

# Newsletter COVID-19

## Numéro 58

**Le Lundi 6 Septembre 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que la ventilation en décubitus ventral chez le patient non intubé apporte un réel bénéfice. Nous saurons si le variant delta est plus agressif et quantifierons le gain apporté par la vaccination en France. Enfin un point sur l'efficacité des masques...

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**

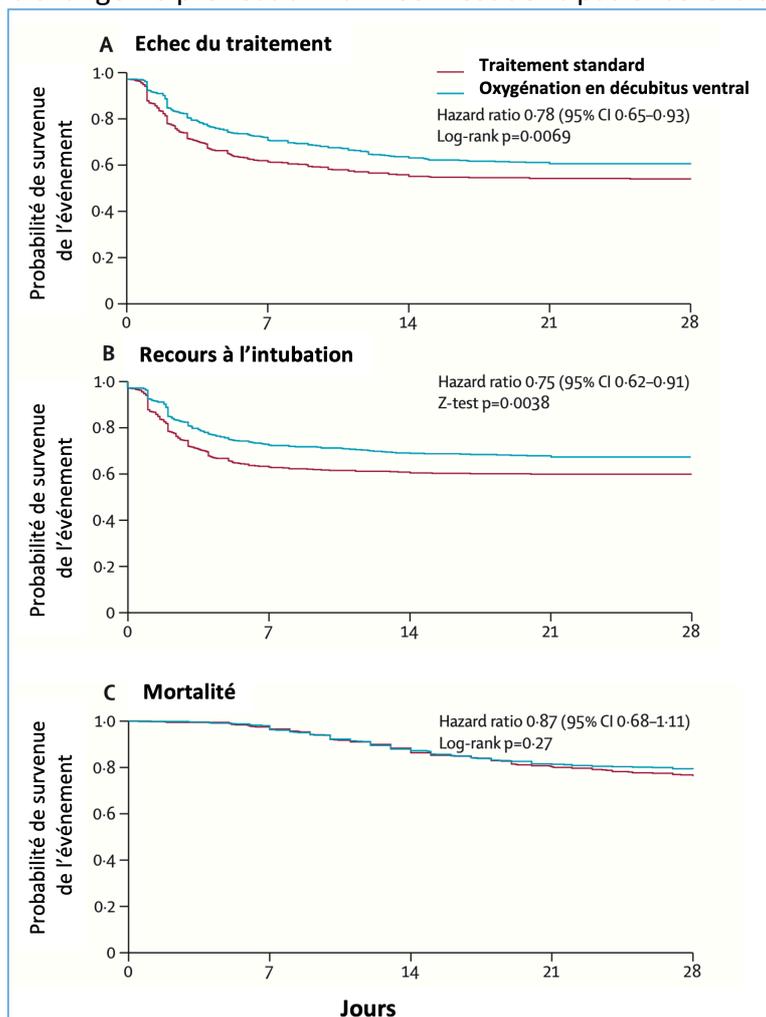
**COVID-19, variant delta, vaccins, décubitus ventral,**

## **TRAITEMENT**

### ***Ventilation consciente en décubitus ventral : un espoir ?***

La COVID-19 sévère aura au moins fait progresser nos techniques d'oxygénation/ventilation en réanimation. Actuellement, on essaie de retarder au maximum l'intubation trachéale pour éviter la morbi-mortalité liée à la ventilation mécanique invasive. Or on sait que pour les patients intubés et sédatisés, la ventilation en décubitus ventral (patient allongé sur le ventre), par le recrutement d'espaces pulmonaires habituellement mal ventilés lorsque l'on est allongé sur le dos, finalement améliore le pronostic vital des patients intubés. D'où l'idée de combiner ces deux techniques, c'est à dire de proposer le décubitus ventral aux patients non intubés et conscients. Des résultats encourageants avaient déjà été publiés par l'association de ventilation non-invasive (VNI) avec le décubitus ventral chez des patients non sédatisés (voir newsletter n°1). Des auteurs proposent, par la réunion de six essais randomisés et dans six pays différents, de connaître les éventuels

bénéfices d'une ventilation en décubitus ventral intermittente chez des patients conscients sous oxygène à haut débit (OHD) (*Lancet Respir Med* ; 20 Août 2021). Le critère principal de jugement était l'échec du traitement défini comme la nécessité du recours à l'intubation ou le décès à J28. Les patients étaient randomisés en séances de ventilation par OHD dans le groupe décubitus ventral (N=567) ou un traitement standard (N=559). Les résultats montrèrent une diminution significative de l'échec du traitement dans le groupe décubitus ventral : 40% vs. 46% (RR=0,86 ; IC<sub>95%</sub>[0,75-0,98]). C'est surtout le non-recours à l'intubation qui a été dominant (33% vs. 40%), tandis que la mortalité ne différait pas significativement entre les deux groupes (21% vs. 24%) (Schéma). Bon, clairement cette technique semble améliorer les paramètres ventilatoires sans incidence sur la mortalité malheureusement. On retrouve ce débat bien connu en réanimation qui réside dans l'amélioration transitoire des patients mais sans changer le pronostic final... Ce n'est donc pas encore la solution miracle !



**Schéma. (A)** évolution de la survenue d'un échec du traitement (recours de l'intubation ou décès) au cours du temps entre un groupe de patients COVID-19+ sévères en soins standards (**trait rouge**) ou avec une oxygénation à haut débit avec des séances en décubitus ventral. Il existe une diminution significative de cet évènement pour le groupe décubitus ventral. Cette différence existe pour le recours à l'intubation seule (**B**) mais pas pour la mortalité (**C**).

## VARIANTS

### **Variant delta plus agressif ?**

On sait que le variant delta (prédominant aujourd'hui) est associé à un taux de transmission extrêmement important puisque son R0 se situe entre 8 et 10, ce qui le met pratiquement au niveau de la varicelle (R0 compris entre 10 et 12). Le problème se pose de savoir si cette augmentation de transmission s'accompagne d'une augmentation de la gravité de la maladie. C'est ce que semble affirmer une étude anglaise (*Lancet Infect Dis* ; 27 Août 2021). Les auteurs ont comparé 34.656 patients atteints du virus anglais (B.1.1.7 ou alpha) à 8.682 patients atteints du variant delta. En stratifiant par le statut vaccinal et en appariant sur l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le statut social, les voyages récents, la géographie du lieu de résidence, la date et le statut vaccinal, ils ont pu établir des comparaisons en limitant les biais. Résultats : avec le variant delta, le risque d'être hospitalisé dans les 14 jours après le début des symptômes est augmenté d'un facteur 2,26 (aHR=2,26 ; IC<sub>95%</sub>[1,32-3,89]) et le risque d'être hospitalisé ou de visiter les urgences est augmenté d'un facteur 1,45 (aHR=1,45 ; IC<sub>95%</sub>[1,08-1,95]). Bon, étude pas très convaincante, le critère choisi est un critère faible : il n'y a pas la mortalité ni le nombre de patients en réanimation. On se souvient que les anglais nous avaient fait le même coup avec le variant alpha (voir newsletter n°48) avant que la supposée « gravité » du variant alpha soit infirmée par d'autres travaux... A suivre !

	Alpha variant (B.1.1.7)	Delta variant (B.1.617.2)	HR (95% CI), delta variant vs alpha variant	
			Non-ajusté	Ajusté
Admissions hospitalières à J14 après les symptômes	764/34 656 (2.2%)	196/8682 (2.3%)	1.03 (0.88-1.21)	2.26 (1.32-3.89)
Admissions hospitalières ou services d'urgences à J14 après les symptômes	1448/34 656 (4.2%)	498/8682 (5.7%)	1.39 (1.25-1.53)	1.45 (1.08-1.95)

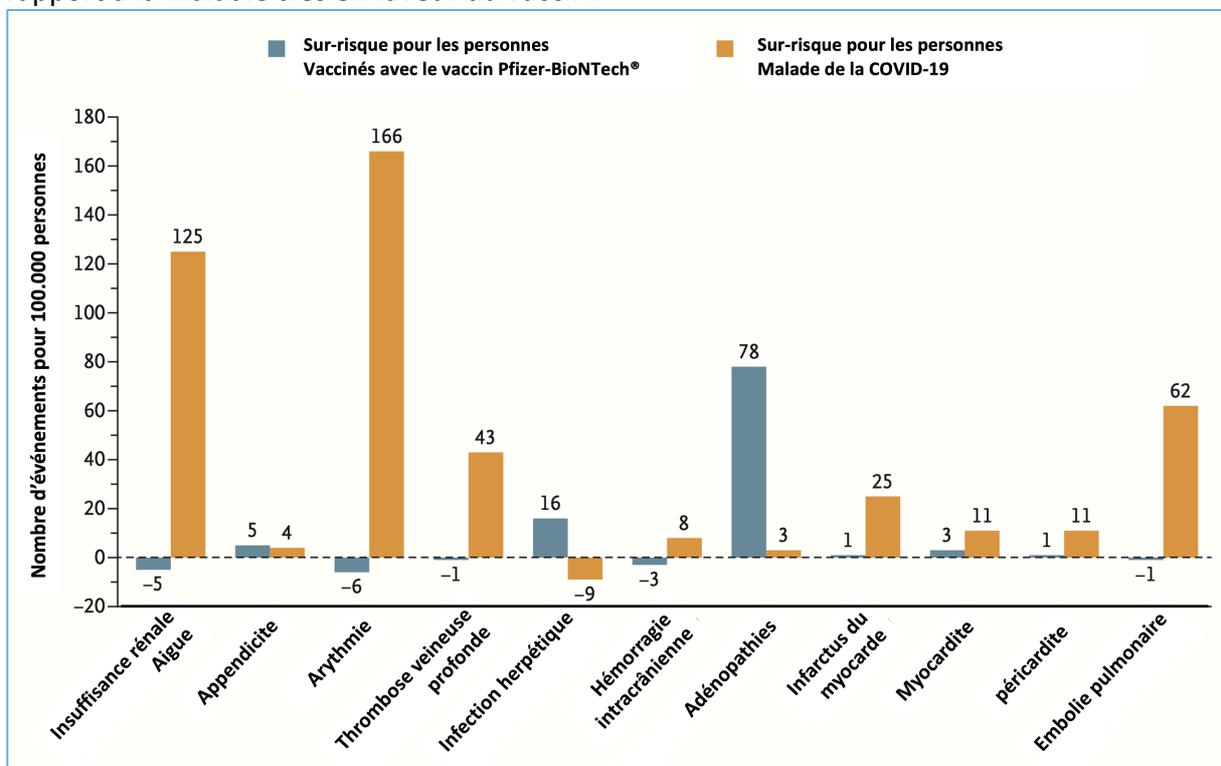
**Schéma** : pourcentages d'admissions hospitalières et d'admissions hospitalières/services d'urgences entre deux groupes de patients infectés par le variant alpha (**à gauche**) ou delta (**à droite**). Il existe un sur-risque d'hospitalisation, après ajustement, dans le groupe infecté par le variant delta.

