

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 messenger 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

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 !

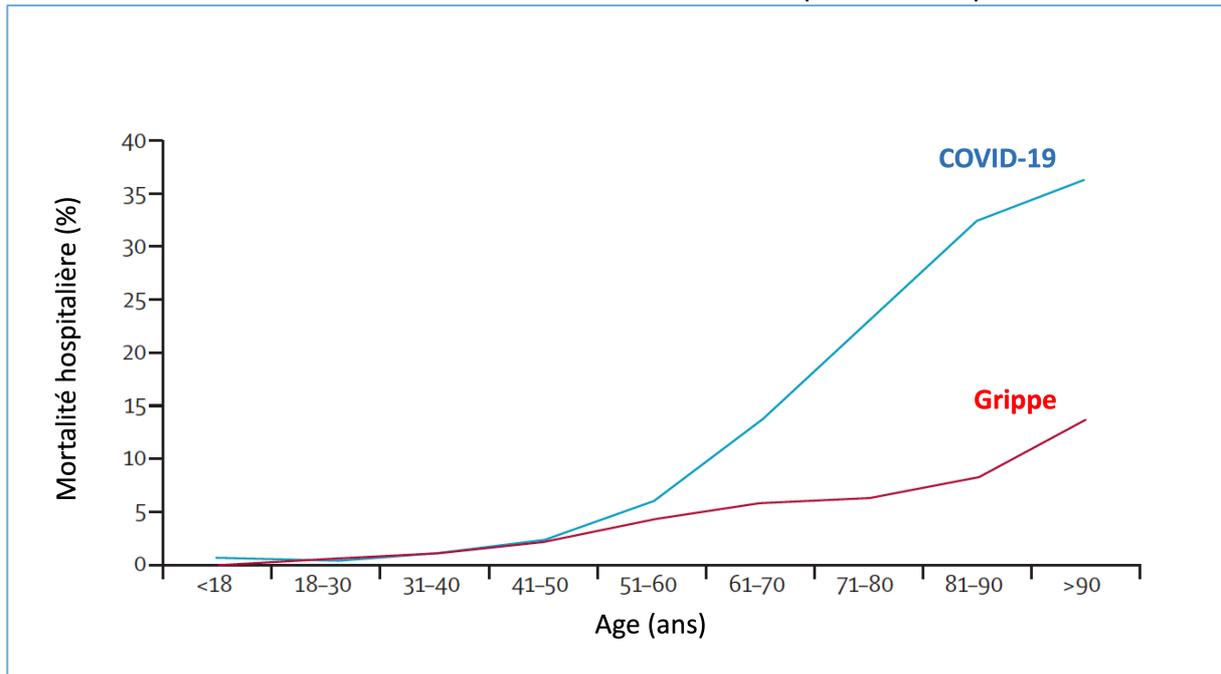


Schéma : mortalité hospitalière par tranche d'âge entre les patients hospitalisés pour la COVID-19 (bleu) et les patients hospitalisés pour la grippe (rouge). On remarque une surmortalité pour les patients âgés COVID-19+ particulièrement nette.

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_{95%}[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 !

