicaux non vaccinés (à gauche), partiellement vaccinés (1 dose) (au milieu) et complétement vaccinés (2 doses) (à droite).

### ***Astra-Zeneca® et thrombose : un début d'explication ?***

Le vaccin Astra-Zeneca (vaccin adénovirus, voir newsletter n°32) a été associé à l'apparition de quelques cas de thromboses inexpliquées et inhabituelles, en particulier des cas de thrombophlébites cérébrales. Des auteurs ont étudié plus particulièrement 9 patients ayant été victimes d'une thrombose associée à une thrombocytopenie dans les jours (4-16 jours) suivant la vaccination dont sept présentaient une thrombophlébite cérébrale

(*Research Square, non encore reviewé ; 28 Mars 2021*). Quatre patients sont décédés. Le profil biologique ressemblait au tableau de thrombocytopénie induite par l'héparine associant thrombopénie, dimères élevés et thrombose. On sait aussi que cette maladie peut être causée dans de rares cas par d'autres facteurs que l'héparine comme certains médicaments, des infections, une chirurgie orthopédique. Ce syndrome est provoqué par l'apparition d'anticorps anti-plaquettes (anti-FP4 Facteur plaquettaire 4). Un test pour détecter cet anticorps a été réalisé chez quatre patients vaccinés parmi les 9 étudiés, tous se sont révélés fortement positifs. Deux hypothèses : la réaction inflammatoire provoquée par la vaccination induit la formation d'autoanticorps anti-PF4 ou alors la vaccination serait un nouveau « déclencheur » d'un syndrome de thrombocytopénie induite par l'héparine. Les auteurs encouragent donc un traitement à base d'immunoglobuline à haute dose et d'anticoagulant non héparine (anticoagulants oraux) pour traiter ces patients. Phénomène rare mais un lien de cause à effet semble documenté... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Astra-Zeneca® : des résultats plus complets en avant-première !***

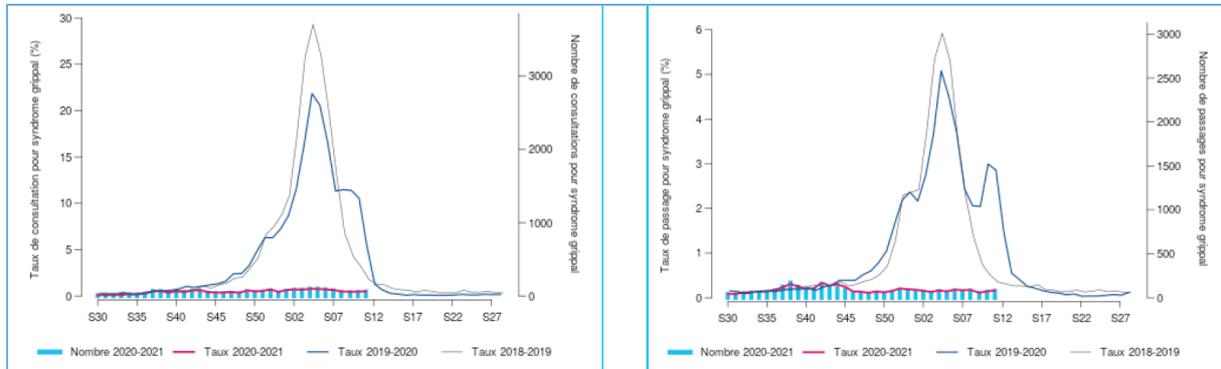
On a vu lors des résultats intermédiaires de l'essai de phase trois que ce vaccin vectorisé par un adénovirus (ChadOx1) avait une efficacité globale de 70,4% (voir newsletter n°32). Une analyse un peu plus complète vient d'être annoncée par un communiqué de presse (*Astra-Zeneca® communiqué de presse ; 25 Mars 2021*). Cette nouvelle analyse inclut 49 nouveaux cas de COVID-19 symptomatiques (total 190 cas) dans un échantillon de 32.449 volontaires. L'efficacité globale pour la COVID-19 symptomatique est recalculée à 76% (IC<sub>95%</sub>[68-82]) à partir de 15 jours après la deuxième injection et de 85% pour les patients âgés de plus de 65 ans. Elle était de 100% pour l'hospitalisation ou les formes graves de COVID-19 (8 nouveaux cas, tous dans le groupe placebo).

### ***Bamlanivimab arrêté aux USA !!***

Le bamlanivimab est un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine S du virus SARS-CoV-2 et proposé en monothérapie dans le traitement de la COVID-19. Il avait reçu une autorisation en France sous forme d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) malgré les résultats d'essais cliniques plutôt faibles (voir newsletter n°41). Patatras ! Les autorités américaines viennent d'interrompre la distribution de cette molécule en monothérapie devant la constatation de son inefficacité contre les variants du SARS-CoV-2 (*US Department of Health & Human Services ; 25 Mars 2021*). Ce retrait ne concerne pas l'association bamlanivimab et etesevimab (voir newsletter n°43). Encore une autorisation française qui fait pschitt !

## Grâce à nos mesures barrières, on a réussi à vaincre le virus ! ... de la grippe !

On sait les mesures barrières sont efficaces pour le SARS-CoV-2. On est maintenant sûr en tout cas qu'il marche pour le virus de la grippe ! Le bulletin de surveillance épidémiologique de l'Île de France vient de rendre son verdict : pas de grippe en 2021 (*Santé Publique France ; 21 Mars 2021*) ! La comparaison avec les courbes des années précédentes est éloquent (Schéma). On note aussi une plus faible incidence des épidémies à gastro-entérite. Si cela pouvait marcher aussi bien avec la COVID-19 !



**Schéma :** (à gauche) évolution du nombre d'actes (**bâtons bleu**) de SOS Médecin® et proportion d'activité (**trait rouge**) pour grippe et syndrome grippal, (à droite) évolution du nombre de passages aux urgences (**bâtons bleu**) et proportion d'activité (**trait rouge**) pour grippe ou syndrome grippal. Ces différents taux sont incroyablement faibles comparés aux années 2018-2019 (**trait gris**) et 2019-2020 (**trait bleu**). S30 = semaine 30

# Newsletter COVID-19

## Numéro 44

Le lundi 22 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que l'Astra-Zeneca® se prend encore une baffe et qu'Israël peut progressivement retourner à la vie normale... Nous connaissons le risque de réinfections 4 mois après avoir été contaminé. L'amplitude du POST-COVID (ou COVID longue) semble vraiment significative en terme d'impact sur notre système de santé. Le sarilumab a du mal à se faire un nom dans l'arsenal thérapeutique ! Les variants attaquent nos souris ! Enseignement à distance : bof... Et enfin vous saurez tout sur le variant breton...

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

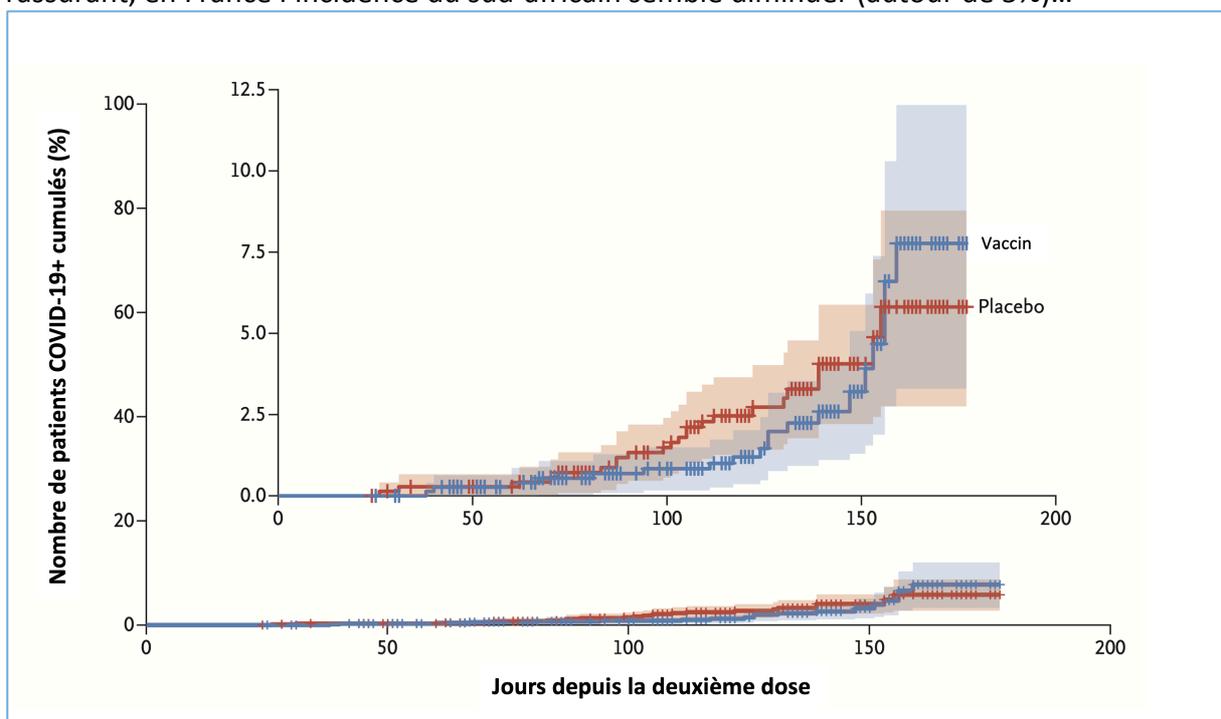
COVID-19, variant sud-africain, vaccin, Israël, post-covid, sarilumab, Breton, écoles, souris, réinfections

### VACCIN

#### ***Le vaccin Astra-Zeneca® efficace contre le variant sud-africain ?***

On a vu que les nouvelles *in vitro* n'étaient pas très rassurantes en ce qui concerne les vaccins à ARNm et le pouvoir neutralisant des anticorps contre les variants sud-africain (B.1.351 ou 20H/501Y.V2) ou brésilien (P.1 ou 20J/501Y.V3) (voir newsletter n°38). Qu'en est-il pour le vaccin Astra-Zeneca® ? C'est ce que révèle une étude qui vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 16 Mars 2021)*. Un essai randomisé, en double aveugle, a comparé 750 patients vaccinés avec le vaccin Astra-Zeneca® (au moins une dose) vs. 717 patients placebo en Afrique du Sud. Le critère d'évaluation principal était

l'apparition d'un patient COVID-19+ symptomatique plus de 14 jours après l'injection de la deuxième dose. Les résultats sont décevants : il y eut 23 COVID-19 dans le groupe placebo (3,2%) et 19 dans le groupe vacciné (2,5%), l'efficacité globale calculée était de 21,9% ; IC<sub>95%</sub>[-49,9-59,8]. Le variant sud-africain représentait 92,9% des 43 patients COVID-19+, ainsi l'efficacité spécifique contre ce variant était seulement de 10,4% (Schéma). Une analyse du pouvoir neutralisant des sérums issus de patients vaccinés a été comparée aux sérums de patients ayant reçu le placebo. Tous les patients avaient des anticorps dirigés contre la souche « historique » (D614G). Le pouvoir neutralisant était significativement abaissé contre le variant sud-africain chez les patients vaccinés. Les auteurs concluaient en l'absence d'efficacité de ce vaccin contre le variant sud-africain. D'ailleurs l'Afrique du Sud a interrompu la vaccination avec Astra-Zeneca®. Ces résultats vont encourager la recherche de nouveaux vaccins dirigés contre des nouveaux mutants qui deviendraient de plus en plus résistants à cause de la pression vaccinale. On n'est pas sorti de l'auberge ! Élément rassurant, en France l'incidence du sud-africain semble diminuer (autour de 5%)...

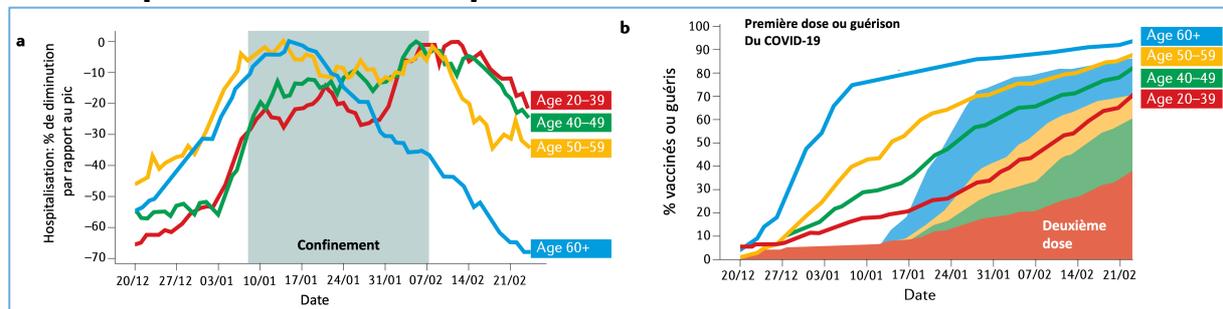


**Schéma** : évolution du nombre de patients développant une COVID-19 symptomatique en fonction des jours après l'injection de la deuxième dose du vaccin Astra-Zeneca® (bleu = patients vaccinés) et (orange = placebo). Il n'y pas de différence significative entre ces deux évolutions.

### ***Israël : la lumière au bout du tunnel ?***

La campagne massive de vaccination en Israël qui a débuté le 20 Décembre 2020 a abouti à plus de 50% de la population vaccinée (59,5% de la population a reçu au moins une dose au 17 Mars 2021) et à environ 80% des personnes à risque. Nous avons vu (voir newsletter n°39) que la courbe des hospitalisations des patients âgés commençait à diminuer. Le vaccin très majoritairement utilisé était le vaccin ARNm Pfizer-BioNTech®. Fait intéressant, le variant anglais B.1.1.7 est largement présent dans ce pays. L'efficacité dans la « vie réelle » a donc été évaluée et était calculée à près de 46% après la première dose et de

92%, sept jours après la deuxième dose (*Nature Review Immunology* ; 12 Mars 2021). Les courbes des hospitalisations commencent à décroître de manière significative 3-4 semaines après le début de la campagne de vaccinations (Schéma). Conséquences : les restaurants, bars, théâtres et cinémas réouvrent en masse moyennant un passeport vaccinal... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** (a) pourcentage d'hospitalisations pour COVID-19 en fonction du temps. On remarque une décroissance importante pour toutes les classes d'âge. Les personnes âgées, vaccinées en premier, ont bénéficié en premier d'une décroissance importante. (b) pourcentage de vaccination ou de personnes immunisées après avoir contracté la COVID-19 en fonction du temps et des classes d'âge.

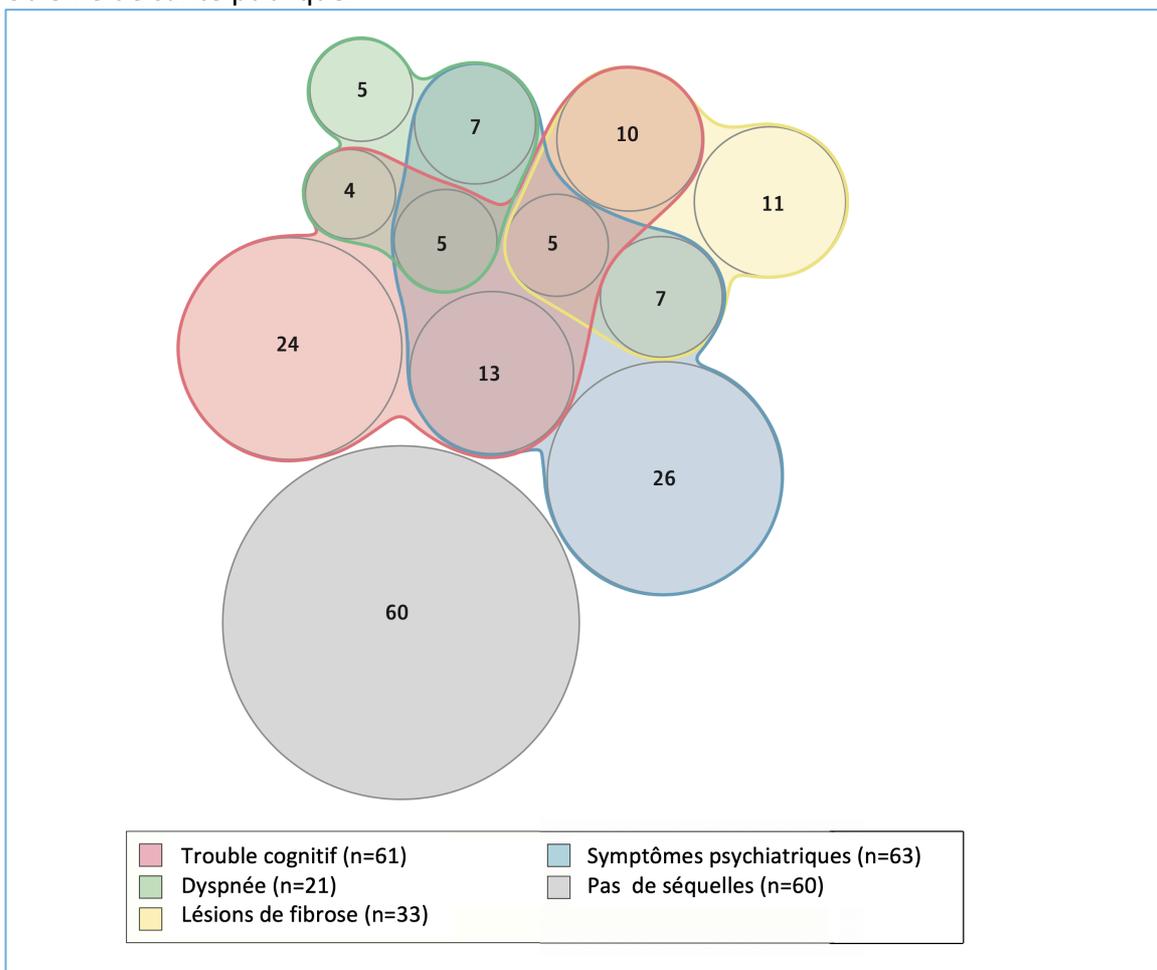
## IMMUNITÉ

### Réinfections : où en est-on ?

On sait qu'une infection par le SARS-CoV-2 confère une immunité plus ou moins efficace selon la gravité des signes cliniques (les formes les plus graves sont associées à une forte immunité) et que cette immunité protégerait le patient au moins 6-8 mois. Ce sont essentiellement des données de laboratoire provenant de l'étude de sérums issus de patients contaminés (voir newsletters n°34 et n°39). Il manquait une grande enquête « dans la vraie vie » pour se faire une idée de cette immunité « naturelle » acquise par les patients séropositifs au COVID-19. C'est ce qu'ont réalisé des chercheurs danois en suivant une cohorte de 525.339 patients testés pendant la première vague (Mars-Mai 2020) parmi lesquels 11.068 (2,11%) étaient PCR-positifs (*Lancet* ; 17 Mars 2021). Ces patients infectés à la première vague ont été de nouveau testés lors de la deuxième vague (Septembre-Décembre 2020) et 72 (0,65%) étaient de nouveau positifs (incidence 5,35/100.000). Parmi les patients séronégatifs de la première vague, 16.819 (3,27%) étaient testés positifs lors de la deuxième vague (incidence 26,06/100.000). La protection d'une primo-infection contre le risque de réinfections a donc été estimée à 80,5% (IC<sub>95%</sub>[75,4-84,5]) pour les plus de 6 mois de suivi. Au cours de l'étude d'une autre cohorte de patients testés tous les 3 mois, les auteurs remarquèrent que cette protection était plus faible pour les patients âgés de plus de 65 ans : 47,1% (IC<sub>95%</sub>[24,7-62,8]). Par contre, la protection contre la réinfection n'était pas affectée par le sexe ou la durée du suivi. Les résultats de cette étude ne comportent pas l'influence de l'apparition de variants (anglais, sud-africain ou brésilien) qui pourrait rendre l'immunité naturelle moins efficace. Néanmoins, ces résultats sont en faveur de la vaccination de patients séropositifs, et surtout les patients âgés !

### COVID une maladie chronique ?

Plusieurs études démontrent que les séquelles du COVID-19 sont loin d'être négligeables et pourraient impacter durablement notre système de santé par une nouvelle cohorte de patients post-COVID qui nécessiterait une prise en charge au long cours (voir newsletters n°11, n° 32 et n°35). Cette nouvelle étude va dans le même sens en analysant le devenir à 4 mois de patients COVID-19+ hospitalisés (*JAMA* ; 17 Mars 2021). Les auteurs français ont interrogé après 4 mois 478 patients survivants d'une COVID-19 qui avaient été hospitalisés. Les résultats sont spectaculaires : 51% avaient au moins un symptôme : asthénie (31%), trouble cognitif (21%) et dyspnée (16%). Il y avait un impact majeur concernant les troubles psychiques (baisse de motivation, fatigue chronique, limitation des activités physiques). Des images séquellaires étaient retrouvées au scanner thoracique chez 63% de patients plus particulièrement analysés (n=177) dont des images de fibroses (19%) (Schéma). Les symptômes psychiques étaient plus fréquents chez les patients ayant séjourné en réanimation. (anxiété, dépression, stress post-traumatique). Enfin 97,2% des 177 patients avaient une sérologie positive. Il va falloir vraiment considérer ces COVID longues comme un problème de santé publique.

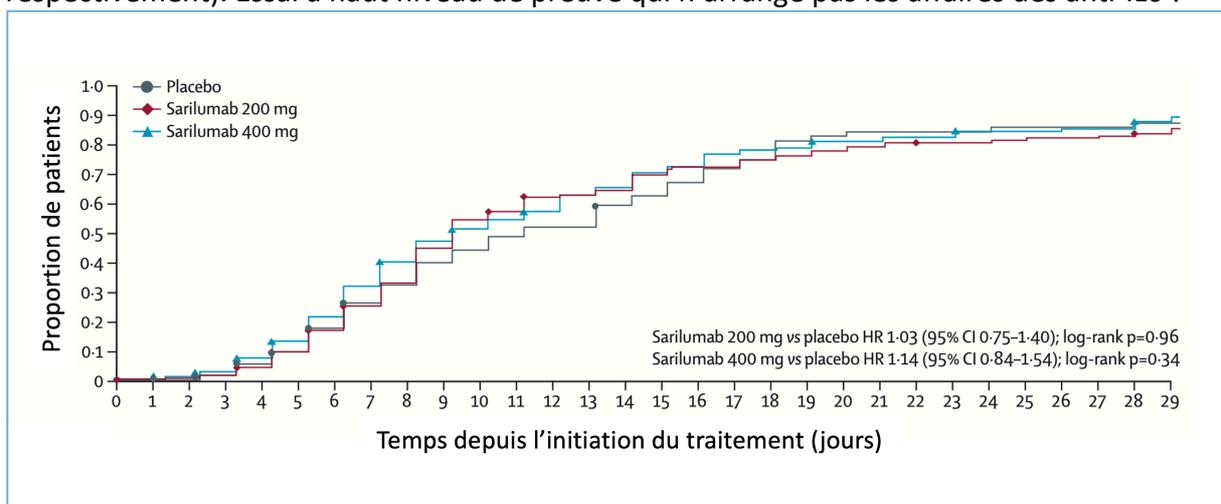


**Schéma :** nombre de patients présentant des symptômes post-COVID chez 177 patients quatre mois après avoir été hospitalisés pour une COVID-19.

## TRAITEMENT

### ***Le sarilumab : encore un résultat décevant...***

Les anticorps monoclonaux anti-Interleukine6 (IL6) sont censés s'opposer à l'orage cytokinique associé aux formes graves de la COVID-19. Les essais cliniques des anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab) ont des résultats contrastés, certaines études montrant un effet clinique et même sur la mortalité (voir newsletter n°41). Un nouvel essai clinique publié dans le *Lancet Respiratory Medicine* va plutôt dans le sens d'une inefficacité (*Lancet Respir Med ; 4 mars 2021*). Dans cet essai randomisé, en double aveugle et international, les chercheurs ont comparé trois groupes de patients hospitalisés pour COVID-19 sévère nécessitant de l'oxygène : (1) un groupe avec du sarilumab 200 mg/j (N=159); (2) un groupe avec du sarilumab 400 mg/j (N=173) et (3) un groupe recevant le placebo (N=84). Le critère d'évaluation principal était le délai d'amélioration clinique évalué à J29 et quantifié par une augmentation de deux points d'un score clinique variant de 1 point (décès) à 7 points (sorti guéri de l'hôpital). Résultats : il n'y avait aucune différence dans les délais médians d'amélioration clinique entre les trois groupes de patients : 12 jours pour le placebo, 10 jours pour la dose de 200 mg de sarilumab et 10 jours pour la dose de 400 mg (Schéma). La mortalité ne différait pas significativement entre les trois groupes (8%, 10% et 8% respectivement). Essai à haut niveau de preuve qui n'arrange pas les affaires des anti-IL6 !



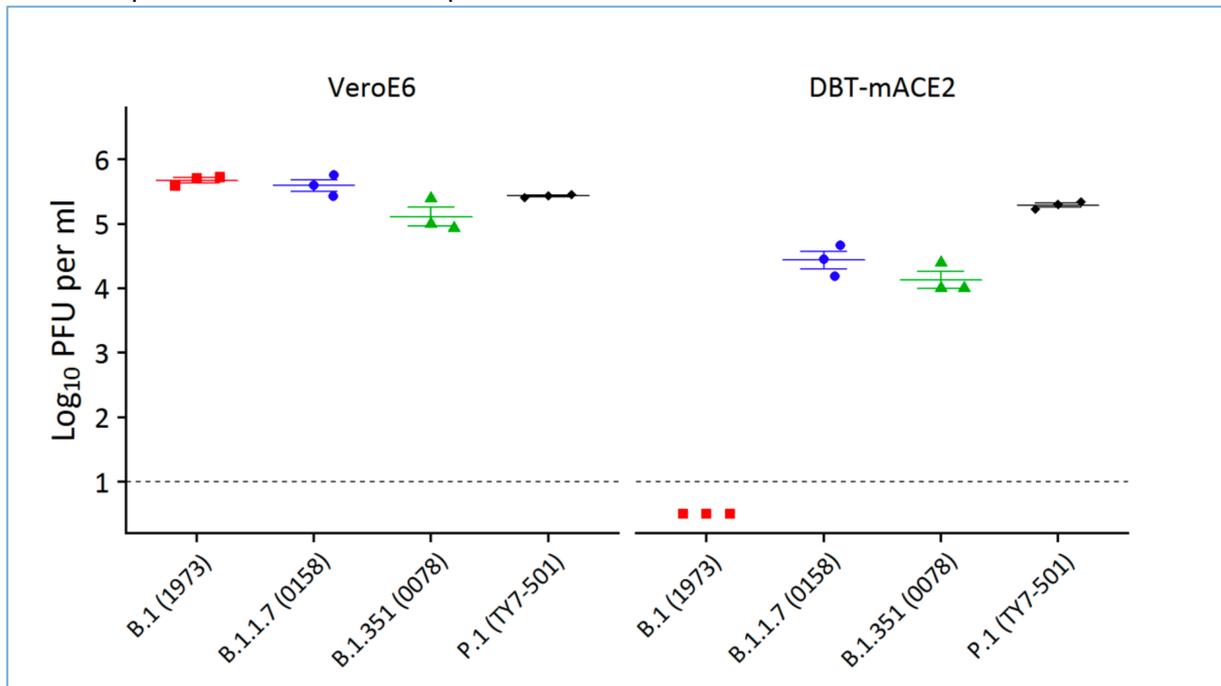
**Schéma** : évolution de la proportion cumulée de patients ayant une amélioration clinique de plus de deux points du score clinique en fonction du temps. Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes.

## TRANSMISSION

### ***Les souris infectées par les variants !***

On sait que le SARS-CoV-2 « historique » peut infecter le monde animal et en particulier les animaux de compagnie avec une prédiction pour les rongeurs et les félins (voir newsletters n°1, n°2, n°14 et n°31). Eh bien on vient de mettre en évidence que les variants anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1), sud-africain (B.1.351 ou 20H/501Y.V2) ou brésilien (P.1 ou 20J/501Y.V3) se plaisent très bien dans les poumons de nos souris (*bioRxiv non encore*

reviewé ; 18 Mars 2021). Après avoir inoculé dans les narines de ces animaux les différents variants, les chercheurs ont constaté une prolifération de ces variants dans le parenchyme pulmonaire trois jours après l'introduction de ces virus (Schéma). Cette constatation est inquiétante, car les souris peuvent constituer un réservoir animal difficilement maîtrisable mais il y a une autre conséquence plus prometteuse qui est la constitution d'un modèle animal expérimental facile à manipuler...



**Schéma** : cultures virales des variants ayant colonisé les poumons de souris infectées développées sur deux modèles cellulaires : VeroE6 et DBT-mACE2. Le virus **B.1** représente le virus « historique » du SARS-CoV-2, **B.1.1.7** ; le variant anglais, **B.1.351** ; le variant sud-africain et **P.1** ; le variant brésilien. Tous les variants ayant infecté les souris sont bien vivants puisqu'ils se cultivent sans difficultés dans les cellules (sauf le B.1 qui ne s'exprime pas dans les cellules DBT-mACE2). Le **trait pointillé horizontal** représente la limite de détection.

## BREVES DE COMPTOIR

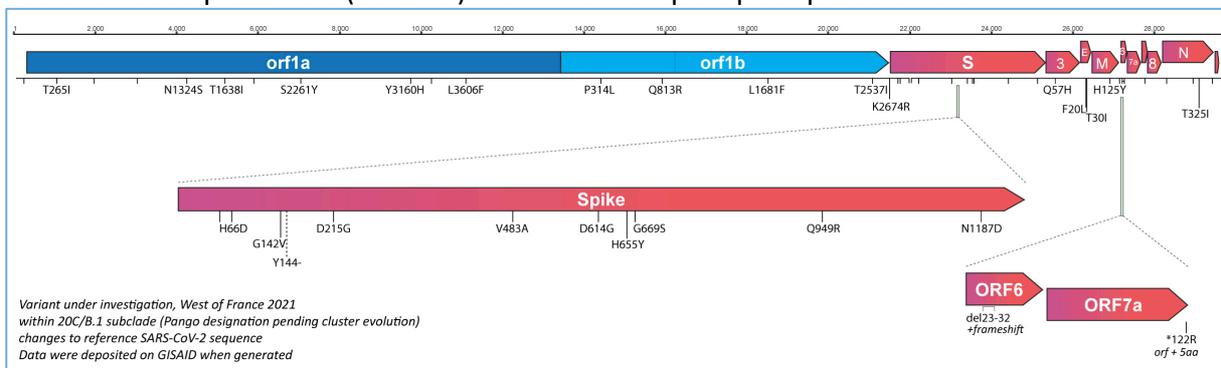
### **Enseignement à distance : quelles conséquences ?**

Parmi les mesures barrières, la réduction des activités scolaires voire la fermeture des écoles fait toujours l'objet de débats passionnés. Une étude observationnelle a comparé les répercussions sur des enfants de 5-12 ans de trois modes d'enseignement au cours de cette épidémie (*Morbidity and Mortality Weekly Report* ; 19 Mars 2021). Dans une enquête concernant 1.290 parents, les auteurs ont pu dégager trois groupes d'enseignement : (1) enseignement à distance à temps complet (N=530 ; 46%), (2) enseignement en présentiel (N=434, 31%) et (3) enseignement mixte : présentiel et à distance (N=326, 23%). Comparé au groupe de « enseignement présentiel », les parents d'enfants avec un enseignement virtuel rapportaient que leurs enfants avaient moins d'activités physiques (63% vs. 30%), moins d'activités en dehors du domicile (58% vs. 27%), moins d'activités avec des camarades (86% vs. 69%) et avaient un impact négatif sur leur santé mentale (25% vs. 16%). Les parents avec un enseignement mixte avaient des pourcentages intermédiaires sur ces différents items. Le

pourcentage de décrochage scolaire était aussi plus important dans le groupe d'enseignement à distance. Conclusion : l'enseignement à distance apparaît comme une solution dégradée avec des conséquences majeures sur la santé et l'épanouissement de nos enfants.

### Et voici le variant breton !

Un nouveau variant bien français puisque breton a été détecté au centre hospitalier de Lannion, dans les Côtes d'Armor (*Santé Publique France, 15 Mars 2021*). Il a été classé « à surveiller de près » (VUI) par l'OMS. Phénomène inquiétant : le test PCR classique ne le détecte pas. Huit patients porteurs de ce virus ont été identifiés. Le séquençage a été effectué, il dérive du clade 20C et comporte beaucoup de mutations (10 mutations) sur notre fameuse protéine S (Schéma). Bon il ne manquait plus que celui-là !