## VACCINS

### **Effets secondaires du vaccin ARNm : rassurant !**

Le débat sur les effets indésirables attribuables aux vaccins fait toujours rage dans les réseaux sociaux avec un degré de désinformation inouï ! Nous avons vu que, par exemple, l'incidence des myocardites était augmentée dans la population des vaccinés (voir newsletter n°57). La difficulté d'affirmer une imputabilité d'un effet indésirable au vaccin (en dehors des essais randomisés de phase 3) vient, d'une part, de la difficile enquête de

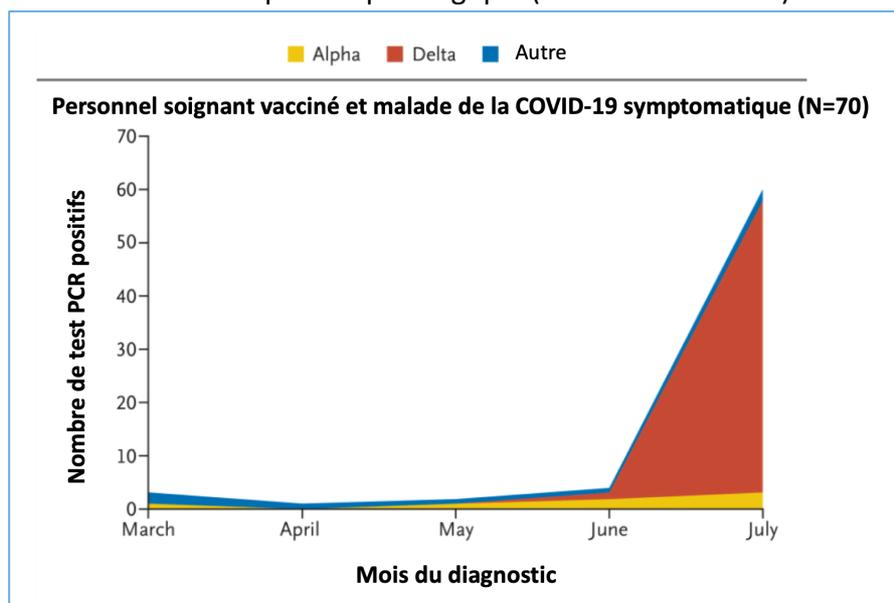
pharmacovigilance et d'autre part, de la comparaison des populations vaccinées par rapport aux populations non-vaccinées qui n'ont aucune raison d'être identiques en terme de facteurs de risques, âge, sexe, etc... Cependant, avec des techniques d'appariement – qui ont leurs limites- on peut se donner une idée d'évènements possiblement reliés à la vaccination en comparant ces deux populations. Dans un article du *New England Journal of Medicine*, des chercheurs ont pu estimer, à partir d'un échantillon de 3.455.925 patients, les effets indésirables du vaccin Pfizer-BioNTech® dans trois populations appariées sur un certain nombre de paramètres pertinents comme l'âge, le sexe et les facteurs de risques (*NEJM* ; 25 Août 2021). Le suivi était de 42 jours après l'injection la première ou seconde dose. Les auteurs ont comparé une population « témoin » non vaccinée, une population vaccinée avec le vaccin ARNm de Pfizer-BioNTech® (N=884.828 pour chaque groupe) et un groupe de patient atteints de la COVID-19 apparié avec un groupe contrôle (N=173.106 pour chaque groupe). Au total, dans le groupe des vaccinés, il existe un sur-risque (x3) de myocardites (RR=3,24 ; IC<sub>95%</sub>[1,55-12,44] ; soit un sur-risque de 2,7 myocardites pour 100.000 vaccinés), d'adénopathies (x2,5) (RR=2,72 ; IC<sub>95%</sub>[2,05-2,78] ; soit un sur-risque de 78,4 évènements pour 100.000 vaccinés) et d'appendicites (x1,5) (RR=1,4 ; IC<sub>95%</sub>[1,02-2,01] ; sur-risque de 5,0 évènements pour 100.000 vaccinés. Le risque de ces évènements pour la population atteinte de la COVID-19 est beaucoup plus élevé pour les myocardites (RR=18,28 soit 11 évènements pour 100.000 malades) ainsi que pour d'autres évènements non signalés dans le groupe des vaccinés : péricardites, infarctus, arythmie, thrombose, embolie pulmonaire, hémorragie intracrânienne, etc. (Schéma). Au total, ce travail montre à la fois une bonne sécurité du vaccin dans la population générale mais surtout une analyse bénéfice/risque individuel par rapport à la maladie très en faveur du vaccin.



**Schéma** : sur-risque (ou sous-risque) d'une effet indésirable des personnes vaccinées (bleu) ou malades de la COVID-19 (orange) par rapport à la population générale (nombre d'évènements pour 100.000 personnes). Ces incidences montrent un clair bénéfice individuel pour la population vaccinée par rapport à la population malade

## L'efficacité du vaccin décline

Un travail très intéressant, publié dans le *New England Journal of Medicine*, montre que le taux de contaminations (COVID-19 symptomatique) augmente chez les sujets vaccinés au cours du temps (*NEJM* ; 1<sup>er</sup> Septembre 2021). En étudiant le personnel soignant des hôpitaux de l'université de San Diego (environ 19.000 personnes), les auteurs ont remarqué que le nombre de personnes vaccinées et se contaminant avec le SARS-CoV-2 augmentait dramatiquement à partir de Juin 2021. Le taux d'attaque pour 1000 (nombre de nouveaux cas dans la population exposée) passait de 0,21 (Mars 2021) à 5,7 (Juillet 2021) chez les vaccinés et de 3,4 (Mars 2021) à 16,4 (Juillet 2021) chez les soignants non vaccinés. Cette augmentation est probablement liée à trois événements intervenus simultanément : (1) apparition du variant delta beaucoup plus contagieux (Schéma), (2) abandon du port du masque à l'université (15 Juin 2021) et (3) très probable baisse de l'efficacité du vaccin après 6 mois (76,3% des personnels étaient vaccinés en Mars 2021). L'efficacité du vaccin, dans cette population et contre les formes symptomatiques n'était plus que de 65,5% en Août 2021 (93,9% en Mars 2021). Dans cette étude, il n'y a pas eu de décès, et une seule personne a été hospitalisée (non vaccinée). Conclusion : le vaccin protège de moins en moins contre les formes symptomatiques dû au variant delta, le rappel (même ARNm ou nouveau vaccin) devient une solution de plus en plus logique (malheureusement)...



**Schéma** : distribution des variants (**orange=delta, jaune = alpha et bleu = autres**) dans une population de soignants vaccinés et symptomatiques de la COVID-19. L'augmentation correspond à l'apparition du variant delta et probablement à l'abandon des mesures barrières...

## Le vaccin : ça sauve des vies !

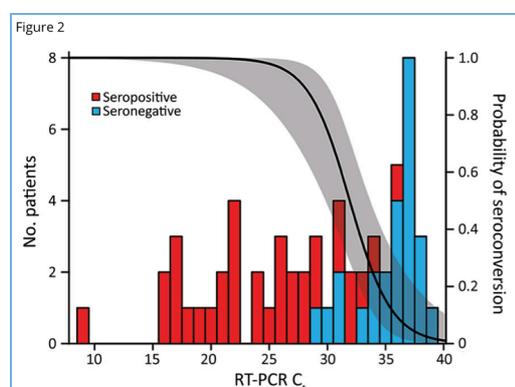
Une équipe Française (CNRS, Universités) a pu estimer l'impact en terme de morbi-mortalité de la campagne de vaccination dans un travail de modélisation. En supposant une réduction de la probabilité d'être infecté de 40% et une diminution de la probabilité d'être hospitalisé en réanimation (ou de décéder) de 88% grâce au vaccin, les auteurs ont pu construire un modèle quantifiant le gain sur la mortalité ou les hospitalisations en réanimation (*OSFPREPRINTS non encore reviewé, 30 Août 2021*). Avec une couverture

vaccinale estimée à 65% mi-Août, en construisant une courbe de la mortalité (*relative case fatality rate*) en fonction du pourcentage de couverture vaccinale dans le monde entier et en tenant compte de l'augmentation de la transmissibilité du variant delta et des mesures barrières, les auteurs ont pu quantifier (date arrêtée au 20 Août 2021), l'impact des vaccinations. Résultat : par rapport à un scénario sans vaccination, les calculs montrent une diminution relative des hospitalisations en réanimation de 46% soit 39.200 (IC<sub>95%</sub>[26.100-57.100]) séjours en réanimation évités et une diminution de la mortalité hospitalière de 57% soit 47.400 décès évités (IC<sub>95%</sub>[36.200-62.800]). Si cette modélisation tient la route, on l'a vraiment échappé belle !

