

# Newsletter COVID-19

## Numéro 35

**Le mardi 12 Janvier 2021**

Newsletter spécial variant/vaccin ! Dans cette newsletter, Nous détaillerons le nouveau variant Sud-Africain. Nous verrons si nous devons nous inquiéter de l'apparition de nouveaux variants et de l'efficacité des vaccinations actuelles. Nous serons déçus par l'évolution de la mortalité en réanimation entre les deux vagues et par l'utilisation du tocilizumab. Nous verrons que le POST-COVID constitue un vrai problème de santé publique.

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, vaccin ARNm, post-COVID, tocilizumab, mortalité, immunité cellulaire**

### **PHYSIOPATHOLOGIE**

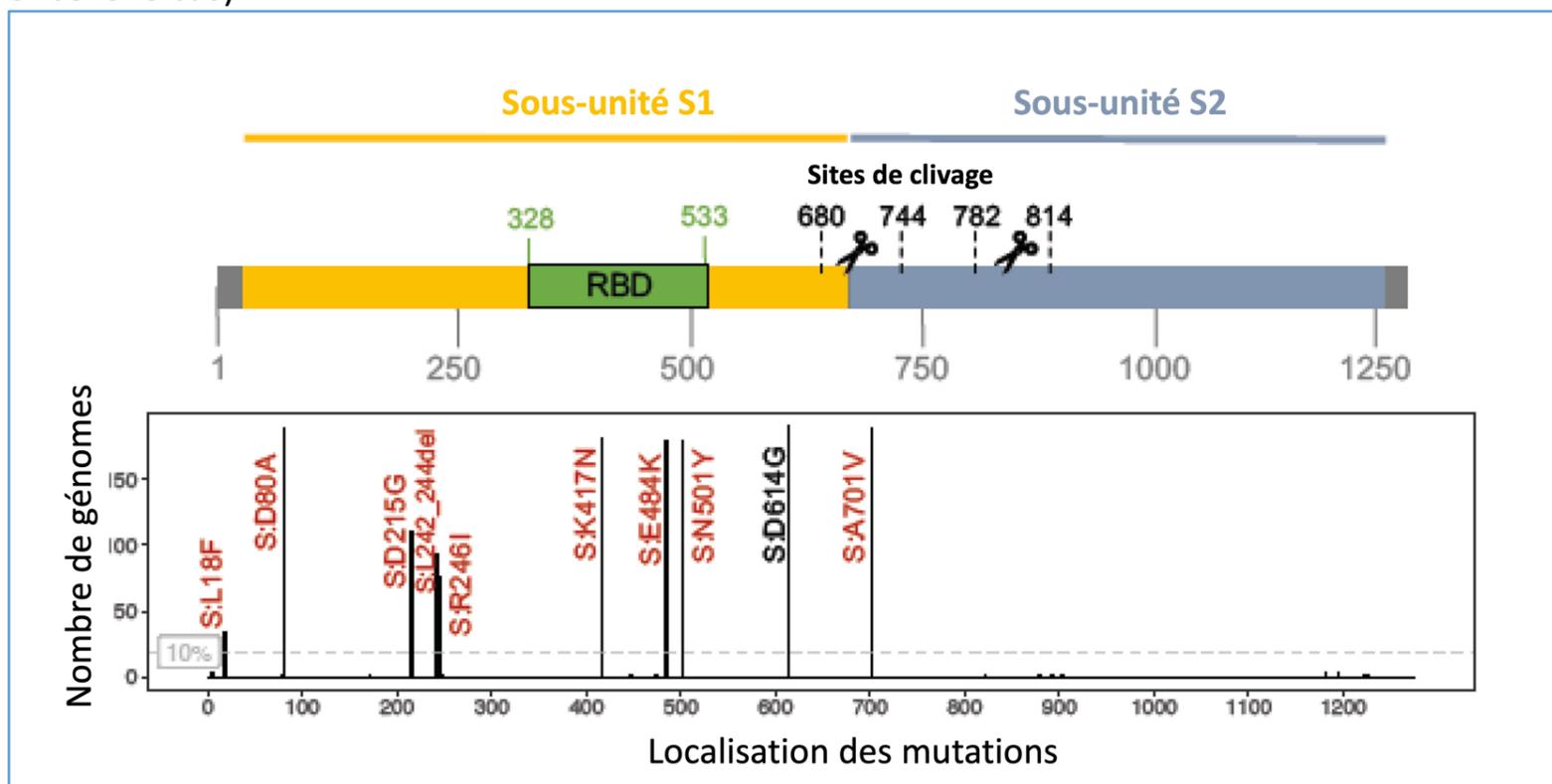
#### ***Le variant Sud-Africain : qu'en est-il ?***

