

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

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_{95%}[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 !

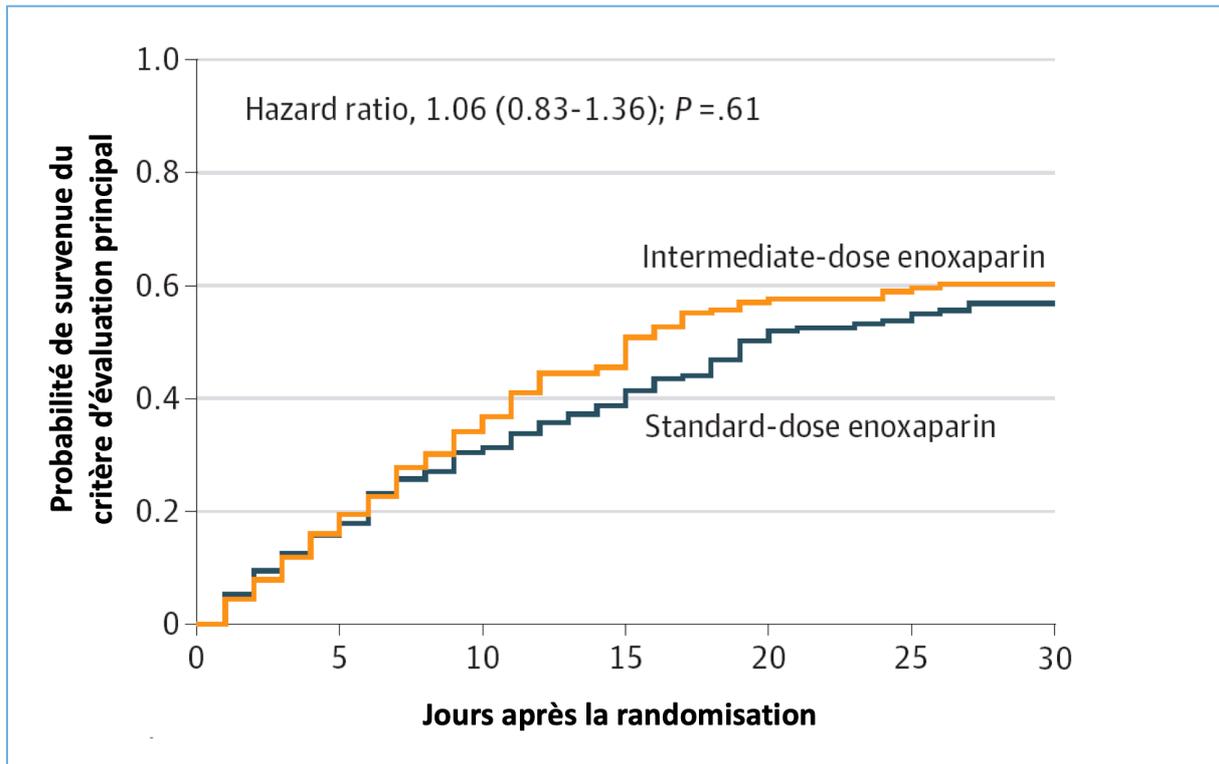


Schéma : Evolution de la probabilité de survenue du critère principal (événements thromboemboliques, recours à l'ECMO ou décès) entre un groupe de patients COVID-19+ graves traités par anticoagulant à dose préventive (**trait bleu**) et un groupe traité par une dose intermédiaire (**trait orange**).

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_{95%}[62,02-126,2) pour le sérum des patients vaccinés et 86,85 (IC_{95%}[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]