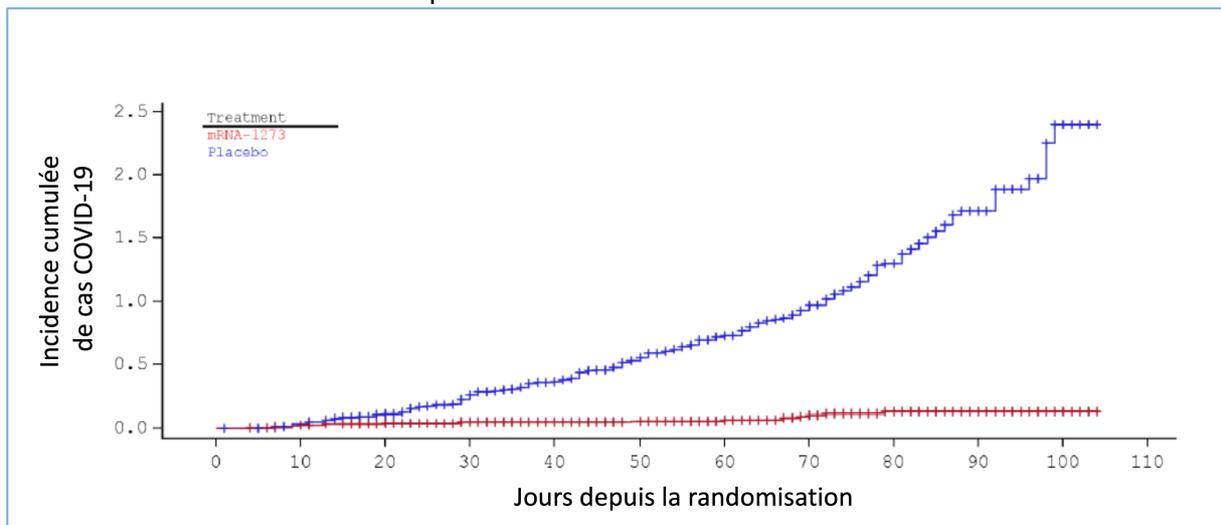


Schéma : incidence de cas de COVID-19 dans les deux groupes : vaccin Moderna® (rouge) et placebo (bleu). On remarque une augmentation significative de cas de la COVID-19 dans le groupe placebo.

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...

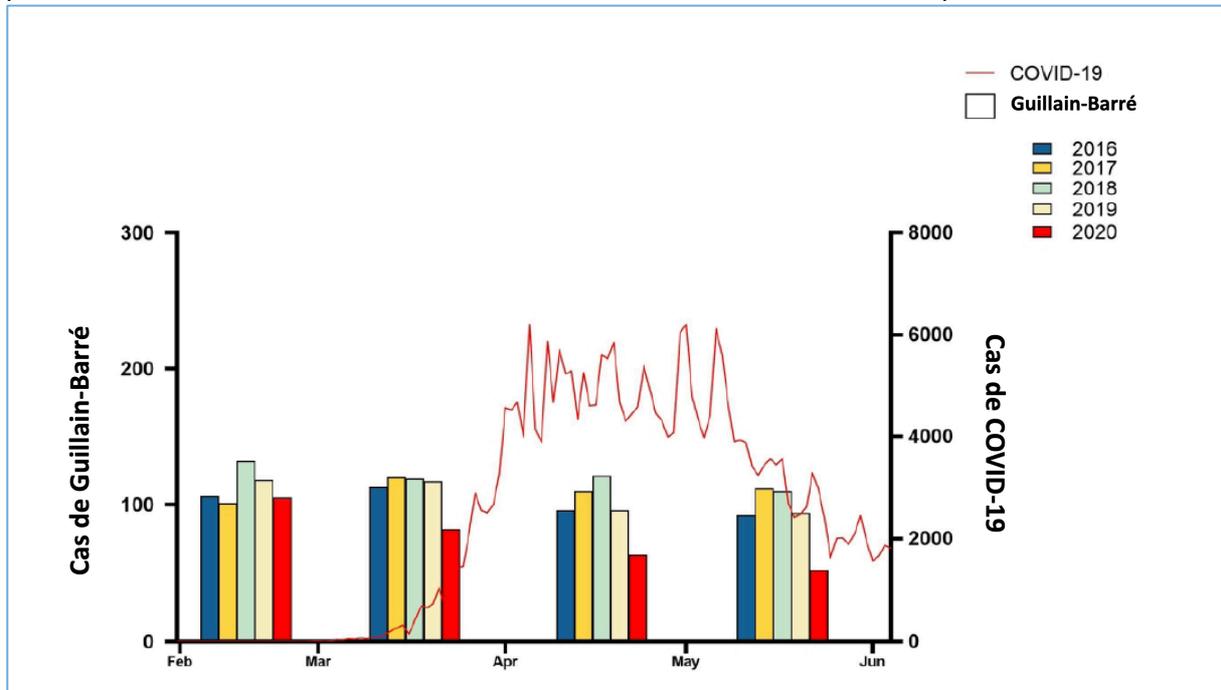


Schéma : nombre de cas de Guillain Barré entre 2016 (bleu), 2017 (orange) 2018 (vert) 2019 (jaune) et 2020 (rouge) comparé à la prévalence de la COVID-19 (trait rouge). On en constate aucune augmentation de la prévalence du Guillain Barré en 2020 (au contraire une diminution) en rapport avec l'épidémie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