On avait détaillé le variant Britannique (B.1.1.7 ou VUI-202012/01) qui se distingue par un nombre anormalement élevé de mutations dont plusieurs (9) intéressant la protéine S (voir newsletter n°33). Un autre variant sévissant en Afrique du Sud fait parler de lui, et lui aussi avec un nombre élevé de mutations (*medRxiv ; non encore reviewé ; 22 Décembre 2020*). Ce variant (appelé par son clade phylogénétique 501Y.V2) est devenu très rapidement majoritaire en Afrique de Sud et serait lui aussi, plus transmissible. Il est caractérisé par

8 mutations sur la protéine S dont trois qui pourraient être inquiétantes car se situant sur le site de fixation de la protéine au récepteur ACE2 (*Receptor Binding Domain [RBD]* qui va de la position 328 à 533 des acides aminés) qui se trouve être la cible des vaccins à ARNm :

- Mutation K417N : substitution de l'acide aminé K (Lysine) par le N (Asparagine) à la position 417
- Mutation E484K : substitution de l'acide amine E (Acide Glutamique) par le K (Lysine) à la position 484
- Mutation N501Y : substitution de l'acide aminé N (Asparagine) par le Y (Tyrosine) à la position 501 (mutation présente dans le variant anglais)

Ces mutations posent le problème d'une possibilité de sélection d'un variant qui pourrait devenir un véritable danger en acquérant une résistance au vaccin (ce qui ne semble pas être encore le cas).