**Schéma** : séquençage du variant breton issu de la clade 20C/B.1. On remarque 9 mutations de substitution (un acide aminé est remplacé par un autre) sur la protéine S et une délétion à la position 144 (Y144-)

# Newsletter COVID-19

## Numéro 43

Le lundi 15 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que le variant anglais a de quoi nous inquiéter... Vous avez la COVID-19 et on doit vous opérer : quel est le bon moment ? Le vaccin Janssen ; nous verrons ce qu'il vaut... Anticoagulation prophylactique systématique lors de la COVID-19, nous verrons que c'est probablement le bon choix... La stratégie combinée des anticorps monoclonaux va peut-être tenir ses promesses...

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

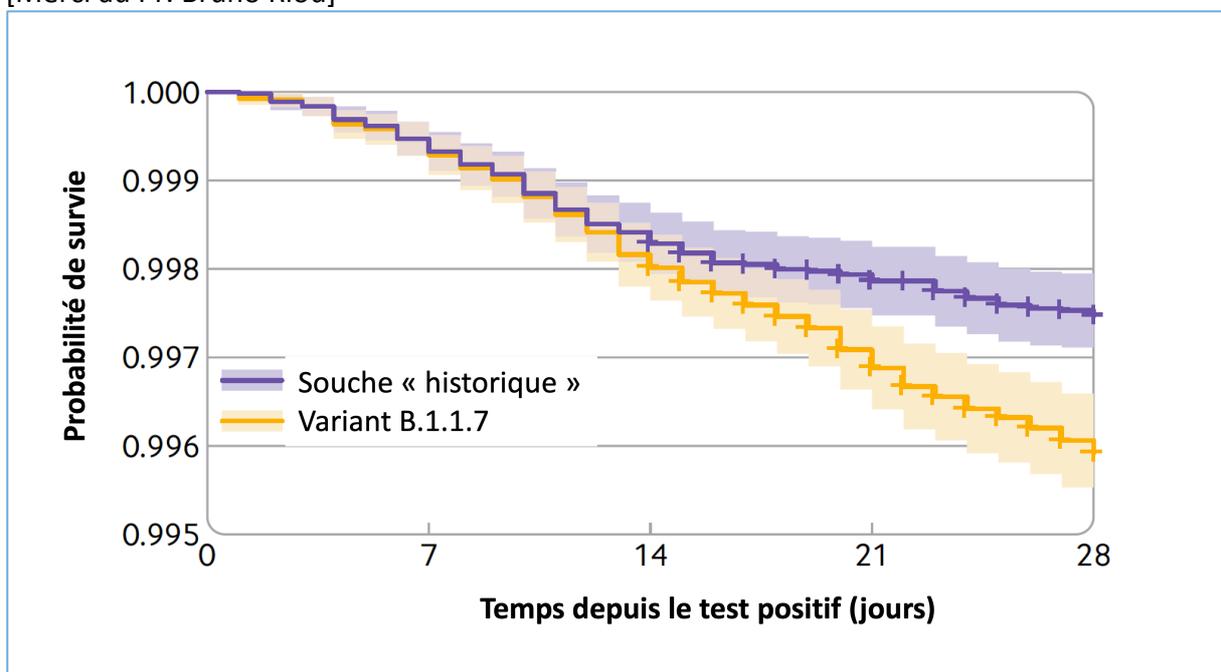
COVID-19, variant anglais, vaccin Janssen®, séropositif, chirurgie, anticoagulant, bamlanivimab, etesevimab, séropositif,

### VARIANTS

#### ***Le variant anglais ...plus mortel ?***

Le variant anglais nommé par le clade phylogénétique B.1.1.7 ou BI/501Y.V1 était connu comme potentiellement plus transmissible (voir les newsletters n°33 et n°34) et on savait déjà qu'il pourrait être plus mortel (voir newsletter n°37). Malheureusement, une étude qui vient d'être publiée dans le *British Medical Journal* confirme nos craintes quant à sa virulence (*BMJ*; 9 Mars 2021). Les auteurs ont apparié une cohorte prospective de 109.812 patients COVID-19+ qui a été différenciée par le résultat de la RT-PCR (Thermo TaqPath) permettant d'identifier les patients infectés par le variant (N=54.906) et ceux

infectés par le SARS-CoV-2 « historique » (N=54.906) grâce au réactif Spike (S) qui était négatif pour le variant anglais (et positif pour la souche d'origine). Les critères d'appariement entre les deux groupes étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, l'environnement géographique. Le critère d'évaluation était la mortalité dans un suivi de 28 jours. Les auteurs ont constaté une surmortalité dans le groupe des patients infectés par le variants B.1.1.7 : 227 décès (0,4%) vs. 141 (0,3%) ; HR=1,64 (IC<sub>95%</sub>[1,32-2,04]). Cette surmortalité représente 2,5 à 4,1 décès supplémentaires pour 1.000 nouveaux cas de COVID-19. L'excès de surmortalité survenait après 14 jours d'évolution de la maladie (Schéma). La charge virale était plus importante chez les patients infectés par le variant mais cette différence ne pouvait pas entièrement expliquer l'excès de mortalité. L'âge était le facteur de risque le plus important dans les deux groupes de patients. Cette constatation est peut-être un élément d'explication devant la constatation d'une progression moins rapide des hospitalisations classiques comparées aux hospitalisations en réanimation ? Pas rassurant ! [Merci au Pr. Bruno Riou]



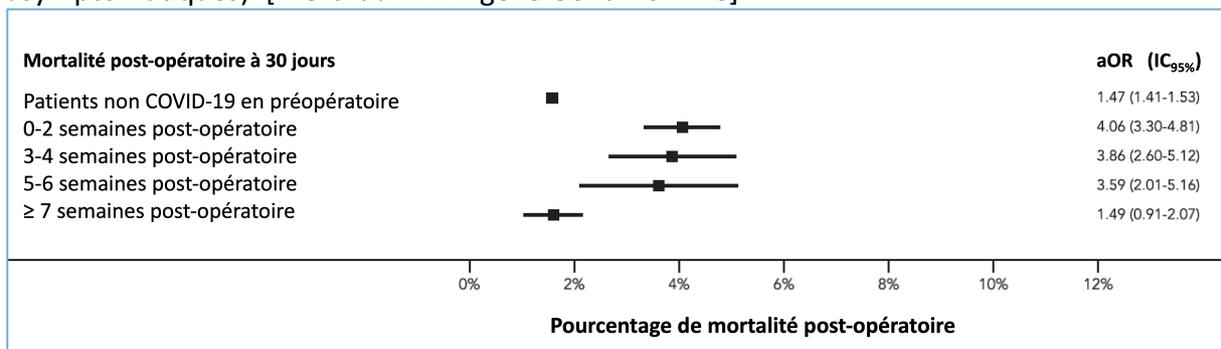
**Schéma** : courbes de survie de deux cohortes appariées de patients infectés par le variant anglais B.1.1.7 (orange) et l'ancienne souche (violet). On remarque une survie plus faible pour les patients infectés par le variant anglais.

## CHIRURGIE

### **Quand doit-on opérer des patients COVID-19+ ?**

On sait que le pronostic (complications post-opératoires, emballement du COVID-19, mortalité) des patients COVID-19+ opérés est beaucoup plus péjoratif comparé aux patients indemnes de cette maladie et subissant le même type de chirurgie (voir newsletter n°4 et la FAQ18). Le problème est de savoir quand on peut opérer sans risque un patient qui a

développé un COVID-19. C'est à cette question que s'est attelée une équipe de chercheurs en analysant une cohorte multicentrique, prospective, de patients nécessitant une chirurgie urgente ou programmée en fonction de leur statut COVID-19 avant l'intervention (*Anaesthesia* ; 9 mars 2021). Ce travail a inclus 140.231 patients de 116 pays dont 3.127 étaient COVID-19+ en préopératoire. Les auteurs ont comparé la mortalité à trente jours des deux groupes après ajustements multiples. La mortalité à trente jours des patients non infectés était de 1,5%. Les chercheurs ont constaté, après ajustement, une surmortalité des patients COVID-19+ opérés par rapport aux patients non infectés lorsque l'intervention était pratiquée moins de 2 semaines après le diagnostic de COVID-19 (4,1% ; IC<sub>95%</sub>[3,3-4,8]), pour un délais compris entre 3 et 4 semaines (3,9% ; IC<sub>95%</sub>[2,6-5,1]) et pour un délai entre 5 et 6 semaines (3,6% ; IC<sub>95%</sub>[2,0-5,2]). Les mortalités étaient identiques aux deux groupes si les patients étaient opérés à partir de la 7ème semaines après le diagnostic de COVID-19 (1,5% ; IC<sub>95%</sub>[0,9-2,1]) (Schéma). Les auteurs ont remarqué que les patients COVID-19+ toujours symptomatiques après 7 semaines avaient un excès de mortalité, d'où la recommandation des auteurs de ne programmer la chirurgie qu'au moins 7 semaines après le diagnostic de COVID-19 chez des patients redevenus asymptomatiques (ou alors ayant toujours été asymptomatiques). [Merci au Dr. Angélie Gentilhomme]



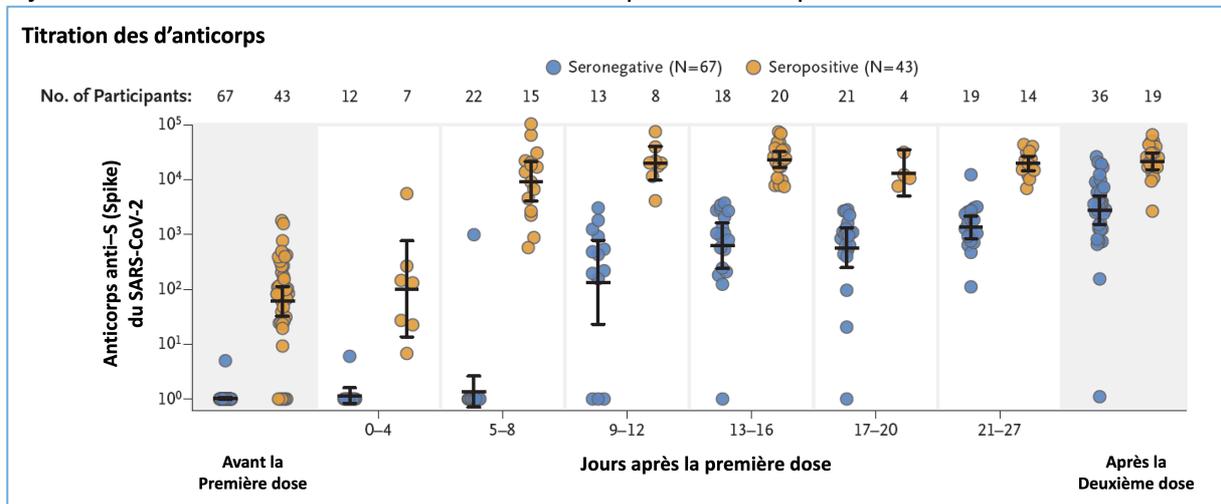
**Schéma** : mortalité ajustée post opératoire à 30 jours entre un groupe de patients non-COVID-19 et un groupe de patients COVID-19+ en fonction des délais de l'intervention par rapport au diagnostic de la maladie COVID-19. On remarque qu'il n'existe plus de différence à partir de la 7eme semaine.

## VACCIN

### ***Vaccin chez les séropositifs : une seule dose suffit (c'est pratiquement sûr) !***

On sait que la vaccination des patients convalescents du COVID-19 entraîne à la fois des réactions cliniques sévères (fièvre, myalgie, asthénie) mais aussi une hausse importante des anticorps (voir newsletter n°38 et n°42). Un article dans le *New England Journal of Medicine* confirme la réaction immunitaire explosive après administration du vaccin chez les patients convalescents du COVID-19 et donc séropositifs (*NEJM* ; 10 mars 2021). En documentant la réponse sérologique de 67 patients séronégatifs et de 43 patients séropositifs après vaccination avec le vaccin à ARNm (Pfizer-BioNTech® ou Moderna®), les auteurs ont pu mettre en évidence une différence importante après la première dose. Chez les patients séronégatifs, le taux d'anticorps après 9-12 jours était toujours modeste tandis que celui des patients séropositifs atteignaient des valeurs très élevées dans les jours (0-8

jours) après la première dose. Ces taux étaient de 10 à 45 fois plus importants que les valeurs obtenues chez les séronégatifs après la première dose. Ils atteignaient encore des valeurs supérieures (jusqu'à 6 fois) lorsqu'on les comparait aux anticorps des patients séronégatifs après la deuxième dose. La deuxième dose réalisée chez les séropositifs n'avait, par contre, aucun effet sur le titre des anticorps. Ces travaux vont dans le sens qu'une seule injection suffirait à immuniser durablement les patients séropositifs du COVID-19.

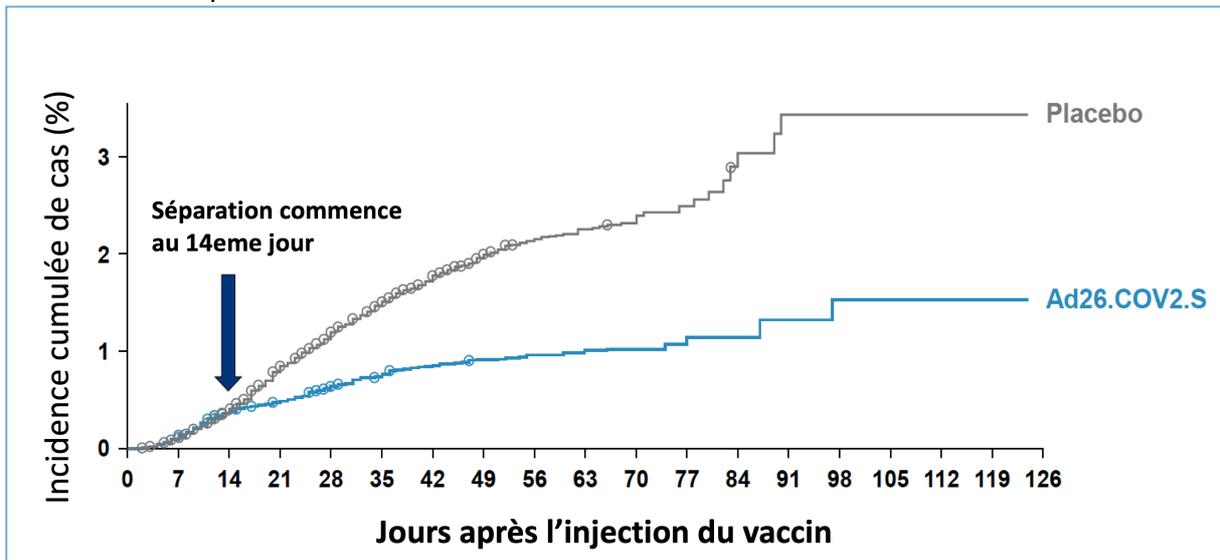


**Schéma** : titration des anticorps IgG anti-S après vaccination par un vaccin à ARNm chez des patients séronégatifs (bleu) et séropositifs (orange). Après une dose, les patients séropositifs atteignaient la concentration d'anticorps des patients séronégatifs vaccinés avec deux doses.

### **Vaccin Johnson & Johnson (Janssen®) : premiers résultats publics !**

Le quatrième vaccin (*Johnson & Johnson, Janssen®*) vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Nous avons vu ses résultats encourageants de la phase 1-2 (voir newsletter n°34). C'est un vaccin à adénovirus (Ad26), codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, efficace en une injection unique (0,1 mL) et stockable 3 mois à température du réfrigérateur (2-8°C). Le laboratoire vient de rendre public les résultats de phase 3 (ENSEMBLE) en attendant la publication dans un journal scientifique (*Overview of Janssen's Single-dose COVID-19 vaccine ; 28 février 2021*). Il y a eu 44.325 volontaires randomisés dans l'essai contre placebo (N=21.888) et, détail extrêmement intéressant, il y avait un nombre significatif de patients infectés par le variant sud-africain (B.1.351) et par le variant brésilien (P.2). L'efficacité était globalement de 85%, cette efficacité tombait à 66% pour les formes modérées à sévères (Schéma). Elle était au-dessus de 83% pour les formes de COVID-19 graves. L'efficacité pour les formes asymptomatiques était de 65,5%. Pour les variants forme grave, elle était de 64% pour le sud-africains et de 68% pour le brésilien. L'efficacité n'était pas affectée par l'âge, l'existence de comorbidités, le sexe ou l'ethnie. Il y eut 6 décès liés au COVID-19 dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vacciné. Le profil de sécurité était satisfaisant : douleur au point d'injection, érythème, oedème localisé étaient les réactions locales les plus décrites. Parmi les réactions générales, une asthénie, des myalgies,

des nausées et de la fièvre étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné. Pour les effets indésirables sérieux, il y avait 14 événements thromboemboliques dans le groupe vacciné et 10 dans le groupe placebo. Le profil de sécurité peut donc être considéré comme très bon. Il a vraiment l'air pas mal ce nouveau vaccin !



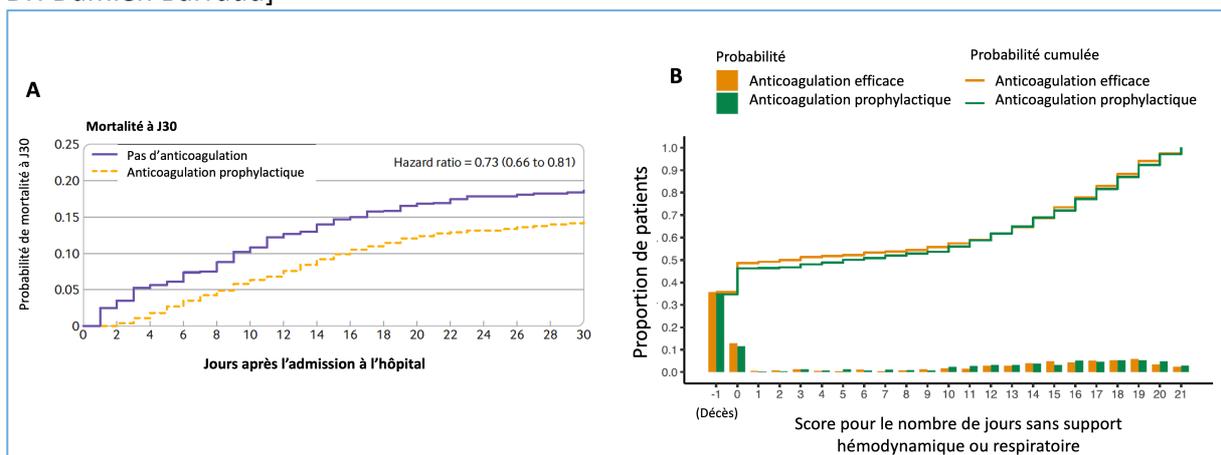
**Schéma** : efficacité du vaccin Janssen® pour les formes modérées à sévères de COVID-19. Les courbes représentent l'incidence des formes modérées et sévères (sévères = **cercles**) de la COVID-19 chez les patients ayant reçu une dose du vaccin (**trait bleu**) ou le placebo (**trait gris**). Les courbes se dissocient à partir du 14ème jour après l'administration la première dose.

## TRAITEMENT

### **Anticoagulation : prophylactique ou à dose efficace ?**

Deux études viennent renforcer le rôle de l'anticoagulation préventive dans la prise en charge de la COVID-19. En effet, l'inflammation générée par cette maladie et, probablement, un mécanisme propre du virus SARS-CoV-2, expliqueraient une forte association de la COVID-19 avec une activité thrombogène de la maladie. Ainsi, l'indication des anticoagulants ne se discute plus, mais c'est plutôt dans la stratégie de leur emploi (prophylactique vs. efficace) qu'il existe un débat. Un premier travail a suivi une cohorte de 4.297 patients hospitalisés pour COVID-19 dont 3.627 recevait une anticoagulation préventive à l'admission. Après ajustement par un score de propension, permettant de comparer le groupe de patients recevant l'anticoagulant par rapport à celui qui ne le recevait pas, les auteurs constatèrent une baisse de la mortalité à 30 jours dans le groupe des patients sous anticoagulation préventive : 14,3% vs. 18,7%, soit une baisse relative de 27% (HR=0,73 ; IC<sub>95%</sub>[0,66-0,81] (*BMJ* ; 11 février 2021) (Schéma). Il n'y avait pas de risque supplémentaire de saignement dans le groupe traité. Les auteurs, dans une analyse de sous-groupes, ont par ailleurs constaté une diminution de la mortalité hospitalière et de l'utilisation d'une anticoagulation efficace dans le groupe traité par une anticoagulation prophylactique. Dans un autre travail qui s'est intéressé aux patients COVID-19+ sévères admis en réanimation, les auteurs ont comparé dans un essai adaptatif, randomisé, avec une analyse bayésienne, un traitement par anticoagulant à dose préventive vs. à dose efficace.

Le critère d'évaluation principal combinait la survie (évaluée jusqu'à J90), et, chez les survivants, les jours sans support hémodynamique ou ventilatoire avant J21 (*medRxiv non encore reviewé ; 12 Mars 2021*). L'essai a été interrompu pour futilité après avoir inclus 1.205 patients (1.074 analysés dont 529 dans le groupe anticoagulation efficace). Il n'y avait pas de différence pour le nombre médian de jours sans support hémodynamique ou ventilatoire : 3 jours pour le groupe anticoagulation efficace vs. 5 jours (aOR=0,87 ; IC<sub>95%</sub>[0,70-1,08]) et pour la survie, il n'y avait pas de différence non plus : 64,3% vs. 65,3% (aOR=0,88 ; IC<sub>95%</sub>[0,67-1,16]) (Schéma). Il y avait plus de saignements significatifs dans le groupe anticoagulation efficace : 3,1% vs. 2,4%. Bon, l'anticoagulation préventive semble être la bonne stratégie pour les patients COVID-19+, même dans sa forme sévère. [Merci au Dr. Damien Barraud]



**Schéma :** (A) Évolution de la mortalité à J30 entre un groupe de patients hospitalisés COVID-19+ bénéficiant d'une anticoagulation prophylactique (**pointillé orange**) et des patients sans anticoagulant (**trait bleu**). On constate une diminution de la mortalité chez les patients sous anticoagulant. (B) Évolution de la proportion de patients survivants (les patients décédés ont un score « égal à -1 ») en fonction du nombre de jours sans support hémodynamique ou respiratoire. Par exemple, le nombre 10 en abscisse indique un nombre de jours sans support  $\leq 10$  jours. Il n'y avait pas de différence entre les patients sous anticoagulation préventive (**vert**) ou efficace (**orange**).

## BREVES DE COMPTOIR

### **Anticorps monoclonaux : stratégie combinée plus efficace ?**

On sait que l'association de plusieurs anticorps monoclonaux serait plus efficace en théorie et limiterait la probabilité de sélection d'un mutant au cours du traitement de la COVID-19. Un communiqué de presse un peu victorieux des laboratoires Lilly® dévoile de manière anticipé, les résultats de l'ESSAI BLAZE-1 qui compare, de manière randomisée, l'association de deux anticorps monoclonaux, le bamlanivimab et l'etesevimab. Dans cet essai qui a inclus 769 patients COVID-19+ « à haut risque », le groupe traité (N=511) recevait les deux anticorps et l'autre groupe (N=258), le placebo (*Lilly® ; communiqué de presse ; 10 Mars 2021*). Le communiqué révèle une diminution significative du critère hospitalisation et/ou décès (4 vs. 15, réduction relative de 87%). Il y eut 4 décès, tous dans le groupe placebo. Résultats non soumis à un filtre scientifique, de nature « marketing » et donc à prendre avec des pincettes en attendant la publication dans un journal sérieux.

# Newsletter COVID-19

## Numéro 42

**Le lundi 8 Mars 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que la sérothérapie n'a pas montré une preuve de son efficacité et que l'ivermectine suit malheureusement le triste chemin de l'hydroxychloroquine. Nous nous inquiéterons des données sur le variant brésilien qui paraît résister à l'immunité naturelle et vaccinale... Nous saurons pourquoi le groupe sanguin A est associé aux formes graves du COVID-19. Enfin, il est probable qu'une seule dose de vaccin pour les patients ayant déjà eu la COVID-19 soit suffisante. Nous découvrirons enfin les dernières recommandations internationales concernant l'hydroxychloroquine.

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**

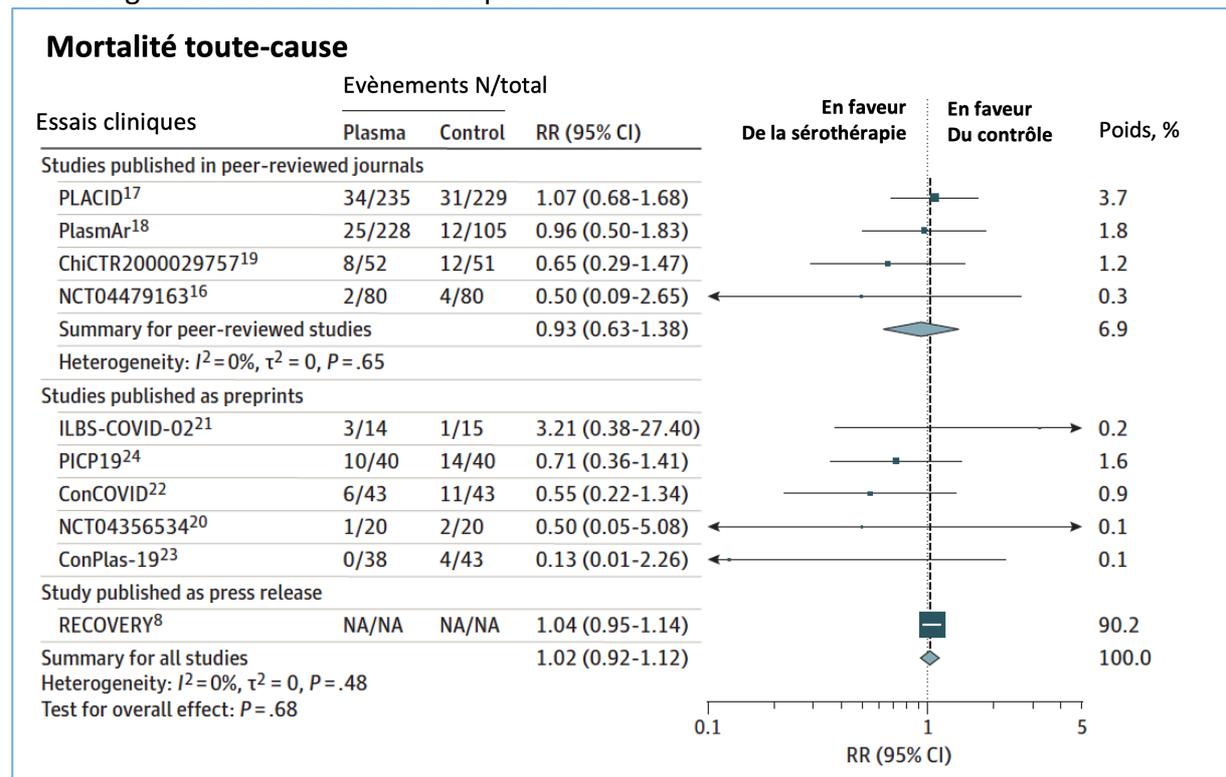
**COVID-19, ivermectine, variant brésilien, sérothérapie, groupe sanguin, vaccin, hydroxychloroquine**

### **TRAITEMENTS**

#### ***Sérothérapie, où en est-on ?...***

La sérothérapie est un traitement qui est toujours proposé et qui consiste en l'administration de sérum de patients convalescents contenant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Les résultats, nombreux, sont plutôt mitigés voire négatifs (newsletters n°16, n°30 et n°36). Las, une méta-analyse et revue systématique viennent d'être publiées et permet d'y voir plus clair (*JAMA ; 26 Février 2021*). Tous les essais comparatifs publiés ou en

preprint ont été rassemblés, et au total 1.060 patients (4 essais randomisés) ont été inclus dans la méta-analyse et 10.722 patients provenant de 6 essais ont permis de faire l'analyse systématique. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité entre les patients traités par rapport au placebo : -1,21% (RR=0,93 ; IC<sub>95%</sub>[0,63-1,38]). Cette absence de différence a été retrouvée pour tous les autres paramètres testés : durée d'hospitalisation (HR=1,17 ; IC<sub>95%</sub>[0,04-1,12]), nécessité de ventilation mécanique (-2,56%, RR=0,76 ; IC<sub>95%</sub>[0,20-2,87], amélioration clinique et pourcentage d'effets indésirables. Les auteurs insistaient sur la faible qualité des conclusions de leur analyse due à l'existence de biais potentiels. En conclusion, l'analyse de l'ensemble des essais cliniques sur la sérothérapie dans le traitement de la COVID-19 ne révèle pas d'effet significatif sur le devenir des patients.

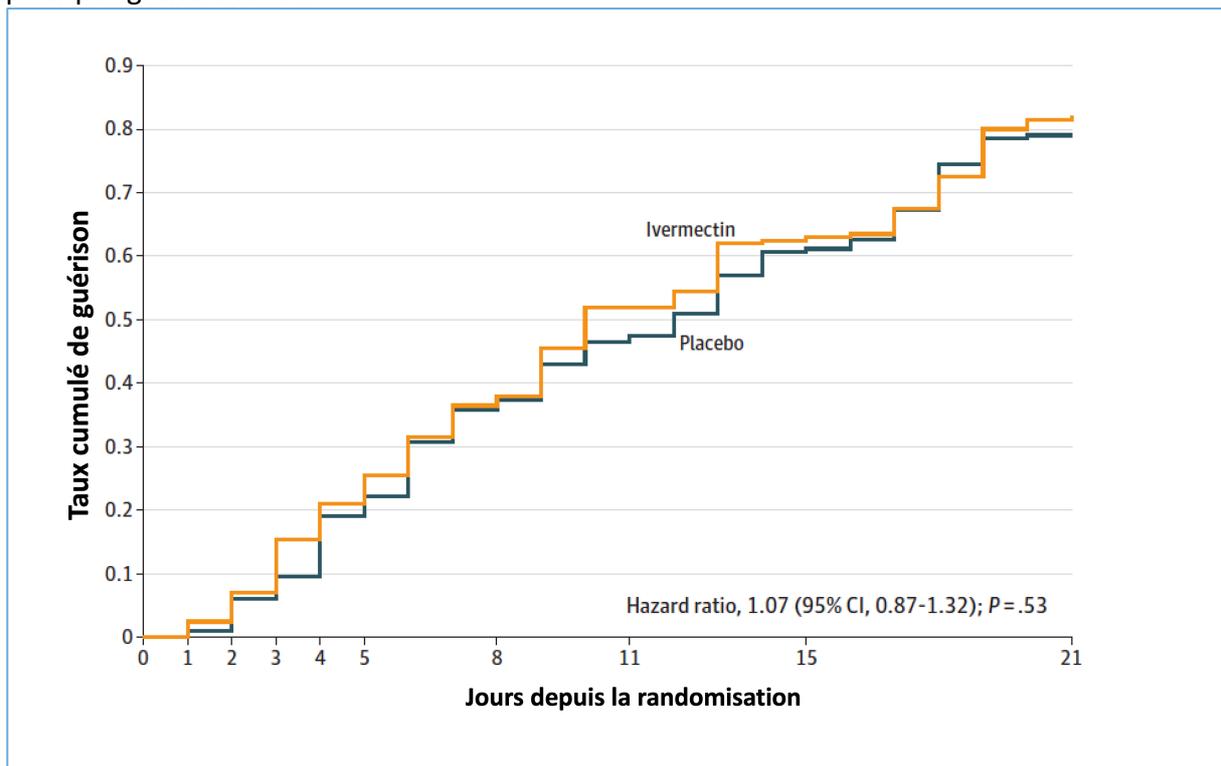


**Schéma :** résultat de la méta-analyse et de la revue systématique concernant les essais cliniques sur la sérothérapie dans le traitement de la COVID-19. Aucune différence significative concernant la mortalité n'a été observée par rapport au groupe placebo.

