

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

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_{95%}[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_{95%}[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 !

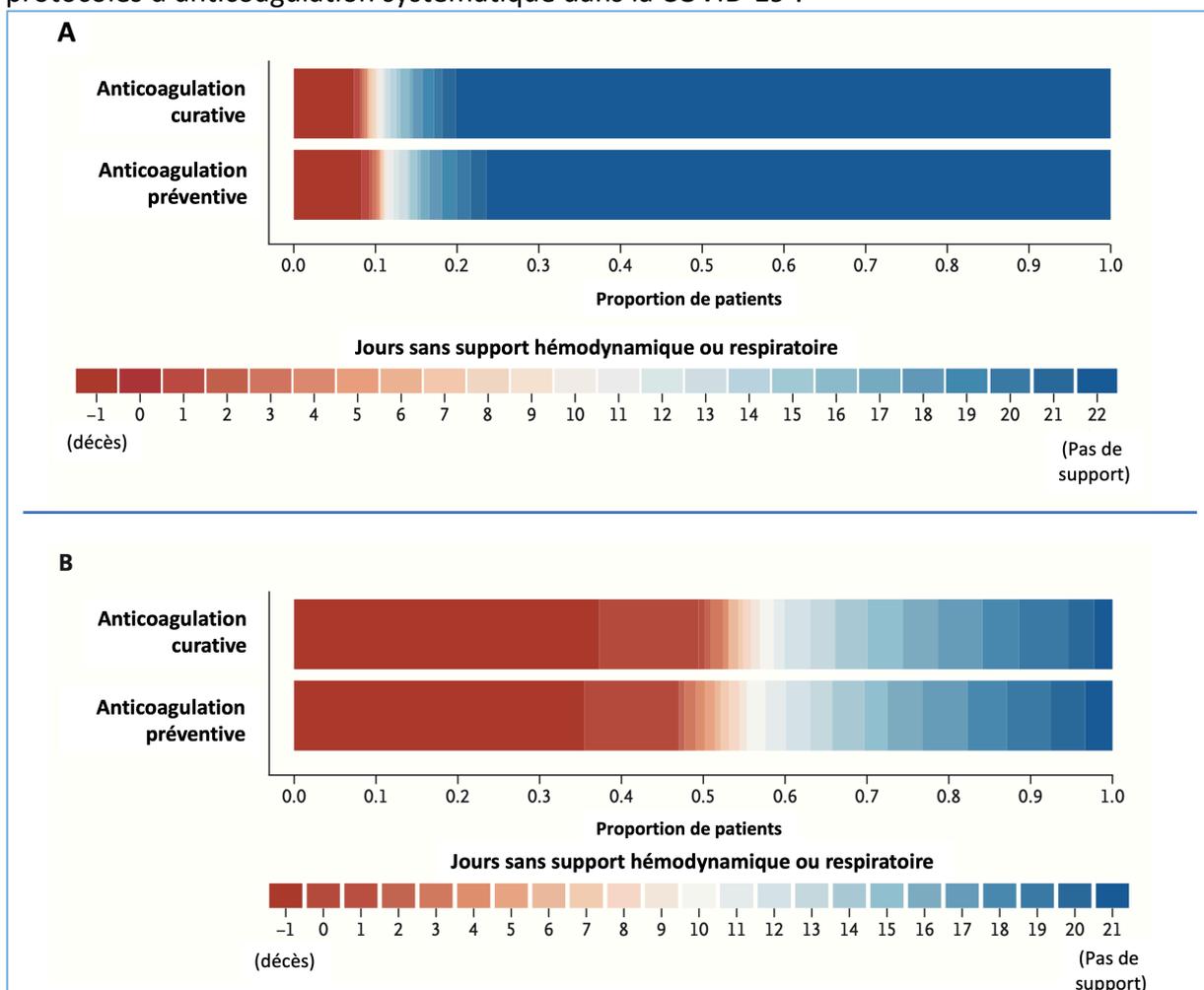


Schéma : proportion de patients en fonction de la stratégie d'anticoagulation (préventive vs. curative) rapportée au nombre de jours sans support hémodynamique ou ventilatoire. **En haut (A)** patients COVID-19+ non réanimatoires et **en bas (B)** patients COVID-19+ réanimatoires.

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...