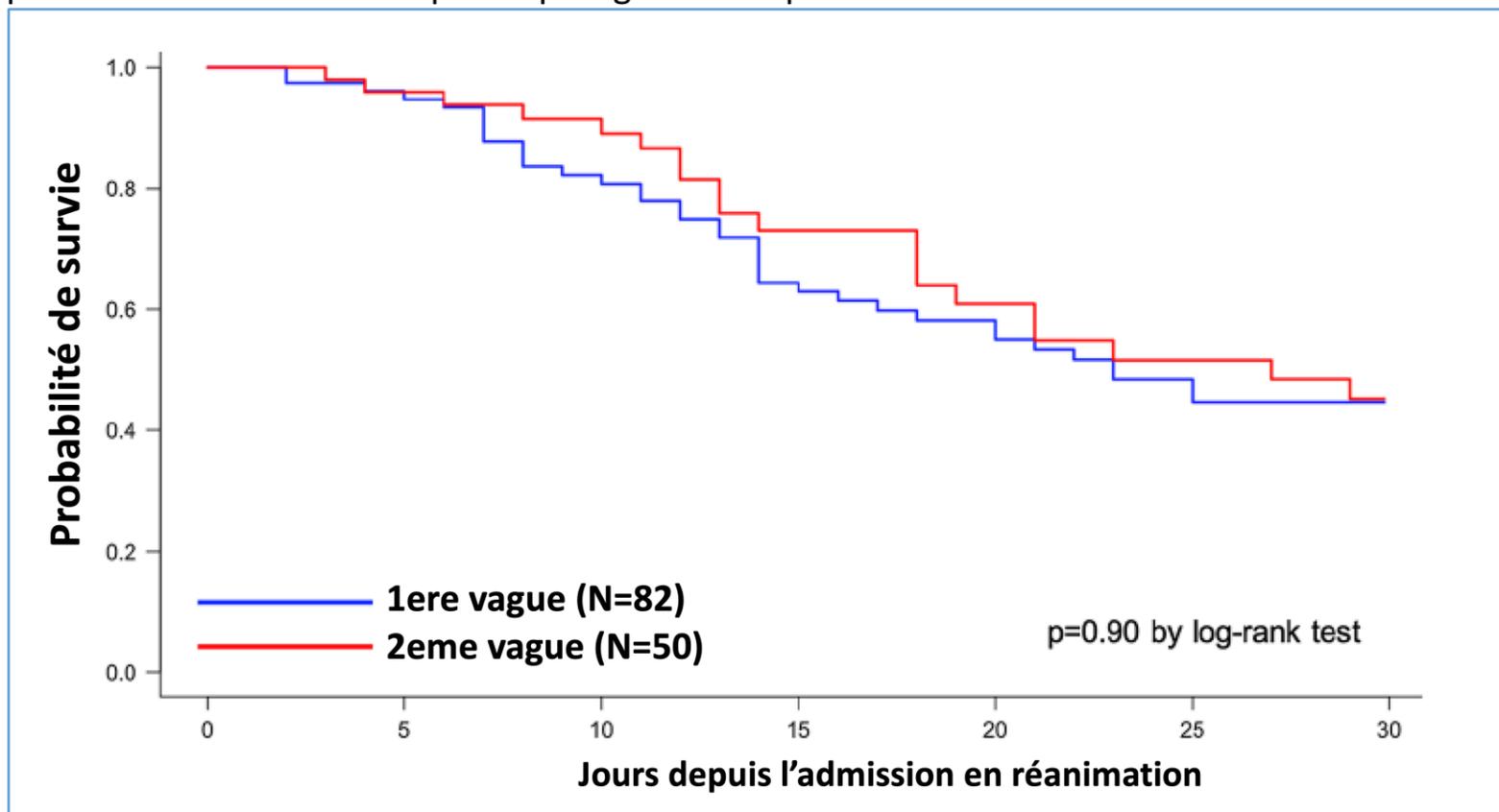
**Schéma :** protéine S de la souche mutée Sud-Africaine représentée par la sous-unité S1 (**jaune**) et la sous-unité S2 (**gris**). Les 8 mutations de substitution d'acide aminé sont représentées en **violet** ; trois (K417N, E484K et N501Y) intéressent la région de fixation de la protéine sur le récepteur ACE2 (RBD en **vert**). Les nombres représentent les positions des acides aminés dans la protéine. Une autre mutation est une délétion d'acide aminé (L242\_244del) en position 242.

## EPIDEMIOLOGIE

### ***Mortalité des formes sévères : avons-nous fait des progrès ?***

Nous avons vu que le taux de mortalité hospitalière avait probablement baissé lorsque l'on compare la première et la deuxième vague dans les hôpitaux anglais (voir newsletter n°34). Qu'en est-il pour les formes sévères hospitalisées en réanimation ? Une équipe française, dans un travail monocentrique, s'est intéressée à cette question (*Crit Care ; 4 Janvier 2021*). Ils ont comparé 82 patients en réanimation lors de la première vague avec 50 patients lors de la deuxième. Les deux cohortes étaient comparables en termes de sévérités et

de facteurs de risque. Par contre, les patients de la deuxième vague bénéficiaient beaucoup plus de traitements par glucocorticoïdes et d'anticoagulants (12% vs. 100% et 57% vs. 100% respectivement). Il y a avait aussi moins de ventilation mécanique invasive pour les patients de la deuxième vague (64% vs. 88%). Malgré cela, la mortalité hospitalière ne différait pas significativement entre les deux séries : 50% vs. 52% (Schéma). Désespérant et à confirmer par une étude multicentrique de plus grande ampleur...