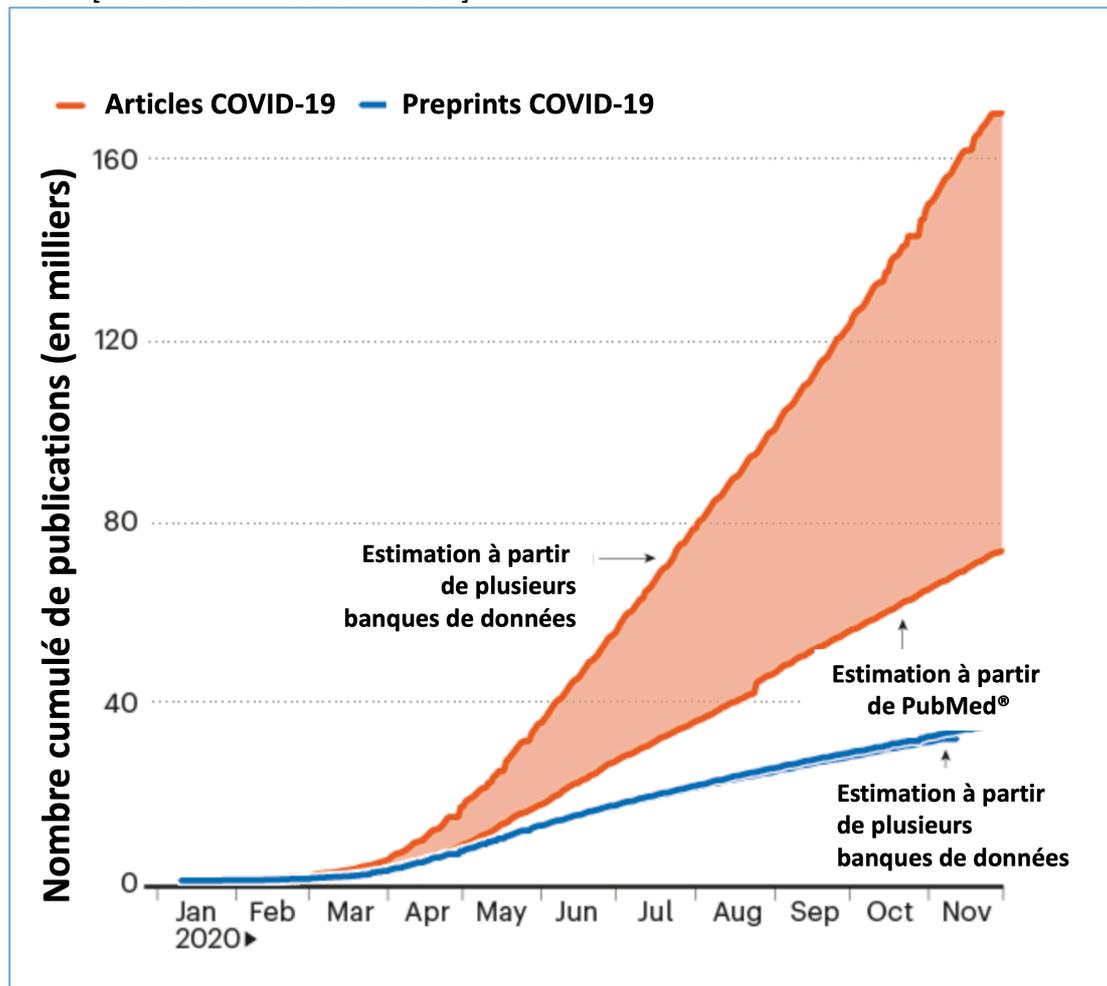


Schéma : évolution du nombre d'articles scientifiques consacrés à la COVID-19 (rouge) et des « *preprints* » consacrés à la COVID-19 (bleu)

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]