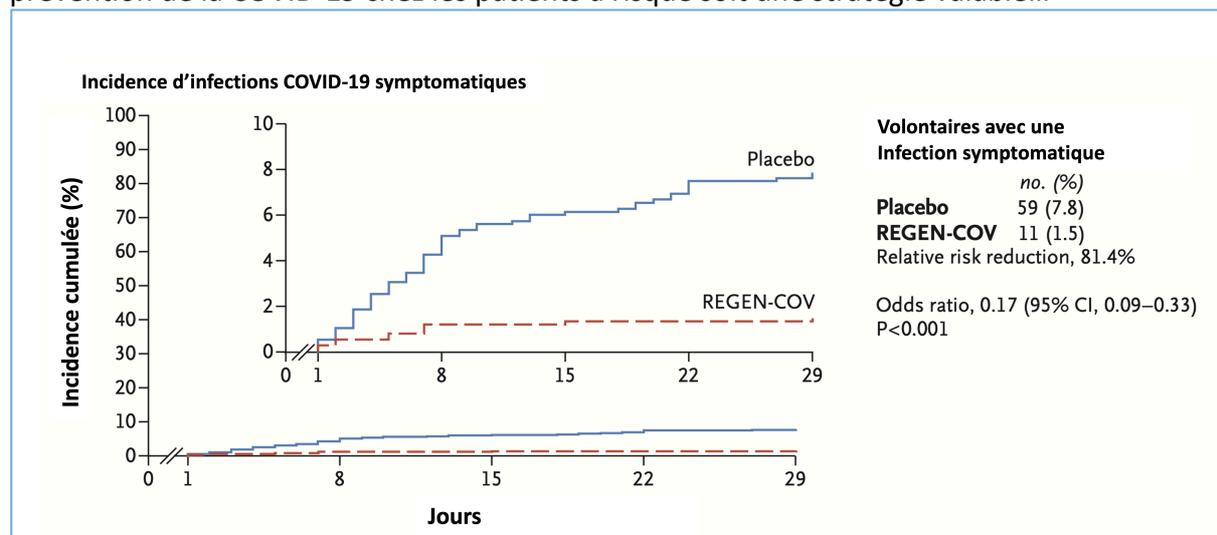


Schéma : incidence de la COVID-19 symptomatique dans le groupe de patients traités par REGEN-COV® (**trait rouge**) comparée au placebo (**trait bleu**). On observe une diminution significative de cette incidence dans le groupe traité.

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 !

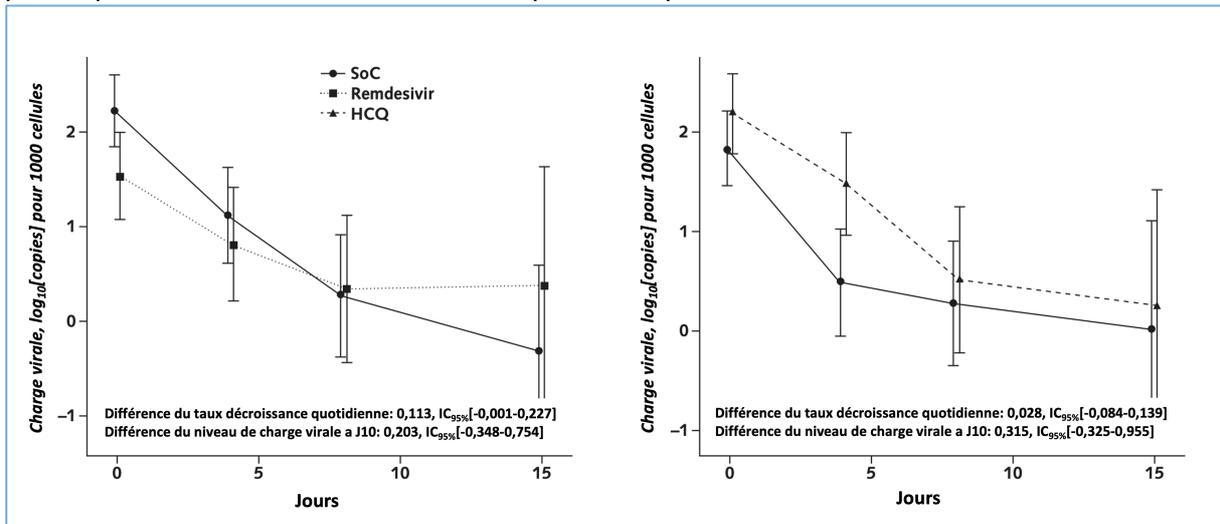


Schéma : (à gauche) évolution de la charge virale entre des patients COVID-19+ traités par remdesivir et comparée au traitement standard (SoC). (A droite) évolution de la charge virale entre les patients traités par l'hydroxychloroquine (HCQ) et le traitement standard. Aucune différence significative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