### **Ivermectine : premiers résultats d'un essai clinique randomisé**

L'ivermectine (Stromectol®) est un antiparasitaire qui fait beaucoup parler de lui dans le traitement de la COVID-19. Ce médicament a montré *in vitro* une activité antiviral SARS-CoV-2 dans des cellules de reins de singe. Des données observationnelles pouvaient suggérer un effet clinique chez l'être humain. Dans un essai comparatif, l'effet de ce médicament sur la charge virale a été décevant (voir newsletter n°37). Le premier essai clinique sérieux vient d'être publié et il est...négatif (*JAMA* ; 4 Mars 2021)! Cet essai randomisé, en double aveugle, monocentrique a inclus 200 patients COVID-19+ à un stade modéré dans le groupe

ivermectine (300 µg/kg/j pendant 5 jours) et 200 patients dans le groupe contrôle qui recevait le placebo. Le critère d'évaluation principal était le temps de guérison dans un suivi de 21 jours. Le résultat ne montrait aucune différence significative pour le délai médian de guérison entre le groupe avec ivermectine : 82% des patients guéris, délai=10 jours et le groupe placebo : 79% des patients guéris, délai=12 jours, (HR=1,07 ; IC<sub>95%</sub>[0,87-1,32]). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour tous les autres paramètres analysés : aggravation clinique, escalade thérapeutique, mortalité. De même, l'évolution du profil clinique des patients dans les deux groupes était similaire. Bon, encore beaucoup de bruit pour pas grand-chose ?



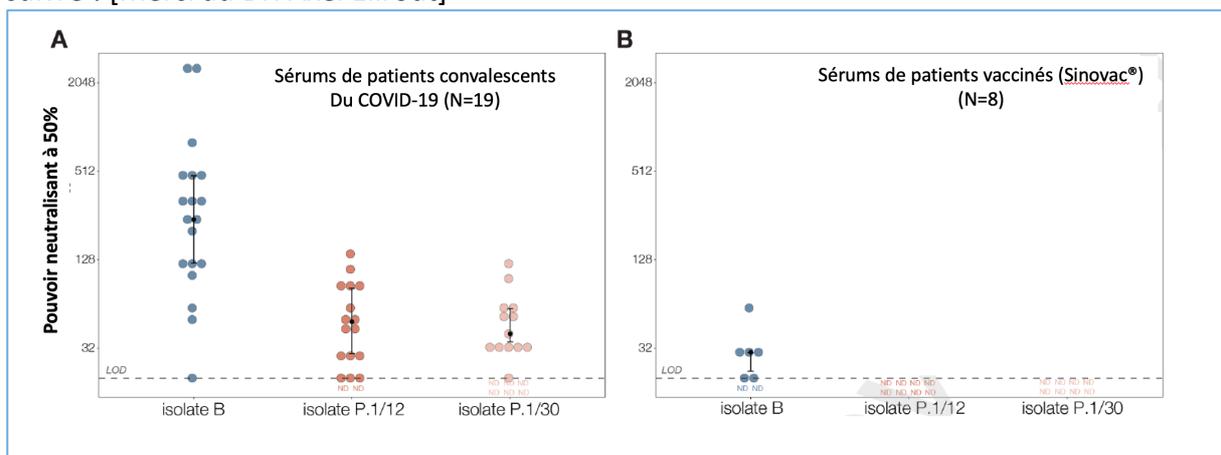
**Schéma** : taux de guérison de la COVID-19 forme modérée entre un groupe de patients traités par l'ivermectine (orange) et le placebo (bleu).

## IMMUNITÉ

### ***Le variant brésilien : il résiste !***

Notre angoisse réside dans l'apparition de nouveaux variants qui seraient résistants aux anticorps générés par une ancienne infection ou par le vaccin. Ces variants seraient synonyme de réinfections ou d'infections chez des patients vaccinés. On a été rassuré par le variant anglais B.1.1.7 qui semble bien sensible aux vaccins et aux anticorps de sujets convalescents (voir newsletters n°33 et n°38). Nous sommes beaucoup plus inquiets pour le variant brésilien appelé P.1 ou 20J/501Y.V3 (slide phylogénétique B.1.1.28.1) qui serait

beaucoup plus résistant aux anticorps de l'immunité naturelle à cause de mutations insérées dans la région « d'accroche » des anticorps sur la protéine (mutations E484K et K417T, voir newsletter n°37). Ce n'est pas ces nouveaux résultats qui vont nous rassurer (*Lancet preprint non encore reviewé ; 1<sup>er</sup> Mars 2021*)! Des chercheurs ont comparé le pouvoir neutralisant des anticorps de patients convalescents d'une infection COVID-19 par l'ancienne souche et de patients vaccinés par le vaccin Chinois Sinovac® (vaccin à virus inactivé). Ils ont testé ces deux sérums sur deux cultures de virus P.1 (P.1/12 et P.1/30). Les résultats sont clairs, le sérum de patients immunisés par l'ancienne souche a un pouvoir neutralisant six fois plus faible sur la souche brésilienne et les anticorps développés par la vaccination n'ont pas montré de pouvoir neutralisant contre la souche brésilienne (Schéma). Pas rassurant ! [Merci au Dr Axel Ellrodt] Toute dernière nouvelle, Astra-Zeneca® annonce *via* l'agence Reuters® que son vaccin serait efficace contre ce variant brésilien (*Reuters ; 5 Mars 2021*) ! A suivre ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

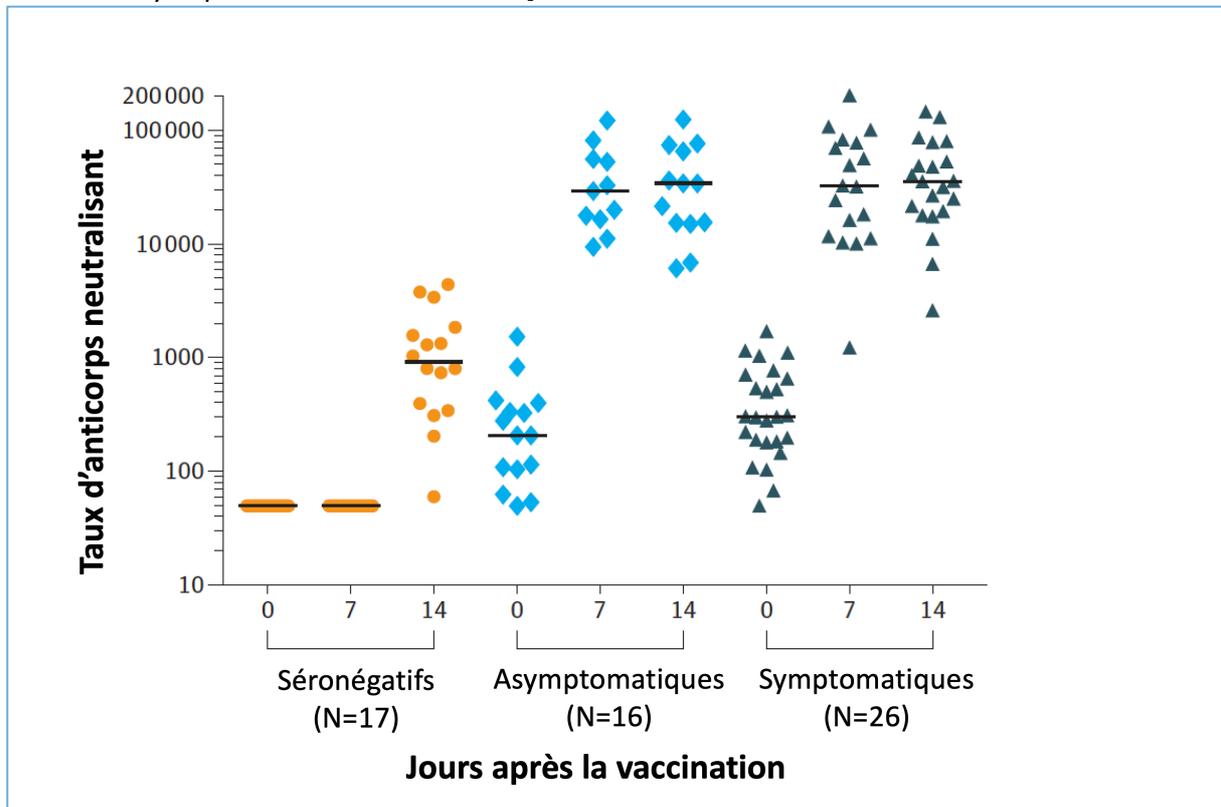


**Schéma :** (A) pouvoir neutralisant des sérums de patients convalescents du COVID-19 (ancienne souche) contre le virus SARS-CoV-2 (**isolate B**) et contre deux cultures du variant brésilien P.1 (**isolate P.1/12 et P.1/30**). Il existe une baisse significative du pouvoir neutralisant du sérum contre le variant brésilien comparée à la souche « historique ». (B) pouvoir neutralisant des sérums de patients vaccinés avec le vaccin Sinovac® contre le virus SARS-CoV-2 ancienne souche (**isolate B**) et deux cultures du variant brésilien P.1 (**isolate P.1/12 et P.1/30**). Le sérum n'a aucun pouvoir détectable de neutralisation contre le variant brésilien. LOD = limite de détection.

### ***Patients convalescents : on les vaccine avec une ou deux doses ?***

On a vu que chez les patients guéris de la COVID-19, la stimulation immunitaire était très forte après l'injection d'une première dose (voir newsletter n° 38). Deux études suggèrent que, probablement, une dose suffit. Dans un premier travail, les auteurs ont investigué l'immunité humorale et cellulaire après vaccination (ARNm Pfizer-BioNTech® ou Moderna®) de patients séropositifs ou bien naïfs du SARS-CoV-2 (*medRxiv non encore reviewé ; 6 Mars 2021*). Le résultat met en évidence la nécessité de deux doses pour « booster » l'immunité humorale et cellulaire des patients naïfs alors que pour les patients ayant déjà développé la maladie, la deuxième dose ne stimule plus l'immunité humorale. Même constat pour l'immunité cellulaire. Dans un autre travail, des chercheurs ont suivi 59 volontaires ; 17 séronégatifs, 16 COVID-19+ asymptomatiques et 26 COVID-19+ symptomatiques (*JAMA ; 1<sup>er</sup> Mars 2021*). Des prélèvements sanguins ont été effectués à J0,

J7 et J14 de la première injection du vaccin (vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech® ou Moderna®). Les taux d'anticorps neutralisants étaient significativement plus élevés dans les groupes asymptomatiques et symptomatiques comparés aux patients séronégatifs. Ces deux travaux sont en faveur pour retarder l'administration de la deuxième dose de vaccin chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 voire ne pas l'administrer du tout (Schéma) ! [Merci aux Dr. Marilucy Lopez et au Dr. Axel Ellrodt]



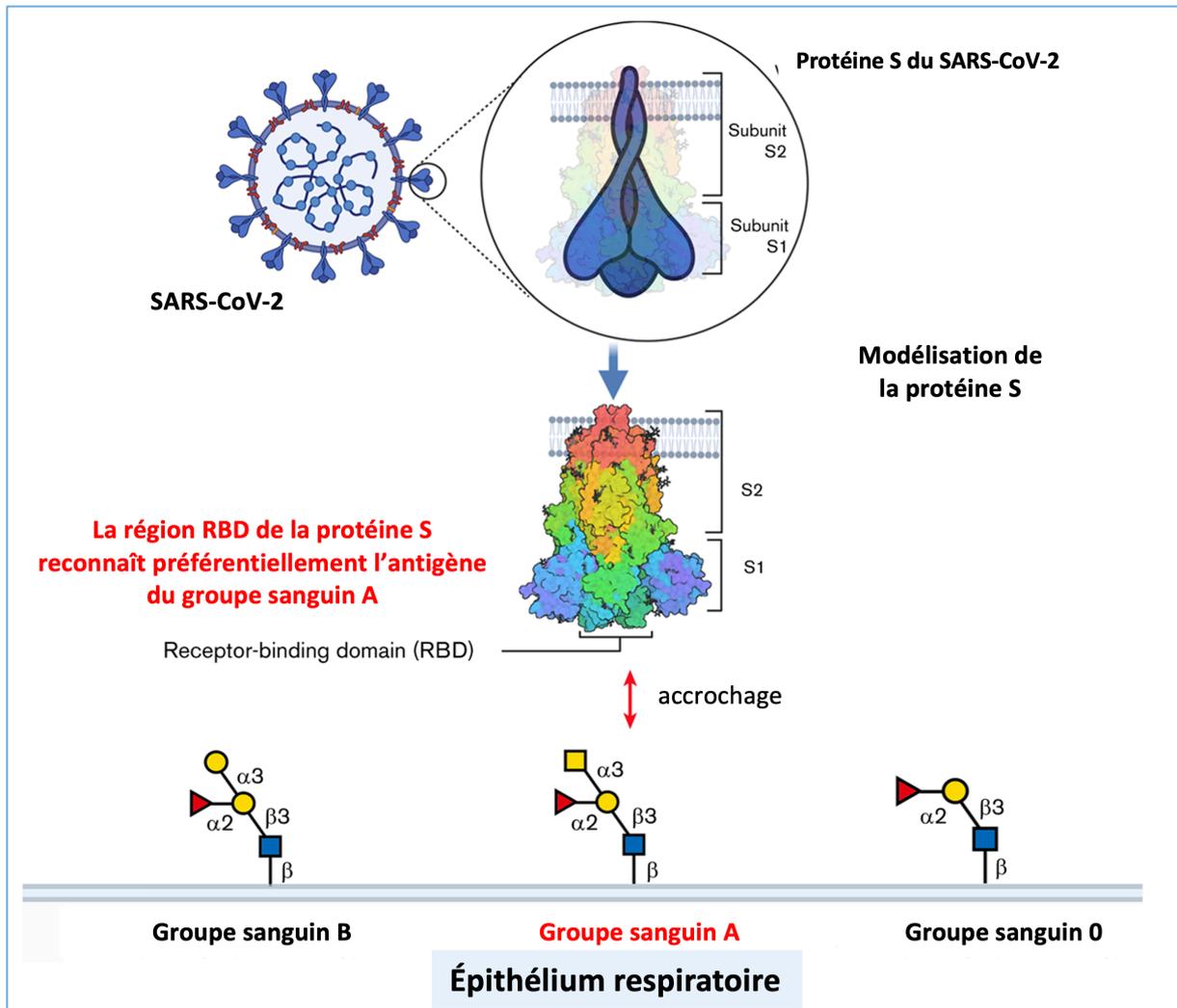
**Schéma :** taux d'anticorps neutralisants après première dose de vaccination (ARNm) chez des patients « naïfs » du COVID-19 (**orange**), des patients séropositifs mais avec une forme asymptomatique (**bleu**) et des patients séropositifs avec une forme symptomatique (**violet**). L'intensité de la réponse humorale est très supérieure chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs.

## PHYSIOPATHOLOGIE

### ***Groupe sanguin comme facteur de risque : on commence à comprendre !***

On soupçonnait que des prédispositions génétiques pouvaient favoriser les formes graves du COVID-19. On a vu que parmi celles-ci, l'appartenance au groupe sanguin A était associée aux formes graves de la maladie (voir newsletter n°7). On commence à comprendre pourquoi ! Des chercheurs ont remarqué que la région RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S du virus SARS-CoV-2 (connue pour s'accrocher au récepteur ACE2 afin d'envahir la cellule) possédait aussi un site de reconnaissance pour les groupes sanguins (*Blood Advances ; 9 Mars 2021*). En étudiant les antigènes des groupes sanguins exprimés dans l'épithélium respiratoire, les chercheurs ont montré que le SARS-CoV-2 préférait s'agripper à l'antigène exprimé par le groupe sanguin A sur l'épithélium respiratoire. En effet cet antigène se trouve être légèrement différent des antigènes des autres groupes sanguins B et

O (Schéma). Ainsi, le SARS-CoV-2 aurait dans le cas de patients du groupe sanguin A deux attaches (ACE2 et antigène groupe sanguin A) au sein de l'épithélium respiratoire humain ; ce qui favoriserait l'affinité du virus pour cet épithélium et donc son infectiosité. On va mourir moins bête !



**Schéma :** La région RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 reconnaît préférentiellement l'antigène du groupe sanguin A exprimé sur l'épithélium respiratoire dont la composition chimique diffère des deux autres antigènes

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Hydroxychloroquine : baisser de rideau***

Triste fin pour ce qui a été quand même un espoir thérapeutique au tout début de l'épidémie... L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié ses recommandations internationales concernant l'hydroxychloroquine après une revue systématique de la littérature. Les conclusions sont que cette molécule n'a que peu ou pas d'effet sur la mortalité, le taux d'admission à l'hôpital et l'infection due au SARS-CoV-2. Elle est néanmoins responsable d'une augmentation d'effets indésirables. Cette organisation se prononce contre l'utilisation de ce médicament et demande l'abandon toute recherche en considérant que le niveau de preuve de son inefficacité a été atteint (*BMJ* ; 2 Mars 2021).

# 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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

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

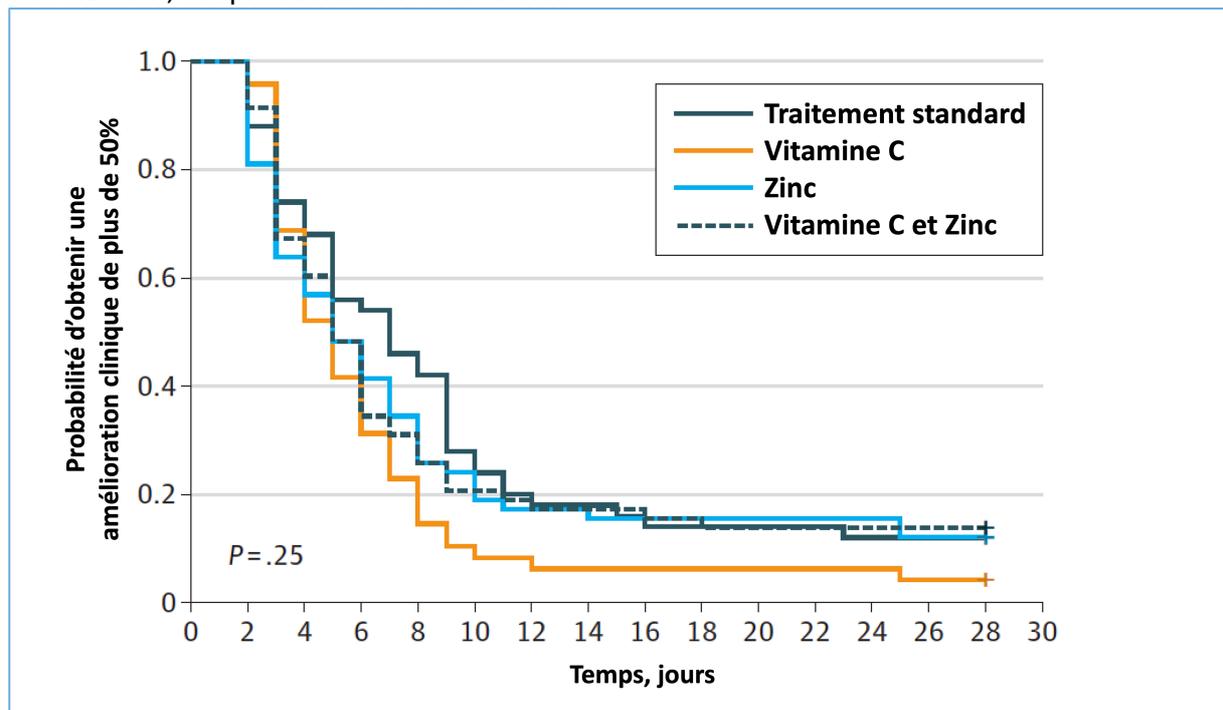
**COVID-19, Zinc, vitamine C, vaccin, Israël, tocilizumab, sarilumab, bamlanivimab, Ecosse**

### **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.

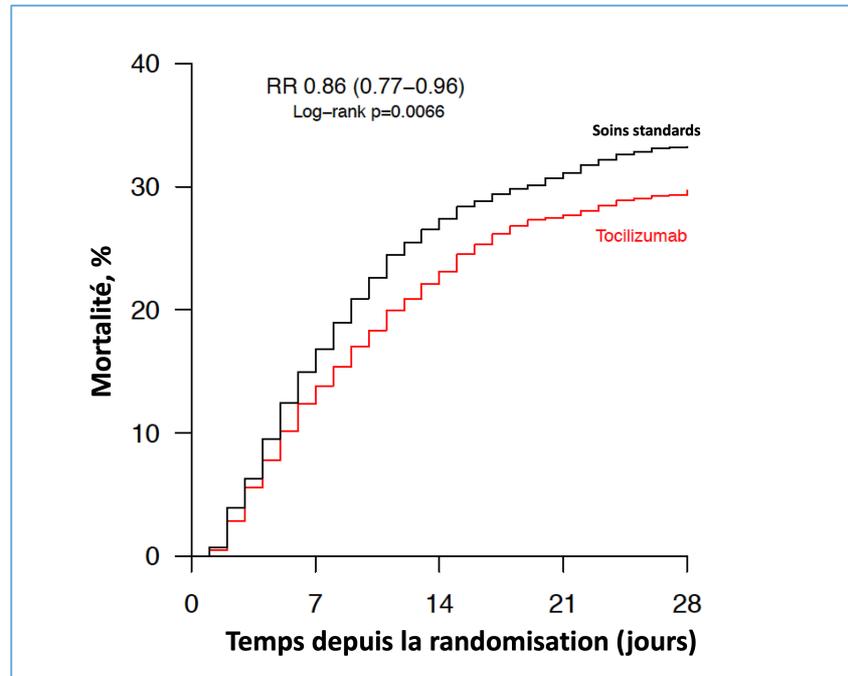


**Schéma** : temps pour obtenir une amélioration clinique de plus de 50% en fonction des traitements : traitement standard (**bleu foncé**), Vitamine C (**orange**), Zinc (**bleu clair**), association Zinc + Vitamine C (**pointillé**). Il n'y a pas de différence entre les quatre groupes de traitements.

### ***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<sub>95%</sub>[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...



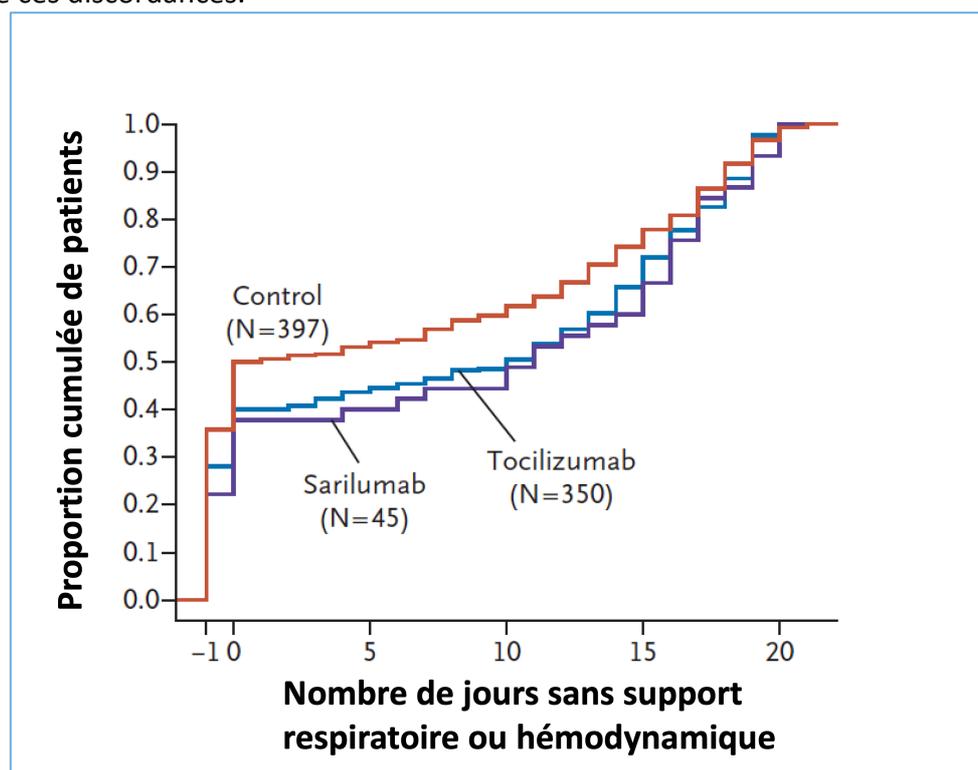
**Schéma** : évolution de la mortalité chez des patients COVID-19 sévères, oxygène-dépendants entre le groupe traité par tocilizumab et celui recevant des soins standards. On constate une diminution significative de la mortalité dans le groupe tocilizumab.

### ***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<sub>95%</sub>[1,0-1,0]) pour le groupe traité et 2,0 (IC<sub>95%</sub>[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<sub>95%</sub>[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.

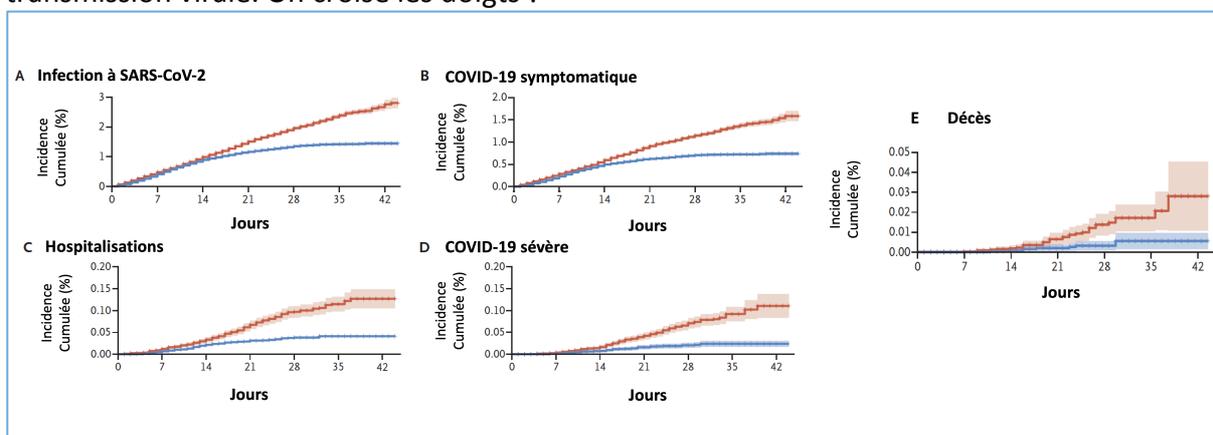


**Schéma** : proportion de patients COVID-19 graves hospitalisés en réanimation sans support hémodynamique et/ou respiratoire dans le groupe tocilizumab (bleu), sarilumab (violet) ou avec un traitement standard (rouge). Pour bien comprendre ce graphe, on prend par exemple J10 où le nombre de patients 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  $\leq 10$  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<sub>95%</sub>[76-91]) pour le vaccin à ARN et 94% (IC<sub>95%</sub>[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]

# Newsletter COVID-19

## Numéro 40

**Le mercredi 24 Février 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que l'école n'est pas forcément le lieu le plus favorable à la transmission du virus et que les enseignants jouent probablement un rôle important... L'azythromycine n'a peut-être aucun rôle à jouer dans l'arsenal prophylactique des complications de la COVID-19. Nous verrons aussi qu'une approche multimodale des traitements pourrait améliorer les choses. Enfin les vaccins à ARN ne méritaient pas les inquiétudes qu'ils ont suscitées ! Si le variant anglais B.1.1.7 tient ses promesses de transmissibilité alors l'heure est grave, préviennent les modélisateurs... Traitement par la vitamine D, maintenant cela devrait être clair...

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**

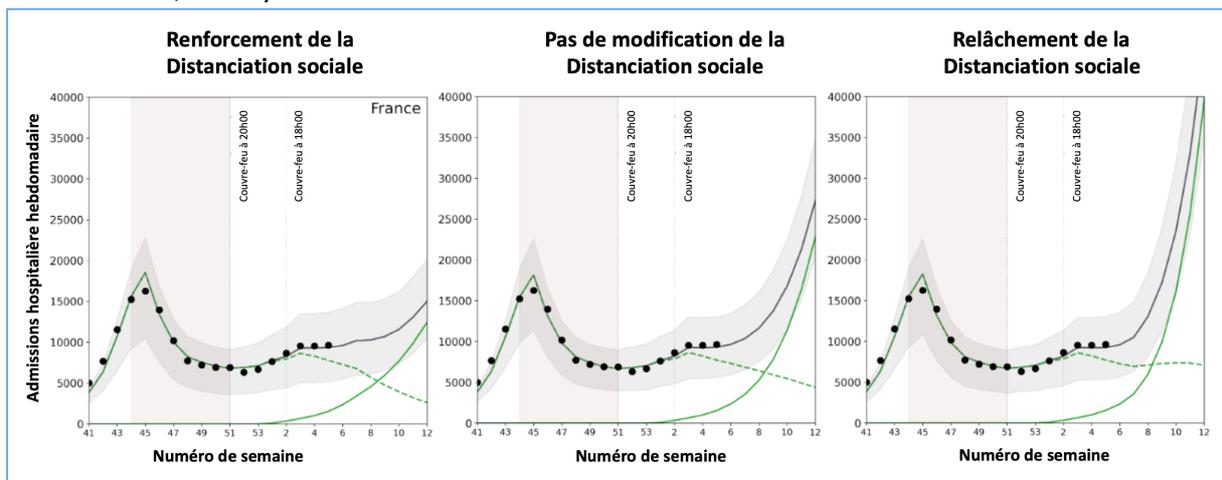
**COVID-19, école, vaccin, ARN, variant, azythromycine, vitamine D**

### **EPIDEMIOLOGIE**

#### ***Prévisions épidémiques avec le variant B.1.1.7 en France : alarmistes...***

Nous savons que le variant anglais (B.1.1.7 ou 201/501Y.V1 ou 202012/01 : ce serait bien de se mettre d'accord une fois pour toute !) est associé à une plus grande transmissibilité car on a constaté l'explosion des cas en Angleterre de manière contemporaine avec l'apparition de ce variant. Cette augmentation de transmissibilité serait due à la mutation N501Y qui renforcerait l'affinité de la protéine S du virus sur le récepteur ACE2 (voir newsletter n°33), porte d'entrée de l'invasion cellulaire. Cette contagiosité accrue avait été confortée par des travaux de modélisation (voir newsletter n°34). Compte-tenu de

cette caractéristique, une équipe internationale (dirigée par la France) vient de publier en « preprint » une étude qui fait froid dans le dos et qui peut alimenter les « alarmistes » (*medRxiv non encore reviewé*; 16 Février 2021). En posant comme hypothèse que l'augmentation de la transmissibilité serait de l'ordre de 50% et en prenant comme autre variable la distanciation sociale (relâchement ou renforcement), les courbes des admissions hospitalières sont effrayantes car deviennent rapidement croissantes et de nature exponentielle à partir de la 7ème-8ème semaine, c'est à dire fin février-début mars 2021. Le seul frein serait, dans cette modélisation, de renforcer les mesures de distanciation sociale (Schéma). Courbes construites si réellement il y a une forte augmentation de la transmissibilité endogène pour ce variant, ce que quelques scientifiques commencent à discuter. Bon, nous y sommes !



**Schéma** : courbes des admissions hospitalières dues au COVID-19 en fonction du temps en France. La **courbe noire** représente l'évolution globale, la **courbe verte (trait plein)** représente le nouveau variant anglais (B.1.1.7 ou 201/501Y.V1), la **courbe verte en pointillée** représente l'ancienne souche. Les **points noirs** sont les données observées. La **zone grise** représente les intervalles de confiance à 95%. **A gauche** : avec un renforcement de la distanciation sociale, **au milieu** : pas de mesure, **à droite** : relâchement de la distanciation sociale.