## BREVES DE COMPTOIR

### Infecté et séronégatif... Pourquoi ?

Un lien a été établi entre l'âge, la charge virale nasopharyngée et la probabilité de rester séronégatif malgré un test PCR positif (*Emerg Infect Dis ; 1<sup>er</sup> septembre 2021*). Des auteurs ont remarqué que le jeune âge et surtout une charge virale basse (valeurs de Ct  $\geq$  35) étaient associés à une fréquence plus importante de patients restant séronégatifs. La question se pose de traiter les patients séronégatifs comme des patients « naïfs » de la maladie dans la stratégie vaccinale...



### Les masques : ça marche !

Dans cette époque de désinformation croissante, il est bon de rappeler quelques fondamentaux... Les masques : ça marche ! Un article de revue fait un tour d'horizon des publications démontrant l'efficacité des masques en clinique (*JAMA network ; 10 février 2021*). Le tableau ci-contre (non traduit) fait un résumé des principales études. Il est clair que l'effet sur la transmission du virus est net et varie de 30% à 100%. Il est éthiquement difficile de randomiser, à l'heure actuelle, le port du masque pour construire une étude très robuste.

Table. Studies of the Effect of Mask Wearing on SARS-CoV-2 Infection Risk<sup>a</sup>

Source	Location	Population studied	Intervention	Outcome
Hendrix et al	Hair salon in Springfield, Missouri	139 Patrons at a salon with 2 infected and symptomatic stylists	Universal mask wearing in salon (by local ordinance and company policy)	No COVID-19 infections among 67 patrons who were available for follow-up
Payne et al	USS Theodore Roosevelt, Guam	382 US Navy service members	Self-reported mask wearing	Mask wearing reduced risk of infection by 70% (unadjusted odds ratio, 0.30 [95% CI, 0.17-0.52])
Wang Y et al	Households in Beijing, China	124 Households of diagnosed cases comprising 335 people	Self-reported mask wearing by index cases or $\geq$ 1 household member prior to index case's diagnosis	Mask wearing reduced risk of secondary infection by 79% (adjusted odds ratio, 0.21 [95% CI, 0.06-0.79])
Doung-ngern et al	Bangkok, Thailand	839 Close contacts of 211 index cases	Self-reported mask wearing by contact at time of high-risk exposure to case	Always having used a mask reduced infection risk by 77% (adjusted odds ratio, 0.23 [95% CI, 0.09-0.60])
Galloway et al	Arizona	State population	Mandatory mask wearing in public	Temporal association between institution of mask wearing policy and subsequent decline in new diagnoses
Rader et al	US	374 021 Persons who completed web-based surveys	Self-reported mask wearing in grocery stores and in the homes of family or friends	A 10% increase in mask wearing tripled the likelihood of stopping community transmission (adjusted odds ratio, 3.53 [95% CI, 2.03-6.43])
Wang X et al	Boston, Massachusetts	9850 Health care workers (HCWs)	Universal masking of HCWs and patients in the Mass General Brigham health care system	Estimated weekly decline in new diagnoses among HCWs of 3.4% after full implementation of the mask wearing policy
Mitze et al	Jena (Thuringia), Germany	City population aged $\geq$ 15 y	Mandatory mask wearing in public spaces (eg, public transport, shops)	Estimated daily decline in new diagnoses of 1.32% after implementation of the mask mandate
Van Dyke et al	Kansas	State population	Mandatory mask wearing in public spaces	Estimated case rate per 100 000 persons decreased by 0.08 in counties with mask mandates but increased by 0.11 in those without
Lyu and Wehby	15 US states and Washington, DC	State populations	Mandatory mask wearing in public	Estimated overall initial daily decline in new diagnoses of 0.9% grew to 2.0% at 21 days following mandates
Karaivanov et al	Canada	Country population	Mandatory mask wearing indoors	Estimated weekly 25%-40% decline in new diagnoses following mask mandates

## REFERENCES

***Ventilation end décubitus ventral***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900356-8>

***Effets secondaires vaccin***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110475?articleTools=true>

***Morbi-mortalité évitée en France***

<https://osf.io/6ebxu/>

***Variant delta plus grave ?***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900475-8>

***Séronégatifs et charge virale***

[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-1042\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-1042_article)

***Efficacité des masques***

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776536>

***Efficacité du vaccin qui décline***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2112981?articleTools=true>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 57

**Le Mardi 24 Août 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que l'anticoagulation des patients COVID-19+ n'est probablement pas un déterminant majeur du pronostic. L'administration d'une combinaison d'anticorps monoclonaux semble avoir une certaine efficacité... Remdesivir ± hydroxychloroquine = tracé plat ! Une prospective avec les probabilités d'apparition de mutant et les vaccins de nouvelle génération...

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**

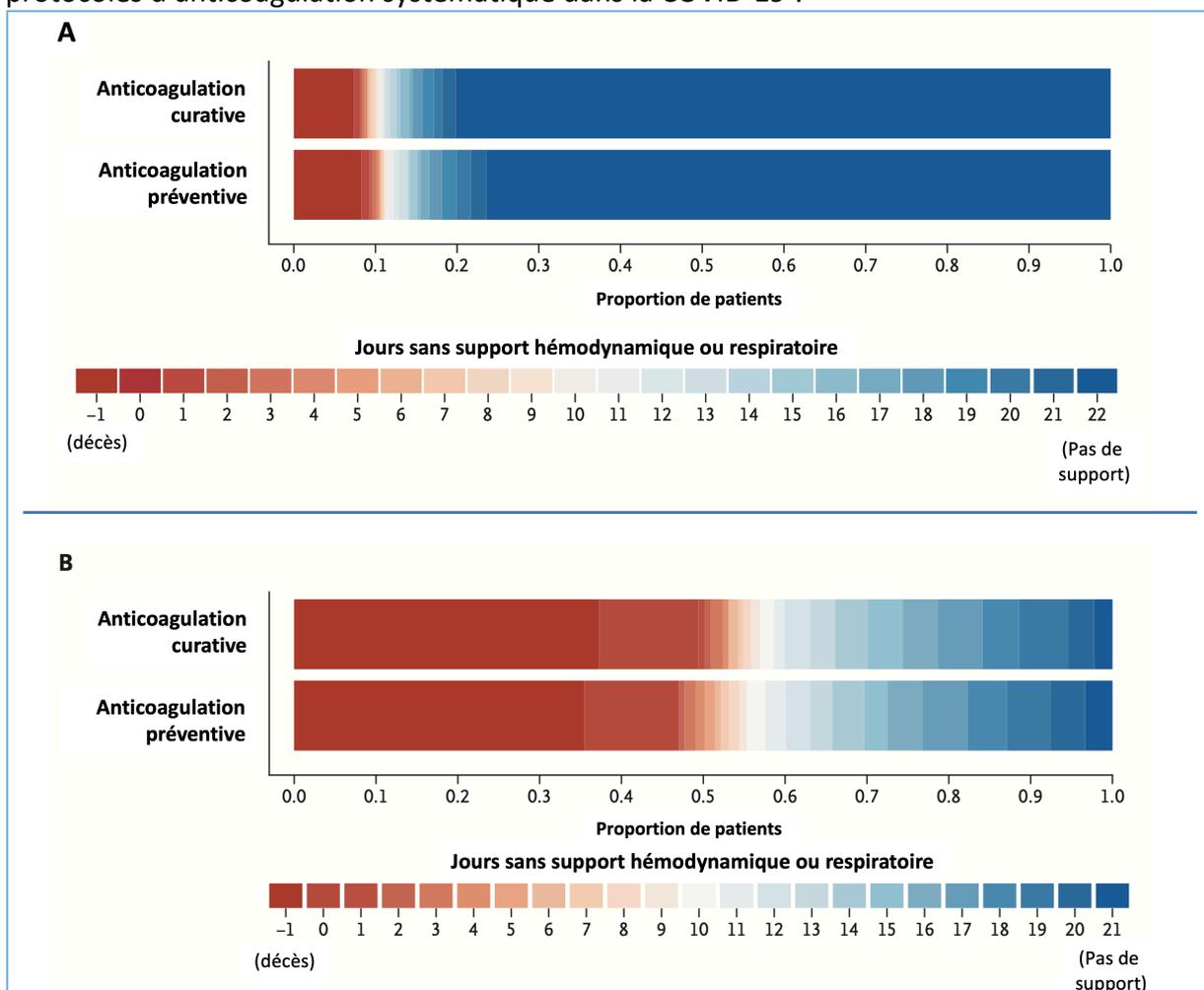
**COVID-19, anticoagulation, hydroxychloroquine, remdesivir, casirivimab, imdevimab, vaccins,**