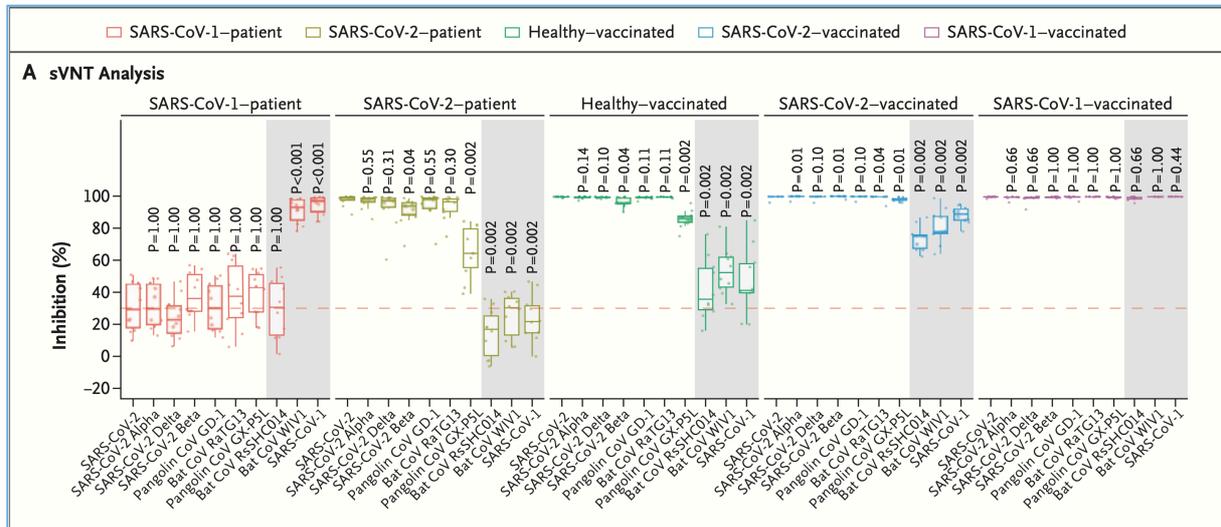


Schéma : Pouvoir d'inhibition des anticorps contre les coronavirus du sous-genre *sarbecovirus* : humains (SARS-CoV-2 historique, variant alpha, variant delta, variant beta, SARS-CoV-1), *sarbecovirus* de la chauve-souris (Bat CoV RatTG13, Bat CoV RsSHC014, Bat CoV W1V1) et *sarbecovirus* du pangolin (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.

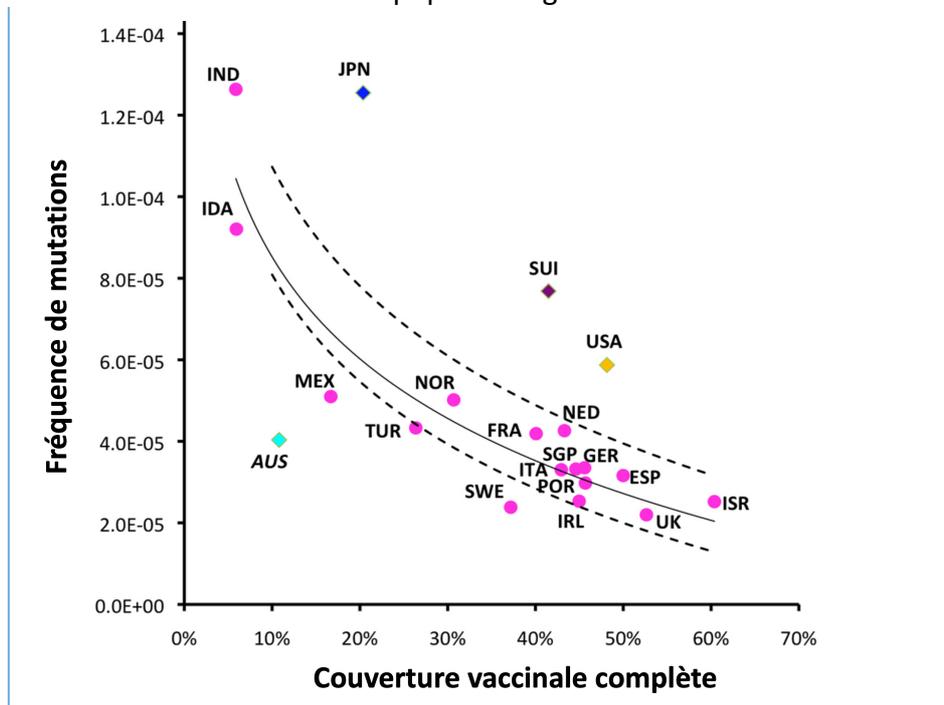


Schéma : corrélation entre la fréquence de mutation du variant delta et la couverture vaccinale dans 20 pays : Australie (AUS), France (FRA), Allemagne (GER), Indonésie (IDA), Inde (IND), Irlande (IRL), Israël (ISR), Italie (ITA), Japon (JPN), Mexique (MEX), Pays-Bas (NED), Norvège (NOR), Portugal (POR), 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_{95%}[0,61-1,54]) et 37 péricardites (incidence 1,8/100.000, IC_{95%}[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

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>