## CONTAGIOSITE

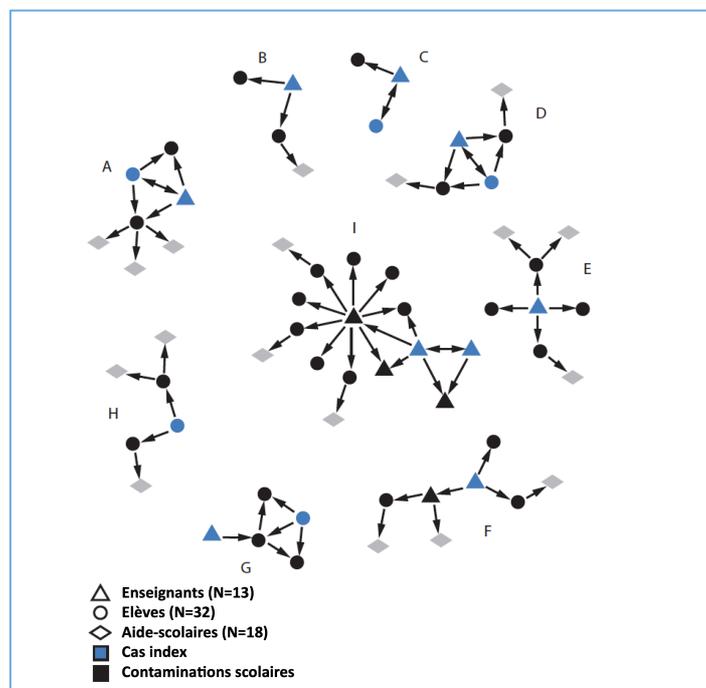
### ***L'école, siège de transmission oui ou non ?***

Le débat sur la place des écoles dans la transmission du virus SARS-CoV-2 fait toujours l'objet de discussions passionnées. Une première vague de travaux était plutôt rassurant, puis d'autres études allaient en sens inverse en montrant l'importance des écoles dans la propagation de l'épidémie (voir newsletters n°29 et n°14). On en est là, dans une incertitude déroutante. Une équipe française s'est attaquée à ce problème en s'intéressant aux garderies créées pour les enfants de personnels indispensables (soignants entre autre) restées ouvertes pendant le premier confinement. Ils ont pu mesurer la séroprévalence des enfants et des équipes d'encadrants de 22 garderies et ils ont comparé ces sérologies à un groupe contrôle d'adultes sans contact avec des enfants ou des malades dans les 4 à 8 semaines après la fin du confinement (*Lancet Child Adolesc Health*; 8 février 2021). L'hypothèse étant que si le regroupement d'enfants pouvait augmenter la transmission du virus, alors la séroprévalence serait plus importante dans le groupe d'enfants en garderie. Ils ont inclus 327 enfants (âge moyen 1,9 ans) et 197 encadrants adultes, le groupe contrôle était composé de 164 adultes. La séroprévalence au COVID-19 était de 4,3% (N=14) chez les

enfants des garderies et de 7,7% (N=14) chez les encadrants. Ce pourcentage était de 5,5% (N=9) dans le groupe témoin (pas de différence significative avec les encadrants des garderies). Une analyse exploratoire a pu déterminer que les enfants séropositifs avaient été exposés de manière beaucoup plus importante à des contacts familiaux que les enfants séronégatifs (RR=7,1 ; IC<sub>95%</sub>[2,2-22,4] suggérant que les contaminations étaient survenues dans le milieu familial. La conclusion des auteurs est que cette séroprévalence au COVID-19 est faible chez les enfants en garderie et que les contaminations surviennent plutôt dans un contexte familial. Ce travail va dans le sens d'un rôle mineur des regroupements d'enfants dans la transmission du virus. [Merci au Pr. Loïc De Pontual]

### **Contamination dans les écoles : les professeurs aussi !**

Éternel débat sur le rôle de l'école dans la propagation de cette épidémie. Le rôle des enfants et des écoles, principalement pour les plus petits, est probablement modeste. Mais qu'en est-il de la transmission prof-élève (et inversement) ? En étudiant 9 clusters survenant dans des écoles aux États-Unis, les chercheurs ont fait une drôle de découverte : la majorité des transmissions se faisait de l'enseignant vers les élèves (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 22 Février 2021*) ! Pour ces clusters survenant dans des écoles élémentaires, il y avait 13 enseignants et 32 élèves. L'élève était le patient « source » pour 1 cluster et l'enseignant pour 4 autres clusters. Pratiquement tous les clusters ont mis en évidence des transmissions enseignants-élèves (Schéma). Les auteurs insistent sur la nécessité de respecter les gestes barrières enseignants-élèves, et, probablement (*et je soutiens cette idée avec force*) d'inclure les enseignants dans les populations à vacciner en priorité au même titre que les soignants. Cette mesure pourrait réellement limiter la responsabilité des écoles dans la transmission de l'épidémie.

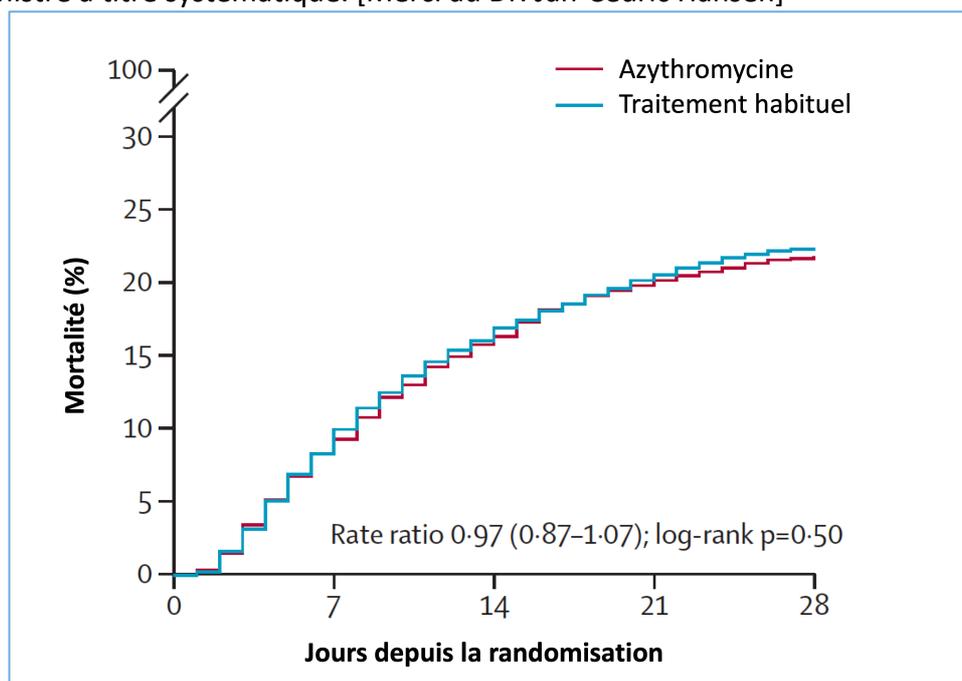


**Schéma :** exemple de 9 clusters scolaires. Les cas index (bleu) sont souvent les enseignants (triangles) qui contaminent les élèves (ronds).

## TRAITEMENTS

### ***Azythromycine seul, ça sert à quelque chose ?***

La place des antibiotiques dans le traitement de la COVID-19 est toujours discutée et les recommandations sont assez empiriques, notamment dans une stratégie prophylactique. Le but est de lutter contre la surinfection bactérienne mais il est difficile de faire la preuve de cette surinfection notamment chez les patients les plus graves. Parmi les antibiotiques proposés, l'azythromycine est un des plus cités à cause de ses effets sur la modulation de la réponse inflammatoire. Les résultats de l'essai RECOVERY pour cette molécule viennent d'être publiés (*Lancet*; 2 février 2021). C'était un essai randomisé, contre placebo, multicentrique, réalisé en Angleterre (176 hôpitaux inclus) et concernait les patients hospitalisés pour COVID-19. Le groupe traité (N=2.582) recevait 500 mg d'azythromycine par jour pendant 10 jours, le groupe contrôle (N=5.181) recevait le traitement standard. Le critère principal d'évaluation était le décès à 28 jours. Résultats : il n'y eut aucune différence de mortalité : 22% dans les deux groupes (Schéma) et les autres critères ne différaient pas entre les deux traitements : durée d'hospitalisation, pourcentage de patients avec une ventilation mécanique. Bon, encore un médicament qui ne sert pas à grand-chose lorsqu'il est administré à titre systématique. [Merci au Dr. Jan-Cédric Hansen]

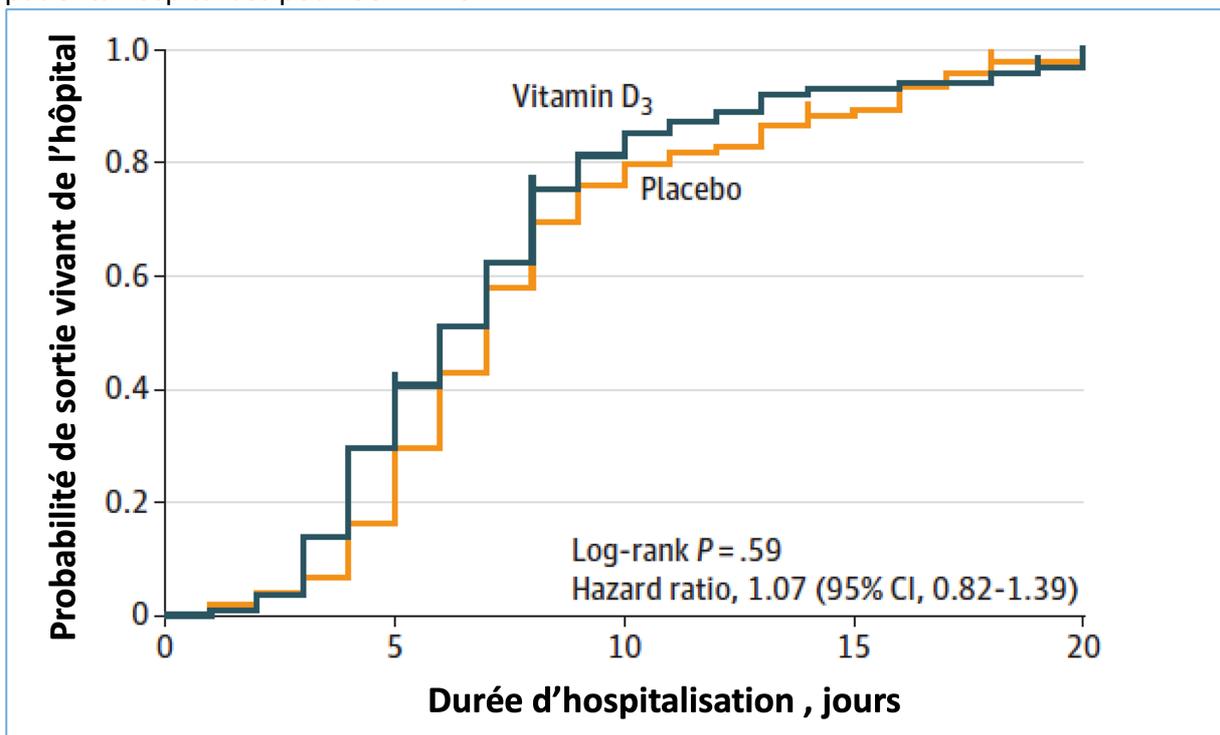


**Schéma** : évolution de la mortalité entre les patients COVID-19+ traités systématiquement par l'azythromycine (**rouge**) et ceux ne recevant que le traitement standard (**bleu**).

### ***Et revoilà la vitamine D !***

La vitamine D est toujours débattue comme traitement d'appoint dans la COVID-19 grâce à son activité anti-infectieuse et stimulante de système immunitaire. Des études observationnelles ont été publiées donnant des résultats contrastés (voir newsletters n°19

et n°30). Enfin une étude randomisée, en double aveugle, vient d'être publiée (*JAMA ; 17 Février 2021*)! Elle a évalué l'administration d'une dose de charge de vitamine D (200.000 UI) sur l'évolution de la maladie COVID-19. Le groupe traité (N=120) recevait lors de l'admission hospitalière, la vitamine D et le groupe contrôle, le placebo (N=120). Les patients avaient une COVID-19 modérée à sévère. Le critère d'évaluation principal était le temps pour lequel le patient sortait vivant de l'hôpital. Les résultats ne montrèrent aucune différence sur la durée de séjour à l'hôpital : 7 jours dans les deux groupes (Schéma). La mortalité hospitalière ne différait pas significativement : 7,6% dans le groupe traité et 5,1% dans le groupe placebo. Pour les autres critères (recours à la ventilation mécanique, admission en réanimation) il n'y avait pas non plus de différence significative. Ainsi, avec cette étude à haut niveau de preuve, la vitamine D ne peut être recommandée chez des patients hospitalisés pour COVID-19.



**Schéma** : probabilité de sortie vivante de l'hôpital en fonction du temps pour le groupe ayant eu une supplémentation en vitamine D (trait bleu) et le groupe recevant le placebo (trait orange)

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Association médicamenteuse prometteuse ?***

Dans la lutte contre le HIV, ce sont finalement des combinaisons d'antiviraux qui ont réussi à vaincre cette maladie. Une équipe française a expérimenté cette approche en testant l'efficacité d'un corticoïde (prednisolone 1 mg/kg/j) associé au furosémide (80 mg/j), à l'aspirine (75 mg/j), à la colchicine (0,5 mg/8 heures) et à une anticoagulation efficace chez des patients COVID-19+ oxygénodépendants (*Journal of Infection ; 8 Février 2021*). Dans une étude observationnelle de cohortes, les patients recevant ce traitement multimodal (N=28) étaient comparés à un groupe contrôle recevant le traitement habituel (N=40). Les auteurs

ont constaté une baisse significative du recours à la ventilation invasive ou de la survenue d'un décès à J28 dans le groupe traité : 2/28 (7%) vs. 18/40 (45%) (OR=0,097 ; IC<sub>95%</sub>[0,001-0,48]. Étude à faible niveau de preuve, monocentrique, non randomisée mais qui devrait susciter des essais de plus grande ampleur... [Merci au Dr. Jean-Philippe Kekorvian]

### ***Vaccins à ARNm : pas de problème de sécurité !***

Nous nous posons beaucoup de questions à propos de la sécurité des vaccins à ARN messenger. Les américains viennent de publier les premiers résultats après l'injection de 13.794.904 doses de vaccins Pfizer-BioNTech® ou Moderna® (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 19 Février 2021*). Il y eut 6.994 (5%) effets secondaires rapportés. Ils étaient classés comme bénins dans 90,8% des cas. Il y eut 113 décès (1,6% des effets secondaires déclarés). Les deux-tiers de ces décès sont survenus dans des maisons de retraite et l'imputabilité des décès au vaccin n'a jamais été formellement établie. Les effets mineurs se répartissaient en céphalées, asthénie et vertiges. Il y a eu 62 réactions anaphylactiques (0,8% des effets secondaires et 0,0004% des vaccins administrés). Le profil de sécurité de ces vaccins à ARN semble donc excellent. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

### ***Aux États-Unis aussi, l'espérance de vie est impactée !***

On a vu que la COVID-19 avait réduit l'espérance de vie en France d'environ une demie année (voir newsletter n°37). Dans une étude récente, les américains semblent encore plus impactés. C'est la pire diminution de l'espérance de vie observée depuis la seconde guerre mondiale ; elle passe de 78,8 ans à 77,8 ans (-1 an) ! (*National Vital Statistics System ; février 2021*). Les hommes payent le plus lourd tribut (passage de 74,7 ans à 72,0ans soit -2,7 ans). Au niveau mondial, on estime à 21 millions d'années de vie perdues à cause de la pandémie COVID-19, ce qui représente 2 à 9 fois le coût humain d'une grippe saisonnière.

# Newsletter COVID-19

## Numéro 39

**Le mardi 9 Février 2021**

Dans cette newsletter, Nous estimerons le risque de réinfections après contamination grâce à une belle étude de cohorte. Nous connaissons la rentabilité des contrôles aux frontières stricts (à la chinoise). Du côté de la vaccination, nous pourrions constater les résultats encourageants de la campagne de vaccination massive en Israël et nous connaissons un peu plus le fameux sputnik V ! Astra Zeneca® qui parvient à vaincre le B.1.1.7 mais serait tenu en échec contre le variant Sud-Africain... HIV et COVID, le risque de développer les formes sévères semble plus important.

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**

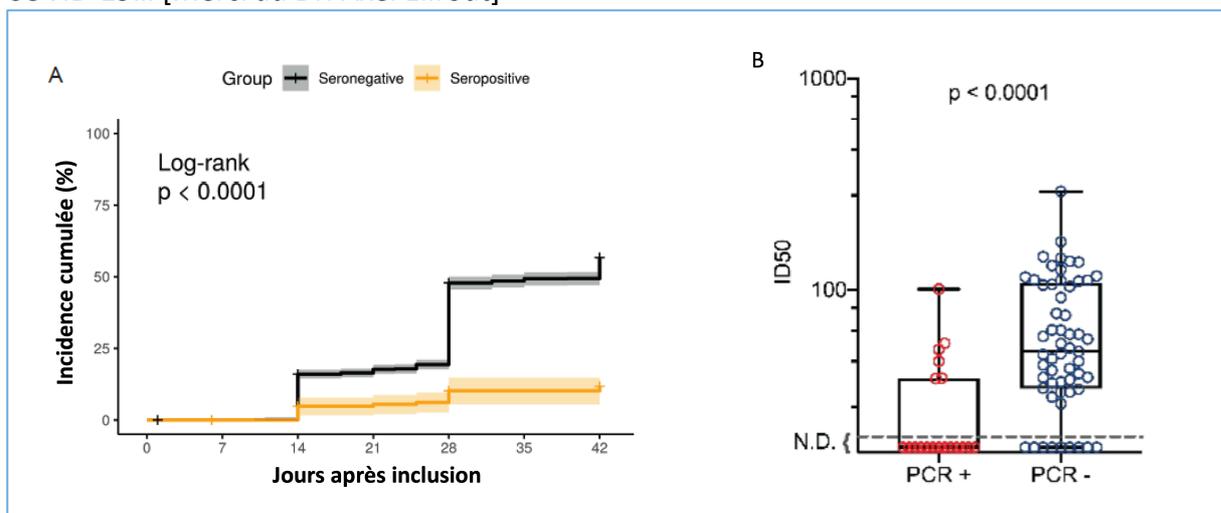
**COVID-19, vaccin, HIV, MIS-C, enfants, corticoïdes, Israël, réinfection, frontières**

## **IMMUNITE**

### ***Quel est le risque de réinfection ?***

On avait vu que le risque de réinfection chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 et séropositif était faible (voir newsletter n°34). Une nouvelle étude le confirme en étudiant des militaires américains (marines nouvellement recrutés) dans un suivi longitudinal (*medRxiv non encore reviewé ; 29 Janvier 2021*). Après deux périodes de quarantaine

« militaire » les jeunes recrues étaient dépistées par PCR et une sérologie était prélevée. Ainsi, la cohorte était constituée de 2.436 jeunes militaires (18-20 ans). Le suivi comprenait 3 PCR toutes les deux semaines avec un suivi total de 6 semaines. Parmi les 189 militaires séropositifs il y eut 19 réinfections (10,1%) ce qui correspond à un taux de 1,1 réinfection par personne pour un suivi d'une année. Dans le groupe des séronégatifs (N=2.247), il y eut 1.079 (48%) infections par le SARS-CoV-2, ce qui correspond à un taux de 6,2 infections par personne pour un suivi d'une année (Schéma). Le risque de réinfection est donc 5,5 fois plus faible si l'on est séropositif. De manière intéressante, les auteurs ont trouvé que les réinfections étaient associées à une sérologie avec un taux d'anticorps IgG peu élevé, une plus faible charge virale (détecté par PCR) et une plus grande fréquence de formes asymptomatiques (84% vs. 68%). Bon, maintenant on en est sûr, la maladie assure une protection qui n'est pas complète mais qui est associée à des formes moins graves de COVID-19... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma : A (à gauche)** : incidence cumulée des réinfections dans le groupe des séropositifs (orange) et des nouvelles infections dans le groupe des séronégatifs (**trait noir**). Il y avait 5,5 fois plus de chance de développer une infection au SARS-CoV-2 lorsque l'on était séronégatif. **B (à droite)** dans le groupe des séropositifs, les réinfections (**cercles rouge**) avaient un taux d'anticorps neutralisants beaucoup plus faible que les militaires séropositifs qui ne développaient pas de réinfections (**cercles bleu**).

## TRAITEMENT

### **Association immunoglobulines - corticoïdes prometteuse chez les enfants**

On avait vu qu'il pouvait exister une exacerbation du système inflammatoire à distance de l'épisode COVID-19 chez les enfants avec quelques formes très sévères (voir newsletter n°9). Cette maladie a pris le doux nom de MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Le traitement était basé sur des mesures symptomatiques et l'utilisation d'immunoglobulines. Dans une étude rétrospective et comparative, les auteurs ont comparé une cohorte d'enfants (N=34) qui ne recevait que des immunoglobulines (2 g/kg) et une autre (N=72) pour laquelle on administrait les mêmes immunoglobulines associées à des corticoïdes (méthylprednisolone, 0,8 à 1 mg/kg toutes les 12 heures) (*JAMA* ;

1<sup>er</sup> Février 2021). La persistance de la fièvre au-delà de deux jours ou une nouvelle poussée fébrile dans les 7 jours définissait l'échec thérapeutique. Après un appariement par score de propension, les résultats ont montré qu'il y avait une réduction significative d'échecs de traitement lorsque l'on administrait l'association des deux médicaments (9% vs. 38%, OR=0,28 ; IC<sub>95%</sub>[-0,48- -0,08]). Le recours à des supports hémodynamiques, une altération de la fonction ventriculaire étaient moins fréquents dans le groupe bithérapie (Schéma). Étude associée à un bas niveau de preuve car observationnelle et rétrospective mais qui doit susciter d'autres essais puisque l'effet de cette association semble important.

Après appariement par score de propension					
Résultats	No. (%)		Différence absolue Entre groupe (IC <sub>95%</sub> )	Odds ratio (95% CI)	P value
	Ig + corticoïdes (N=32)	Ig seules (N=64)			
Echec du traitement	3 (9)	24 (38)	-0.28 (-0.48 to -0.08)	0.25 (0.09 to 0.70)	.008
2eme ligne de traitement	3 (9)	20 (31)	-0.22 (-0.40 to -0.04)	0.19 (0.06 to 0.61)	.004
Support hémodynamique	2 (6)	15 (23)	-0.17 (-0.34 to -0.004)	0.21 (0.06 to 0.76)	.01
Dysfonction ventriculaire	2/12 (17)	14/40 (35)	-0.18 (-0.35 to -0.01)	0.20 (0.06 to 0.66)	.007
Durée D'hospitalisation (jours)	4 (2 to 5)	6 (4 to 8.5)	Reduction of days: -2.4 (-4.0 to -0.7)		.005

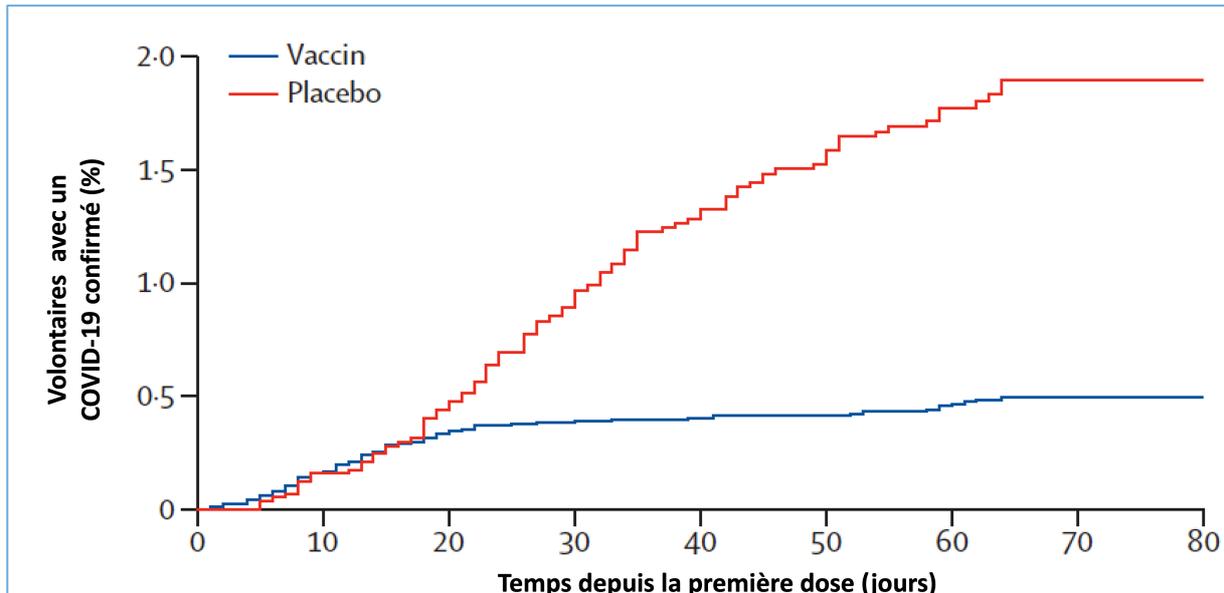
**Schéma** : comparaison de deux groupes (après appariement) d'enfants victimes de MIS-C entre un traitement par immunoglobuline (Ig) et l'association de corticoïdes et d'Ig. On constate une diminution des échecs de traitement, de la nécessité d'un traitement de deuxième ligne, des dysfonctions ventriculaires, de la nécessité d'un support hémodynamique et de la durée d'hospitalisation dans le groupe traité par les deux médicaments

## VACCIN

### *Le Sputnik V : il a l'air pas mal...*

Et voilà les résultats intermédiaires de la phase 3 du vaccin russe ! On se souvient que le président Poutine s'était fait vacciner avant même le début de la phase trois de ce vaccin : apparemment, il a bien fait ! Le sputnik V est un vaccin (Gam-COVID-Vac) à vecteur viral (deux adénovirus humains rAd26 et rAd5). Ces deux adénovirus portent un gène codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 qui sera exprimé par les cellules humaines. Ces deux adénovirus sont injectés chacun séparément (rAd26 puis rAd5) avec un intervalle de 21 jours. Ce vaccin a été évalué dans un essai randomisé, en double aveugle contre placebo chez 21.977 volontaires (N=16.501 pour le groupe vaccin et N=5.476 pour le groupe placebo) (*Lancet* ; 2 février 2021). L'analyse intermédiaire a été déclenchée lorsque 78 cas de COVID-19 ont été recensés. Il y avait 16 cas dans le groupe vaccin (0,1%) et 62 cas dans le groupe

placebo (1,3%) (Schéma). L'efficacité calculée était ainsi de 91,6% (IC<sub>95%</sub>[85,6-95,2%]). Cette efficacité était supérieure à 90% chez les volontaires de plus de 60 ans. Il n'y a eu aucun cas de COVID-19 sévère dans le groupe vacciné. Il y a eu 7.966 effets indésirables dont 7.485 (94%) qui étaient jugés mineurs (syndrome grippal, douleur au site d'injection, céphalées, asthénie). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les effets indésirables majeurs (0,3% vs. 0,4%) et l'imputabilité au vaccin n'a jamais pu être mise en évidence. Il y a eu en tout 4 décès, 3 dans le groupe vaccin (<0,1%) et un dans le groupe placebo (<0,1%). Sérieux concurrent de nos vaccins à ARNm !

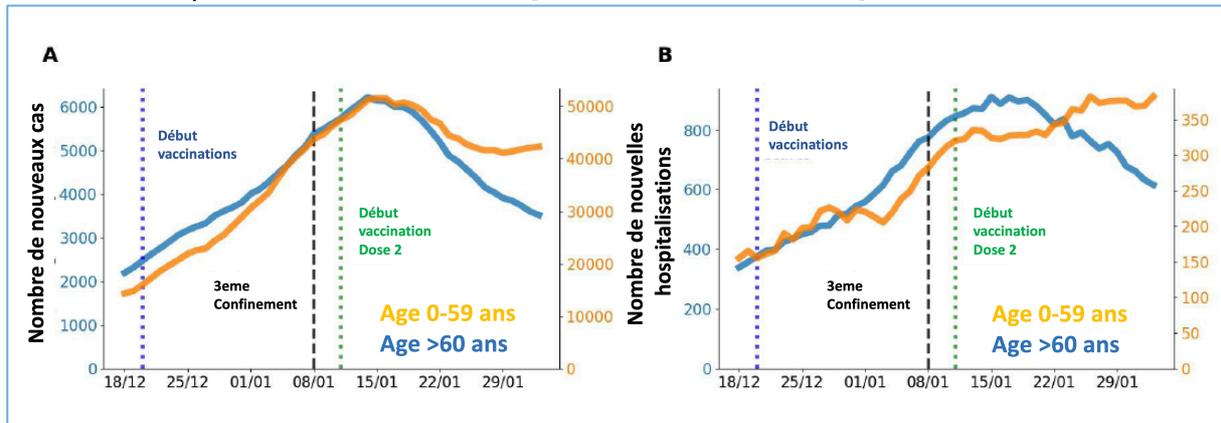


**Schéma** : nombre de contaminations COVID-19 dans le groupe vacciné par le sputnik V (trait bleu) et le groupe placebo (trait rouge). L'efficacité calculée est de 91,6%.

### **La vaccination en Israël : efficace ?**

Israël est le pays où la vaccination de masse est la plus avancée. Au 6 février 2021, 62,87% de la population avaient reçu au moins une dose de vaccin (5,44 millions de doses injectées). Près de 90% des israéliens de plus de 60 ans ont reçu au moins la première dose et 78% les deux doses au 2 février 2021. Quels sont les effets sur la pandémie ? Un article dans *Nature* et une étude du ministère de la santé israélien publié en *preprint* font un bilan préliminaire (*Nature* ; 5 février 2021, *Israel's Ministry of Health* ; 3 février 2021). Les courbes d'hospitalisations et le nombre de nouveaux cas ont commencé à baisser. Cette baisse ne pouvait pas être expliquée par les mesures de confinement car les courbes des plus de 60 ans (très vaccinés) s'individualisaient par rapport à la population plus jeune (moins vaccinée). Cette inflexion était beaucoup plus marquée chez les israéliens âgés vaccinés précocement (Schéma). Quantitativement, il y a eu une chute de 41% des nouveaux cas chez les patients âgés COVID-19+ et une baisse de 31% de mi-janvier à début février. Pour les sujets moins âgés (moins de 59 ans) la baisse du nombre de cas n'était que de 12% et de 5% pour les hospitalisations. Dans une autre étude, une baisse des contaminations des

soignants anglais vaccinés (-53% par rapport aux non vaccinés) a aussi été observée après la campagne de vaccination massive des soignants en Angleterre. Bon eh bien on commence à entrevoir une petite lumière s'allumer ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** (A) incidence des nouveaux cas et des hospitalisations (B) chez les patients âgés de plus de 60 ans (trait bleu) et les plus jeunes (trait orange). On remarque une baisse beaucoup plus importante dans le groupe des patients âgés qui possède une couverture vaccinale proche de 90%.

## BREVES DE COMPTOIR

### *Mesures aux frontières efficaces ?*

La Chine a instauré un contrôle aux frontières « dur » qui combinait tests PCR systématiques pour chaque voyageur entrant sur le territoire. Une hospitalisation était obligatoire pour tous les passagers PCR+ et il y avait confinement obligatoire strict pendant 14 jours avec nouvelle PCR à J13 pour les autres passagers. Des auteurs ont fait le bilan de ce dispositif et se sont intéressés aux formes asymptomatiques ainsi détectées (*JAMA* ; 2 février 2021). Les chercheurs ont analysé un flux de 19.398.384 passagers entrant dans le territoire. Il y eut 3.103 PCR positives (0,001%). Les patients symptomatiques étaient 1.354 (43,6%) et 137 (4,4%) pré symptomatiques (ils ont développé des symptômes lors de la quarantaine), et enfin 1.612 passagers (51,9%) ont été absolument toujours asymptomatiques. Les auteurs ont noté que le pourcentage de voyageurs asymptomatiques augmentait entre mi-Avril (27,8%) et début octobre (59,4%). Ce qu'il faut retenir c'est que la probabilité qu'un voyageur soit PCR+ est de l'ordre de 0,01%.

### **Vaccin Astra-Zeneca® efficace contre le variant anglais B.1.1.7**

On a vu que les deux vaccins à ARNm étaient efficaces *in vitro* contre le variant anglais B.1.1.7 (newsletter n°38). Pour le vaccin Astra-Zeneca® (ChAdOx1 nCoV-19), vaccin à vecteur viral, une équipe a analysé les réponses immunitaires contre le variant anglais B.1.1.7 et calculé son efficacité en comparant le nombre de patients infectés dans le groupe placebo par rapport au groupe vaccin (*Lancet preprint* ; 5 Février 2021). Les résultats sont rassurants : l'efficacité contre le variant était de 74,6% (84% pour le non-variant, pas de

différence significative). Les patients vaccinés mais avec une PCR positive au variant B.1.1.7 avaient une charge virale moins élevée et une durée de positivité plus courte comparée aux patients non vaccinés avec une PCR positive à ce variant. L'efficacité des anticorps générés par le vaccin était moins importante : diminution de la neutralisation d'un facteur 9 (comparé au non-variant) mais toujours efficace. On est rassuré ! Dernière minute et douche froide : les autorités sud-africaines ont suspendu la vaccination d'Astra-Zeneca® car ce vaccin serait beaucoup moins efficace contre ce variant... Aie !

### ***HIV : facteur de risque du COVID sévère ?***

Le fait d'être séropositif au HIV ne constitue pas explicitement un facteur de risque des formes graves du COVID-19 dans les recommandations actuelles. Des auteurs ont voulu savoir si les patients porteurs de la sérologie HIV avaient plus de risques pour développer la forme grave de la maladie. Dans un travail observationnel et comparatif, les chercheurs ont comparé 2.988 patients HIV+ et COVID-19+ avec la population générale COVID-19+ et séronégative pour le HIV. Dans la cohorte des patients HIV+, il y eut 896 hospitalisations et 207 décès. Après ajustements multiples, les patients HIV+ avaient un risque plus élevé d'hospitalisation (+38%) et la mortalité était nettement supérieure (+23%). Le fait de présenter une sérologie HIV+ constitue bien, dans ce travail, un facteur de risque pour les formes sévères de COVID-19. A confirmer par d'autres études !

