

Newsletter COVID-19

Numéro 36

Le mardi 19 Janvier 2021

Dans cette newsletter nous verrons un nouveau vaccin qui devrait arriver sur le marché européen. Nous discuterons du risque de réinfection et de l'immunité cellulaire qui a l'air de tenir la route. Nous ferons un point sur la place de la sérothérapie dans l'arsenal thérapeutique. Nous finirons par mesurer l'impact de la mortalité de la COVID-19 aux États-Unis et parler de la probabilité de diffusion du virus dans un avion de ligne...

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, vaccin, adénovirus, mortalité, réinfections, avion, transmission, immunité cellulaire

PREVENTION

Un quatrième vaccin montre le bout de son nez !

Après les deux vaccins à ARN (Moderna® et Pfizer®) et un vaccin à adénovirus (Astra-Zeneca®) (newsletters n°32, n°33 et n°34), voici un quatrième (Johnson & Johnson®) dont on vient de publier les résultats de la phase 1-2 dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM ; 13 Janvier 2021). Il s'agit d'un vaccin vectorisé par un adénovirus comportant le

gène codant pour la protéine S (Spike) du SARS-CoV-2. Les patients (N=805) vaccinés (deux concentrations [5.10¹⁰ et 10¹¹ particules virales/mL] avec un schéma comportant une ou deux injections) étaient comparés à un placebo. Résultats : les effets secondaires étaient ceux attendus et classés comme mineurs (asthénie, myalgie, céphalée, fièvre, douleur au site d'injection). Les anticorps neutralisants étaient détectés chez plus de 90% des patients 29 jours après la première injection (Schéma). A J57, 100% des patients vaccinés avaient ces anticorps neutralisants, c'est à dire efficace contre le SARS-CoV-2. Les taux étaient comparables à ceux des sérums de patients convalescents du COVID-19. Ces résultats n'étaient pas influencés par l'âge ou la concentration d'adénovirus injectée. Une immunité cellulaire robuste (lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺) était détectée dès le 14ème jour après l'injection de la première dose. C'est encourageant, on est prêt pour faire la phase 3 (efficacité et sécurité à grande échelle), mais qui va accepter le placebo maintenant que plusieurs vaccins sont disponibles ? Il y a comme un problème...

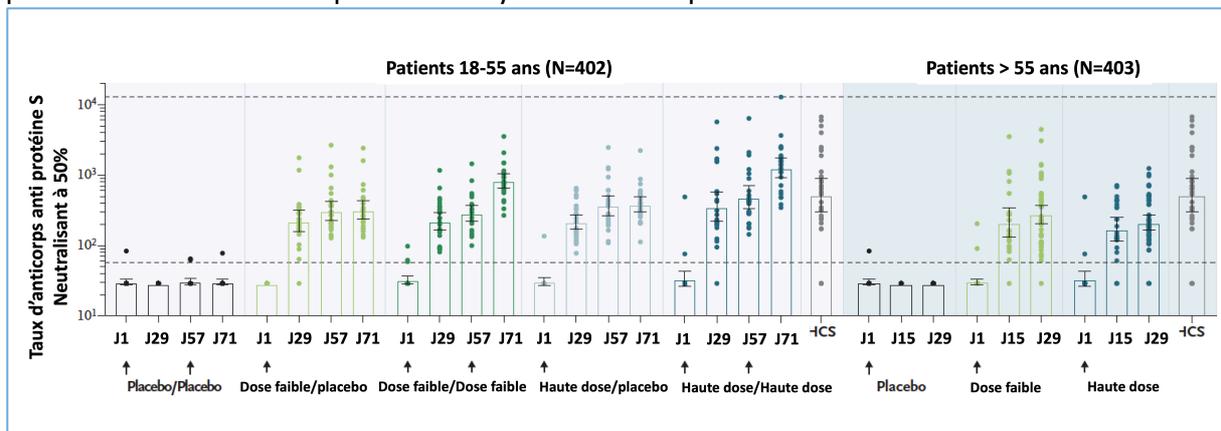


Schéma : taux d'anticorps neutralisants dans plusieurs stratégies vaccinales parmi 402 patients jeunes et 403 patients de plus de 55 ans. Pour les patients jeunes (**fond clair**), **noir** : deux injections de placebo ; **vert clair** : une injection de faible dose (5.10¹⁰ particules virales/mL) puis placebo ; **vert foncé** : faible dose puis faible dose ; **bleu clair** : haute dose (10¹¹ particules virales/mL) puis placebo ; **bleu foncé** : haute dose puis haute dose. Pour les patients âgés (**fond foncé**) : **noir** : une injection de placebo ; **vert clair** : une injection de dose faible ; **bleu** : une injection de haute dose. Les patients convalescents (HCS) du COVID-19 sont représentés en **gris**.