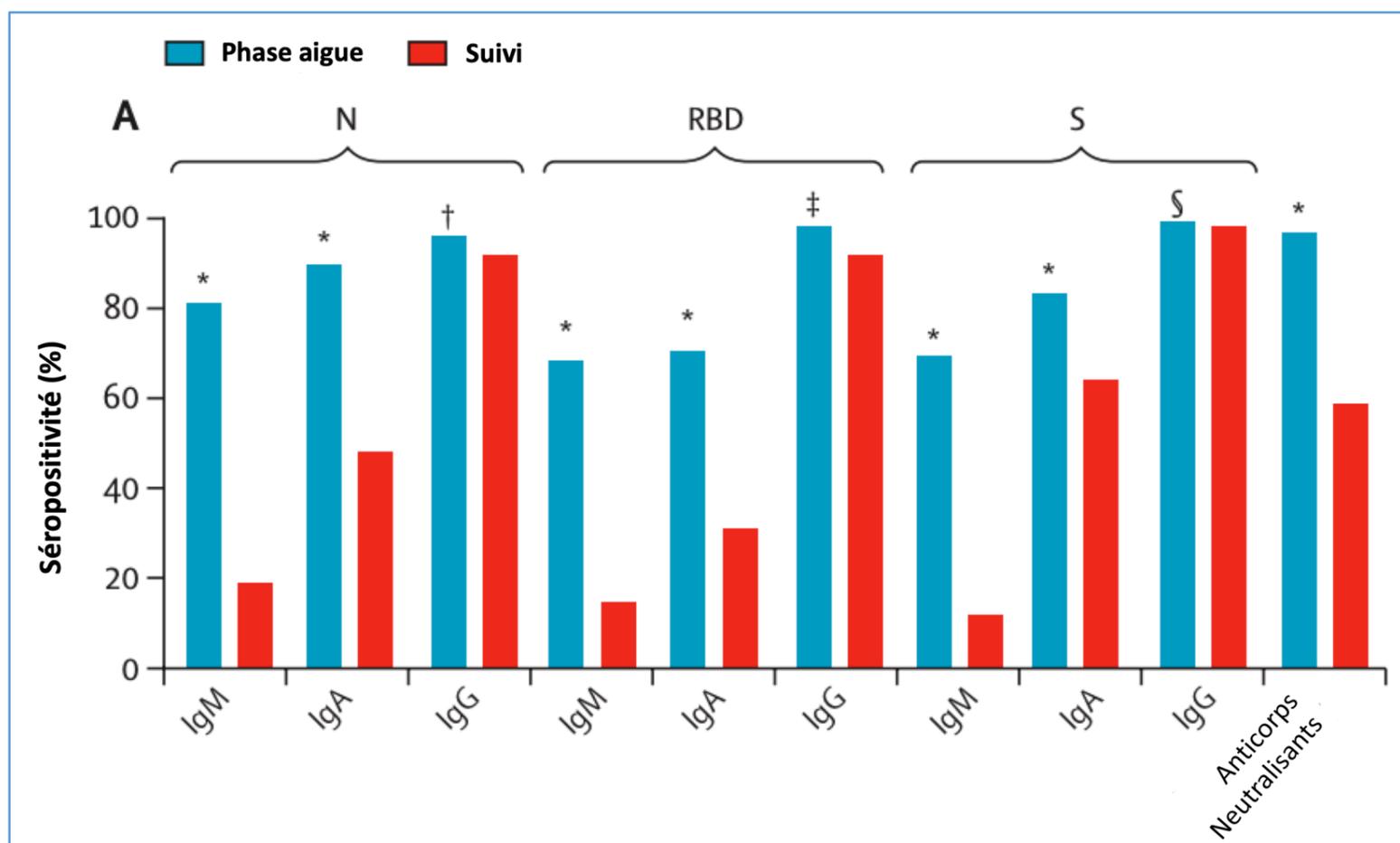
**Schéma** : évolution de la survie entre les patients COVID-19 sévère admis en réanimation lors de la première vague (**bleu**) et la deuxième vague (**rouge**). Il n'y a pas de différence significative.