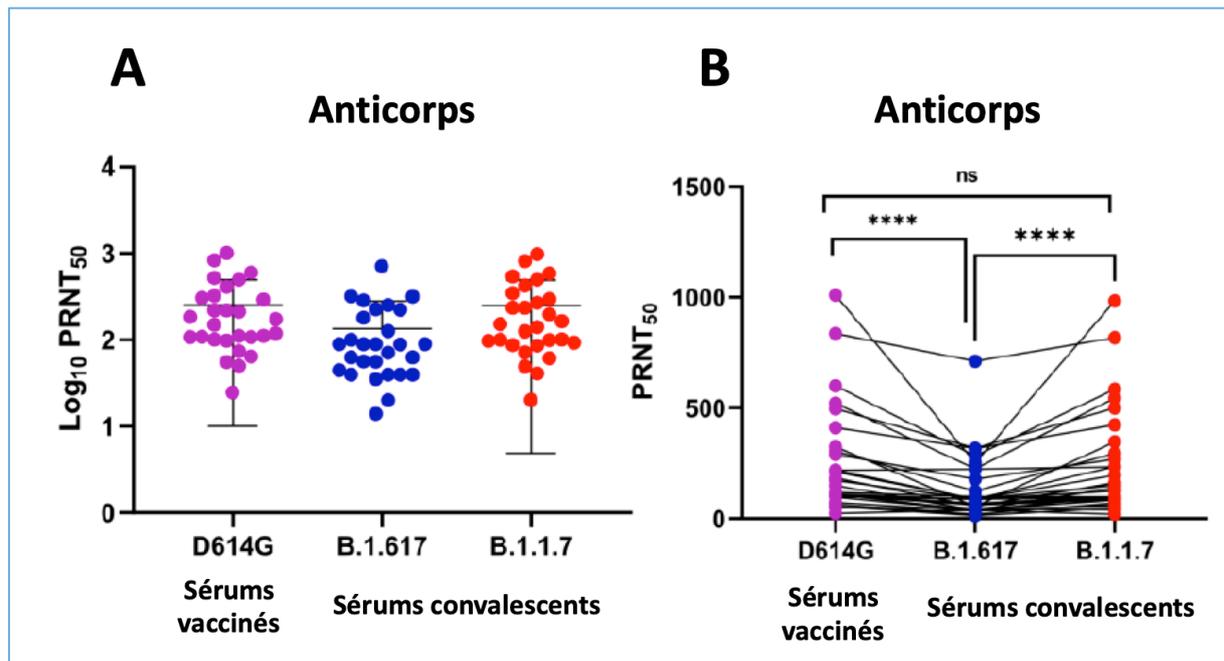


Schéma : (A) comparaison des pouvoirs neutralisants de sérums collectés de patients vaccinés avec le vaccin Covaxin® (violet), de sérums de patients convalescents d'une infection par le variant indien B.1.617 (bleu) et de sérums de patients convalescents d'une infection par le variant anglais (B.1.1.7). 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 !

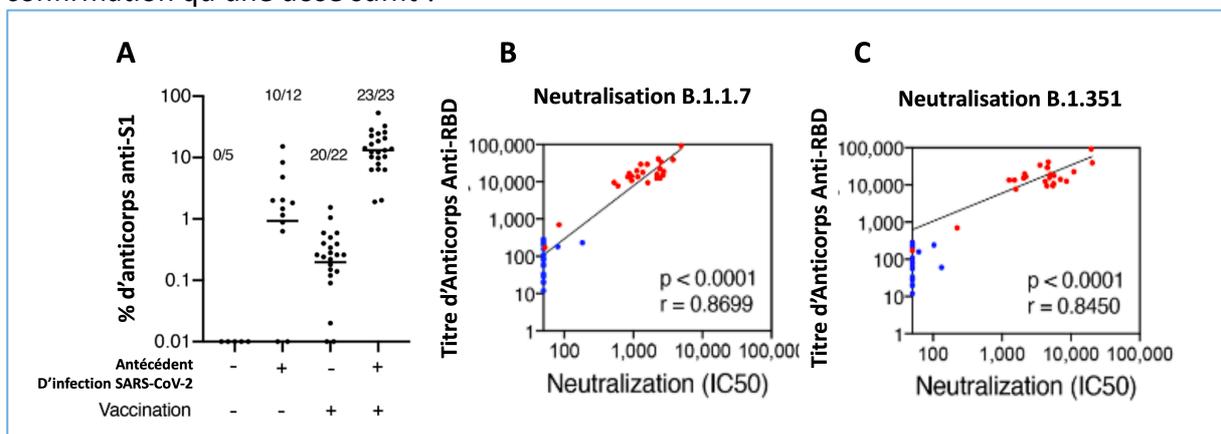


Schéma : (A) pourcentage d'anticorps (IgG) anti protéine S du SARS-CoV-2 (sous-unité S1) en fonction de patients « naïfs » et non vaccinés (-,-), convalescents et non vaccinés (+,-), naïfs et vaccinés (-,+) et convalescents et vaccinés (+,+). Les patients (+,+) ont la meilleure réponse immunitaire. (B) : 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]