# Newsletter COVID-19

## Numéro 38

Le mardi 2 Février 2021

Dans cette newsletter, Nous verrons que la colchicine ne constitue pas le traitement miracle. Les anticorps monoclonaux sont toujours aussi décevants dans le traitement de la COVID-19. La bataille des variants contre le vaccin est toujours indécise. L'immunité collective à Manaus (Brésil) pose beaucoup de questions. Une dose suffit-elle pour la vaccination des patients ayant déjà eu la COVID-19 ? Nous verrons si l'hydroxychloroquine est le médicament sans danger...

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, colchicine, immunoglobuline, bamlanivimab, etesevimab, immunité collective, variant, vaccin, hydroxychloroquine

### TRAITEMENT

#### ***Colchicine on sait tout !***

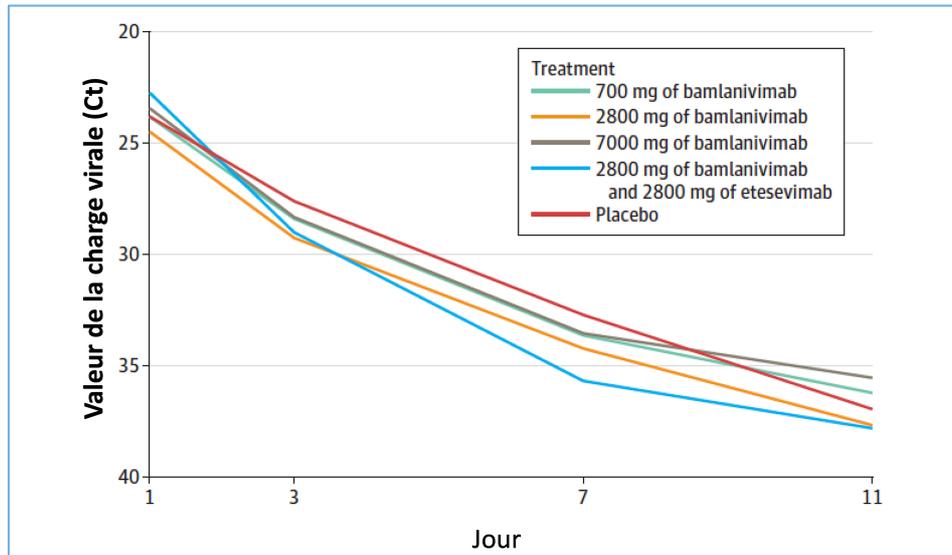
On avait lu le communiqué de presse annonçant des résultats pratiquement spectaculaires de la colchicine dans l'essai COLCORONA (newsletter n°37). L'essai a été publié en *preprint* et sa lecture est finalement un peu décevante (*medRxiv non encore reviewé ; 27 Janvier 2021*)... La colchicine est un médicament anti-inflammatoire qui pourrait

avoir une utilité pour combattre l'emballement inflammatoire de la COVID-19 (le fameux et controversé orage cytokinique). Pour rappel, il s'agissait de tester la colchicine dans une population de 6.000 patients COVID-19+ (PCR positive ou symptomatologie clinique évocatrice) non hospitalisés. C'était une essai en double aveugle contre placebo avec un critère d'évaluation principal représenté par le décès ou l'hospitalisation (évalué à J30). Le groupe traité recevait 0,5 mg de colchicine deux fois par jour pendant 3 jours puis 0,5 mg par jour. Curieusement, l'essai s'est arrêté au bout de 4.488 inclusions (75% des inclusions programmées) pour des raisons un peu obscures de « logistique » pour assurer la fin de l'essai. Au total, le critère d'évaluation principal n'était pas significativement abaissé dans le groupe traité (N=2.235) par rapport au placebo : 4,7% vs. 5,8% (OR=0,79 ; IC<sub>95%</sub>[0,61-1,03]). La mortalité ou le taux d'hospitalisation pris séparément n'était pas abaissé de manière significative dans le groupe colchicine (0,2% vs. 0,4% et 4,5% vs. 5,7% respectivement). Il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe colchicine (24,2% vs. 15,5%) principalement représentés par des diarrhées. Une analyse en sous-groupe incluant les seuls patients ayant eu une PCR positive (N=4.159) révèle une diminution significative de la survenue de décès ou d'hospitalisation : 4,6% vs. 6% (OR=0,75 ; IC<sub>95%</sub>[0,57-0,99]) sans effet sur la mortalité : 5 (0,2%) décès vs. 9 (0,4%). Qu'en penser ? Globalement on reste sur sa faim... La méthodologie est solide et associée à un haut niveau de preuve. Mais c'est une étude interrompue prématurément et négative sur le critère principal (pas de différence). L'analyse en sous-groupes n'est jamais conclusive et l'effet observé est modeste (réduction de 1,4% soit une différence de 30 patients (25% de diminution relative) pour les 4.159 patients analysés pour le critère principal. Comme c'est souvent le cas pour une analyse positive pour un sous-groupe, la seule conclusion est de nature exploratoire par la nécessité de réaliser une nouvelle étude en incluant seulement les patients PCR+, mais cela en vaut-il le coup ? [Merci au Pr. Bruno Riou]

### ***Bamlanivimab plus ou moins etesevimab : bof, bof !***

Un nouvel essai clinique évaluant des anticorps monoclonaux Bamlanivimab (LY-CoV555) et Etesevimab dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 a été publié. Ces anticorps sont sensés neutraliser le virus par analogie avec les défenses immunitaires naturelles. Nous avons vu les résultats décevants du bamlanivimab (voir newsletter n°34) malgré une annonce encourageante (newsletter n°22). Dans cet essai randomisé, il y avait des groupes qui recevaient seulement le bamlanivimab avec des doses croissantes (700 mg, 2800 mg, 7000 mg), un groupe qui recevait l'association de deux médicaments (N=112) et un groupe avec le placebo (N=156). Le critère d'évaluation principal était la charge virale à J11 (*JAMA ; 21 Janvier 2021*). Les patients étaient COVID-19+, symptomatiques avec PCR positive et non hospitalisés. Seul, le traitement associant les deux anticorps montraient une réduction significative de la charge virale (-0,57 ; (IC<sub>95%</sub>[-1,00-0,14]) (Schéma). Les hospitalisations étaient significativement plus fréquentes dans les groupes traités par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de décès dans cette étude. Bon, étude avec une méthodologie irréprochable mais avec un critère d'évaluation qui n'a pas grand intérêt en pratique. Il sera peut-être

intéressant de construire un essai avec l'association des deux médicaments et évaluer sa pertinence pour empêcher les formes graves de la maladie, c'est à dire prendre comme critère l'intubation ou le décès. A suivre !



**Schéma** : évolution de la charge virale dans les différents groupes. On constate juste une différence significative entre le placebo (**trait rouge**) et le groupe avec l'association du bamlanivimab et de l'etesevimab (**trait bleu**). Bon ce n'est pas évident lorsque l'on regarde les courbes !

## IMMUNITÉ

### *L'immunité collective mise à mal à Manaus*

Manaus est cette ville au Brésil pour laquelle avait été mis en évidence, en octobre 2020, une immunité collective absolument phénoménale évaluée entre 67% et 98% suite à des simulations à partir de la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectés chez les donneurs sanguins. Ce constat en faisait un véritable laboratoire sur l'efficacité d'une immunité collective dirigée contre la COVID-19. Eh bien, patatras ! Le *Lancet* nous informe que, malheureusement, l'épidémie flambe dans cette ville depuis janvier 2021. Cette flambée a été mise en évidence par une augmentation spectaculaire du nombre d'hospitalisations et de décès en lien avec la COVID-19 (*Lancet* ; 27 Janvier 2021) (Schéma). Plusieurs explications (hypothèses) ont été fournies par les auteurs :

1. L'immunisation collective a été surestimée, mais cela n'est franchement pas plausible et ce d'autant que les donneurs de sang étaient exclus s'ils avaient des symptômes de la COVID-19. Même en prenant la valeur basse de l'estimation, l'immunité collective était déjà importante (plus de 50%).
2. Il existe une baisse rapide de l'immunité acquise. La deuxième vague survient 8 mois après la première vague et on considère actuellement que l'immunité acquise est efficace au moins six mois... Bon...
3. L'existence de variants qui pourraient réinfecter la population immunisée contre l'ancienne souche. En effet, le variant anglais (B.1.1.7) et surtout le variant brésilien

P.1 (voir newsletters n°33 et n°37) qui possède la mutation E484K qui conférerait au virus une résistance accrue aux anticorps.

4. Les virus de la deuxième vague sont plus transmissibles que pour la première vague. Cette hypothèse est supportée par la présence de la mutation N501Y chez les deux variants (brésilien et anglais) dont nous avons vu qu'elle était associée à une plus grande transmissibilité (voir newsletter n°33).

Bon, tout ceci n'est pas rassurant, mais la population de Manaus n'était pas vaccinée, espérons que l'immunité des vaccins nous protégerons mieux que l'immunité acquise !

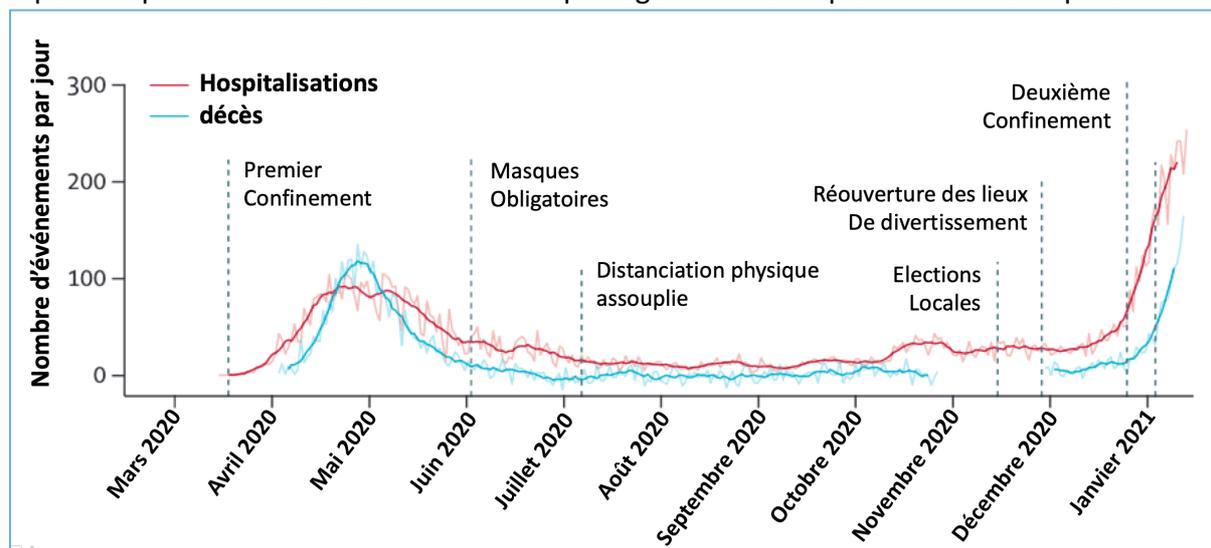


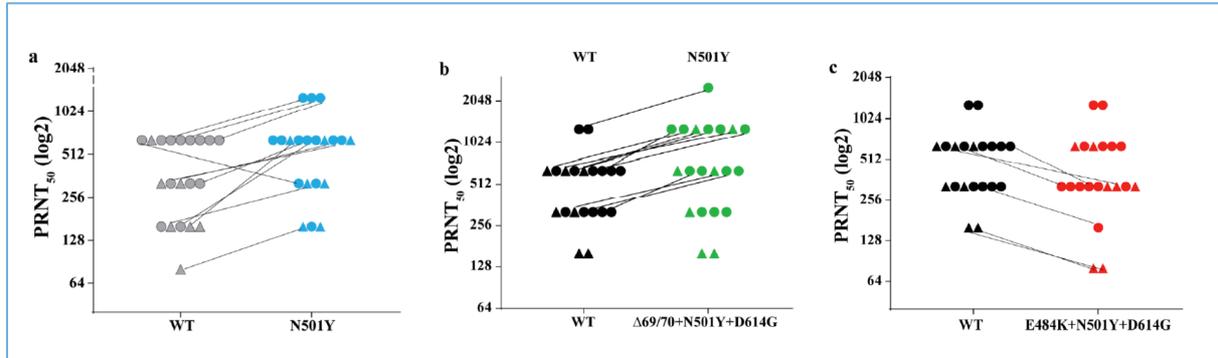
Schéma : évolution du nombre d'hospitalisations (**trait rouge**) due au COVID-19 et du nombre de décès (**trait bleu**) à Manaus (Brésil). Malgré une immunité collective importante, on constate une flambée de l'épidémie en Janvier 2021.

## VACCIN

### *Enfin de bonnes nouvelles !*

On aimerait quand même savoir si les vaccins sont efficaces contre ces maudits variants qui nous empoisonnent la vie ! En particulier, les mutations 69-70del (délétion de trois acides aminés) et la mutation E484K (substitution d'un acide aminé par un autre) sont plutôt problématiques car associées à une résistance aux anticorps (voir newsletter n°33). On a ainsi vu que les nouvelles étaient plutôt mitigées lorsque l'on teste le sérum de patients infectés avec les nouveaux variants (newsletters n°33). Mais qu'en est-il pour les sérums de patients vaccinés ? C'est ce qu'on veut savoir une équipe de chercheurs en testant le sérum de 20 patients vaccinés par le vaccin à ARNm BNT162b2 (Pfizer®-BioNTech®) sur trois souches de virus muté (synthétisés en laboratoire) qui contenaient les mutations du variant anglais (N501Y + 69-70del + D614G) et sud-africain (E484K + N501Y + D614G) et un troisième « mutant » avec la mutation N501Y qui est commune au variant anglais et sud-africain

(*bioRxiv non encore reviewé ; 27 Janvier 2021*). Lorsque l'on expose le sérum de ces patients vaccinés à ces trois souches mutées du virus SARS-CoV-2, leurs neutralisations ne sont pas très perturbées, variant de 81% à 146% par rapport au virus non muté. Ces résultats indiquent que le vaccin serait efficace contre ces virus mutés contenant les mutations du virus sud-africain et anglais (B.1.1.7).

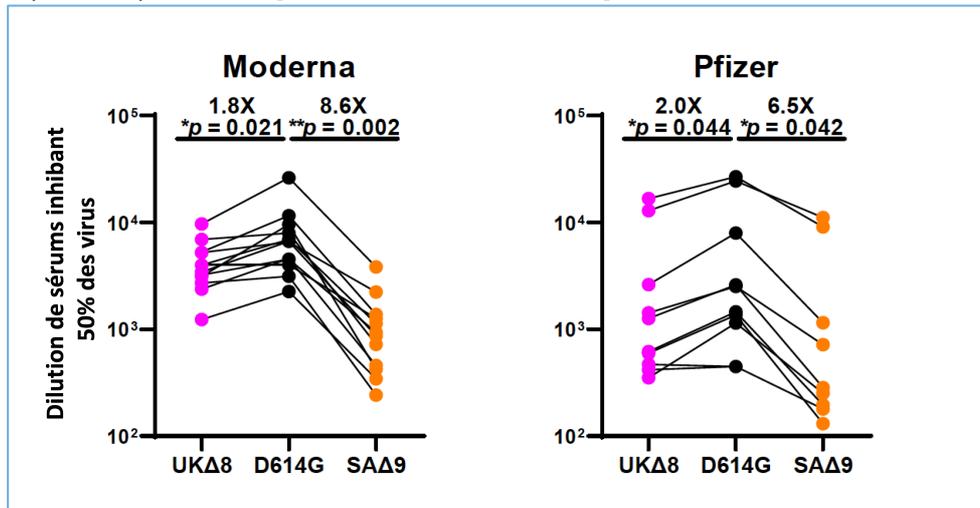


**Schéma :** neutralisation (détermination de la dilution qui parvient à neutraliser 50% des cultures de virus sur plaque) des virus mutés avec du sérum de 20 patients vaccinés avec le vaccin Pfizer®-BioNTech®. En **gris et noir**, le virus SARS-CoV-2 non muté (souche sauvage). Le virus contenant la mutation N501Y (commune à l'anglais et au sud-africain) en **bleu clair**, le virus contenant les mutations du variant anglais (69-70del, N501Y et D614G) en **vert** et en **rouge** : le virus contenant les mutations du sud-africain (E484K, N501Y et D614G). Les profils de neutralisation ne diffèrent pas par rapport au virus non muté confirmant l'efficacité du vaccin sur ces souches mutées. Les triangles sont les patients vaccinés à 2 semaines et les cercles les patients vaccinés à 4 semaines.

### De moins bonnes nouvelles...

Une autre étude moins optimiste que la précédente a été publiée récemment en *preprint*. Alors que l'on avait été assez rassuré par les premiers tests en laboratoire (voir newsletter n°35), d'autres études sont plus pessimistes. En effet, des chercheurs ont testé un anticorps monoclonal (mAb), du sérum de patients contaminés (N=20) et du sérum de patients vaccinés (N=12) avec le vaccin Pfizer®-BioNTech® et Moderna®. Ces essais de neutralisation ont été conduits sur deux souches virales créées en laboratoire, la souche UKΔ8 qui contient 8 mutations du variant anglais B.1.1.7 : 69-70del, 144del, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H et la souche SAΔ9 qui contient 9 mutations du variants sud-africain B.1.351 (ou 501Y.V2) : L18F, D80A, D215G, 242-244del, R262I, K417N, E484K, N501Y, A701V (*bioRxiv non encore reviewé ; 26 Janvier 2021*). Les résultats sont mauvais : pour la souche UKΔ8 (reproduisant le variant anglais B.1.1.7), elle a été trouvée résistante à l'anticorps monoclonal mAb, trois fois plus résistante au sérum de patients convalescents et deux fois plus pour le sérum de patients vaccinés. Pour la souche SAΔ9 (reproduisant le variant sud-africain B.1.351 ou 501Y.V2), c'est encore pire, probablement à cause de cette fameuse mutation E484K (voir newsletter n°37) : la résistance est augmentée d'un facteur 11 à 33 pour le sérum de patients contaminés et de 6,5 à 8,6 pour le sérum de patients vaccinés (pas de différence entre les vaccins Pfizer®-BioNTech® ou Moderna® (Schéma)). C'est embêtant car l'anticorps mAb est commercialisé sous le nom de Bamlanivimab et a été autorisé comme traitement en urgence de la COVID-19. Une autre étude publiée dans *Science* trouve une légère diminution de la neutralisation du variant anglais par le sérum de

patients vaccinés avec le vaccin Pfizer®-BioNTech® (*Science ; 29 Janvier 2021*). Au total, l'ensemble de ces résultats pose clairement la question de l'adaptation des vaccins aux nouveaux (futurs ?) variants. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

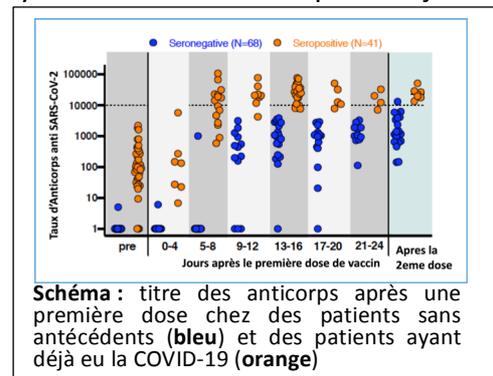


**Schéma :** neutralisation d'une solution virale D614G (souches de référence de la première vague) **en noir**, de la souche UKΔ8 contenant 8 mutations du variant anglais **en rose** et de la souche SΔΔ9 contenant 9 mutations du variant sud-africain **en orange** par du sérum de patients vaccinés par le vaccin Moderna® (à gauche) et le vaccin Pfizer®-BioNTech® (à droite). On constate que ces deux souches sont plus résistantes à la neutralisation par rapport à la souche de référence D614G.

## BREVES DE COMPTOIR...

### *Vacciner les séropositifs : une seule dose suffit ?*

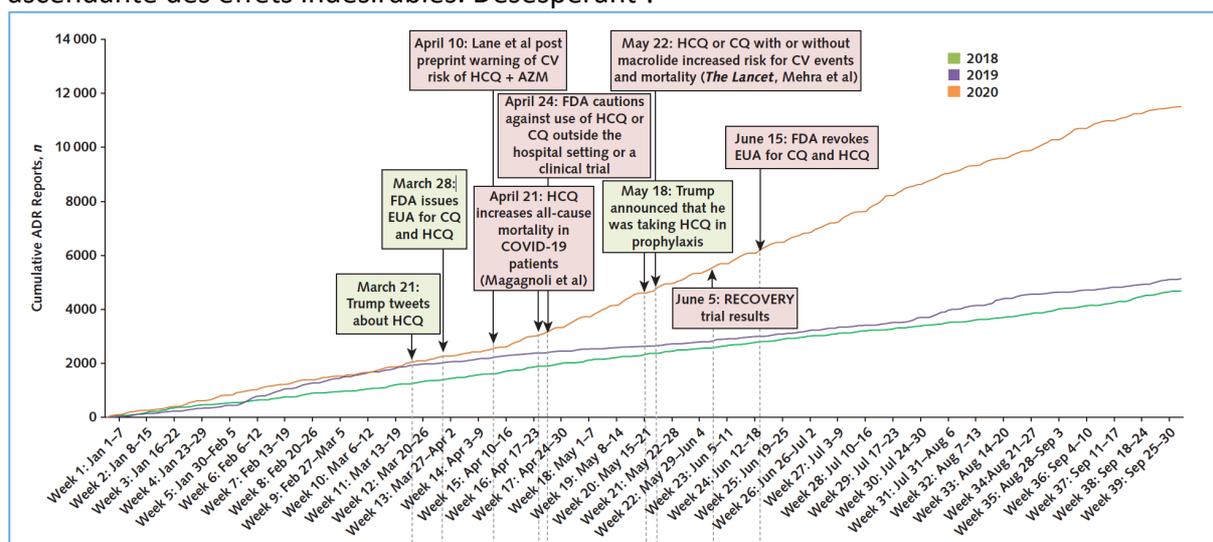
On a remarqué (expérience personnelle) que la vaccination des patients ayant déjà eu la COVID-19 (recommandée au-delà de trois mois) entraînait souvent une réaction forte avec plein d'effets secondaires : douleur, myalgies, fièvre, diarrhée, etc... Ceci serait probablement dû à une stimulation importante du système immunitaire qui a déjà été sensibilisé au COVID-19. Eh bien, cette impression a été confirmée expérimentalement ! En comparant des patients convalescents de la COVID-19 (N=41) vaccinés avec une dose avec des patients « sains » (N=68) avec deux doses, des auteurs ont mis en évidence que la réaction immunitaire après la vaccination de patients convalescents entraînait une réponse en terme d'anticorps beaucoup plus importante que la première dose de patients sans antécédent de COVID-19 (*medRxiv non encore reviewé ; 1<sup>er</sup> Février 2021*). Le taux d'anticorps après une première dose des patients convalescents était comparable aux patients « sains » après deux doses (Schéma). De plus, les réactions systémiques (fièvre, frissons, céphalée, asthénie) étaient beaucoup plus importantes chez les patients séropositifs. Les auteurs suggèrent logiquement de ne vacciner les patients séropositifs qu'avec une dose. C'est très logique ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** titre des anticorps après une première dose chez des patients sans antécédents (bleu) et des patients ayant déjà eu la COVID-19 (orange)

## La mode de l'hydroxychloroquine a fait des ravages !

Souvenez-vous ! L'hydroxychloroquine (HCQ) n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la COVID-19, aussi bien dans les modèles expérimentaux, les modèles animaux et les essais cliniques à haut niveau de preuve (voir une bonne vingtaine de newsletters !). Malgré cette accumulation de données, la population mondiale se gava de ce médicament et s'expose ainsi à des effets indésirables. Une enquête internationale de chercheurs grenoblois à partir des données de la très sérieuse *Food and Drug Administration* ont mis en évidence une cascade incontrôlée d'effets indésirables liée à la consommation de chloroquine et d'hydroxychloroquine (*Ann Intern Med* ; 26 Janvier 2021). Les chiffres ont plus que triplés en 2020 par rapport à 2018 (passant de 29.716 à 101.100 effets indésirables). Les trois pays les plus impactés sont les États-Unis, le Canada et ...La France ! Les effets ont été classés comme graves (fatals, menaçant le pronostic vital, entraînant une hospitalisation, entraînant un handicap) dans 97,1% des cas. Il y eut 589 décès (5,1% des événements graves). Le retrait de l'autorisation de l'hydroxychloroquine et l'accumulation de résultats négatifs dans la littérature scientifique n'a absolument pas influencé la courbe ascendante des effets indésirables. Désespérant !



**Schéma** : pour une fois, pas de traduction ! Courbe du nombre d'effets indésirables (ADR) associée à la prise d'hydroxychloroquine en fonction du temps pour les années 2018 (vert), 2019 (bleu) et 2020 (orange). On remarque que les alertes scientifiques, médiatiques ou politiques n'ont eu aucune influence sur l'augmentation des cas. FDA= *Food and Drug Administration*, AZM = azythromycine, EUA= autorisation conditionnelle en urgence, CQ= chloroquine ; HCQ=hydroxychloroquine ; CV= cardiovasculaire ; RECOVERY grand essai clinique international démontrant l'inefficacité de l'HCQ.

# 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**

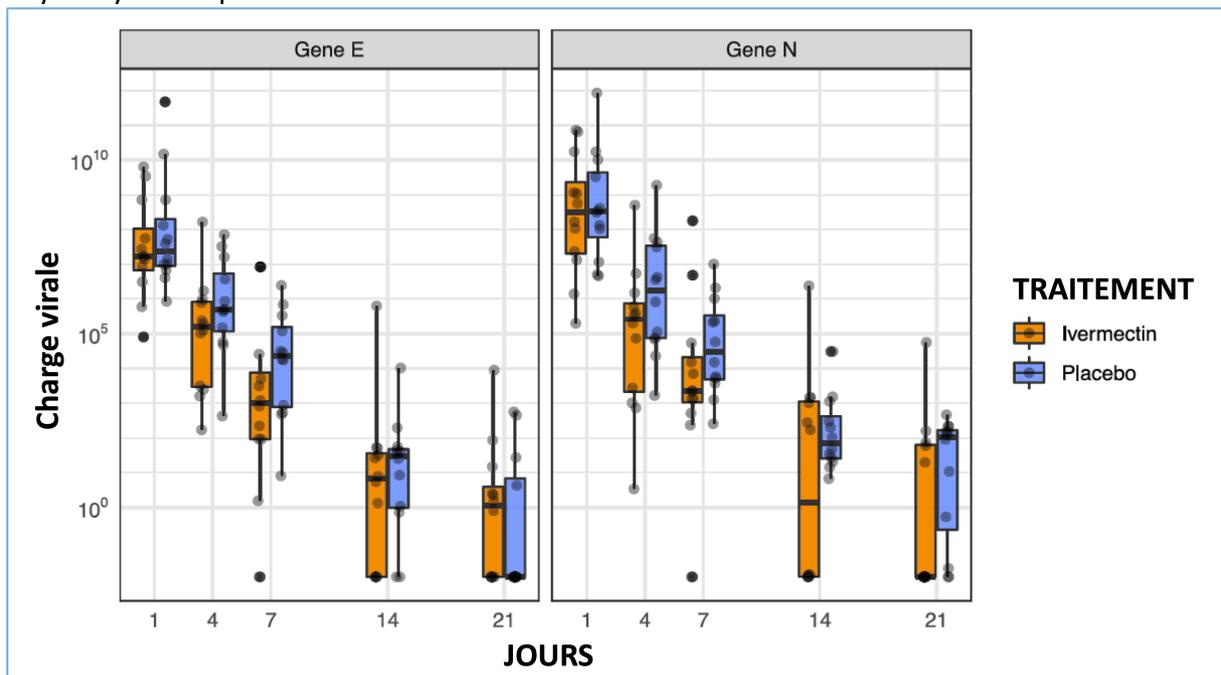
**COVID-19, ivermectine, mortalité, espérance de vie, tocilizumab, variant Sud-Africain, immunité, vaccin, allergie, variant Britannique, colchicine,**

### **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 !

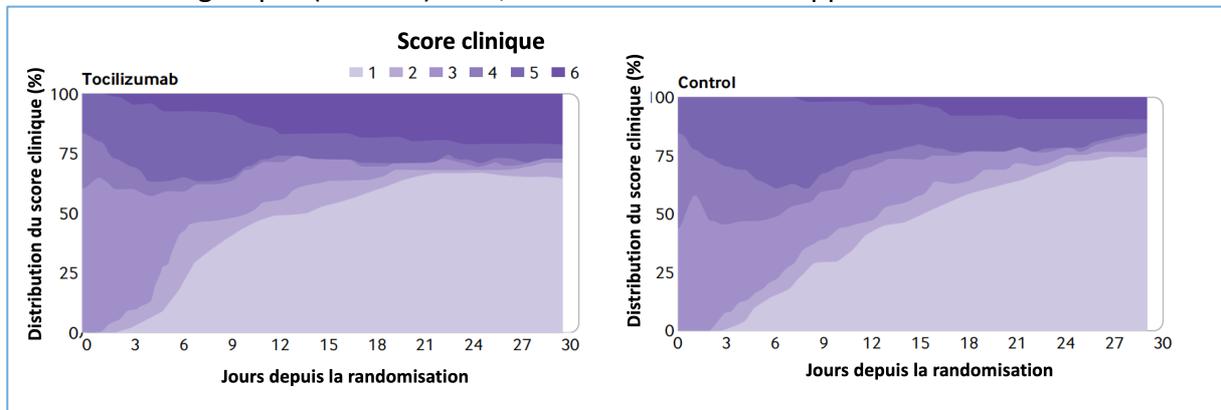


**Schéma** : évolution de la charge virale détectée par PCR pour les gènes E et N du SARS-CoV-2. On ne constate aucune différence !

### ***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 ?



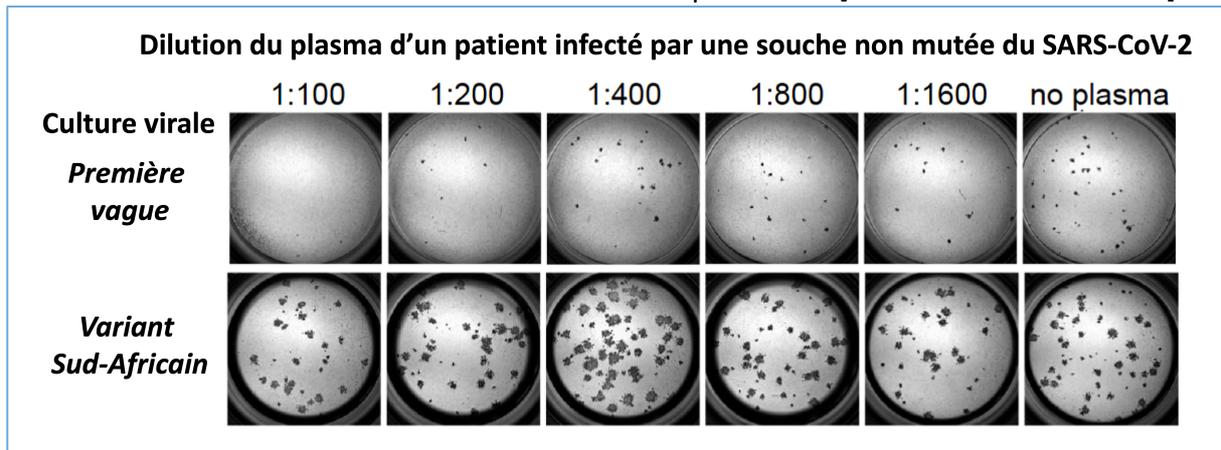
**Schéma** : comparaison à J15 de la fréquence des deux scores cliniques entre le groupe traité par tocilizumab (à gauche) et le groupe contrôle (à droite). Il n'y a pas de différence, car la mortalité est plus élevée dans le groupe tocilizumab (violet foncé) : (1) sorti de l'hôpital vivant, (2) hospitalisé 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 !