## POST-COVID

### **La COVID-19 ; maladie chronique ?**

On a signalé que les séquelles de la COVID-19 étaient nombreuses et multifformes allant de conséquences psychologiques, à une diminution des capacités pulmonaires en passant par des symptômes très handicapants (voir newsletter n°11). Une étude chinoise, très complète, fait le point avec un suivi de 1.655 patients qui avaient été hospitalisés pour la COVID-19. Le suivi moyen était de 186 jours soit environ 6 mois (*Lancet* ; 8 Janvier 2021). Soixante-seize pour cent des patients suivis avaient au moins un symptôme à la fin de l'évaluation. Les symptômes les plus fréquents étaient une asthénie ou une faiblesse musculaire (63%), des insomnies (26%), des chutes de cheveux (22%), une anosmie (11%) et des douleurs thoraciques (9%). Les problèmes psychologiques étaient fréquents : dépression ou anxiété surviennent pour 23% de ces patients. Plus la maladie COVID-19 était sévère, plus les patients avaient des séquelles respiratoires avec en particulier des images toujours pathologiques au scanner thoracique. Le suivi sérologique est par contre plus mitigé. Les anticorps, de type IgG dirigés contre la protéine N et la protéine S, ne diminuaient pas significativement. Par contre

le taux d'anticorps neutralisant diminuait de manière significative (Schéma). Une surveillance des réinfections s'impose donc et la vaccination des patients ayant contracté la maladie apparaît finalement justifiée. La COVID-19 devient donc une maladie dont la prise en charge s'inscrit sur la durée.



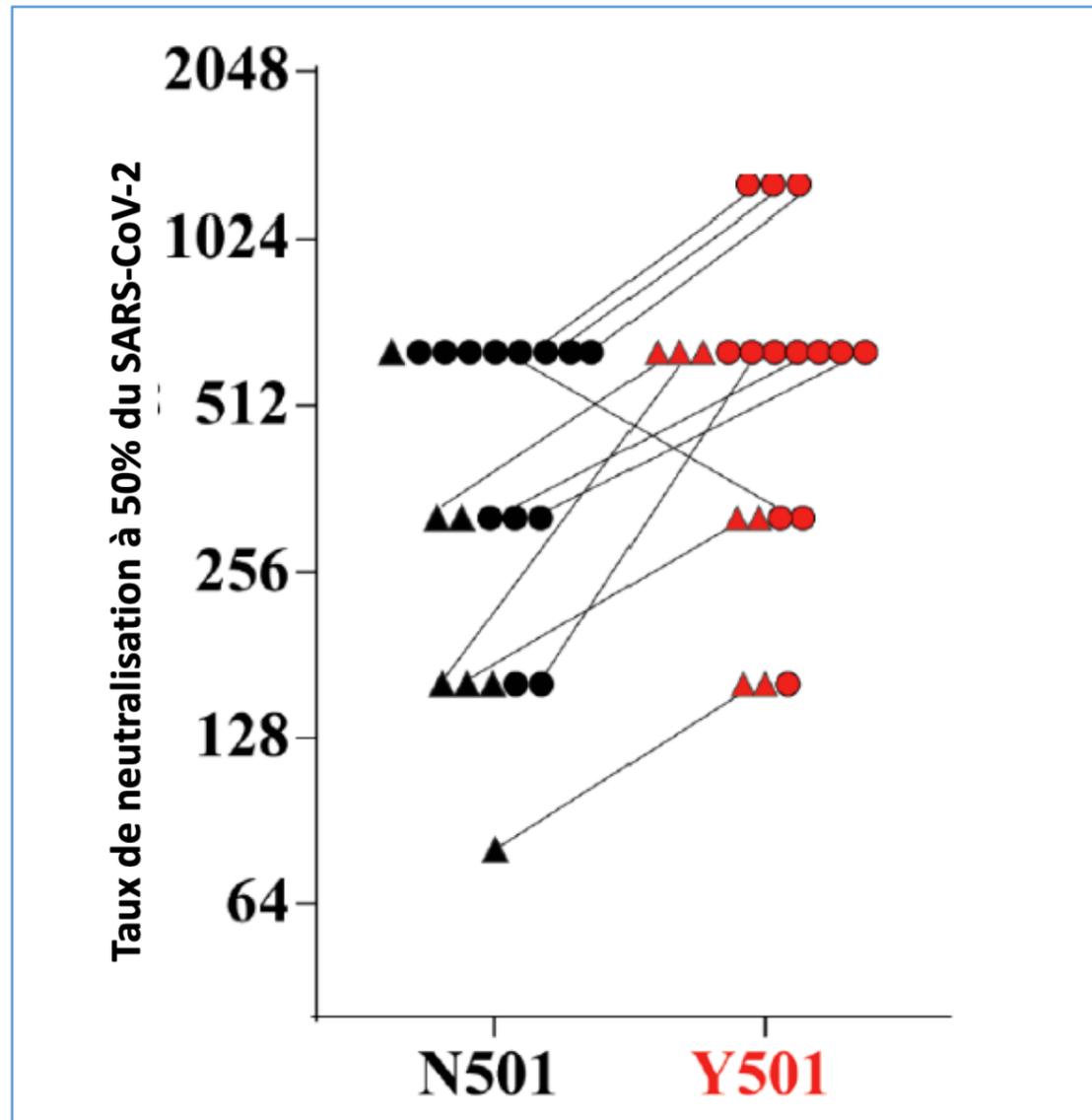
**Schéma :** Taux de différents anticorps entre la phase d'hospitalisation (**bleu**) et la fin du suivi (**rouge**) chez 94 patients. Les anticorps étudiés sont dirigés contre la protéine S et N du SARS-CoV-2 et la région RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S.