### **TRAITEMENT**

#### ***Anticoagulants : on commence à y voir plus clair !***

La COVID-19 semble associée à un risque accru de thromboses, cette constatation a fait multiplier les protocoles d'anticoagulation au cours de cette maladie sans qu'aucun effet bénéfique ne se soit réellement dégagé malgré un nombre impressionnant de publications. Bref, la situation est confuse ! (voir les newsletters n°19, n°43, n°50 et n°53). Deux articles dans le *New England Journal of Medicine* permettent de se faire une idée un peu plus précise. Le premier essai clinique propose de tester une anticoagulation curative (vs. anticoagulation préventive) chez des patients COVID-19+ non réanimatoires (*NEJM* ; 4 Aout 2021). Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours sans support hémodynamique ou respiratoire (comptabilisé à J21) et la mortalité. Cet essai pragmatique

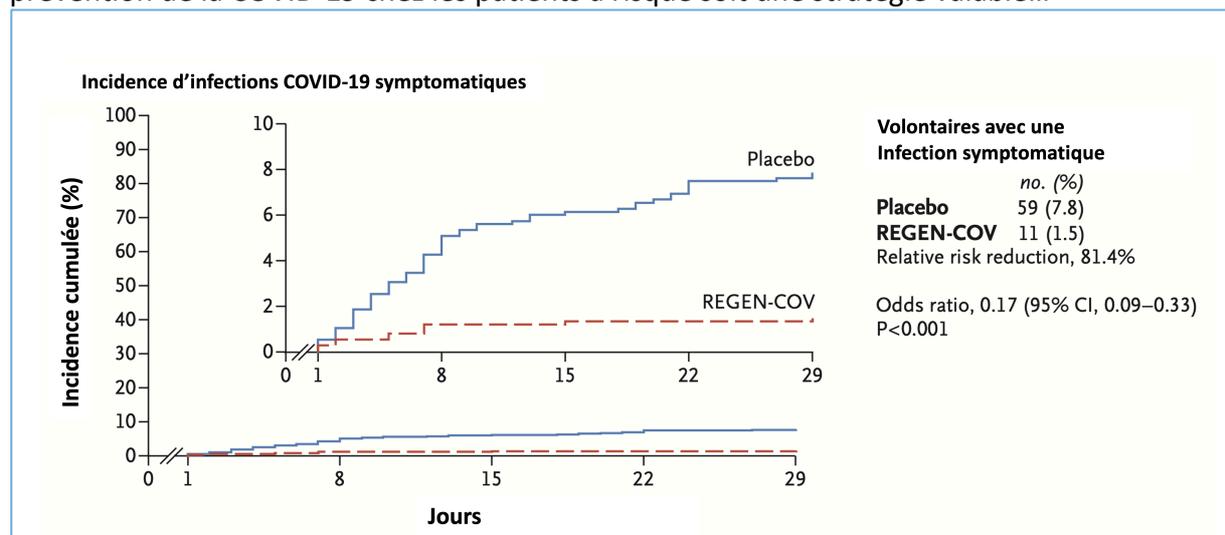
avec une méthodologie bayésienne a été interrompu devant un résultat d'efficacité net lorsque 2.219 patients ont été analysés. La probabilité pour que l'anticoagulation curative initiale augmente le nombre de jours sans support hémodynamique ou respiratoire était de 98,6% (aOR=1,27 ; IC<sub>95%</sub>[1,03-1,58]). La mortalité dans le groupe intervention était de 7,3% comparé à 8,2% (probabilité d'un effet de l'anticoagulation = 87,1%). Le taux d'hémorragie grave était augmenté dans le groupe anticoagulation curative (1,9% vs. 0,9%). L'autre recherche, s'intéressait cette fois-ci aux patients COVID-19+ réanimatoires et comparait aussi une anticoagulation curative à une prophylactique. La méthodologie était la même et le critère d'évaluation principal ne différait pas non plus. L'étude s'est aussi arrêtée devant le manque d'efficacité du groupe intervention, les deux groupes ne différaient pas au bout de l'analyse de 1.098 patients. Le nombre médian de jours sans support était de 1 dans le groupe intervention et de 4 dans le groupe anticoagulation préventive (aOR=0,83 ; IC<sub>95%</sub>[0,67-1,03]), probabilité de futilité = 99,9%. Il n'y avait pas de différence de mortalité dans les deux groupes (37,3% vs. 35,5%). Que penser ? Bon, les stratégies systématiques anticoagulation ne semblent pas jouer un rôle fondamental dans le pronostic des patients COVID-19+. Il semble que, contrairement à ce que l'on croyait, une stratégie d'anticoagulation curative pour les patients les moins graves serait plus efficace au prix d'une augmentation du risque hémorragique. On va peut-être arrêter de s'exciter sur les protocoles d'anticoagulation systématique dans la COVID-19 !



**Schéma** : proportion de patients en fonction de la stratégie d'anticoagulation (préventive vs. curative) rapportée au nombre de jours sans support hémodynamique ou ventilatoire. **En haut (A)** patients COVID-19+ non réanimatoires et **en bas (B)** patients COVID-19+ réanimatoires.

### **Combinaison d'anticorps monoclonaux : ça a l'air de marcher...**

Nous avons annoncé les résultats préliminaires encourageants de l'association casirivimab et imdevimab (REGEN-COV®) dans les newsletters n°48 et n°54. Ce sont des anticorps monoclonaux anti-protéine S du SARS-CoV-2. Les résultats définitifs de l'étude d'un traitement préventif de cette combinaison d'anticorps chez des patients à haut risque définie comme des patients « contacts » avec une personne infectée dans la cellule familiale ont été publiés (*NEJM* ; 4 Aout 2021). Les patients inclus n'étaient pas atteints de la COVID-19 au moment de la randomisation. Le groupe expérimental (N=753) recevait 1200 mg de REGEN-COV® en injection sous-cutanée tandis que le groupe contrôle recevait le placebo (N=752). Le nombre de COVID-19 symptomatiques était significativement diminué dans le groupe recevant les anticorps monoclonaux (1,5% vs. 7,8%) mesuré à J28 (Schéma). Parmi les patients COVID-19+ symptomatiques, le temps de guérison était significativement plus court dans le groupe traité (1,2 semaines vs. 3,2 semaines). En outre, la charge virale diminuait plus rapidement dans le groupe traité. Il n'y a pas eu d'effets secondaires notables dans cette étude. Bon, il semble donc que la combinaison d'anticorps monoclonaux pour la prévention de la COVID-19 chez les patients à risque soit une stratégie valable...

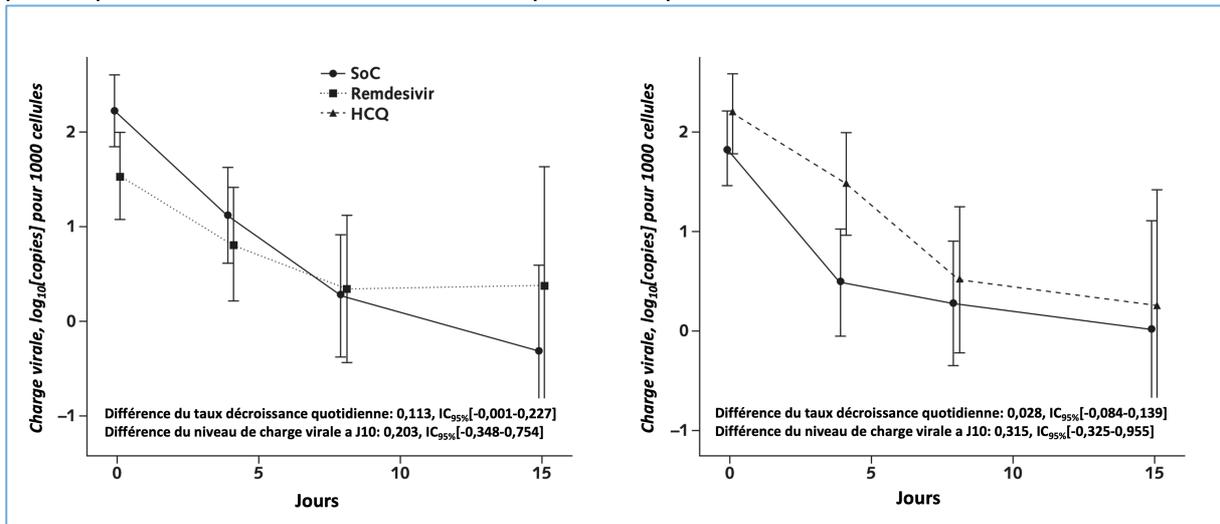


**Schéma** : incidence de la COVID-19 symptomatique dans le groupe de patients traités par REGEN-COV® (**trait rouge**) comparée au placebo (**trait bleu**). On observe une diminution significative de cette incidence dans le groupe traité.