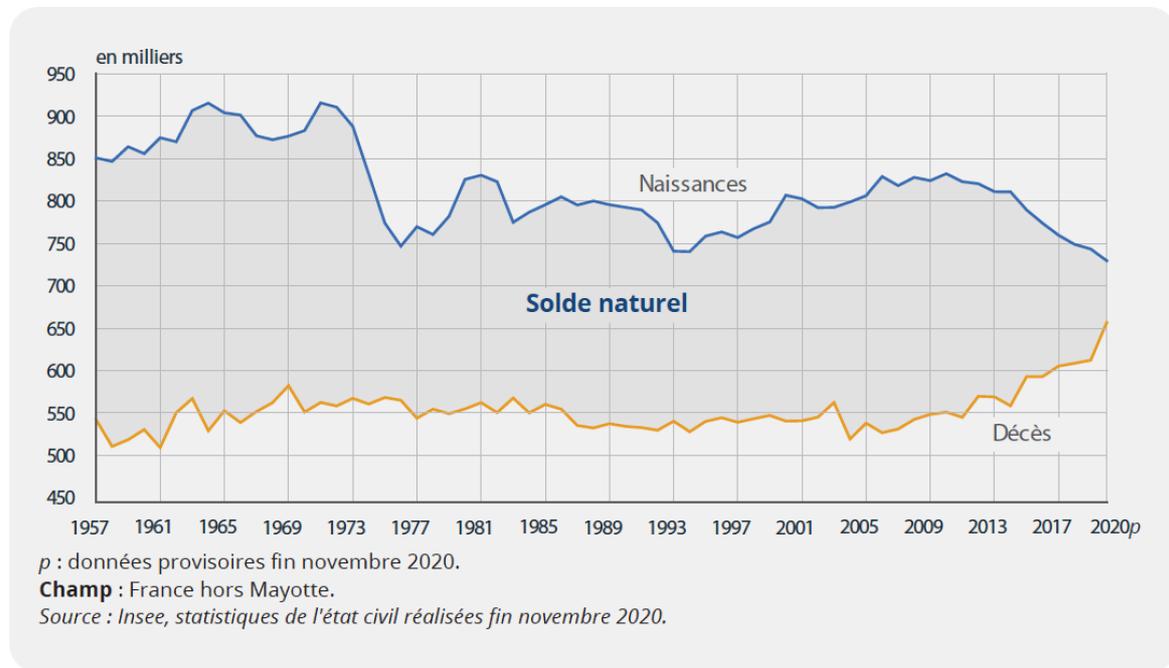
## EPIDEMIOLOGIE

### **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...

# Newsletter COVID-19

## Numéro 36

**Le mardi 19 Janvier 2021**

Dans cette newsletter nous verrons un nouveau vaccin qui devrait arriver sur le marché européen. Nous discuterons du risque de réinfection et de l'immunité cellulaire qui a l'air de tenir la route. Nous ferons un point sur la place de la sérothérapie dans l'arsenal thérapeutique. Nous finirons par mesurer l'impact de la mortalité de la COVID-19 aux États-Unis et parler de la probabilité de diffusion du virus dans un avion de ligne...

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**

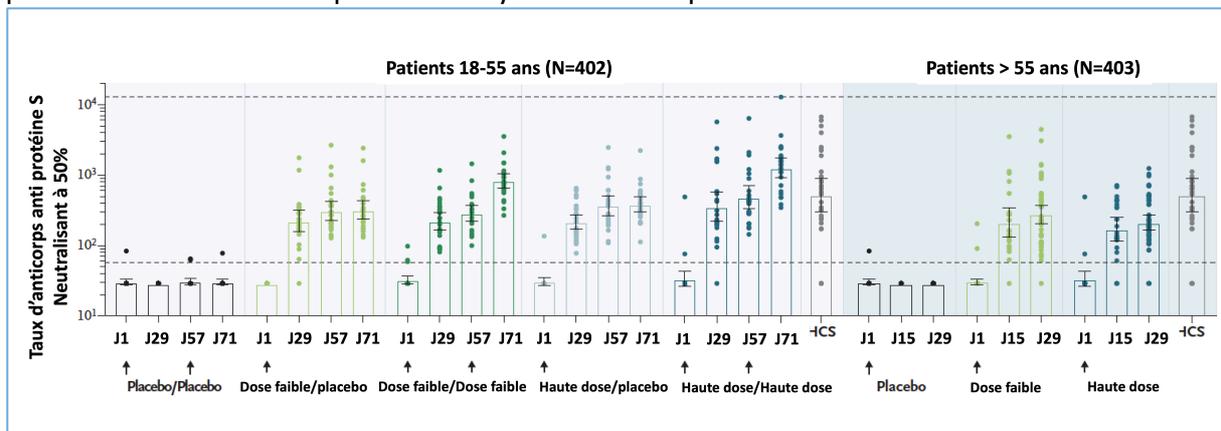
**COVID-19, vaccin, adénovirus, mortalité, réinfections, avion, transmission, immunité cellulaire**

## **PREVENTION**

### ***Un quatrième vaccin montre le bout de son nez !***

Après les deux vaccins à ARN (Moderna® et Pfizer®) et un vaccin à adénovirus (Astra-Zeneca®) (newsletters n°32, n°33 et n°34), voici un quatrième (Johnson & Johnson®) dont on vient de publier les résultats de la phase 1-2 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM ; 13 Janvier 2021). Il s'agit d'un vaccin vectorisé par un adénovirus comportant le

gène codant pour la protéine S (Spike) du SARS-CoV-2. Les patients (N=805) vaccinés (deux concentrations [5.10<sup>10</sup> et 10<sup>11</sup> particules virales/mL] avec un schéma comportant une ou deux injections) étaient comparés à un placebo. Résultats : les effets secondaires étaient ceux attendus et classés comme mineurs (asthénie, myalgie, céphalée, fièvre, douleur au site d'injection). Les anticorps neutralisants étaient détectés chez plus de 90% des patients 29 jours après la première injection (Schéma). A J57, 100% des patients vaccinés avaient ces anticorps neutralisants, c'est à dire efficace contre le SARS-CoV-2. Les taux étaient comparables à ceux des sérums de patients convalescents du COVID-19. Ces résultats n'étaient pas influencés par l'âge ou la concentration d'adénovirus injectée. Une immunité cellulaire robuste (lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>) était détectée dès le 14ème jour après l'injection de la première dose. C'est encourageant, on est prêt pour faire la phase 3 (efficacité et sécurité à grande échelle), mais qui va accepter le placebo maintenant que plusieurs vaccins sont disponibles ? Il y a comme un problème...



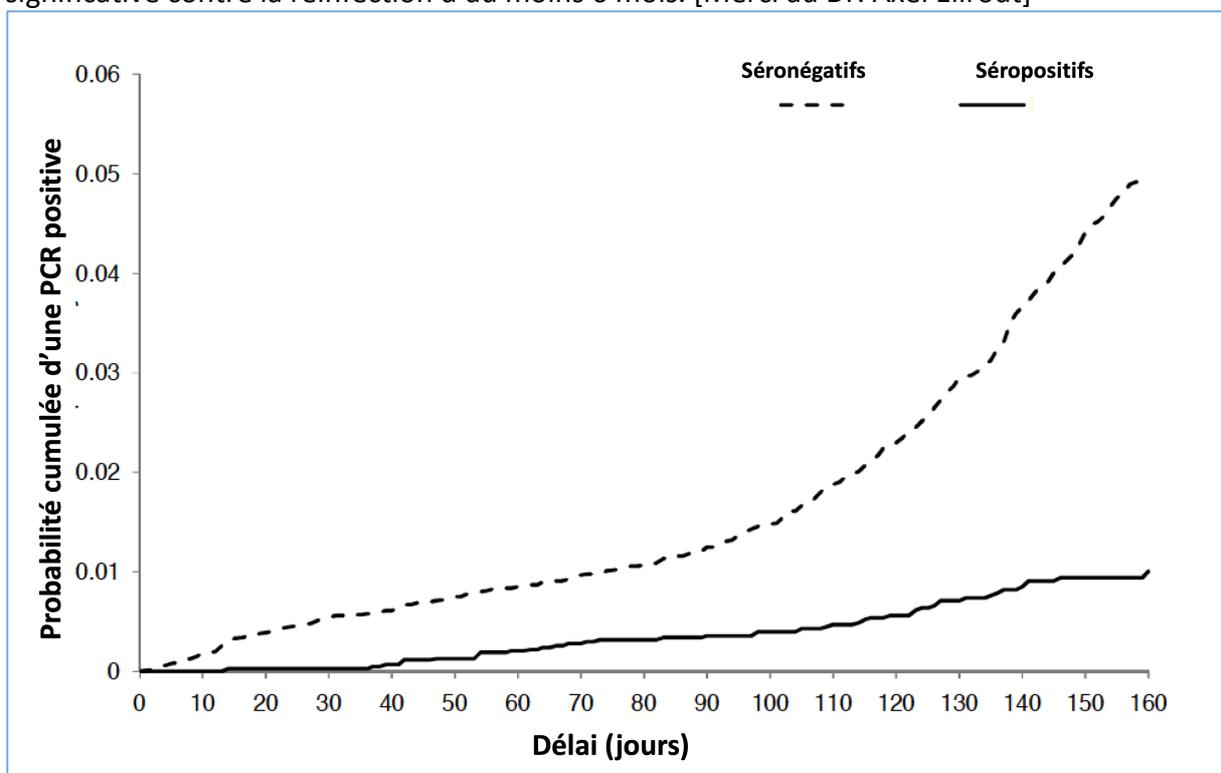
**Schéma :** taux d'anticorps neutralisants dans plusieurs stratégies vaccinales parmi 402 patients jeunes et 403 patients de plus de 55 ans. Pour les patients jeunes (**fond clair**), **noir** : deux injections de placebo ; **vert clair** : une injection de faible dose (5.10<sup>10</sup> particules virales/mL) puis placebo ; **vert foncé** : faible dose puis faible dose ; **bleu clair** : haute dose (10<sup>11</sup> particules virales/mL) puis placebo ; **bleu foncé** : haute dose puis haute dose. Pour les patients âgés (**fond foncé**) : **noir** : une injection de placebo ; **vert clair** : une injection de dose faible ; **bleu** : une injection de haute dose. Les patients convalescents (HCS) du COVID-19 sont représentés en **gris**.

## IMMUNITÉ

### Réinfections : quel est le risque ?

Une de nos hantises est la possibilité de réinfections de la COVID-19. Ces événements sont plutôt rares et surtout, lorsque le séquençage avait été fait, bien souvent un nouveau variant était mis en évidence (newsletters n°17 et n°24) plutôt qu'une baisse de l'immunité. Nous avons vu dans un autre travail anglais que ce risque était de l'ordre de 0,1% (newsletter n°34). Une analyse intermédiaire d'une grande étude anglaise multicentrique (SIREN) de suivi (5 mois en moyenne) de 20.787 soignants dans 102 hôpitaux a pu nous renseigner sur la probabilité de faire des réinfections au SARS-CoV-2 (*Public Health England, non encore reviewé ; 13 Janvier 2021*). Une sérologie et un test PCR étaient

systématiquement effectués toutes les 2 à 4 semaines. Parmi les 6.614 soignants initialement séropositifs, seuls 44 (0,6%) ont été classés comme réinfections « possibles » (2 PCR nouvellement positives chez des soignants séropositifs). L'enquête de ces 44 suspicions de réinfections a permis d'isoler deux soignants où la réinfection était qualifiée comme « probable ». Il y eut 318 (2,2%) PCR positives dans le suivi des 14.173 soignants initialement séronégatifs (Schéma). L'odds ratio ajusté était de 0,17 (IC<sub>95%</sub>[0,13-0,24]) pour les réinfections dans cette cohorte comparé aux nouvelles infections, ce qui correspondait à une protection du risque de réinfections de 83% lorsque l'on est initialement séropositif. Les réinfections survenaient avec une médiane de 160 jours après la première infection. Il y avait beaucoup plus de formes asymptomatiques parmi les réinfections comparées aux infections de la cohorte séronégative (79% vs. 34%). Ce travail a été effectué avant l'apparition du variant anglais (le fameux B.1.1.7, voir newsletter n°33), qui va peut-être modifier la donne. Au total, on peut considérer qu'une infection par le SARS-CoV-2 provoque une protection significative contre la réinfection d'au moins 6 mois. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

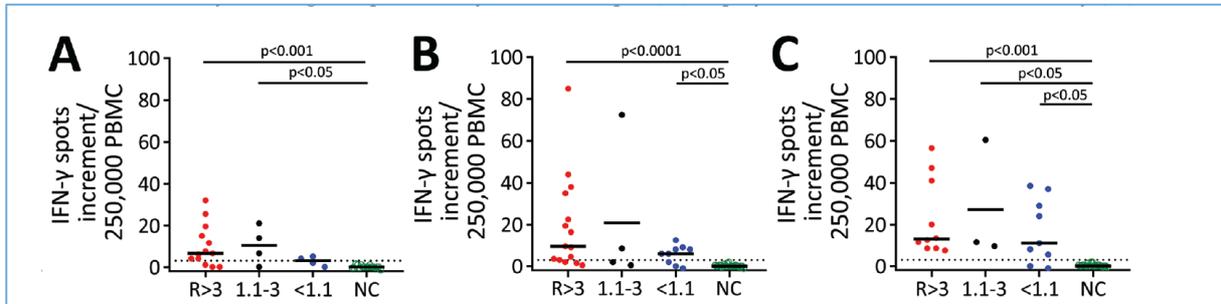


**Schéma : incidence cumulée de PCR positives dans la cohorte de soignants séronégatifs (trait pointillé) et séropositifs (trait plein).**

### **Immunité cellulaire chez les séronégatifs : rassurant !**

L'immunité acquise après infection par le SARS-CoV-2 possède deux bras, l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire (mémoire de l'infection contenue dans les lymphocytes). Il est beaucoup plus facile de tester l'immunité humorale en mesurant le taux d'anticorps. L'immunité cellulaire relève d'examens plus spécialisés et plus

onéreux. Des auteurs ont voulu savoir si, après une infection par le SARS-CoV-2, des patients séronégatifs (pas d'anticorps) pouvaient garder une immunité cellulaire (*Emerging Infectious Diseases* ; 10 janvier 2021). Les auteurs ont isolé 78 sérums de patients convalescents de la COVID-19. Parmi eux il y avait 13 (17%) patients séronégatifs. Les auteurs ont trouvé que 78% des patients séronégatifs avaient une immunité cellulaire détectable (médiée par les lymphocytes T), ce pourcentage était comparable aux patients séropositifs. Ceci est tout de même rassurant !



**Schéma** : taux d'interféron gamma mesurant l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T. (A) immunité cellulaire dirigée contre la sous-unité S1 de la protéine Spike ; (B) immunité cellulaire dirigée contre la protéine Spike ; (C) immunité cellulaire dirigée contre la protéine M du SARS-CoV-2. En **rouge** : patients très séropositifs, en **noir** : patients avec une séropositivité moyenne, en **bleu** : patients séronégatifs et en **vert** : patients contrôles (pas d'infection COVID-19). On constate qu'il existe une immunité cellulaire détectable chez les patients séronégatifs.

## TRAITEMENT

### Sérothérapie : rôle de la concentration des anticorps ?

La sérothérapie consiste à injecter aux patients sévères atteints de la COVID-19 du sérum de patients guéris ou convalescents contenant des anticorps anti-SARS-CoV-2. Les études cliniques donnent des résultats plutôt décevants (voir newsletter n°30). Un élément d'explication résiderait dans l'hétérogénéité de la concentration des anticorps dans ces sérums. C'est l'idée qu'ont exploitée les auteurs de ce travail rétrospectif qui évaluait l'efficacité de cette technique en fonction de la concentration des anticorps dans les plasmas utilisés (*NEJM* ; 13 Janvier 2021). Ils ont divisé les concentrations des sérums en trois catégories : « haute concentration », « moyenne concentration » et « faible concentration ». Les 3.082 patients analysés étaient stratifiés en patients avec ventilation mécanique (N=1.068) et les autres (COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique, N=2.014). Concernant la cohorte entière (N=3.082), il y avait une baisse significative de la mortalité en comparant les traitements « haute concentration » vs. « basse concentration » (29,6% vs. 22,3%). Une baisse significative de la mortalité a été aussi constatée parmi les patients sans ventilation mécanique (14,2% vs. 22,2% ; RR=0,66 ; IC<sub>95%</sub>[0,48-0,91]). Cette baisse était plus prononcée si le traitement était administré précocement (inférieur à 3 jours après l'hospitalisation). Concernant les patients sous ventilation mécanique, il n'y avait pas de baisse de mortalité significative (43,7% vs. 41,6%). Ces résultats ont été consolidés par divers modèles d'ajustement et des analyses de sensibilité. Bof, bof... Étude rétrospective, à faible

niveau de preuve. Beaucoup d'analyses en sous-groupes pour mettre en évidence un effet qui, s'il existe, ne ressemble pas du tout à un traitement miracle. On en restera aux études randomisées qui ne montrent pas d'effets nets sur la mortalité.

## EPIDEMIOLOGIE

### **Troisième cause de mortalité aux États-Unis !**

Les américains adorent donner des images fortes des ravages de l'épidémie de la COVID-19. On les connaît comme étant tristement les champions du monde de la mortalité de la COVID-19 avec plus de 3.000 décès par jour et près de 400.000 morts au total. Dans un article du *JAMA* des auteurs font les comptes (*JAMA ; 12 Janvier 2021*). La mortalité quotidienne aux USA représente l'équivalent de l'attentat des Twin Towers (2.988 morts) tous les 1,5 jours, ou le crash de 15 airbus A-320 chaque jour. En comparant les mortalités par classe d'âge, la COVID-19 apparaît être la troisième cause de mortalité pour les américains entre 45 et 84 ans et la deuxième cause pour les classes d'âge au-dessus de 84 ans. Pour les plus de 45 ans, la mortalité liée à la COVID-19 est supérieure à la mortalité des maladies pulmonaires chroniques (BPCO), des accidents de la route, des overdoses, suicides ou homicides (Schéma).

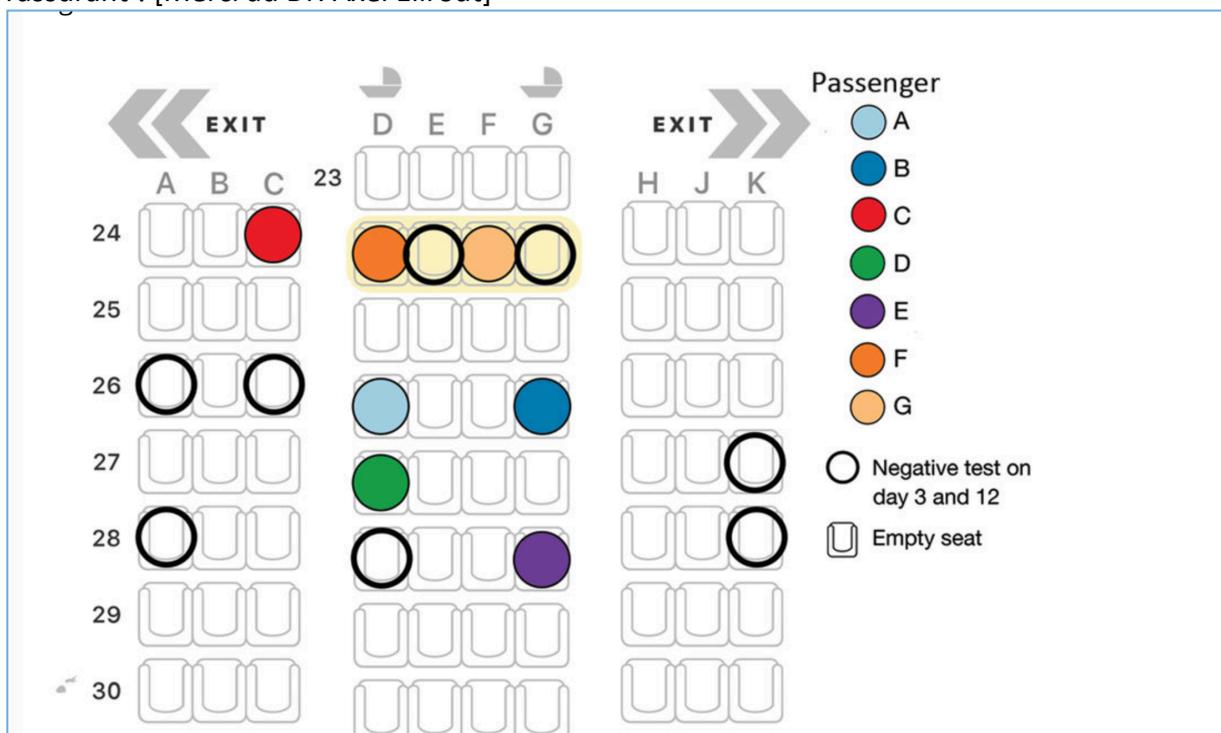
Causes de décès								
Age, y	COVID-19	Cardio-pathies	Cancers	BPCO	Accidents de la route	Overdoses	Suicides	Homicides
<1	7.4	51.6	8.6	2.9	15.5	1.6	0.0	46.7
1-4	1.0	4.8	13.1	2.0	17.5	0.3	0.0	15.6
5-14	1.0	2.7	13.5	2.0	14.6	0.4	9.4	4.7
15-24	9.9	13.8	20.9	2.8	108.3	66.1	97.0	72.1
25-34	38.6	52.1	53.7	4.2	113.2	220.7	120.9	78.8
35-44	109.9	169.1	172.0	10.1	93.8	234.0	128.1	54.7
45-54	294.8	509.7	597.5	56.1	100.7	208.2	140.3	33.9
55-64	683.3	1239.8	1802.4	285.8	105.0	161.2	139.8	23.7
65-74	1574.6	2516.9	3702.0	809.9	99.2	50.8	114.1	15.7
75-84	3832.4	6478.5	6845.7	2117.3	129.9	16.0	129.6	13.2
≥85	10 699.7	24 530.2	10 442.4	4278.4	139.1	14.7	133.4	13.3
Total	698.8	1287.7	1219.8	307.5	89.2	122.3	102.3	39.0

**Schéma** : nombre de morts par millions d'habitants aux États-Unis en fonction de l'âge et des causes. La COVID-19 apparaît une cause majeure de mortalité pour les plus de 55 ans.

## BREVES DE COMPTOIR

### **Avion : c'est dangereux !**

Prendre l'avion c'est dangereux pour attraper la COVID-19 ? Nous avons vu un article plutôt rassurant sur le renouvellement de l'air d'un avion de ligne qui protégerait les passagers d'une contamination par aérosol (newsletter n°23). On sait aussi que l'on entasse les passagers (avec mesures barrières) dans ces moyens de transport en commun. Bon, et bien patatras ! Un article du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) vient tout gâcher (*Emerging Infectious Diseases* ; sous presse Mars 2021)! Les auteurs se sont intéressés aux passagers à destination de la Nouvelle Zélande où une mesure de quarantaine était systématiquement imposée en plus d'un dépistage par PCR. Parmi les 62.698 passagers, il y eut 215 infections détectées. Plus particulièrement un groupe de 7 passagers d'un même vol en provenance de Dubaï (Boeing 777-300ER ; 18 heures 02 minutes de vol avec escale à Kuala Lumpur). Ces passagers provenaient de régions différentes et 5 avaient un test négatif au moment du départ. Les 7 virus SARS-CoV-2 mis en évidence étaient génétiquement identiques (à part un avec une seule mutation). Les passagers étaient éloignés au maximum de 4 rangées de sièges et portaient masques et gants (Schéma). Pas rassurant ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma** : disposition des 7 passagers testés développant la COVID-19 pendant la quarantaine au cours du vol Dubaï-Auckland (vol EK448) notés de **A à G**. Les passagers index sont probablement les passagers A et/ou B compte tenu de la cinétique d'apparition des symptômes.

# Newsletter COVID-19

## Numéro 35

**Le mardi 12 Janvier 2021**

Newsletter spécial variant/vaccin ! Dans cette newsletter, Nous détaillerons le nouveau variant Sud-Africain. Nous verrons si nous devons nous inquiéter de l'apparition de nouveaux variants et de l'efficacité des vaccinations actuelles. Nous serons déçus par l'évolution de la mortalité en réanimation entre les deux vagues et par l'utilisation du tocilizumab. Nous verrons que le POST-COVID constitue un vrai problème de santé publique.

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, variant, vaccin ARNm, post-COVID, tocilizumab, mortalité, immunité cellulaire**

### **PHYSIOPATHOLOGIE**

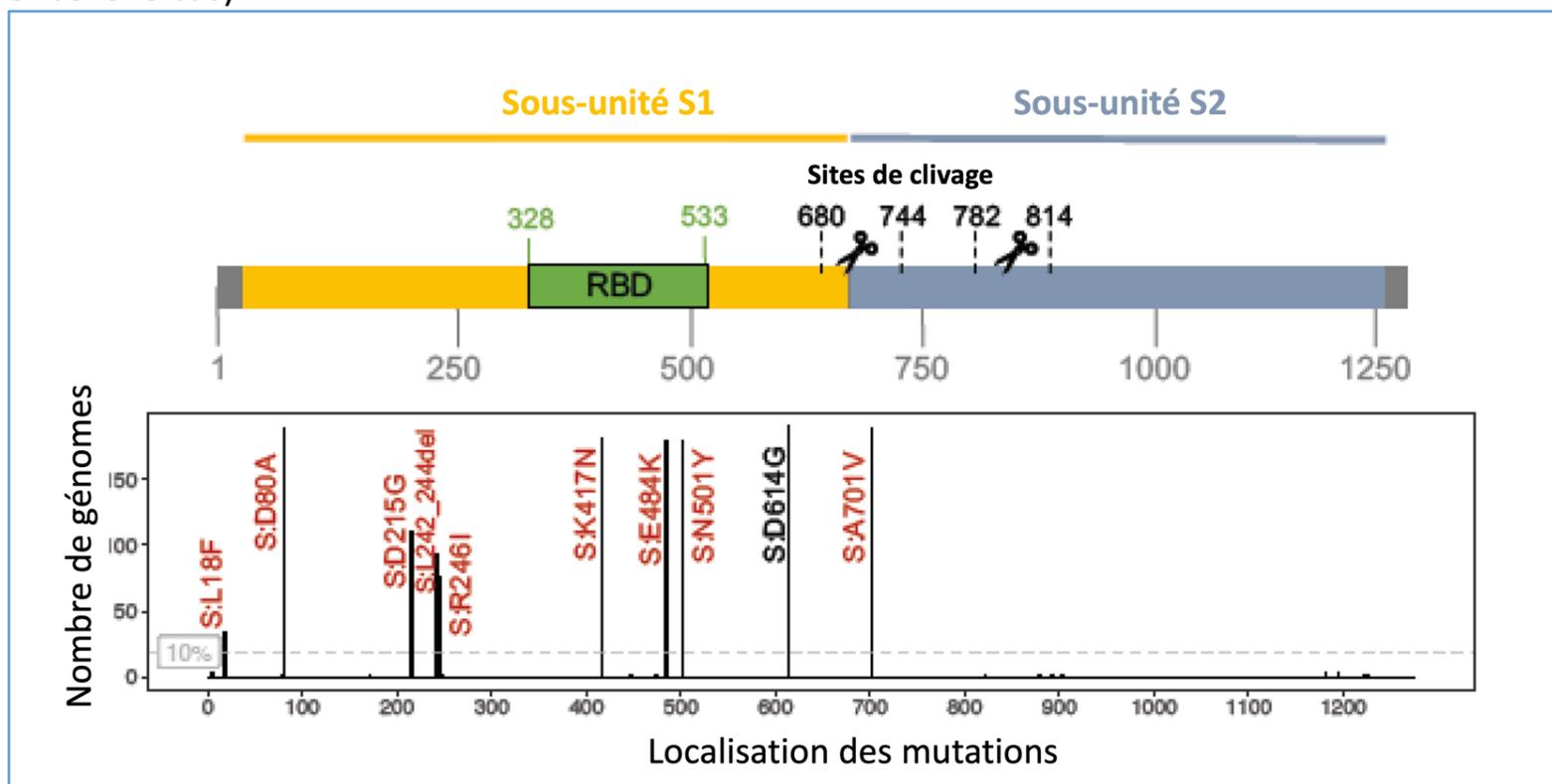
#### ***Le variant Sud-Africain : qu'en est-il ?***

On avait détaillé le variant Britannique (B.1.1.7 ou VUI-202012/01) qui se distingue par un nombre anormalement élevé de mutations dont plusieurs (9) intéressant la protéine S (voir newsletter n°33). Un autre variant sévissant en Afrique du Sud fait parler de lui, et lui aussi avec un nombre élevé de mutations (*medRxiv ; non encore reviewé ; 22 Décembre 2020*). Ce variant (appelé par son clade phylogénétique 501Y.V2) est devenu très rapidement majoritaire en Afrique de Sud et serait lui aussi, plus transmissible. Il est caractérisé par

8 mutations sur la protéine S dont trois qui pourraient être inquiétantes car se situant sur le site de fixation de la protéine au récepteur ACE2 (*Receptor Binding Domain [RBD]* qui va de la position 328 à 533 des acides aminés) qui se trouve être la cible des vaccins à ARNm :

- Mutation K417N : substitution de l'acide aminé K (Lysine) par le N (Asparagine) à la position 417
- Mutation E484K : substitution de l'acide amine E (Acide Glutamique) par le K (Lysine) à la position 484
- Mutation N501Y : substitution de l'acide aminé N (Asparagine) par le Y (Tyrosine) à la position 501 (mutation présente dans le variant anglais)

Ces mutations posent le problème d'une possibilité de sélection d'un variant qui pourrait devenir un véritable danger en acquérant une résistance au vaccin (ce qui ne semble pas être encore le cas).



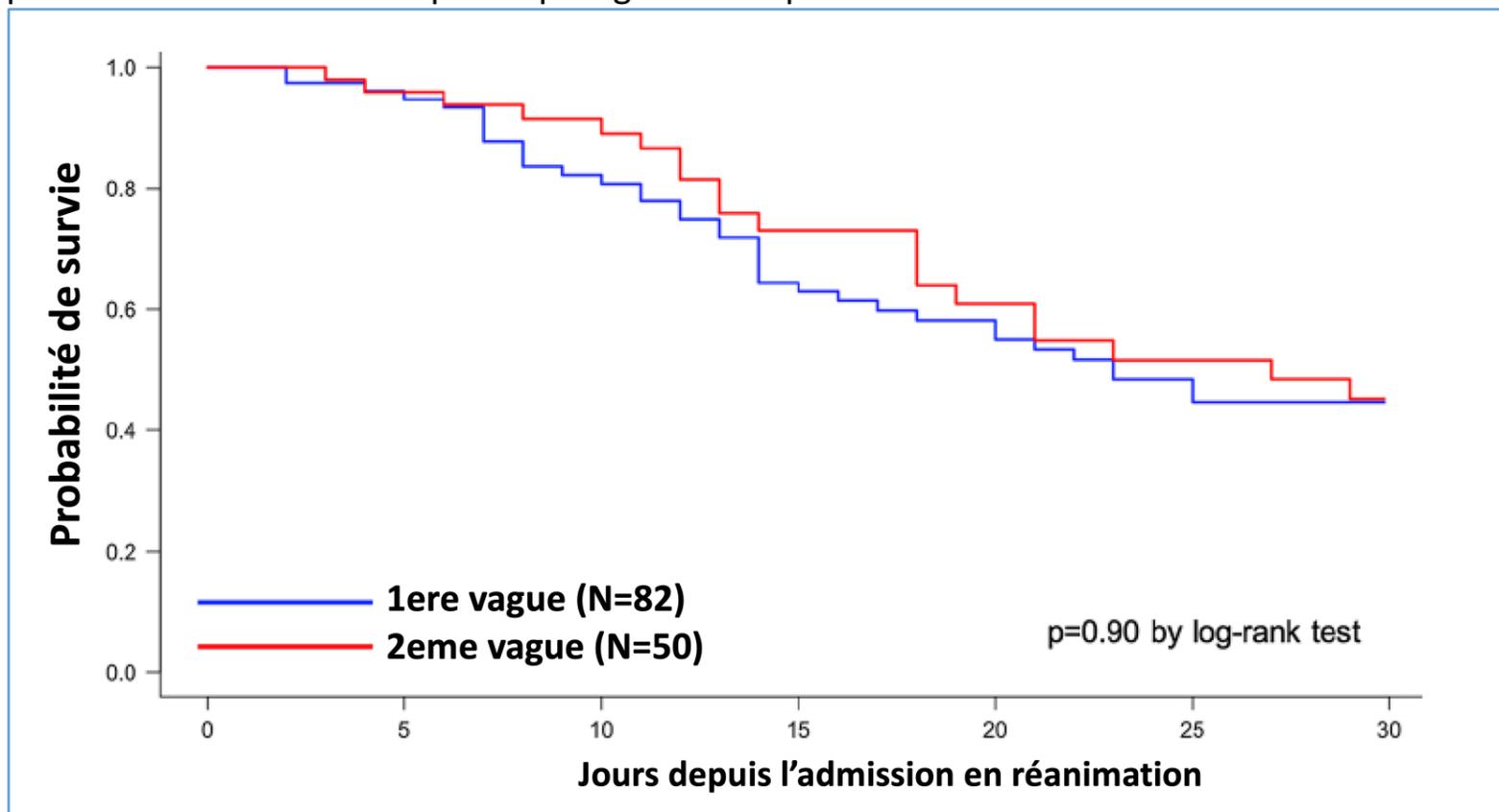
**Schéma :** protéine S de la souche mutée Sud-Africaine représentée par la sous-unité S1 (**jaune**) et la sous-unité S2 (**gris**). Les 8 mutations de substitution d'acide aminé sont représentées en **violet** ; trois (K417N, E484K et N501Y) intéressent la région de fixation de la protéine sur le récepteur ACE2 (RBD en **vert**). Les nombres représentent les positions des acides aminés dans la protéine. Une autre mutation est une délétion d'acide aminé (L242\_244del) en position 242.