IMMUNITÉ

Réinfections : quel est le risque ?

Une de nos hantises est la possibilité de réinfections de la COVID-19. Ces événements sont plutôt rares et surtout, lorsque le séquençage avait été fait, bien souvent un nouveau variant était mis en évidence (newsletters n°17 et n°24) plutôt qu'une baisse de l'immunité. Nous avons vu dans un autre travail anglais que ce risque était de l'ordre de 0,1% (newsletter n°34). Une analyse intermédiaire d'une grande étude anglaise multicentrique (SIREN) de suivi (5 mois en moyenne) de 20.787 soignants dans 102 hôpitaux a pu nous renseigner sur la probabilité de faire des réinfections au SARS-CoV-2 (*Public Health England, non encore reviewed ; 13 Janvier 2021*). Une sérologie et un test PCR étaient

systématiquement effectués toutes les 2 à 4 semaines. Parmi les 6.614 soignants initialement séropositifs, seuls 44 (0,6%) ont été classés comme réinfections « possibles » (2 PCR nouvellement positives chez des soignants séropositifs). L'enquête de ces 44 suspicions de réinfections a permis d'isoler deux soignants où la réinfection était qualifiée comme « probable ». Il y eut 318 (2,2%) PCR positives dans le suivi des 14.173 soignants initialement séronégatifs (Schéma). L'odds ratio ajusté était de 0,17 (IC_{95%}[0,13-0,24]) pour les réinfections dans cette cohorte comparé aux nouvelles infections, ce qui correspondait à une protection du risque de réinfections de 83% lorsque l'on est initialement séropositif. Les réinfections survenaient avec une médiane de 160 jours après la première infection. Il y avait beaucoup plus de formes asymptomatiques parmi les réinfections comparées aux infections de la cohorte séronégative (79% vs. 34%). Ce travail a été effectué avant l'apparition du variant anglais (le fameux B.1.1.7, voir newsletter n°33), qui va peut-être modifier la donne. Au total, on peut considérer qu'une infection par le SARS-CoV-2 provoque une protection significative contre la réinfection d'au moins 6 mois. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