### **Remdesivir et Hydroxychloroquine : même combat !**

On savait que ces deux médicaments n'avaient aucun effet sur la mortalité des patients COVID-19+ depuis les résultats publiés de SOLIDARITY (voir newsletter n°24 et n°31). Pourtant une de ces molécules est toujours soutenue par un grand laboratoire et l'autre plutôt par les réseaux sociaux ! Le groupe de chercheurs de SOLIDARITY a publié, dans le même essai, les résultats sur les charges virales (181 résultats analysés) (*Ann Intern*

Med ; 13 Juillet 2021). C'est sans surprise que ces deux molécules n'ont montré aucun effet sur l'évolution de la charge virale des patients inclus dans cette étude (Schéma). Ce n'est pas parce qu'une molécule est bon marché qu'elle est plus efficace !



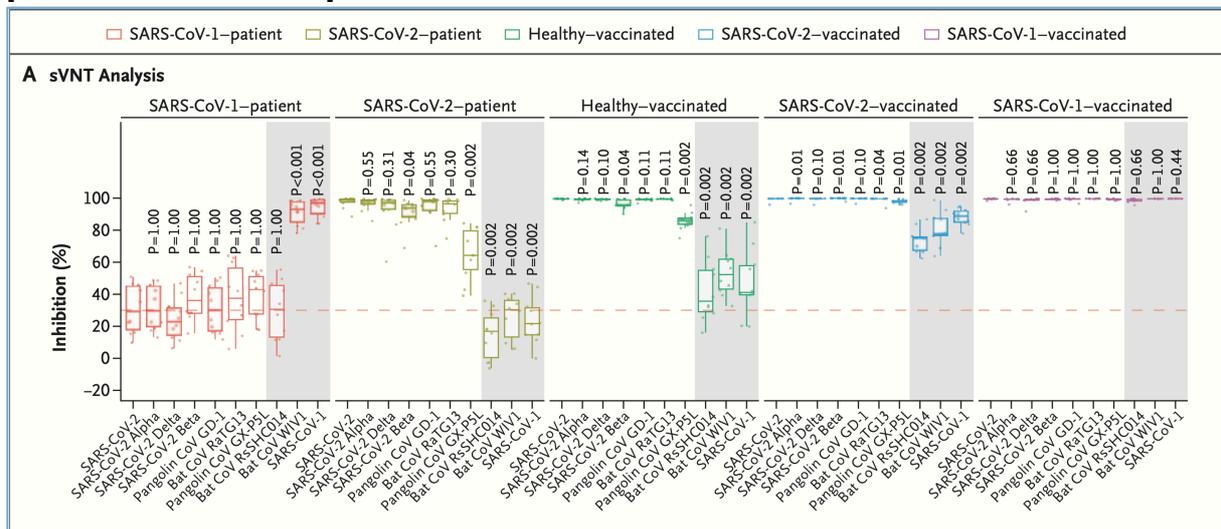
**Schéma :** (à gauche) évolution de la charge virale entre des patients COVID-19+ traités par remdesivir et comparée au traitement standard (SoC). (A droite) évolution de la charge virale entre les patients traités par l'hydroxychloroquine (HCQ) et le traitement standard. Aucune différence significative n'est constatée.

## VACCINS

### Vers un vaccin de troisième génération ?

De nouvelles épidémies dues aux coronavirus risquent de survenir puisque cette famille de virus, d'origine animale, pourrait de nouveau infecter les humains. Actuellement, nous connaissons 3 épidémies de coronavirus échappés du réservoir animal et entraînant une mortalité significative ; le MERS-CoV (responsable du *Middle East Respiratory Syndrom*), le SARS-CoV-1 (responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère ou SRAS) et enfin notre célèbre SARS-CoV-2 (voir newsletters n°30 et n°31). Ces coronavirus sont du genre des *betacoronavirus* et du sous-genre des *sarbecovirus* pour les SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2. Cette famille de virus infecte couramment les chauve-souris ou les pangolins. Ainsi, se pose la question de produire des vaccins « préventifs » ciblant l'ensemble de ces virus pour anticiper de nouvelles pandémies. Des chercheurs, en remarquant que les taux d'anticorps de patients ayant contracté le SARS-CoV-1 étaient toujours détectables 17 ans après la maladie, ont voulu tester le pouvoir neutralisant d'un vaccin ARNm (Pfizer-BioNTech®) administré chez des patients ayant développé la maladie du SRAS et donc ayant des anticorps contre le SARS-CoV-1 (*NEJM ; 18 Aout 2021*). En testant le sérum de ces patients vaccinés, les auteurs ont eu la surprise de trouver un effet majeur et massif sur tous les

coronavirus du sous-genre *sarbecovirus* incluant même les virus strictement animaux (Schéma). Cette découverte laisse entrevoir la possibilité d'une immunité croisée et forte par une vaccination ciblant par exemple le SARS-CoV-1 puis le SARS-CoV-2 (ou inversement). Bref, cette recherche est prometteuse compte tenu de ces premiers résultats *in vitro*... [Merci au Dr Axel Ellrodt]

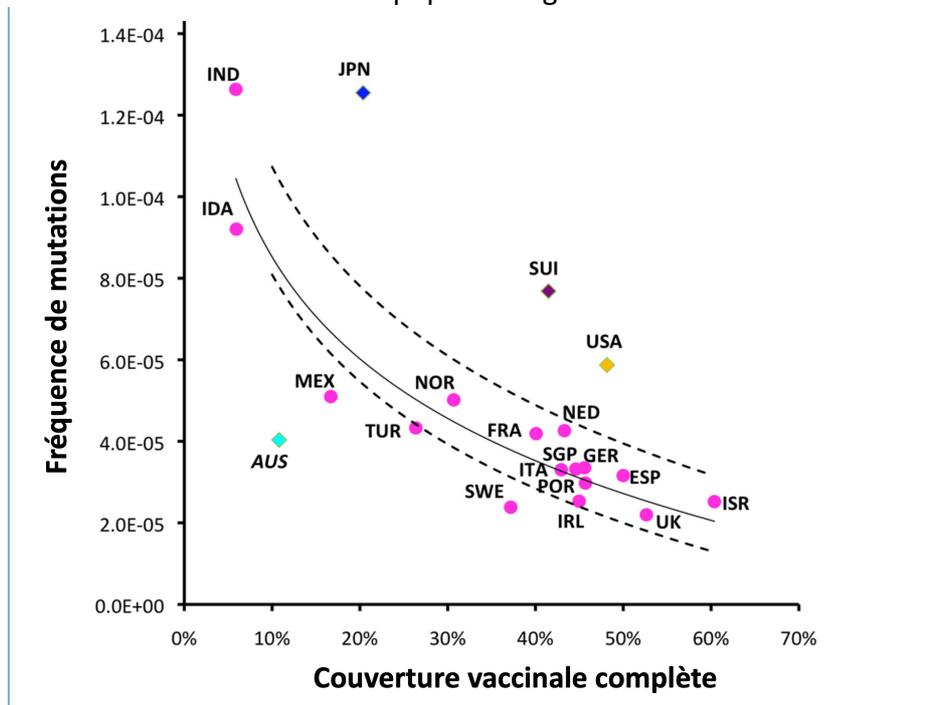


**Schéma :** Pouvoir d'inhibition des anticorps contre les coronavirus du sous-genre *sarbecovirus* : humains (SARS-CoV-2 historique, variant alpha, variant delta, variant beta, SARS-CoV-1), *sarbecovirus* de la chauve-souris (Bat CoV RatTG13, Bat CoV RsSHC014, Bat CoV W1V1) et *sarbecovirus* du pangolin (Pangolin CoV GD-1, Pangolin CoV GX-PSL) chez des patients ayant développé le SRAS (**orange**), la COVID-19 (**caca d'oie**), sains et vaccinés avec le Pfizer-BioNTech® (**vert**), convalescents de la COVID-19 et vaccinés (**bleu**) et convalescents du SRAS et vaccinés (**violet**). On remarque que la réponse la plus massive se situe chez les patients ayant développé le SRAS et vacciné contre le SARS-CoV-2 . Ce résultat ouvrant la voie à des vaccinations de troisième génération de type « mixte ».

### Mutation et pression vaccinale

Nous avons tous peur qu'un nouveau variant du coronavirus vienne nous embêter avec un degré de contagiosité et une virulence plus fortes que notre variant « delta » mondial. Nous pouvons ainsi nous poser la question si la vaccination ou les mesures de confinement pourraient favoriser ou diminuer la probabilité d'une telle apparition. Des chercheurs ont comparé la fréquence des mutations mineures dans la souche du SARS-CoV-2 de type delta en fonction de la couverture vaccinale ou des mesures de confinement dans une vingtaine de pays (*medRxiv non encore reviewé; 10 aout 2021*). Ils ont analysé ces génomes à partir de la base GISAID, base où sont répertoriées toutes les mutations du SARS-CoV-2. Le résultat de cette recherche va à l'encontre de certains discours « antivax »

puisqu'il y a une corrélation négative entre la fréquence de mutations et la couverture vaccinale (ou la mise en place d'un confinement strict). Ces mesures, en diminuant la circulation virale diminueraient ainsi la probabilité d'apparition d'un mutant plus agressif. Par contre, la mise en évidence d'un mutant dans la population vaccinée est prédictive de la diffusion de ce nouveau variant dans la population générale.



**Schéma :** corrélation entre la fréquence de mutation du variant delta et la couverture vaccinale dans 20 pays : Australie (AUS), France (FRA), Allemagne (GER), Indonésie (IDA), Inde (IND), Irlande (IRL), Israël (ISR), Italie (ITA), Japon (JPN), Mexique (MEX), Pays-Bas (NED), Norvège (NOR), Portugal (POR), Singapour (SGP), Espagne (ESP), Suisse (SUI), Suède (SWE), Turquie (TUR), États-Unis (USA), and the Angleterre (UK). La courbe (trait plein) représente une régression logistique avec son intervalle de confiance (lignes pointillées).