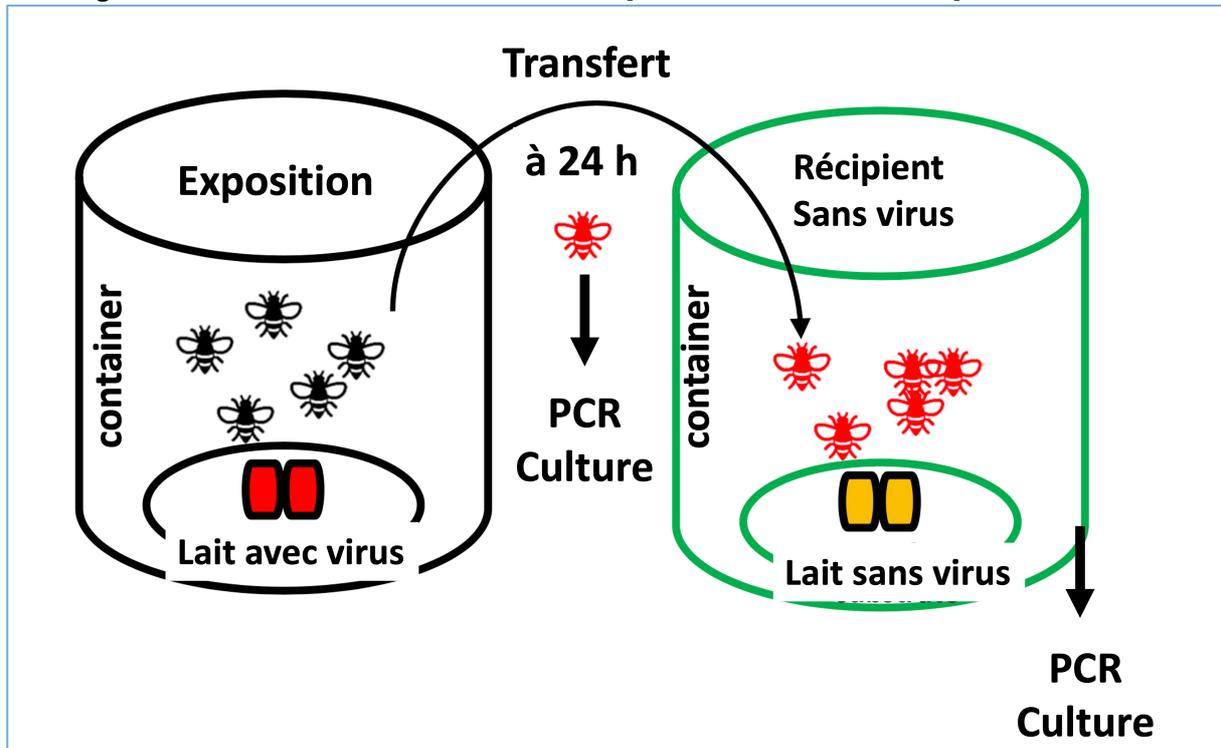


Schéma : expérience des mouches vecteurs du SARS-CoV-2. **A gauche** : on fait incuber des mouches au contact de lait rempli de virus SARS-CoV-2. Ces mouches s'enduisent de virus mis en évidence par culture et PCR. **A droite** : les mouches porteuses sont ensuite mises dans un récipient « propre ». 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⁻². 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⁻² à partir duquel il existe un sur-risque d'hospitalisation en réanimation (aHR = 1,10 IC_{95%}[1,09-1,10]) et de décès (aHR = 1,04, IC_{95%}[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_{95%}[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

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

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.>