## PREVENTION

### ***Vaccin Pfizer efficace contre le variant anglais ?***

Notre hantise dans ce début de vaccination de masse serait qu'à force de muter, notre SARS-CoV-2, devienne résistant aux vaccins. Phénomène qui pourrait malheureusement se produire par une sélection due à la pression vaccinale (voir plus bas). Nous avons déjà signalé ce danger dans la newsletter n°17. Le variant Britannique possède des mutations sur la protéine S (voir newsletter n°33) et en particulier une appelée N501Y (substitution d'un acide aminé N (Asparagine) par un autre Y (Tyrosine) sur la position 501 de la protéine). Cette mutation est aussi retrouvée chez le variant Sud-Africain. Le problème c'est que cette substitution se produit dans un lieu important : le « *receptor binding domain (RBD)* » qui est l'endroit où s'accroche la protéine sur le récepteur ACE2 pour envahir la cellule. C'est aussi la cible d'une partie des anticorps générés par le vaccin à ARNm développé par Pfizer (BNT162b2). Des chercheurs ont voulu savoir si le sérum de 20 patients vaccinés par le BNT162b2 pouvait bloquer cette protéine mutée (*bioRxiv, non encore reviewé, 7 janvier 2021*).

Ils ont testé des protéines S de la souche N501 (mutée) et de la souche Y501 (non mutée). Ouf ! Ils ont trouvé que le niveau de neutralisation était le même avec les anticorps des vaccinés (Schéma). Bon, ce résultat ne concerne qu'une mutation et avec peu de patients mais c'est tout de même rassurant ! Le vrai danger (et signal d'alarme) serait l'apparition de la COVID-19 sévère chez des patients vaccinés.