### **Myocardites post-vaccin : très probable relation**

On signale des atteintes inflammatoires myocardiques possiblement reliées à la vaccination contre la COVID-19. Des chercheurs ont voulu déterminer après la campagne de vaccination massive s'il y avait une augmentation de l'incidence des myocardites (ou des péricardites) qui pourrait être associée à ces vaccinations (*JAMA* ; 4 Août 2021). Parmi les 2.000.287 patients vaccinés (en majorité par le vaccin à ARNm), les auteurs ont observé 20 myocardites (incidence 1/100.000, IC<sub>95%</sub>[0,61-1,54]) et 37 péricardites (incidence 1,8/100.000, IC<sub>95%</sub>[1,30-2,55]). Ces effets indésirables sont probablement reliés aux vaccins puisque les auteurs observèrent une augmentation significative de l'incidence de ces maladies suite aux campagnes de vaccination. En effet, l'incidence mensuelle des myocardites ou péricardites passaient respectivement de 16,9 à 27,3 et de 49,1 à 78,8 en périodes de vaccination. Ces maladies avaient toutes une évolution favorable. Les myocardites étaient diagnostiquées en médiane 3,5 jours après l'administration du vaccin tandis que les péricardites étaient évoquées après 20 jours suivant l'injection du vaccin. Les patients étaient plus jeunes dans le groupe myocardites (36 ans vs. 59 ans).

## REFERENCES

***Anticoagulant patients COVID non réanimatoires***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2105911?articleTools=true>

***Anticoagulation patients réanimatoires***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2103417?articleTools=true>

***Anticorps monoclonaux***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2109682?articleTools=true>

***Remdesivir et hydroxychloroquine***

<https://www.acpjournals.org/doi/pdf/10.7326/M21-0653>

***Myocardites post-vaccinale***

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782900?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jama.2021.13443](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2782900?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.13443)

***Vaccins de troisième génération***

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108453>

***Mutations et vaccins***

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.08.21261768v2>

# Newsletter COVID-19

## Numéro 56

Le Jeudi 5 Août 2021

**Chers lecteurs, fini les vacances ! Nous reprenons cette newsletter : malheureusement l'actualité COVID-19 est toujours aussi angoissante...**

Dans cette newsletter, nous étudierons les patients complètement vaccinés mais malheureusement infectés par le SARS-CoV-2. Nous ferons un point sur l'efficacité des vaccins actuels contre le variant delta. Une belle étude française nous confortera dans la protection apportée par la campagne de vaccination. Nous verrons que le traitement par l'ivermectine continue à être débattu sans que nous ayons clairement une preuve de son efficacité.

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**

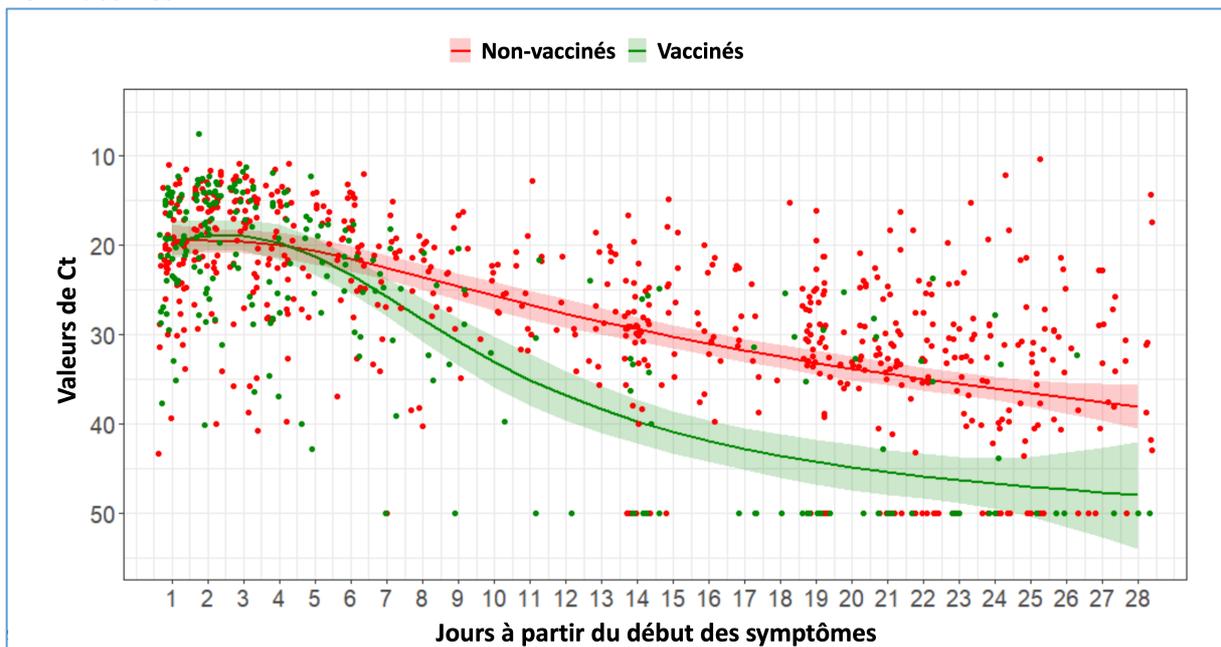
**COVID-19, vaccins, charge virale, variant delta, ivermectine**

## **VACCINS**

### ***Charge virale chez les vaccinés infectés***

Nous savons qu'actuellement, la vaccination protège essentiellement contre les formes graves de la COVID-19. La possibilité d'une contamination et d'une transmission semble réelle même chez les personnes complètement vaccinées mais avec une probabilité

de survenue qui serait plus faible par rapport aux non-vaccinés. Une équipe a étudié l'évolution de la charge virale chez les patients infectés et vaccinés (*medRxiv non encore reviewé ; 31 Juillet 2021*). Dans un travail multicentrique et rétrospectif, les auteurs ont suivi 71 patients infectés par le variant delta (B.1.617.2) vaccinés par le vaccin Pfizer-BioNTech® et 130 patients non vaccinés. Les auteurs trouvèrent significativement moins de formes sévères (oxygène-dépendantes) chez les patients vaccinés comparés aux non-vaccinés : 2% vs. 27% (aOR=0,07 ; IC<sub>95%</sub>[0,015-0,335]). Les charges virales moyennes (Ct) initiales ne différaient pas entre les deux groupes (Ct=21,87 vs. 19,2) mais la décroissance de celles-ci était significativement plus rapide chez les vaccinés (Schéma). Cette étude va dans le sens d'une diminution de la sévérité de la maladie chez les vaccinés mais révèle que, chez les vaccinés, le risque de transmission est possible même s'il pourrait durer moins longtemps par rapport aux non-vaccinés.

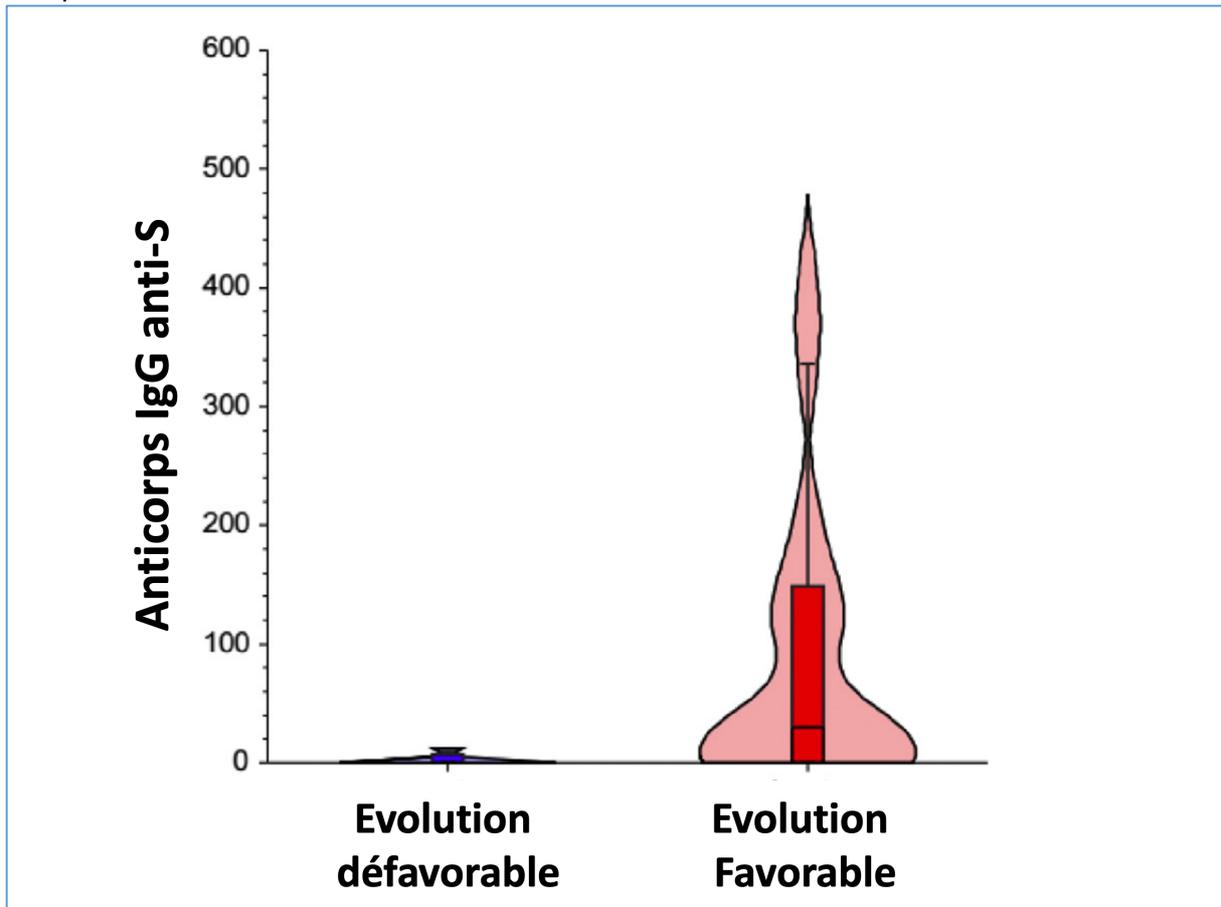


**Schéma :** évolution de la charge virale chez des patients infectés par le variant delta en fonction du statut vaccinal (**vert** : vaccinés et **rouge** : non vaccinés). On observe une décroissance significativement plus rapide de la charge virale chez les vaccinés.