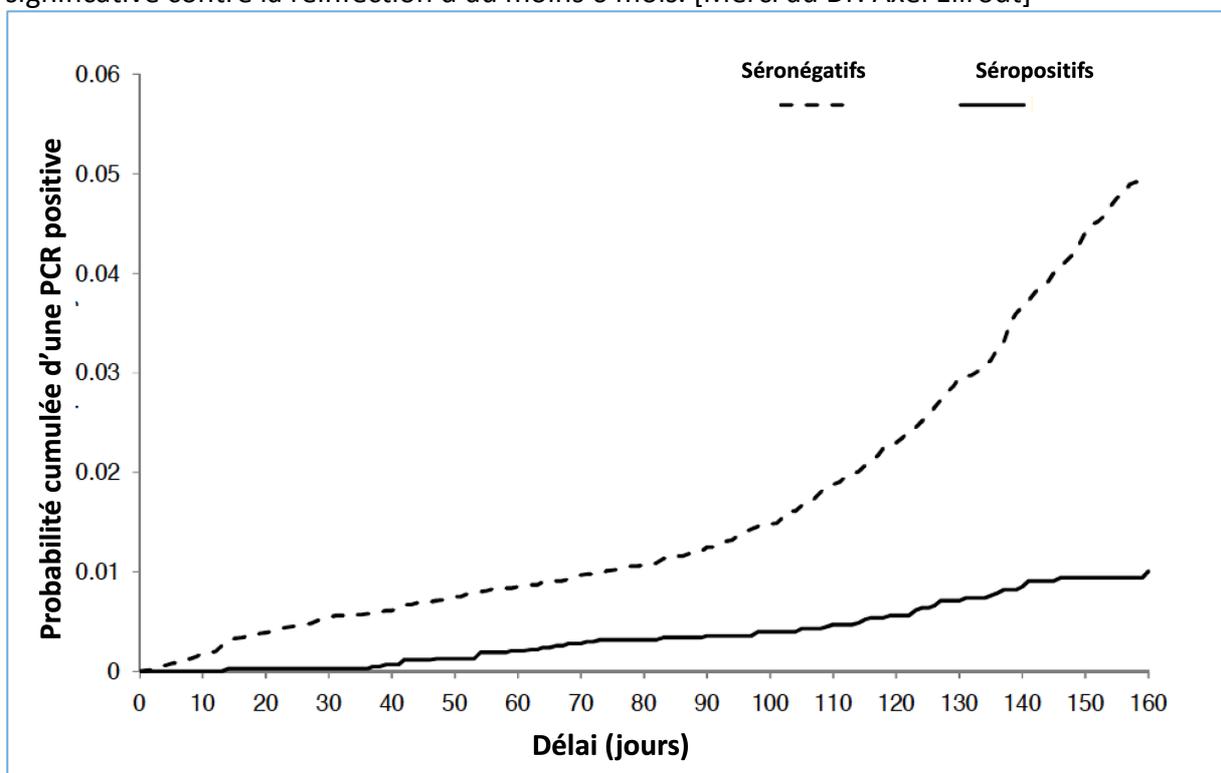


Schéma : incidence cumulée de PCR positives dans la cohorte de soignants séronégatifs (trait pointillé) et séropositifs (trait plein).

Immunité cellulaire chez les séronégatifs : rassurant !

L'immunité acquise après infection par le SARS-CoV-2 possède deux bras, l'immunité humorale (anticorps) et l'immunité cellulaire (mémoire de l'infection contenue dans les lymphocytes). Il est beaucoup plus facile de tester l'immunité humorale en mesurant le taux d'anticorps. L'immunité cellulaire relève d'examens plus spécialisés et plus

onéreux. Des auteurs ont voulu savoir si, après une infection par le SARS-CoV-2, des patients séronégatifs (pas d'anticorps) pouvait garder une immunité cellulaire (*Emerging Infectious Diseases* ; 10 janvier 2021). Les auteurs ont isolé 78 sérums de patients convalescents de la COVID-19. Parmi eux il y avait 13 (17%) patients séronégatifs. Les auteurs ont trouvé que 78% des patients séronégatifs avaient une immunité cellulaire détectable (médiée par les lymphocytes T), ce pourcentage était comparable aux patients séropositifs. Ceci est tout de même rassurant !

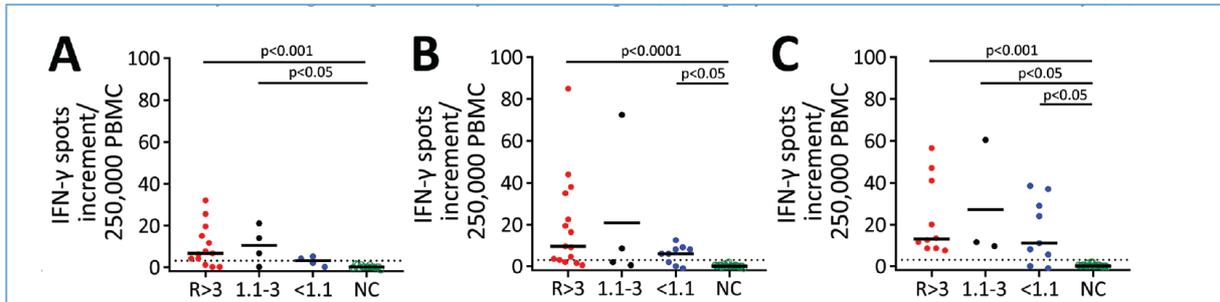


Schéma : taux d'interféron gamma mesurant l'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes T. (A) immunité cellulaire dirigée contre la sous-unité S1 de la protéine Spike ; (B) immunité cellulaire dirigée contre la protéine Spike ; (C) immunité cellulaire dirigée contre la protéine M du SARS-CoV-2. En **rouge** : patients très séropositifs, en **noir** : patients avec une séropositivité moyenne, en **bleu** : patients séronégatifs et en **vert** : patients contrôles (pas d'infection COVID-19). On constate qu'il existe une immunité cellulaire détectable chez les patients séronégatifs.

TRAITEMENT

Sérothérapie : rôle de la concentration des anticorps ?

La sérothérapie consiste à injecter aux patients sévères atteints de la COVID-19 du sérum de patients guéris ou convalescents contenant des anticorps anti-SARS-CoV-2. Les études cliniques donnent des résultats plutôt décevants (voir newsletter n°30). Un élément d'explication résiderait dans l'hétérogénéité de la concentration des anticorps dans ces sérums. C'est l'idée qu'ont exploitée les auteurs de ce travail rétrospectif qui évaluait l'efficacité de cette technique en fonction de la concentration des anticorps dans les plasmas utilisés (*NEJM* ; 13 Janvier 2021). Ils ont divisé les concentrations des sérums en trois catégories : « haute concentration », « moyenne concentration » et « faible concentration ». Les 3.082 patients analysés étaient stratifiés en patients avec ventilation mécanique (N=1.068) et les autres (COVID-19 hospitalisés sans ventilation mécanique, N=2.014). Concernant la cohorte entière (N=3.082), il y avait une baisse significative de la mortalité en comparant les traitements « haute concentration » vs. « basse concentration » (29,6% vs. 22,3%). Une baisse significative de la mortalité a été aussi constatée parmi les patients sans ventilation mécanique (14,2% vs. 22,2% ; RR=0,66 ; IC_{95%}[0,48-0,91]). Cette baisse était plus prononcée si le traitement était administré précocement (inférieur à 3 jours après l'hospitalisation). Concernant les patients sous ventilation mécanique, il n'y avait pas de baisse de mortalité significative (43,7% vs. 41,6%). Ces résultats ont été consolidés par divers modèles d'ajustement et des analyses de sensibilité. Bof, bof... Étude rétrospective, à faible