## EPIDEMIOLOGIE

### ***Mortalité des formes sévères : avons-nous fait des progrès ?***

Nous avons vu que le taux de mortalité hospitalière avait probablement baissé lorsque l'on compare la première et la deuxième vague dans les hôpitaux anglais (voir newsletter n°34). Qu'en est-il pour les formes sévères hospitalisées en réanimation ? Une équipe française, dans un travail monocentrique, s'est intéressée à cette question (*Crit Care ; 4 Janvier 2021*). Ils ont comparé 82 patients en réanimation lors de la première vague avec 50 patients lors de la deuxième. Les deux cohortes étaient comparables en termes de sévérités et

de facteurs de risque. Par contre, les patients de la deuxième vague bénéficiaient beaucoup plus de traitements par glucocorticoïdes et d'anticoagulants (12% vs. 100% et 57% vs. 100% respectivement). Il y a avait aussi moins de ventilation mécanique invasive pour les patients de la deuxième vague (64% vs. 88%). Malgré cela, la mortalité hospitalière ne différait pas significativement entre les deux séries : 50% vs. 52% (Schéma). Désespérant et à confirmer par une étude multicentrique de plus grande ampleur...



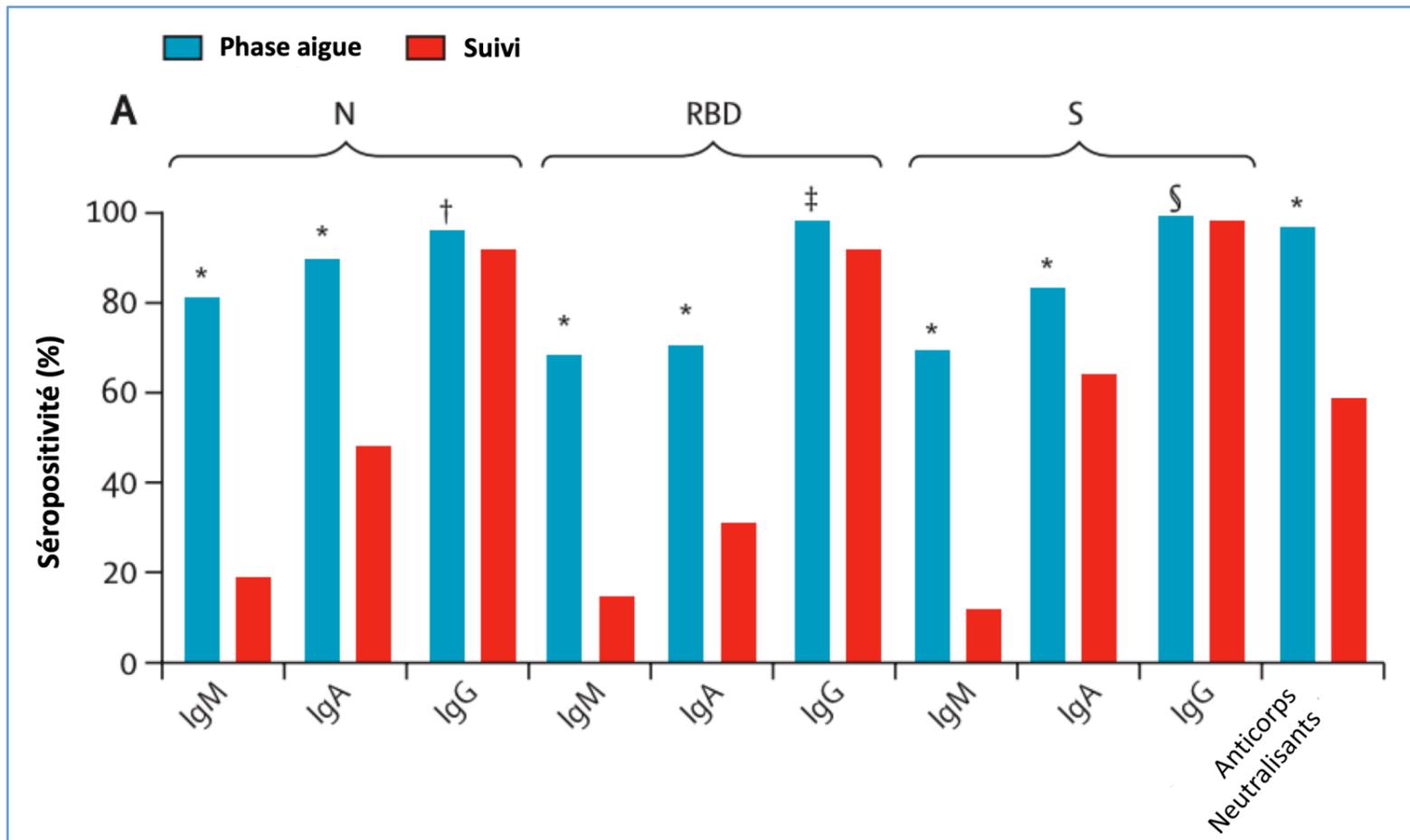
**Schéma** : évolution de la survie entre les patients COVID-19 sévère admis en réanimation lors de la première vague (**bleu**) et la deuxième vague (**rouge**). Il n'y a pas de différence significative.

## POST-COVID

### **La COVID-19 ; maladie chronique ?**

On a signalé que les séquelles de la COVID-19 étaient nombreuses et multifformes allant de conséquences psychologiques, à une diminution des capacités pulmonaires en passant par des symptômes très handicapants (voir newsletter n°11). Une étude chinoise, très complète, fait le point avec un suivi de 1.655 patients qui avaient été hospitalisés pour la COVID-19. Le suivi moyen était de 186 jours soit environ 6 mois (*Lancet* ; 8 Janvier 2021). Soixante-seize pour cent des patients suivis avaient au moins un symptôme à la fin de l'évaluation. Les symptômes les plus fréquents étaient une asthénie ou une faiblesse musculaire (63%), des insomnies (26%), des chutes de cheveux (22%), une anosmie (11%) et des douleurs thoraciques (9%). Les problèmes psychologiques étaient fréquents : dépression ou anxiété surviennent pour 23% de ces patients. Plus la maladie COVID-19 était sévère, plus les patients avaient des séquelles respiratoires avec en particulier des images toujours pathologiques au scanner thoracique. Le suivi sérologique est par contre plus mitigé. Les anticorps, de type IgG dirigés contre la protéine N et la protéine S, ne diminuaient pas significativement. Par contre

le taux d'anticorps neutralisant diminuait de manière significative (Schéma). Une surveillance des réinfections s'impose donc et la vaccination des patients ayant contracté la maladie apparaît finalement justifiée. La COVID-19 devient donc une maladie dont la prise en charge s'inscrit sur la durée.



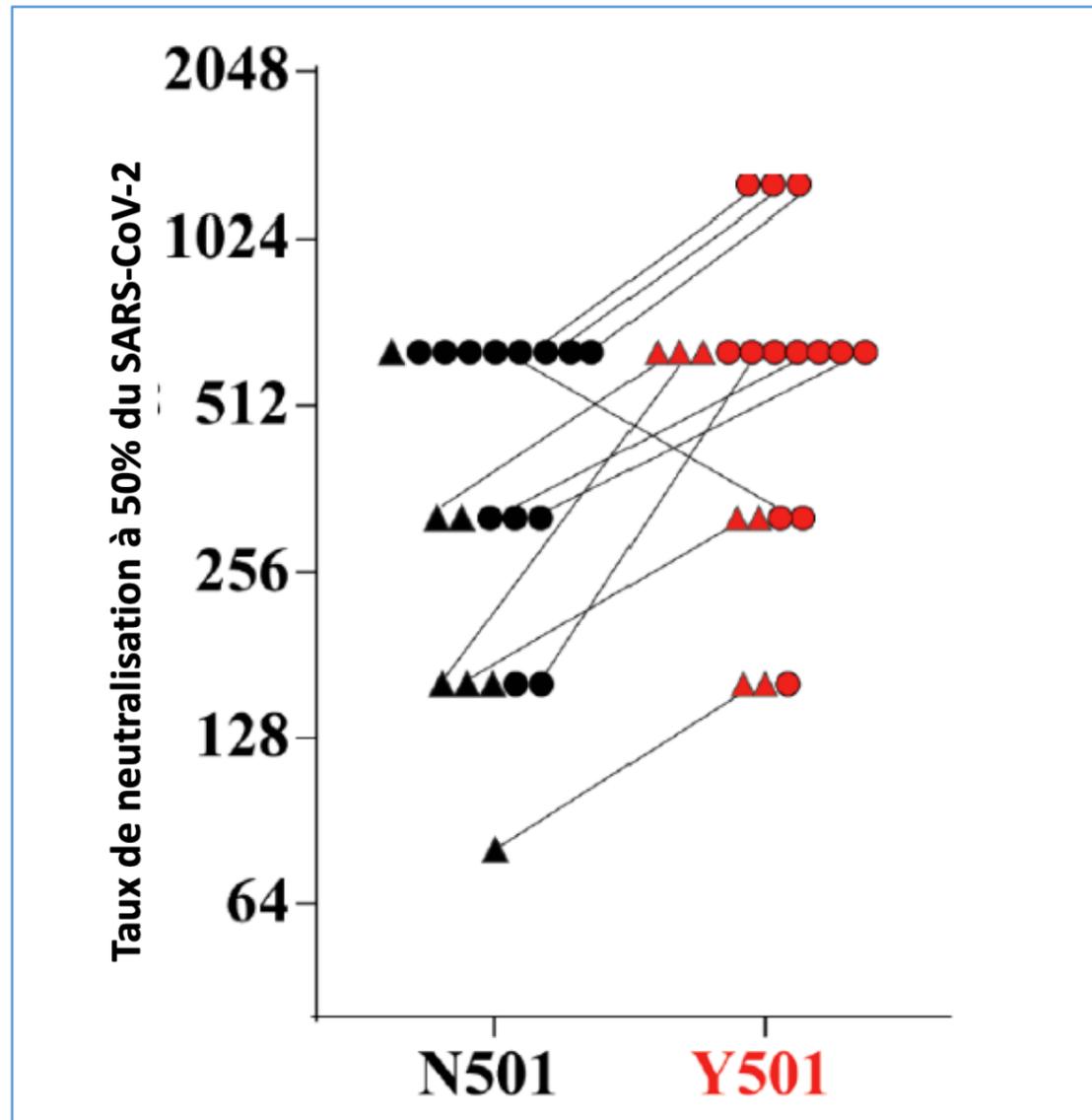
**Schéma :** Taux de différents anticorps entre la phase d'hospitalisation (**bleu**) et la fin du suivi (**rouge**) chez 94 patients. Les anticorps étudiés sont dirigés contre la protéine S et N du SARS-CoV-2 et la région RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S.

## PREVENTION

### ***Vaccin Pfizer efficace contre le variant anglais ?***

Notre hantise dans ce début de vaccination de masse serait qu'à force de muter, notre SARS-CoV-2, devienne résistant aux vaccins. Phénomène qui pourrait malheureusement se produire par une sélection due à la pression vaccinale (voir plus bas). Nous avons déjà signalé ce danger dans la newsletter n°17. Le variant Britannique possède des mutations sur la protéine S (voir newsletter n°33) et en particulier une appelée N501Y (substitution d'un acide aminé N (Asparagine) par un autre Y (Tyrosine) sur la position 501 de la protéine). Cette mutation est aussi retrouvée chez le variant Sud-Africain. Le problème c'est que cette substitution se produit dans un lieu important : le « *receptor binding domain (RBD)* » qui est l'endroit où s'accroche la protéine sur le récepteur ACE2 pour envahir la cellule. C'est aussi la cible d'une partie des anticorps générés par le vaccin à ARNm développé par Pfizer (BNT162b2). Des chercheurs ont voulu savoir si le sérum de 20 patients vaccinés par le BNT162b2 pouvait bloquer cette protéine mutée (*bioRxiv, non encore reviewé, 7 janvier 2021*).

Ils ont testé des protéines S de la souche N501 (mutée) et de la souche Y501 (non mutée). Ouf ! Ils ont trouvé que le niveau de neutralisation était le même avec les anticorps des vaccinés (Schéma). Bon, ce résultat ne concerne qu'une mutation et avec peu de patients mais c'est tout de même rassurant ! Le vrai danger (et signal d'alarme) serait l'apparition de la COVID-19 sévère chez des patients vaccinés.



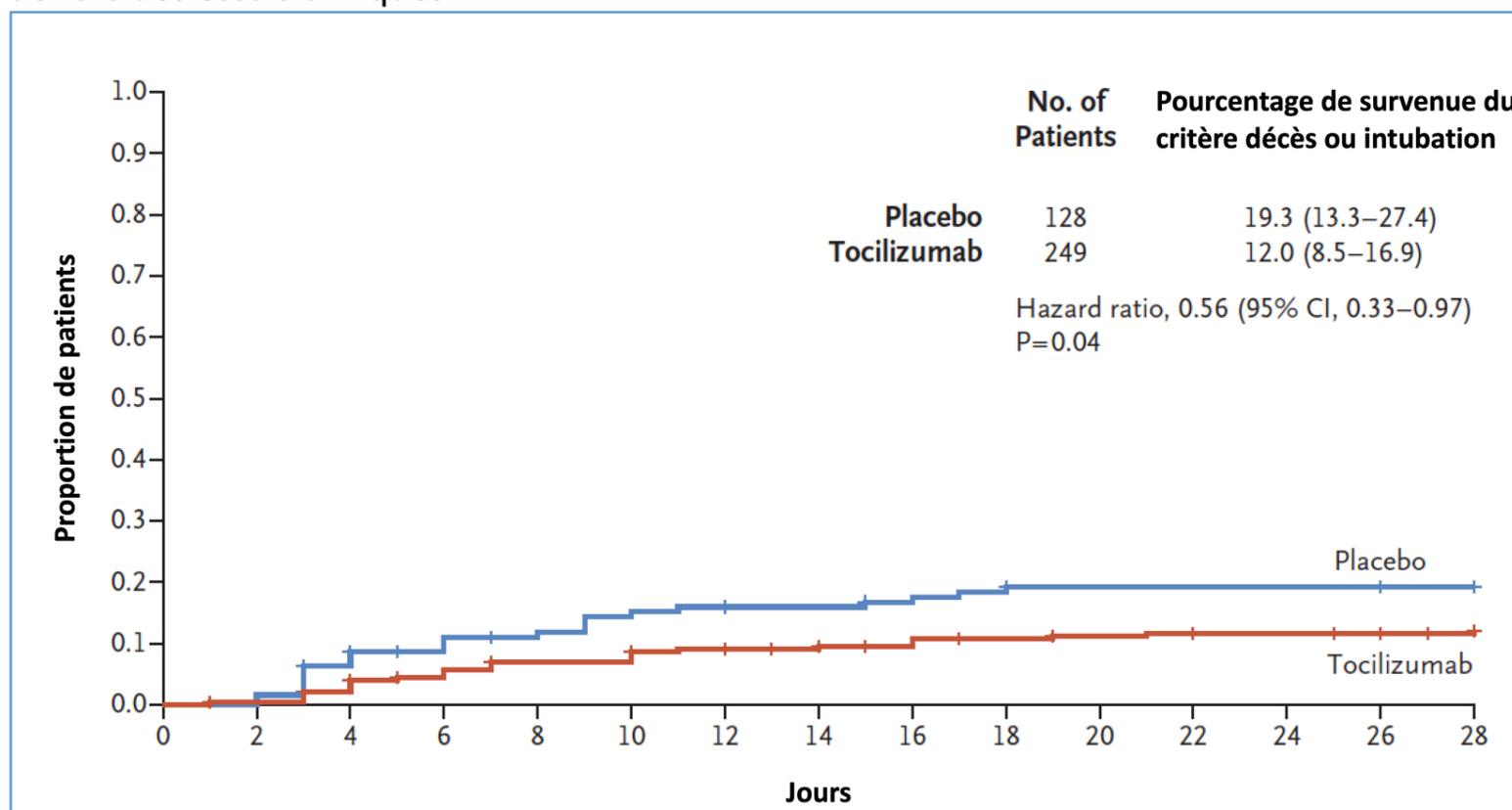
**Schéma** : taux de neutralisation avec du sérum de 20 patients vaccinés par le vaccin Pfizer deux semaines après la deuxième dose (**triangles**) ou 4 semaines après la deuxième injection (**ronds**) pour des SARS-CoV-2 contenant la protéine S sans mutation (**N501, noir**), ou avec le variant contenant la mutation N501Y (**souche mutée Y501, rouge**). Le profil de la neutralisation ne diffère pas entre les deux variants soulignant l'efficacité du vaccin.

## TRAITEMENT

### ***Tocilizumab : bof !***

Le Tocilizumab est un anticorps anti-IL-6 qui a montré des résultats négatifs ou très modestes dans différents essais cliniques (voir newsletter n°25). Une nouvelle étude sur ce médicament vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM ; 7 Janvier 2021). Dans un essai randomisé contre placebo les auteurs ont inclus 249 patients traités avec le tocilizumab et 128 avec le placebo. Tous les patients étaient hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 (non intubés). Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un décès ou d'une intubation évaluée à J28. Le résultat a montré une amélioration significative

du critère de jugement pour le groupe Tocilizumab mais sans effet sur la mortalité puisque il y eut 10,8% de décès dans le groupe Tocilizumab et 8,6% dans le groupe placebo. Ces résultats n'ont pas suffi à convaincre la *US National Institutes of Health* (NIH) qui, en compilant toutes les études à haut niveau de preuves, a recommandé de ne pas utiliser ce médicament en dehors des essais cliniques.



**Schéma :** évolution du critère (décès ou intubation) en fonction du temps. Il existe une diminution significative de la survenue de ce critère dans le groupe Tocilizumab.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Vaccin Pfizer efficace contre le variant anglais : de plus en plus rassuré...***

Tout chaud ! Une nouvelle étude vient d'être mise en ligne qui nous rassure un peu plus quant à l'efficacité du vaccin Pfizer sur le variant (B.1.1.7) anglais (*medRxiv ; non encore reviewée, 8 Janvier 2021*). Une analyse systématique a été dévoilée en utilisant 579 sérums provenant de patients convalescents de la souche non mutée du SARS-CoV-2 et donc contenant les anticorps identiques à ceux générés par le vaccin. L'analyse systématique des interactions entre les anticorps et les épitopes (régions cibles des anticorps) de la souche mutée n'a montré aucune différence significative par rapport à la souche non mutée (diminution du signal chez 0,5% des patients). En particulier, pour la protéine S, les auteurs ne trouvèrent aucune différence d'affinité importante avec les anticorps sur les épitopes entre les deux souches de virus. Rassurant !

### ***Inquiétant : variant résistant « in vitro » ?***

Deux recherches expérimentales inquiétantes ont permis de déterminer la possibilité de sélectionner des variants résistants à la réponse immunitaire induit par la vaccination. En

exposant des souches de SARS-CoV-2 au plasma de patients vaccinés (donc contenant les anticorps), les auteurs ont montré que des mutations successives pouvaient rendre le virus résistant à la neutralisation de ces anticorps (*bioRxiv ; non encore reviewé, 28 Décembre 2020*). En particulier la mutation E484K présente dans le variant Sud-Africain (voir plus haut) pouvait entraîner un deuxième changement de conformation de la protéine S rendant le virus complètement résistant à la vaccination. Ce travail a été confirmé par une approche systématique de même type qui a montré que la mutation affectant le même site E484 était associée à une diminution de la neutralisation des anticorps d'un facteur 10 (*bioRxiv ; non encore reviewé, 4 janvier 2021*). Bon, études *in vitro* ne testant que l'immunité humorale mais les auteurs alertent sur la nécessité d'une recherche au moins théorique de nouveaux vaccins en tenant compte de l'émergence de futurs variants. Encore une fois, nous serons réellement inquiets devant l'apparition de patients vaccinés atteints de COVID-19 sévères...

### ***Immunité cellulaire et vaccin Pfizer : bonne nouvelle !***

Enfin une bonne nouvelle ! Nous savons que la réponse humorale neutralisante (taux d'anticorps neutralisants) était de bonne qualité après le vaccin Pfizer. Nous en savons un peu moins sur l'immunité cellulaire... Des auteurs ont caractérisé la réponse immunitaire cellulaire provoquée par le vaccin. Hé bien elle est de bonne qualité ! Ils ont mis en évidence un taux important de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup> spécifiques ciblant la région RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 (*Nature ; 22 Octobre 2020*) chez les patients vaccinés.

# Newsletter COVID-19

## Numéro 34

**Le mardi 5 Janvier 2021**

Tout d'abord, je vous présente mes meilleurs vœux pour cette année 2021 qui s'annonce, certes angoissante, mais qui devrait être l'année du vaccin qui vous libérera de cette newsletter !

Dans cette newsletter, Nous verrons si l'on peut être réinfecté alors que l'on a une sérologie positive. Nous saurons si le variant anglais est oui ou non plus contagieux ! Nous découvrirons l'évolution de la mortalité hospitalière entre les deux vagues. Nous serons déçus par un nouvel essai thérapeutique avec un anticorps monoclonal. Un petit point sur le vaccin Moderna® et l'évaluation du risque de la COVID-19 sévère pour les soignants concluront cette newsletter.

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**

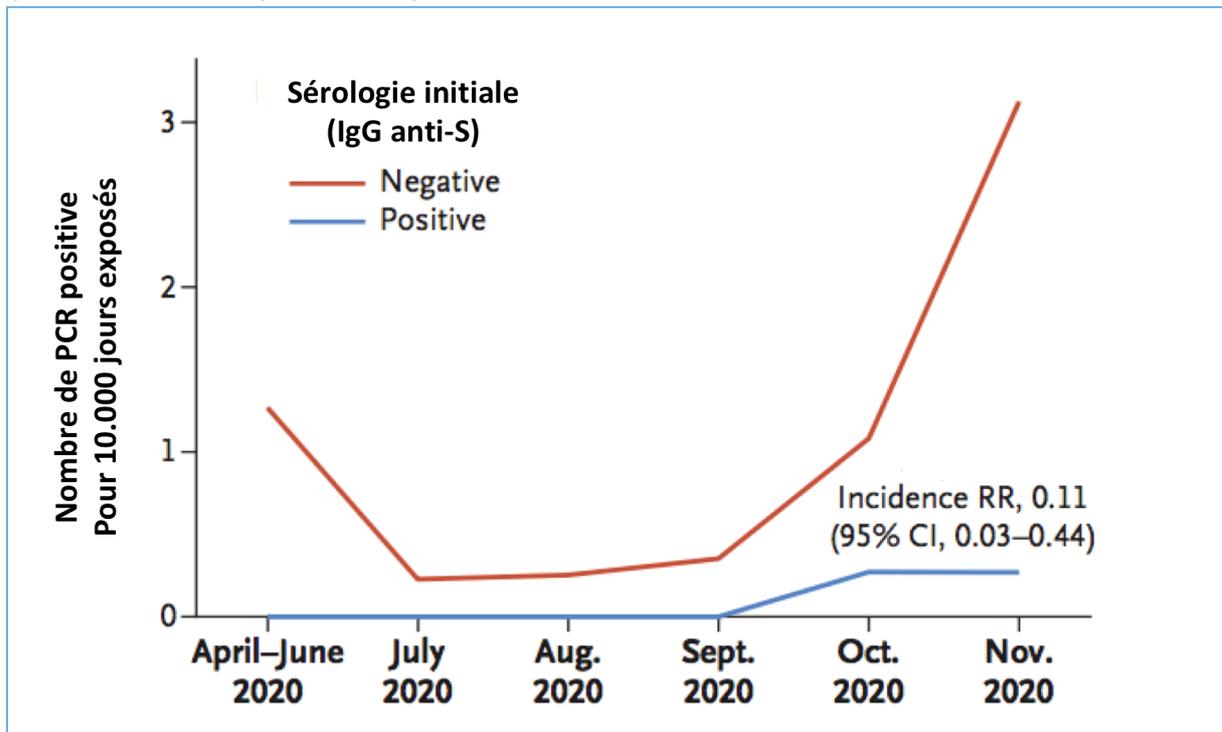
**COVID-19, réinfection, mortalité, variant, anticorps monoclonal, épidémiologie, vaccin ARNm, soignants**

## **IMMUNITE**

### ***Quel est le risque de faire une réinfection lorsque l'on est séropositif ?***

On signale de plus en plus de réinfections du SARS-CoV-2 (voir newsletters n°17 et n°24). On considère ce phénomène rare et probablement dû à des variants mineurs du virus

mais il n'y a pas eu d'études systématiques. Bon hé bien c'est fait ! Des auteurs anglais ont suivi pendant 31 semaines 12.541 soignants dont 1.177 séropositifs au COVID-19 (*NEJM* ; 23 Décembre 2020). Il y a eu 88 séroconversions pendant le suivi. Des PCR étaient effectuées régulièrement (il y en a eu 32.483). Le nombre de PCR revenu positif pendant cette période (donc signant de nouvelles infections) était de 223 (2%) chez les soignants séronégatifs, ce qui correspond à 1,09 infections pour 10.000 jours exposés et de 2 (0,1%) parmi les soignants séropositifs (IgG anti-protéine S) ce qui correspond à 0,13 réinfections pour 10.000 jours exposés (Schéma). Le taux d'incidence ajusté de réinfections chez les séropositifs était de 0,11 (IC<sub>95%</sub>[0,03-0,45]) comparé aux séronégatifs. Les deux patients séropositifs victimes d'une réinfection étaient asymptomatiques. Parmi les séronégatifs malades il y avait 123 symptomatiques (55%). Cette étude de cohorte est plutôt rassurante quant à l'immunité protectrice pour au moins 6 mois !



**Schéma** : incidence d'infections (et de réinfections) par le SARS-CoV-2 détectée par les PCR positives dans une population de soignants séronégatifs (rouge) et séropositifs (bleu).

## TRAITEMENT

### **Anticorps monoclonal : encore une déception !**

L'utilisation d'anticorps dirigée contre le SARS-CoV-2 est une approche intéressante que ce soit à partir de plasma de patients convalescents ou d'anticorps monoclonaux produit par l'industrie. Parmi eux, nous avons donné les résultats de l'anticorps monoclonal LY-CoV555 (newsletter n°26) qui montrait une petite efficacité en terme de réponse immunitaire dans un essai de phase 2. Les résultats de l'essai de phase 3 sont maintenant publiés (*NEJM* ; 22 Décembre 2020). L'essai a été arrêté rapidement pour futilité. Le groupe

avec l'anticorps LY-CoV555 (N=163) était comparé à un groupe placebo (N=151). Le critère d'évaluation était le taux de guérisons évalué à 90 jours. Les deux groupes recevaient en plus du remdesivir. Il n'y avait aucune différence dans le pourcentage de guérisons entre les deux groupes ni du nombre de sorties de l'hôpital vivant ni pour un score clinique (Schéma). Il y eut 9 (6%) décès dans le groupe anticorps monoclonal contre 5 (3%) dans le groupe placebo. Encore un espoir déçu ! Remarquez, ajouter un médicament qui ne marche pas (remdesivir) avec un autre qui ne marche pas ne peut pas faire de miracle !

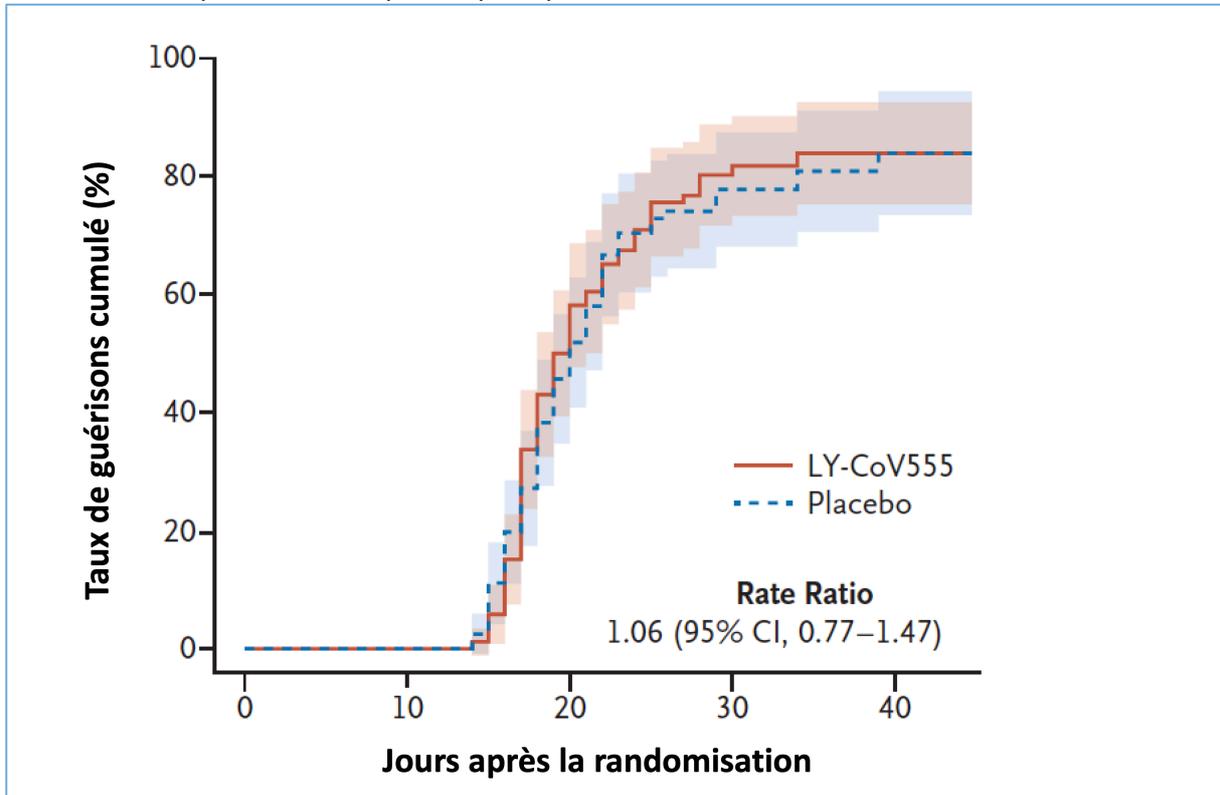


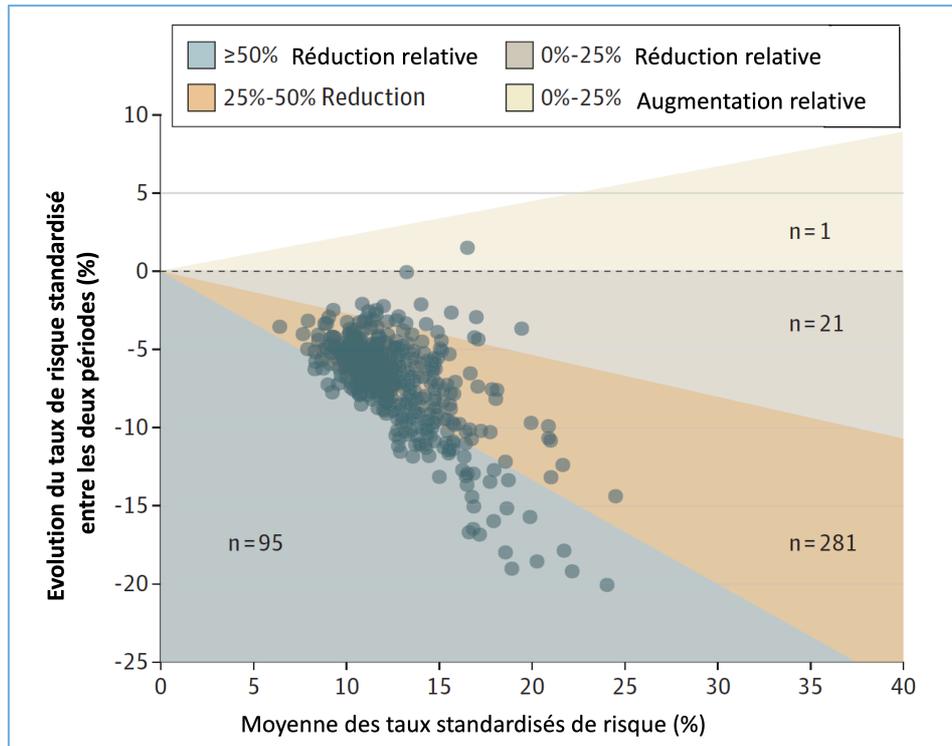
Schéma : évolution du taux de guérisons entre les patients traités par l'anticorps monoclonal LY-CoV555 (rouge) et le placebo (bleu). Pas de différence !