### **Patients vaccinés infectés : qui sont-ils ?**

Nous savons que la probabilité de développer une COVID-19 sévère chez des patients vaccinés est beaucoup plus faible par rapport aux non vaccinés du fait d'une efficacité du vaccin qui n'atteint pas les 100%. Une étude multicentrique israélienne a pu faire le portrait de ces patients (vaccinés-infectés) dans une étude de cohorte sur 17 hôpitaux. Les auteurs ont ainsi pu rassembler une série de 152 patients vaccinés par le vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech® (*Clinical Microbiology and Infection ; 7 Juillet 2021*). Ces patients (âge moyen 71 ans, 70% d'hommes) se caractérisaient par une présence très fréquente d'au moins une comorbidité (96% des patients !). Ces comorbidités (diabète, HTA, insuffisance cardiaque, obésité,

insuffisance rénale, BPCO, cancer) avaient une incidence plus élevée comparée avec des cohortes de patients COVID-19+ non vaccinés. Il y avait 40% de patients avec une immunodépression. Il y eu 34 décès (22%) dans cette série et 38 patients (25%) évoluant vers une forme sévère (ventilation mécanique ou décès). Un charge virale importante, un taux bas d'anticorps et une immunodépression apparaissaient comme des facteurs de risque pour une évolution défavorable (ventilation mécanique ou décès) (Schéma). Au final, cette étude nous apprend que chez cette minorité de patients infectés et vaccinés, ce sont surtout les patients à très haut risque de forme sévère qui peuvent développer la maladie tout en étant complètement vacciné.

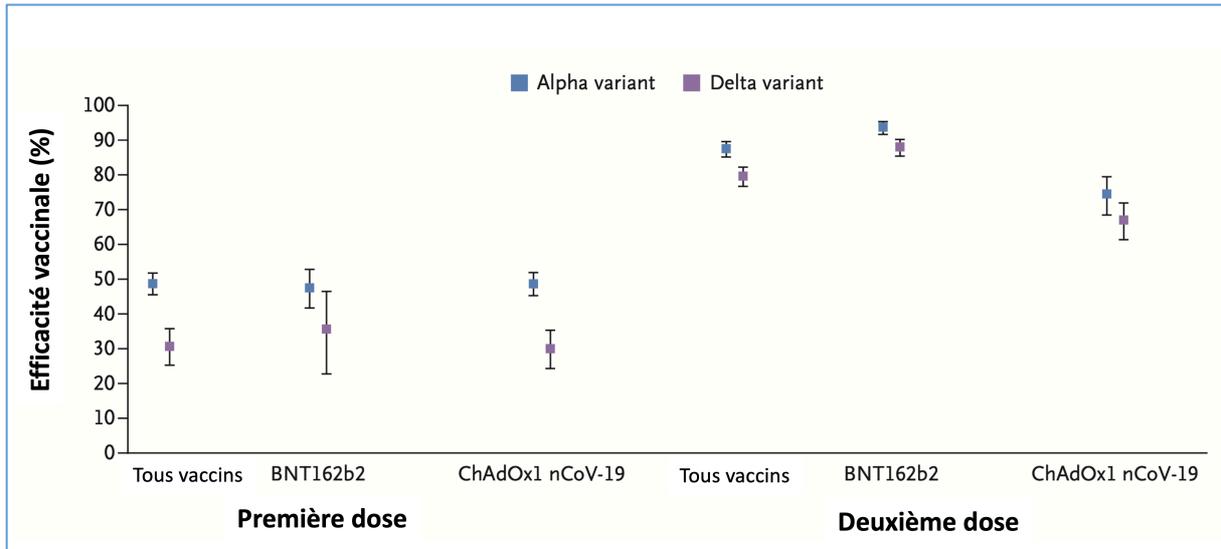


**Schéma :** taux d'anticorps anti-S du SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution défavorable (**bleu**) ou favorable (**rouge**) d'une cohorte de patients vaccinés et malades de la COVID-19. Les enveloppes représentent les effectifs dans les deux groupes. Un taux bas semble associé à une évolution défavorable sans que la différence n'atteigne la significativité. Évolution défavorable = décès ou ventilation mécanique.

### ***Efficacité des vaccins contre le variant delta***

Un article d'une équipe anglaise fait le point sur l'efficacité dans la « vraie vie » des vaccins à ARNm (BNT162b2 ou Pfizer-BioNTech®) ou vectorisés par un adénovirus (ChadOx1 nCoV-19 ou Astra-Zeneca®) sur les patients présentant une COVID-19 symptomatique. Ils ont

analysé 19.109 patients adultes COVID-19+ atteints du variant alpha (B.1.1.7) ou delta (B.1.167.2) et une cohorte contrôle de 103.684 patients non vaccinés (*NEJM* ; 21 Juillet 2021). Il y a eu 7.313 (7,6%) patients COVID-19+ symptomatiques dans la cohorte des patients non vaccinés (groupe contrôle). L'efficacité contre le variant B.1.1.7 de la vaccination complète (deux doses) du vaccin Pfizer-BioNTech® était de 93,7% (IC<sub>95%</sub>[91,6-95,3]) et de 74,5% (IC<sub>95%</sub>[68,4-79,4]) pour le vaccin Astra-Zeneca®. Pour le variant delta, l'efficacité était un peu plus faible : 88,0% pour le Pfizer-BioNTech® et 67,0% pour l'Astra-Zeneca®. L'efficacité était beaucoup plus faible avec une vaccination incomplète (une seule dose). Conclusion : l'efficacité des vaccins semble toujours importante contre les formes symptomatiques de la COVID-19.

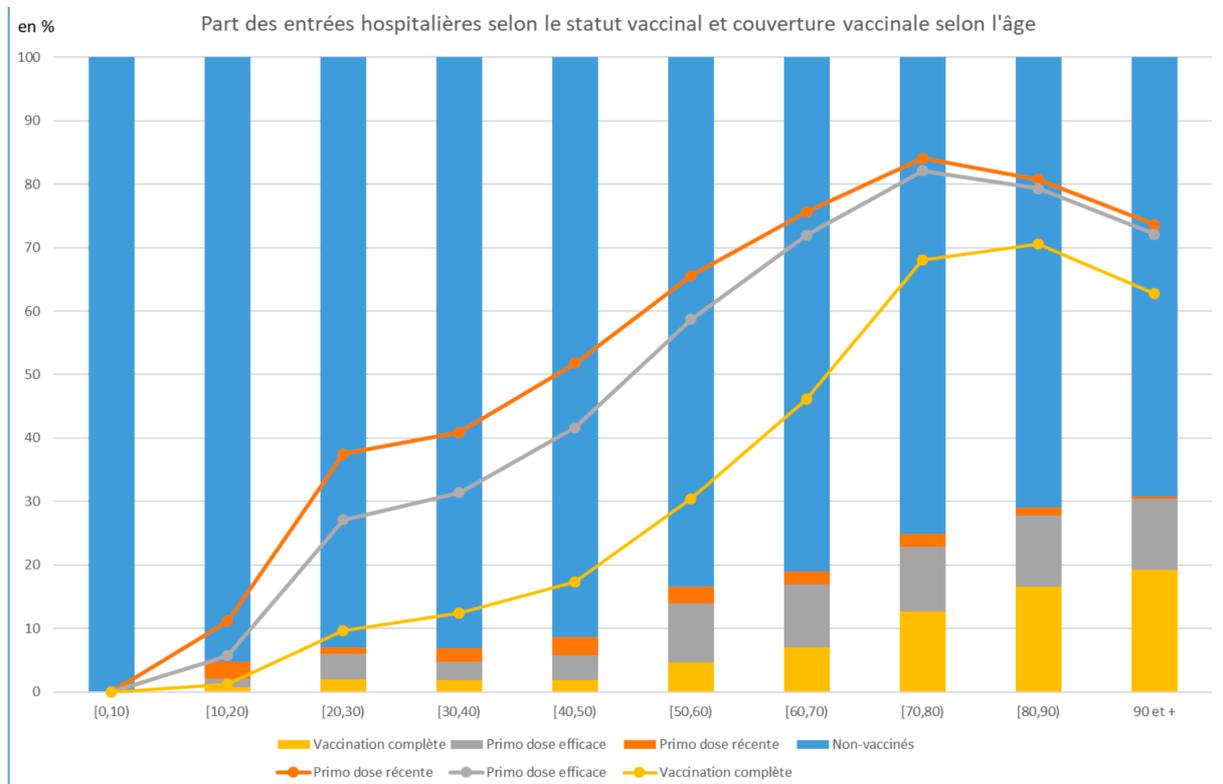


**Schéma :** Efficacité vaccinale pour les formes symptomatiques de la COVID-19 en fonction du nombre de doses pour le variant B.1.1.7 (alpha) (carrés bleus) et pour le variant delta (B.1.617.2) (carrés violets).