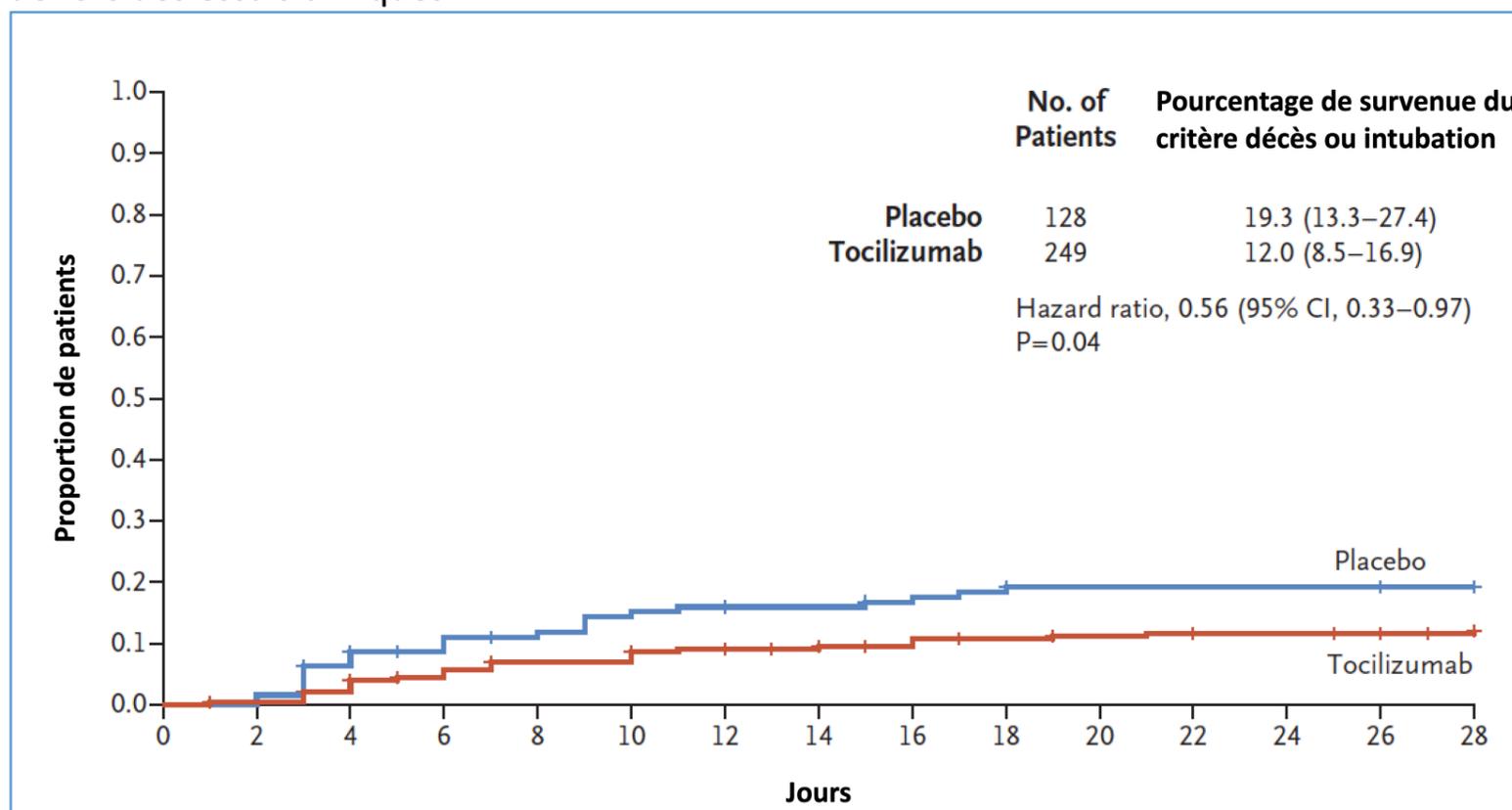
**Schéma** : taux de neutralisation avec du sérum de 20 patients vaccinés par le vaccin Pfizer deux semaines après la deuxième dose (**triangles**) ou 4 semaines après la deuxième injection (**ronds**) pour des SARS-CoV-2 contenant la protéine S sans mutation (**N501, noir**), ou avec le variant contenant la mutation N501Y (**souche mutée Y501, rouge**). Le profil de la neutralisation ne diffère pas entre les deux variants soulignant l'efficacité du vaccin.