## EPIDEMIOLOGIE

### ***Mortalité entre première et deuxième vague : on a fait des progrès ?***

La mortalité hospitalière du COVID-19 est particulièrement importante entre 15% et 20%. Après la première vague de mars-avril, nous avons appris beaucoup de cette maladie et avons probablement changé nos habitudes thérapeutiques et aussi l'organisation hospitalière. Tout ceci a-t-il eu un impact en terme de mortalité ? C'est sur cette question que s'est penchée une équipe de chercheurs américains (*JAMA Intern Med* ; 22 Décembre 2020). Ils ont suivi 38.517 patients COVID-19+ hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 30 Juin 2020 dans 955 hôpitaux américains. Les auteurs ont étudié deux périodes pour un sous-ensemble de 38.517 patients dans 398 hôpitaux : janvier-avril vs. mai-juin. Le critère d'évaluation était un taux standardisé de risque ciblé sur la mortalité à 30 jours ou le passage en unité de soins palliatifs. La médiane de ce taux variait (du meilleur quintile par rapport à la médiane générale au plus mauvais quintile) de 9,06% à 16,6% pour tous les

hôpitaux durant la période d'observation. Lorsque l'on compare les deux périodes janvier-avril et mai-juin, ce taux s'améliorait pour pratiquement tous les hôpitaux (397 sur 398) entre les deux périodes d'observation (Schéma). La mortalité diminuait entre 25% et 50% pour 281 hôpitaux et de plus de 50% pour 95 hôpitaux. Le seul facteur qui a été retrouvé pour expliquer l'augmentation du taux standardisé de risque était l'encombrement des hôpitaux dû à une haute prévalence de la COVID-19 dans la région desservie par l'hôpital. Le dépassement des capacités hospitalières par les patients COVID-19+ a donc bien un impact en terme de mortalité.

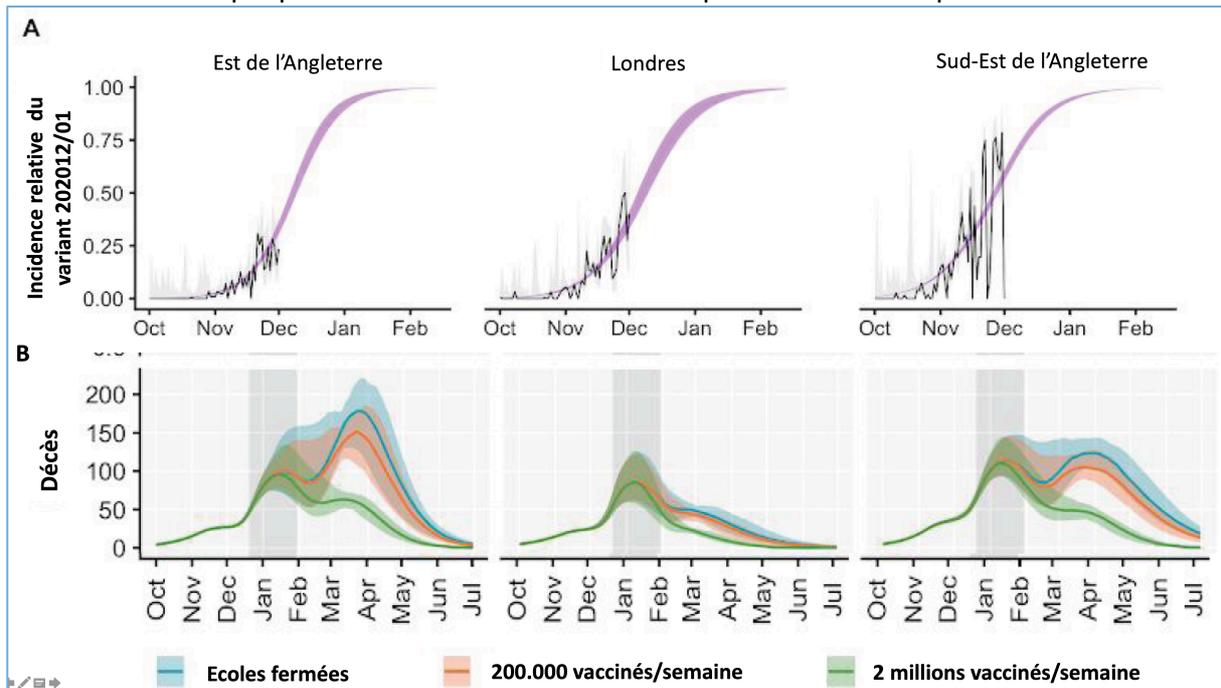


**Schéma** : évolution du taux standardisé de risque (mortalité à 30 jours ou admission en soins palliatifs) entre deux périodes (janvier-avril 2020 vs. mai-juin 2020) pour 398 hôpitaux accueillant des patients COVID-19. La **zone grise** correspond à une amélioration du taux de plus de 50%, la **zone orange** entre 25% et 50%, la **zone brune** entre 0% et 25% et la **zone jaune** correspond à une augmentation de ce taux entre 0 et 25% (1 hôpital est dans cette zone).

### ***Alors, ce variant anglais : il est plus transmissible ?***

L'existence d'un variant 202012/01 dans le sud de l'Angleterre et maintenant un peu partout dans le monde est une source majeure d'inquiétude quant à sa transmissibilité et sa potentielle virulence (voir newsletter n°33). Des chercheurs anglais, dans un travail de modélisation, ont permis de caractériser ce variant d'un point de vue contagiosité et sévérité. Ils ont imaginé plusieurs scénarii (augmentation des contacts sociaux, perte de l'immunité, transmission augmentée chez les enfants), pouvant expliquer la recrudescence de l'épidémie en Angleterre. Le seul scénario qui explique la courbe des infections est celle qui est compatible avec une augmentation de la contagiosité de ce variant d'un facteur de

56% (IC<sub>95%</sub>[50-74%]) (Schéma). En analysant les critères de sévérité (décès, hospitalisation en réanimation, etc.) les auteurs ne trouvent aucun argument laissant penser à une modification de la virulence de ce variant par rapport au classique SARS-CoV-2 (*CMMID Repository ; en cours de reviewing, 23 Décembre 2020*). Enfin, les auteurs sont pessimistes sur l'efficacité des mesures de confinements actuels pour freiner cette épidémie et suggèrent que notre seul espoir réside dans la vaccination massive. Dans leur modélisation, une vitesse de vaccinations de 2 millions par semaine a un effet net sur la courbe de mortalité d'ici l'été 2021 et associé à une fermeture des écoles (Schéma). Pourvu que ce variant ne débarque pas en France avant ! Mais c'est probablement trop tard !



**Schéma :** (A) modélisation (violet) et courbes réelles (noir) du taux d'incidence du variant 20212/01. La modélisation « colle » avec la réalité pour une augmentation de la transmissibilité du virus de 56%. (B) nombre de décès attendus en fonction des mesures de confinement (fermeture des écoles ; **bleu**), du taux de vaccination (200.000/semaine ; **orange**) et (2 millions par semaine ; **vert**). Pas réjouissant !

## BREVES DE COMPTOIR

### Résultats de Moderna® publiés

Dans la précédente newsletter (newsletter n°33) nous avons vu les résultats de la phase 3 du deuxième vaccin à ARNm (mRNA-1273) développé par Moderna®. Ces résultats sont maintenant publiés officiellement dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 30 Décembre 2020)*. Cet essai contre placebo rassemblant 30.420 volontaires a montré une efficacité du vaccin contre les formes symptomatiques du COVID-19 de 94,1%. Toutes les formes graves (N=30) et un décès du COVID-19 étaient dans le groupe placebo. Le profil de sécurité était acceptable avec des effets secondaires attendus et déjà décrits dans la

précédente newsletter. Ce vaccin pourrait être aussi actif sur les formes asymptomatiques puisqu'il existait trois fois moins de cas asymptomatiques dans le groupe vacciné mais les chiffres sont faibles et ces résultats devront être confirmés. Très encourageant !

### ***Les soignants sont les plus exposés au COVID-19 dans sa forme sévère !***

Dans un travail épidémiologique qui cherchait à trouver une association entre les formes graves du COVID-19 et le type de professions, des chercheurs anglais ont fait une curieuse découverte. En analysant 120.075 participants et la survenue dans cette cohorte de 271 COVID-19 sévères, les auteurs ont montré que les métiers les plus « essentiels » comme les soignants, les travailleurs sociaux, les policiers, les chauffeurs de transport en commun avaient, après ajustement, une probabilité beaucoup plus importante de développer une forme grave de la COVID-19 (*Occup Environ Med ; 9 Décembre 2020*). La palme revient aux soignants avec un risque relatif (RR) de 7,43 (IC<sub>95%</sub>[5,52-10,00]). Parmi eux les médecins sont les plus mal lotis : RR=8,70 (IC<sub>95%</sub>[4,87-15,55]). Pour les métiers non-essentiels, le facteur discriminant semble être l'origine ethnique avec un sur-risque pour les non-blancs. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

# Newsletter COVID-19

## Numéro 33

**Le mardi 22 Décembre 2020**

Dans cette newsletter, Nous verrons que les pandémies de la grippe et de la COVID-19 diffèrent significativement. Les résultats préliminaires sur l'efficacité du troisième vaccin à ARN messager sont connus ! Le Guillain-Barré et la COVID-19 ne se marient pas ! Nous saurons si les asymptomatiques sont plus contagieux par rapport aux symptomatiques et nous ferons enfin un point complet sur le variant anglais.

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**

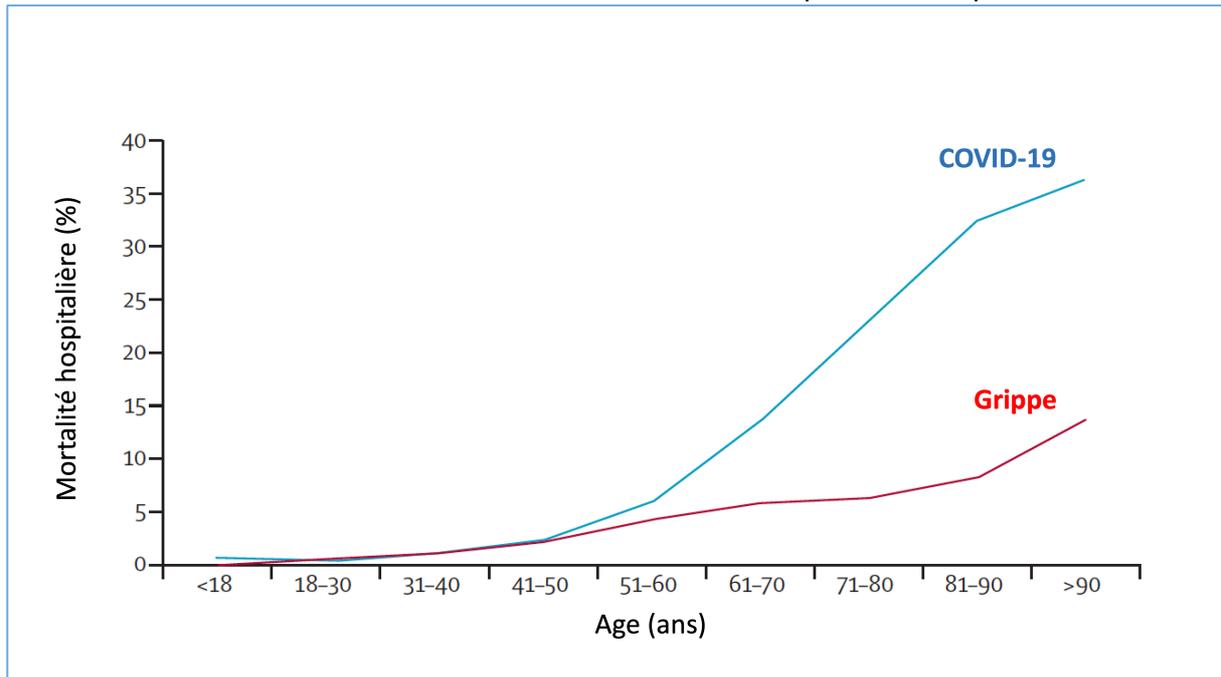
**COVID-19, grippe, vaccin, mutation, recherche, contagiosité, Guillain-Barré**

## **EPIDEMIOLOGIE**

### ***Pandémie de la COVID et de la grippe : quelles différences ?***

La COVID-19 et la grippe sont toutes deux des pandémies à virus respiratoire avec un mode de transmission principal commun : les postillons. Au début de la pandémie de la COVID-19, nous raisonnions beaucoup par analogie avec la grippe. L'accumulation des connaissances a permis pour des auteurs français de faire un point complet permettant de différencier ces deux maladies à partir des registres nationaux de patients hospitalisés (*Lancet Respir Med ; 17 Décembre 2020*). Ce travail comparait 89.530 patients hospitalisés en France pour COVID-19 avec 45.819 patients hospitalisés pour la grippe. Les résultats

montraient que les patients COVID-19+ hospitalisés ont un profil très différent ; ils sont plus obèses (10% vs. 5%), plus hypertendus (33% vs. 28%) alors que les patients « grippe » ont plus d'insuffisances cardiaques (14% vs. 8%) et de BPCO (4% vs. 2%). Dans le groupe COVID-19, les hommes sont plus nombreux (53% vs. 48%) et sont plus âgés en moyenne (65 ans vs. 59 ans). Les caractéristiques de la maladie sont aussi très différentes pour la COVID-19 ; les complications thromboemboliques et l'insuffisance rénale sont plus fréquentes alors que pour la grippe, ce sont les troubles du rythme ou l'infarctus du myocarde qui dominent. La mortalité hospitalière du COVID-19 est près de trois fois supérieures à celle de la grippe (16,9% vs. 5,8%) avec un risque relatif ajusté sur l'âge de 2,82 (Schéma). On a donc bien affaire à deux virus totalement différents en terme de conséquences cliniques !



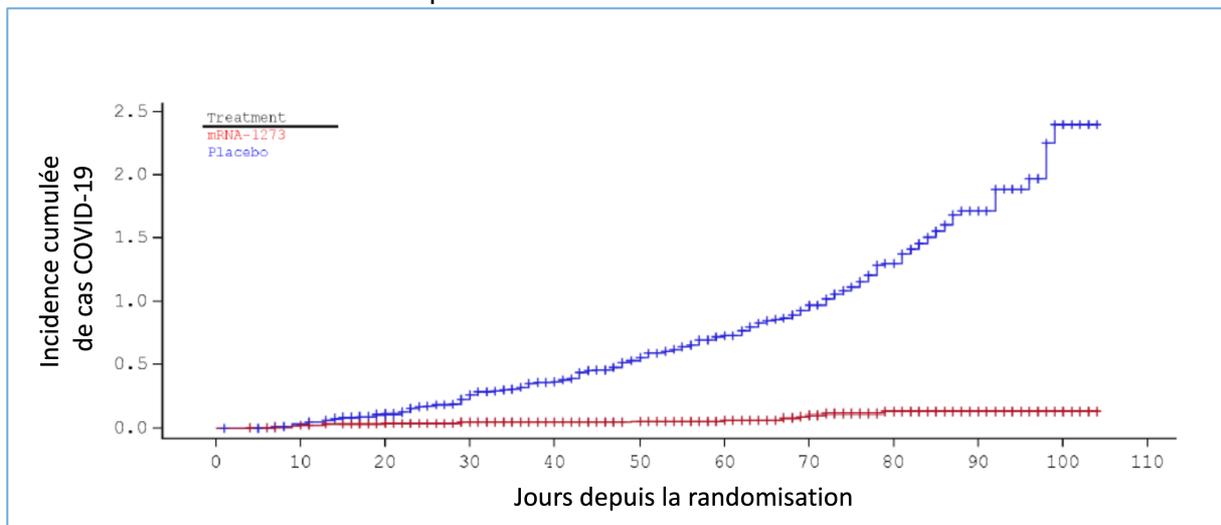
**Schéma :** mortalité hospitalière par tranche d'âge entre les patients hospitalisés pour la COVID-19 (bleu) et les patients hospitalisés pour la grippe (rouge). On remarque une surmortalité pour les patients âgés COVID-19+ particulièrement nette.

## PREVENTION

### ***Et voici notre troisième vaccin Moderna®***

Le vaccin Moderna® est le troisième vaccin à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Comme le vaccin Pfizer-BioNTech®, c'est un vaccin à ARN messager (mRNA-1273) qui code pour la protéine S du SARS-CoV-2. Nous avons vu que ce vaccin (deux injections séparées de 28 jours) entraînait une réponse immunitaire efficace et qu'elle durait au moins 6 mois (newsletters n°11 et n°31). La *Food and Drug Administration (FDA)* vient d'accorder sa mise sur le marché en urgence au vue de l'analyse intermédiaire de la phase trois (*FDA Briefing Document ; 15 Décembre 2020*). Dans cet essai, 185 cas de COVID-19 sont survenus

dans le groupe placebo (N=15.210) et 11 dans le groupe vaccin (N=15.208), l'efficacité était de 94,1% (IC<sub>95%</sub>[89,3-96,8]). Il n'y a pas eu de formes de COVID-19 sévères dans le groupe « vaccin » (30 dans le groupe placebo). L'efficacité diminuait légèrement chez les patients âgés (plus de 65 ans) avec une valeur de 86,4%. Les effets secondaires les plus fréquents dans les 7 jours après la seconde injection étaient la douleur au site d'injection (88,4%), un érythème (9%), un oedème au site d'injection (12,6%), une adénopathie (14%). Ces effets secondaires étaient faibles ou modérés. Il y a eu d'autres effets mineurs comme une fatigue (63,5%), une fièvre (15,6%), des myalgies (59,6%), des frissons (43,4%) et des céphalées (63%). Parmi les effets sérieux, on dénombrait 3 paralysies faciales (deux régressives) dans le groupe vaccin et une dans le groupe placebo. L'imputabilité au vaccin n'est pas nette. Il y eut 13 décès (6 dans le groupe vaccin et 7 dans le groupe placebo) et non imputables à la vaccination. Le profil des effets secondaires du vaccin Moderna® ressemble donc au profil du vaccin Pfizer-BioNTech® et c'est plutôt normal. Au suivant !



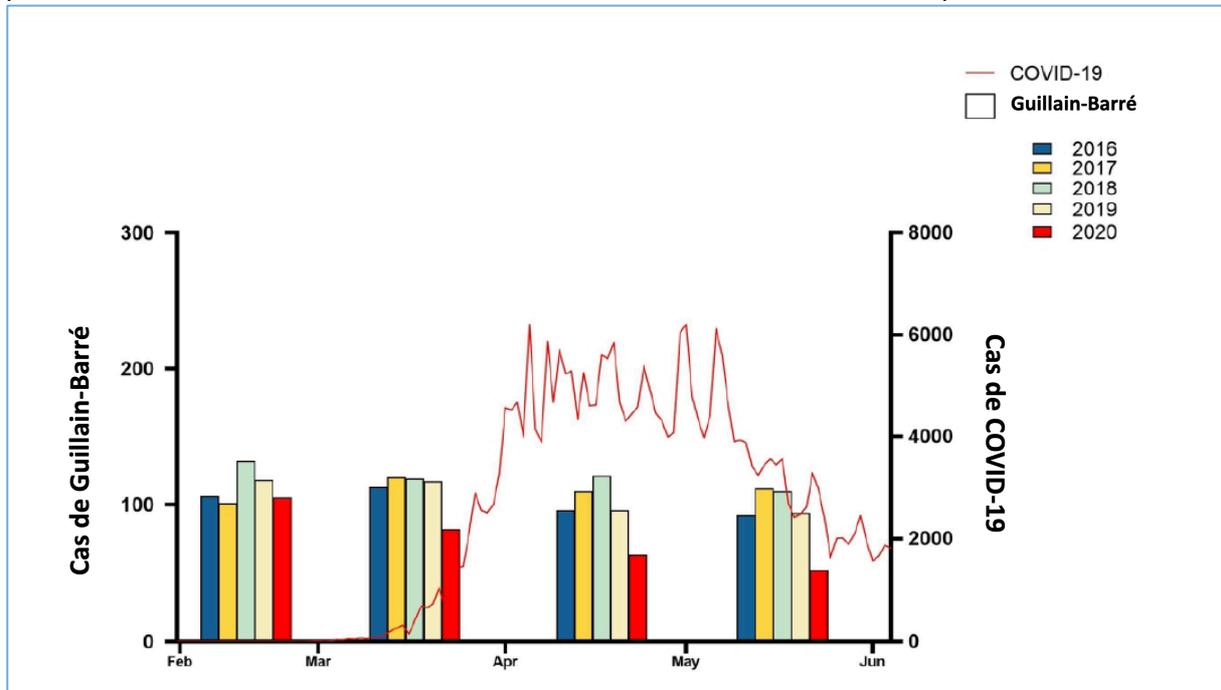
**Schéma** : incidence de cas de COVID-19 dans les deux groupes : vaccin Moderna® (rouge) et placebo (bleu). On remarque une augmentation significative de cas de la COVID-19 dans le groupe placebo.

## POST-COVID

### ***Guillain Barré et COVID, une association pourtant logique...***

On sait que les infections virales favorisent la survenue du syndrome de Guillain-Barré. Cette association a bien été mise en évidence avec l'épidémie due au virus Zika à La Réunion. On sait aussi que dans la période post-COVID, il existe de nombreuses manifestations inflammatoires persistantes (péricardite, encéphalite, MIS-C etc.). Une association entre la COVID-19 et la survenue d'un syndrome de Guillain-Barré pouvait donc être logique. Dans un travail épidémiologique, des auteurs anglais ont comparé l'incidence de la pandémie de COVID-19 avec la survenue de Guillain-Barré entre 2016 et 2020 (*Brain ; 14 décembre 2020*). La fréquence de syndromes de Guillain Barré entre 2016 et 2019 était comprise entre 1,65 et 1,88 pour 100.000 habitants. Il n'y a pas eu d'augmentation de

Guillain-Barré en rapport avec l'épidémie de COVID-19, mais la constatation d'une baisse de la prévalence de cette maladie en 2020 comparée à 2016-2019 (Schéma). En étudiant une série de patients victimes de Guillain-Barré et atteints de la COVID-19, les auteurs ne trouvèrent aucune particularité sauf une fréquence d'intubations plus élevée comparée aux patients Guillain-Barré sans COVID-19. Ces deux maladies ne vont donc pas se marier...



**Schéma** : nombre de cas de Guillain Barré entre 2016 (bleu), 2017 (orange) 2018 (vert) 2019 (jaune) et 2020 (rouge) comparé à la prévalence de la COVID-19 (trait rouge). On en constate aucune augmentation de la prévalence du Guillain Barré en 2020 (au contraire une diminution) en rapport avec l'épidémie de la COVID-19.

## RECHERCHE

### ***La recherche sur la COVID-19 : la quantité est là, mais la qualité ?***

On a rarement vu une telle mobilisation de la recherche scientifique au cours de cette pandémie. La quantité de travail des chercheurs peut être mesurée par la somme des articles scientifiques publiés. Nous avons vu que la qualité méthodologique faisait souvent défaut (newsletter n°13). Dans un article publié dans la prestigieuse revue *Nature*, des auteurs font un nouveau bilan (*Nature* ; 16 décembre 2020). Constatation : la quantité est là ; plus de 4% de toute la recherche scientifique est consacrée au COVID-19. En 2020, il y a eu plus de 100.000 articles de recherche publiés sur la COVID-19 et on arrivera à près de 200.000 en décembre 2020 (Schéma). Les thématiques étaient surtout de l'épidémiologie, de la modélisation, du diagnostic et des résultats cliniques hospitaliers (et en particulier la mortalité). Phénomène nouveau en médecine, l'envoi massif d'articles (plus de 30.000) sur

des sites « *preprint* » c'est à dire que ces articles sont mis en ligne mais non encore reviewés, laissant passer quelquefois des énormités (seuls, un quart seront finalement publiés dans un journal scientifique). L'autre nouveauté est la rapidité du reviewing, ce qui peut expliquer aussi des fraudes non détectées (souvenez-vous de l'affaire de *Lancet*...). Les chinois dominaient la littérature scientifique en début de pandémie, dépassés actuellement par les américains et les européens. Bon, on n'a pas encore trouvé un seul médicament qui marche.... [Merci au Dr. Patrick Miroux]

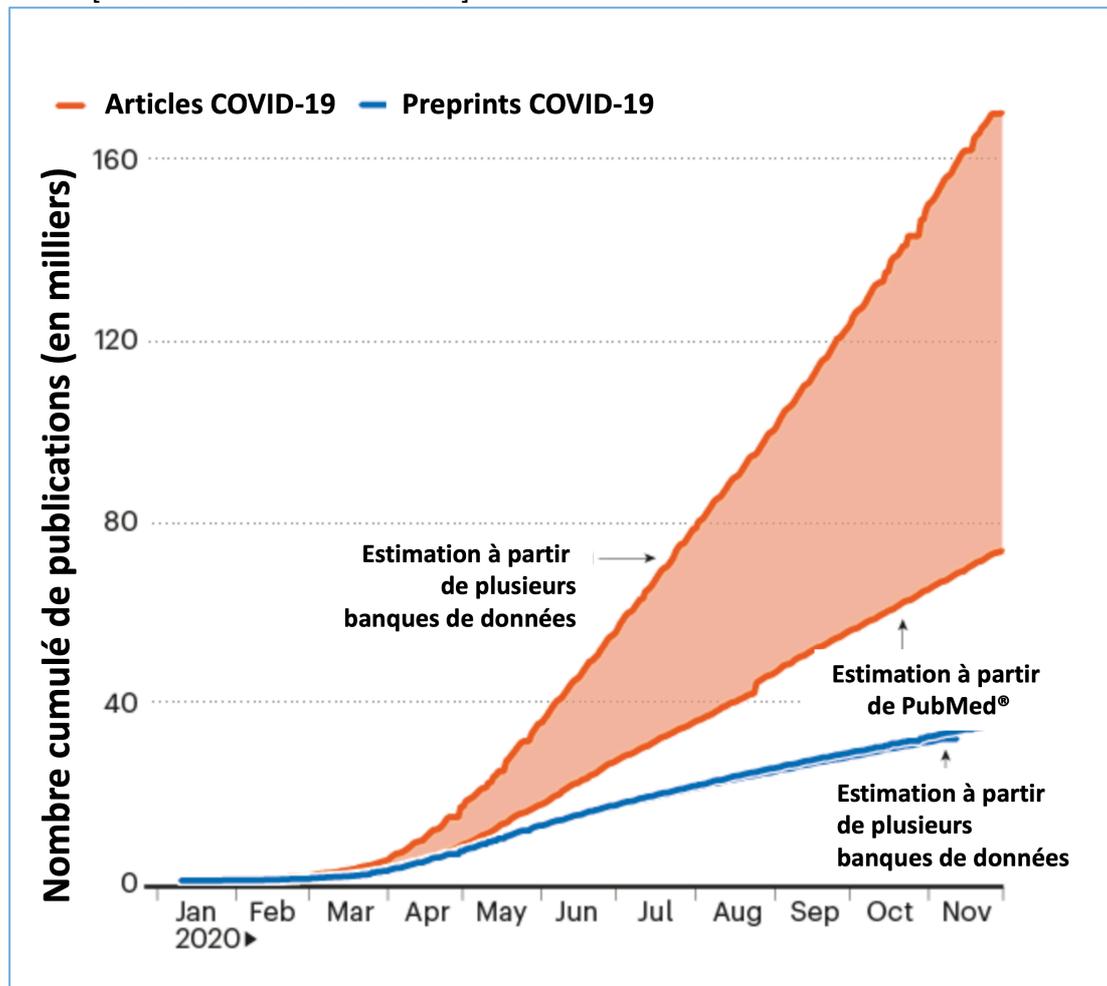


Schéma : évolution du nombre d'articles scientifiques consacrés à la COVID-19 (rouge) et des « *preprints* » consacrés à la COVID-19 (bleu)

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Le nouveau variant anglais qui fait peur***

Nous avons averti sur la possibilité de mutations du SARS-CoV-2 qui pourraient rendre le vaccin inefficace (newsletter n°27). En effet, le coronavirus lutte pour sa survie en mutant régulièrement : 1 à 2 mutations par mois pour le SARS-CoV-2, ce qui est un taux assez faible. Ces mutations successives peuvent aboutir à un changement de sa structure, rendant ainsi le virus moins sensible à notre réponse immunitaire et ... au vaccin ! Les vaccins

actuellement développés ciblent principalement la protéine S du SARS-CoV-2 dont la fonction est de s'accrocher aux cellules humaines via le récepteur ACE2. On comprend alors qu'il faut surveiller comme le lait sur le feu, toutes mutations qui changeraient la structure de cette protéine ! C'est pourquoi on s'inquiète beaucoup d'un nouveau variant qui sévit dans le Sud-Est de l'Angleterre depuis 4 semaines (1.108 cas en Angleterre au 13 décembre 2020), en Afrique du Sud avec quelques cas signalés en Europe (Italie, Danemark, Belgique, Pays-Bas) et en Australie. Ce variant nommé VUI-202012/01 serait plus transmissible (augmentation de 70% de la contagiosité avec un  $R_0$  qui croit de 0,4 point) et associé à une charge virale plus importante (diminution de la valeur du Ct de deux points). A l'heure actuelle, il n'a pas été signalé d'augmentation de la mortalité ou de COVID-19 sévères liée à ce nouveau variant (*BMJ* ; 16 décembre 2020). Un travail de séquençage génomique a publié des résultats préliminaires et légèrement inquiétants (*ARTIC Network* ; 19 décembre 2020). Ce variant (identifié en phylogénétique par le clade B.1.1.7) est associé à un nombre anormalement élevé de modifications génétiques (plus de vingt) dont 14 changements d'acides aminés et 3 délétions, en particulier sur la protéine S (9 mutations). Parmi celles-ci, 3 mutations identifiées (et déjà connues) comme plutôt préoccupantes:

- Une mutation (N501Y) qui intéresse le site de fixation de cette protéine sur le récepteur ACE2 et qui aurait comme conséquence d'augmenter l'affinité du virus pour la cellule. Ce fait pourrait expliquer l'augmentation de la transmission virale.
- Une mutation (69-70del) qui a déjà été incriminé comme rendant moins efficace la réponse immunitaire. Aïe !
- Une mutation (P681H) près de la zone de clivage de cette protéine (qui se coupe en deux avant d'infecter la cellule).

Nous ne savons pas encore si ces mutations pourraient diminuer l'efficacité du vaccin, puisque ce variant n'a pas été testé lors de la conception de ces médicaments. On sait que la réponse immunitaire provoquée par le vaccin cible plusieurs parties de la protéine S, ce qui est plutôt rassurant. Bon eh bien on n'en a pas fini !

### ***Asymptomatiques vs. symptomatiques : lesquels sont les plus contagieux ?***

Nous savons que les patients COVID-19+ asymptomatiques peuvent transmettre le virus. Des chercheurs de Singapour, profitant de dépistages massifs et systématiques ont pu comparer les patients symptomatiques et asymptomatiques quant à leur pouvoir de contaminer les autres (*Lancet* ; 18 Décembre 2020). Ils ont étudié 618 patients COVID-19+ et 3.790 « cas contact » de ces patients. Il y a eut 89 nouveaux cas de la COVID-19 parmi les « cas contact » (2%). Cinquante (56%) provenaient d'un contact avec un patient asymptomatique. Après ajustement sur l'âge, le sexe, la sérologie du cas index, l'incidence des COVID-19 parmi les « cas contact » de patients symptomatiques étaient 3,85 fois supérieures aux contacts avec les patients COVID-19+ asymptomatiques. Ainsi les patients symptomatiques apparaissent beaucoup plus contagieux que les asymptomatiques... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]