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

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_{95%}[1,03-1,73]), de nouveau-nés prématurés (+82%; OR=1,82, IC_{95%}[1,38-2,39]), de morts *in utero* (+111%; OR=2,11, IC_{95%}[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 (oxygèno-dépendante) était associée à une augmentation du risque de prééclampsie, 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]

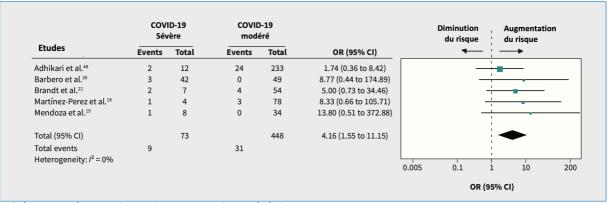


Schéma: méta-analyse du risque de pré-éclampsie en comparant des parturientes COVID-19+ sévères avec des parturientes COVID-19+ non sévères mais symptomatiques (formes modérées). On constate un risque augmenté (+316 %) chez les parturientes COVID-19+ sévères.

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 interagirait 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) reconnaissaient 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]

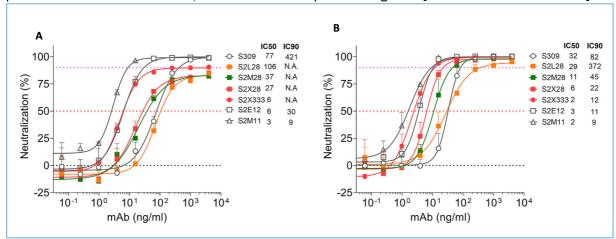


Schéma: Neutralisation *in vitro* du virus SARS-CoV-2 par 7 anticorps monoclonaux dirigés contre la région NTD (*N-Terminal Domain*) de la protéine S du virus. (A) 6 heures après l'infection et (B) 24 heures après l'infection. IC50 = dose pour inhiber à 50% du virus, IC90 = dose pour inhiber 90% du virus, 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_{95%}[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...

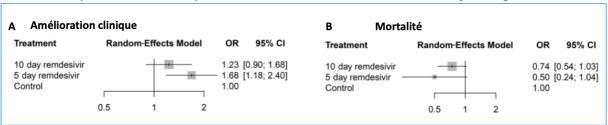


Schéma: (A): le remdesivir est associé à une amélioration clinique plus rapide avec un traitement de 5 jours. (B) il n'y a pas de différence significative pour la mortalité avec ou sans remdesivir.

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 PaO₂/FiO₂≤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.

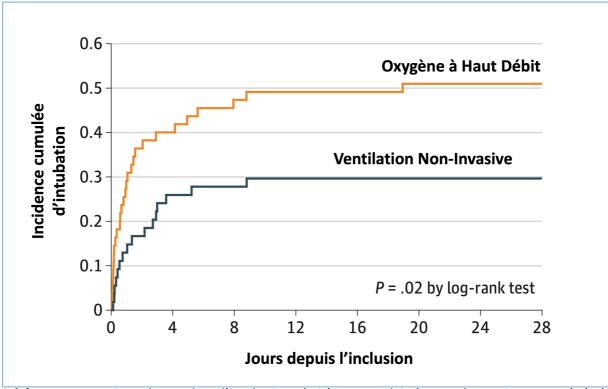


Schéma: comparaison du nombre d'intubations (critère secondaire) entre les patients oxygénés à l'aide d'une VNI-helmet (**trait bleu**, voir texte) vs. OHD (**trait orange**). Il y avait significativement moins d'intubation dans le groupe VNI-helmet.

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 recu 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!

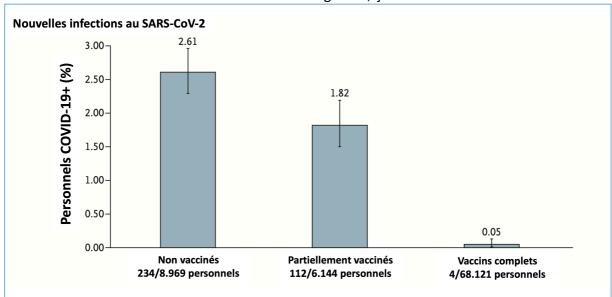


Schéma: pourcentage de nouvelles contaminations chez des personnels de centres médicaux non vaccinés (à gauche), partiellement vaccinés (1 dose) (au milieu) et complément vaccinés (2 doses) (à droite).

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 thrombocytopénie 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, ddimères 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_{95%}[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'Ile 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 éloquente (Schéma). On note aussi une plus faible incidence des épidémies à gastroentérite. Si cela pouvait marcher aussi bien avec la COVID-19!

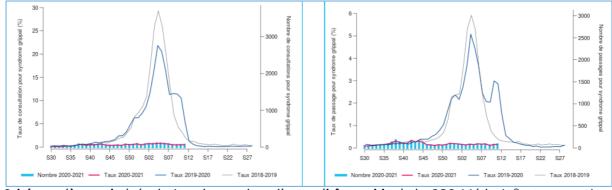


Schéma: (à gauche) évolution du nombre d'actes (bâtons bleu) de SOS Médecin® et proportion d'activité (trait rouge) pour grippe et syndrome grippal, (à droite) évolution du nombre de passages aux urgences (bâtons bleu) et proportion d'activité (trait rouge) pour grippe ou syndrome grippal. Ces différents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