## TRAITEMENT

### ***Tocilizumab : bof !***

Le Tocilizumab est un anticorps anti-IL-6 qui a montré des résultats négatifs ou très modestes dans différents essais cliniques (voir newsletter n°25). Une nouvelle étude sur ce médicament vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM ; 7 Janvier 2021). Dans un essai randomisé contre placebo les auteurs ont inclus 249 patients traités avec le tocilizumab et 128 avec le placebo. Tous les patients étaient hospitalisés pour pneumopathie COVID-19 (non intubés). Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un décès ou d'une intubation évaluée à J28. Le résultat a montré une amélioration significative

du critère de jugement pour le groupe Tocilizumab mais sans effet sur la mortalité puisque il y eut 10,8% de décès dans le groupe Tocilizumab et 8,6% dans le groupe placebo. Ces résultats n'ont pas suffi à convaincre la *US National Institutes of Health* (NIH) qui, en compilant toutes les études à haut niveau de preuves, a recommandé de ne pas utiliser ce médicament en dehors des essais cliniques.



**Schéma :** évolution du critère (décès ou intubation) en fonction du temps. Il existe une diminution significative de la survenue de ce critère dans le groupe Tocilizumab.

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Vaccin Pfizer efficace contre le variant anglais : de plus en plus rassuré...***

Tout chaud ! Une nouvelle étude vient d'être mise en ligne qui nous rassure un peu plus quant à l'efficacité du vaccin Pfizer sur le variant (B.1.1.7) anglais (*medRxiv ; non encore reviewée, 8 Janvier 2021*). Une analyse systématique a été dévoilée en utilisant 579 sérums provenant de patients convalescents de la souche non mutée du SARS-CoV-2 et donc contenant les anticorps identiques à ceux générés par le vaccin. L'analyse systématique des interactions entre les anticorps et les épitopes (régions cibles des anticorps) de la souche mutée n'a montré aucune différence significative par rapport à la souche non mutée (diminution du signal chez 0,5% des patients). En particulier, pour la protéine S, les auteurs ne trouvèrent aucune différence d'affinité importante avec les anticorps sur les épitopes entre les deux souches de virus. Rassurant !

### ***Inquiétant : variant résistant « in vitro » ?***

Deux recherches expérimentales inquiétantes ont permis de déterminer la possibilité de sélectionner des variants résistants à la réponse immunitaire induit par la vaccination. En

exposant des souches de SARS-CoV-2 au plasma de patients vaccinés (donc contenant les anticorps), les auteurs ont montré que des mutations successives pouvaient rendre le virus résistant à la neutralisation de ces anticorps (*bioRxiv ; non encore reviewé, 28 Décembre 2020*). En particulier la mutation E484K présente dans le variant Sud-Africain (voir plus haut) pouvait entraîner un deuxième changement de conformation de la protéine S rendant le virus complètement résistant à la vaccination. Ce travail a été confirmé par une approche systématique de même type qui a montré que la mutation affectant le même site E484 était associée à une diminution de la neutralisation des anticorps d'un facteur 10 (*bioRxiv ; non encore reviewé, 4 janvier 2021*). Bon, études *in vitro* ne testant que l'immunité humorale mais les auteurs alertent sur la nécessité d'une recherche au moins théorique de nouveaux vaccins en tenant compte de l'émergence de futurs variants. Encore une fois, nous serons réellement inquiets devant l'apparition de patients vaccinés atteints de COVID-19 sévères...

### ***Immunité cellulaire et vaccin Pfizer : bonne nouvelle !***

Enfin une bonne nouvelle ! Nous savons que la réponse humorale neutralisante (taux d'anticorps neutralisants) était de bonne qualité après le vaccin Pfizer. Nous en savons un peu moins sur l'immunité cellulaire... Des auteurs ont caractérisé la réponse immunitaire cellulaire provoquée par le vaccin. Hé bien elle est de bonne qualité ! Ils ont mis en évidence un taux important de lymphocytes T CD8<sup>+</sup> et CD4<sup>+</sup> spécifiques ciblant la région RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 (*Nature ; 22 Octobre 2020*) chez les patients vaccinés.