## Profil des patients COVID-19 hospitalisés en France

Une enquête de la DREES (*Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques*) du 31 mai au 11 Juillet 2021 a pu déterminer le profil des patients COVID-19+ hospitalisés dans des unités conventionnelles (N=6.700) ou en réanimation (N=1.700) en fonction de leur statut vaccinal (*DREES* ; 11 Juillet 2021). Ils ont extrait, grâce à l'appariement de trois bases de données (SIVIC, SIDEV, VACSI), des patients hospitalisés avec un test RT-PCR réalisé entre 21 jours avant l'hospitalisation et 21 jours après celle-ci. Il y eu 900 décès pendant la période d'observation. Les principaux résultats montrent que les patients non vaccinés représentaient près de 85% des patients hospitalisés (deux fois plus que la population générale) et ceux ayant une couverture vaccinale complète représentaient 7% alors que cette couverture est d'environ 35% dans la population générale durant cette période d'observation (et donc cinq fois moins) (Schéma). Enfin, 78 % des décès à l'hôpital de patients COVID-19+

concernaient des personnes non vaccinées, alors que 11 % concernaient des personnes complètement vaccinées. Pour la réanimation, et durant la semaine du 5 au 11 juillet, il y avait en moyenne 15 personnes entrantes par jour non vaccinées contre un seul patient en moyenne complètement vacciné. Il faut donc se faire vacciner !



**Schéma** : pourcentage des hospitalisations de patients COVID-19+ en fonction du statut vaccinal. Non vacciné (**bleu**) : personne n'ayant jamais reçu d'injection de vaccin contre le SARS-Cov-2, primo dose récente (**orange**) : personne ayant reçu une première dose depuis 14 jours ou moins, primo dose efficace (**gris**) : personne ayant reçu une première dose depuis plus de 14 jours ou ayant reçu une deuxième dose depuis 7 jours ou moins, vaccination Complète (**jaune**) : personne ayant reçu une deuxième dose depuis plus de 7 jours. Les pourcentages sont donnés et par tranche d'âge (10 ans). Les rectangles représentent les pourcentages de patients hospitalisés et les courbes représentent le pourcentage des patients en fonction du statut vaccinal dans la population générale. On constate que le pourcentage de patients vaccinés hospitalisés est très inférieur au pourcentage de ces patients vaccinés dans la population générale.

## TRAITEMENTS

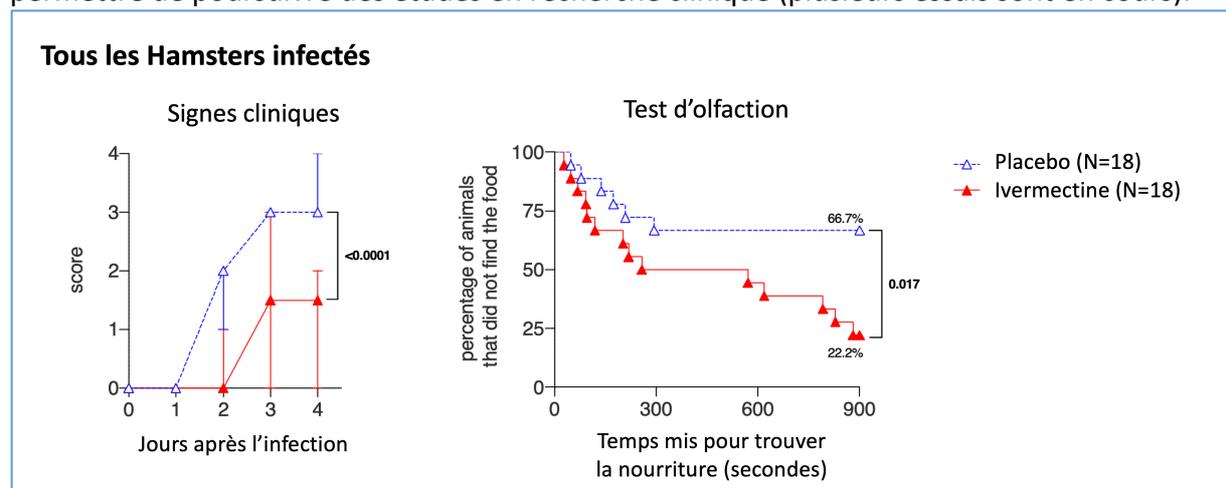
### ***Ivermectine : le consensus***

Nous savons que l'ivermectine est une molécule antiparasitaire qui a été proposée dans le traitement de la COVID-19 à cause d'un effet antiviral démontré *in vitro*. Seulement les études cliniques ne permettent pas de conclure (voir newsletters n°37 et n°42), mais cette molécule fait toujours débat. Une revue Cochrane (qui est LA référence en terme de consensus scientifique) s'est intéressée à cette problématique. Après avoir examiné 14 essais éligibles rassemblant 1.678 patients, les auteurs concluaient en l'absence de preuve de l'efficacité évaluée à 28 jours de l'inclusion des patients de l'ivermectine sur la mortalité (RR=0,60 ; IC<sub>95%</sub>[0,14-2,51]), l'aggravation clinique (RR=0,55 ; IC<sub>95%</sub>[0,11-2,59]) ou la diminution de la

charge virale (RR=1,82 ; IC<sub>95%</sub>[0,51-6,48]), que ce soit pour des patients hospitalisés ou ambulatoires et en traitement curatif ou en prévention (*Cochrane Library* ; 28 Juillet 2021). Les auteurs insistent sur le fait que la littérature existante conduit à des très faibles niveaux de preuves. Enfin, cette conférence espère que les études en cours pourront répondre à la question de l'efficacité de cette molécule... ou non ! En conclusion, cette revue ne recommandait pas l'utilisation de l'ivermectine pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 en dehors d'essais cliniques de haute qualité.

### Ivermectine et hamsters femelles

L'ivermectine pourrait avoir un intérêt dans un modèle animal de hamsters infectés par le SARS-CoV-2... Un article en provenance de l'institut Pasteur de Lille vient d'annoncer (un peu bruyamment) des résultats encourageants (*EMBO Molecular Medicine* ; 12 Juillet 2021) . Après avoir infecté nos pauvres hamsters avec le SARS-CoV-2 par voie nasale, les animaux recevaient -en même temps- 400 µg/kg d'ivermectine par voie sous-cutané (N=18) ou un placebo (N=18). Les auteurs remarquèrent une baisse significative de l'incidence d'anosmie chez les animaux traités : 22% vs. 67%, cette baisse était plus marquée chez les hamsters femelles. Il n'y avait pas de différence entre les animaux traités et non traités concernant la perte de poids ou la charge virale. Par contre, la réponse inflammatoire de l'épithélium pulmonaire semble être atténuée chez les hamsters traités avec une baisse du rapport IL-6/IL-10. Les auteurs concluent en un effet positif de l'ivermectine comme modulateur inflammatoire mais sans effet sur la réplication virale. Qu'en penser ? Ce sont des expérimentations animales avec un très faible effectif et une dispersion des valeurs importantes (Schéma) et dont l'analyse par sexe pose le problème de sa pertinence. Les auteurs ne précisent pas si l'évaluation a été faite en aveugle du traitement administré. Il faut noter que cette étude est apparue le 20 novembre 2020 sur le site bioRxiv, et publié seulement le 12 juillet 2021, signe que cet article a dû avoir du mal à trouver preneur dans sa version initiale... Il est à noter aussi que la définition du score clinique diffère entre les deux versions... Bref, s'il existe un signal, il semble être de faible intensité, mais ces résultats doivent permettre de poursuivre des études en recherche clinique (plusieurs essais sont en cours).



**Schéma** : évolution clinique quantifié par un score en 4 points (animal ébouriffé, diminution des mouvements, apathie, absence d'activité d'exploration de l'animal). Le test d'olfaction consiste à chronométrer le temps mis par l'animal pour trouver sa nourriture enfouie dans la cage. En **bleu** les hamsters sous placebo et en **rouge** les hamsters traités par ivermectine.

## REFERENCES

***Charges virales vaccinés infectés***

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261295v1>

***Portrait des malades vaccinés***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21003670?via%3Dihub>

***Efficacité des vaccins***

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>

***Profil des patients COVID-19 selon le statut vaccinal en France : enquête de la DREES***

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021-07-23\\_-\\_sivic-sidep-vacsi\\_premiers\\_resultats\\_-\\_drees-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021-07-23_-_sivic-sidep-vacsi_premiers_resultats_-_drees-2.pdf)

***Ivermectine : Cochrane***

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/full>

***Ivermectine et hamsters***

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202114122>