niveau de preuve. Beaucoup d'analyses en sous-groupes pour mettre en évidence un effet qui, s'il existe, ne ressemble pas du tout à un traitement miracle. On en restera aux études randomisées qui ne montrent pas d'effets nets sur la mortalité.

EPIDEMIOLOGIE

Troisième cause de mortalité aux États-Unis !

Les américains adorent donner des images fortes des ravages de l'épidémie de la COVID-19. On les connaît comme étant tristement les champions du monde de la mortalité de la COVID-19 avec plus de 3.000 décès par jour et près de 400.000 morts au total. Dans un article du *JAMA* des auteurs font les comptes (*JAMA ; 12 Janvier 2021*). La mortalité quotidienne aux USA représente l'équivalent de l'attentat des Twin Towers (2.988 morts) tous les 1,5 jours, ou le crash de 15 airbus A-320 chaque jour. En comparant les mortalités par classe d'âge, la COVID-19 apparaît être la troisième cause de mortalité pour les américains entre 45 et 84 ans et la deuxième cause pour les classes d'âge au-dessus de 84 ans. Pour les plus de 45 ans, la mortalité liée à la COVID-19 est supérieure à la mortalité des maladies pulmonaires chroniques (BPCO), des accidents de la route, des overdoses, suicides ou homicides (Schéma).

Causes de décès								
Age, y	COVID-19	Cardio-pathies	Cancers	BPCO	Accidents de la route	Overdoses	Suicides	Homicides
<1	7.4	51.6	8.6	2.9	15.5	1.6	0.0	46.7
1-4	1.0	4.8	13.1	2.0	17.5	0.3	0.0	15.6
5-14	1.0	2.7	13.5	2.0	14.6	0.4	9.4	4.7
15-24	9.9	13.8	20.9	2.8	108.3	66.1	97.0	72.1
25-34	38.6	52.1	53.7	4.2	113.2	220.7	120.9	78.8
35-44	109.9	169.1	172.0	10.1	93.8	234.0	128.1	54.7
45-54	294.8	509.7	597.5	56.1	100.7	208.2	140.3	33.9
55-64	683.3	1239.8	1802.4	285.8	105.0	161.2	139.8	23.7
65-74	1574.6	2516.9	3702.0	809.9	99.2	50.8	114.1	15.7
75-84	3832.4	6478.5	6845.7	2117.3	129.9	16.0	129.6	13.2
≥85	10 699.7	24 530.2	10 442.4	4278.4	139.1	14.7	133.4	13.3
Total	698.8	1287.7	1219.8	307.5	89.2	122.3	102.3	39.0

Schéma : nombre de morts par millions d'habitants aux États-Unis en fonction de l'âge et des causes. La COVID-19 apparaît une cause majeure de mortalité pour les plus de 55 ans.

BREVES DE COMPTOIR

Avion : c'est dangereux !

Prendre l'avion c'est dangereux pour attraper la COVID-19 ? Nous avons vu un article plutôt rassurant sur le renouvellement de l'air d'un avion de ligne qui protégerait les passagers d'une contamination par aérosol (newsletter n°23). On sait aussi que l'on entasse les passagers (avec mesures barrières) dans ces moyens de transport en commun. Bon, et bien patatras ! Un article du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) vient tout gâcher (*Emerging Infectious Diseases* ; sous presse Mars 2021)! Les auteurs se sont intéressés aux passagers à destination de la Nouvelle Zélande où une mesure de quarantaine était systématiquement imposée en plus d'un dépistage par PCR. Parmi les 62.698 passagers, il y eut 215 infections détectées. Plus particulièrement un groupe de 7 passagers d'un même vol en provenance de Dubaï (Boeing 777-300ER ; 18 heures 02 minutes de vol avec escale à Kuala Lumpur). Ces passagers provenaient de régions différentes et 5 avaient un test négatif au moment du départ. Les 7 virus SARS-CoV-2 mis en évidence étaient génétiquement identiques (à part un avec une seule mutation). Les passagers étaient éloignés au maximum de 4 rangées de sièges et portaient masques et gants (Schéma). Pas rassurant ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

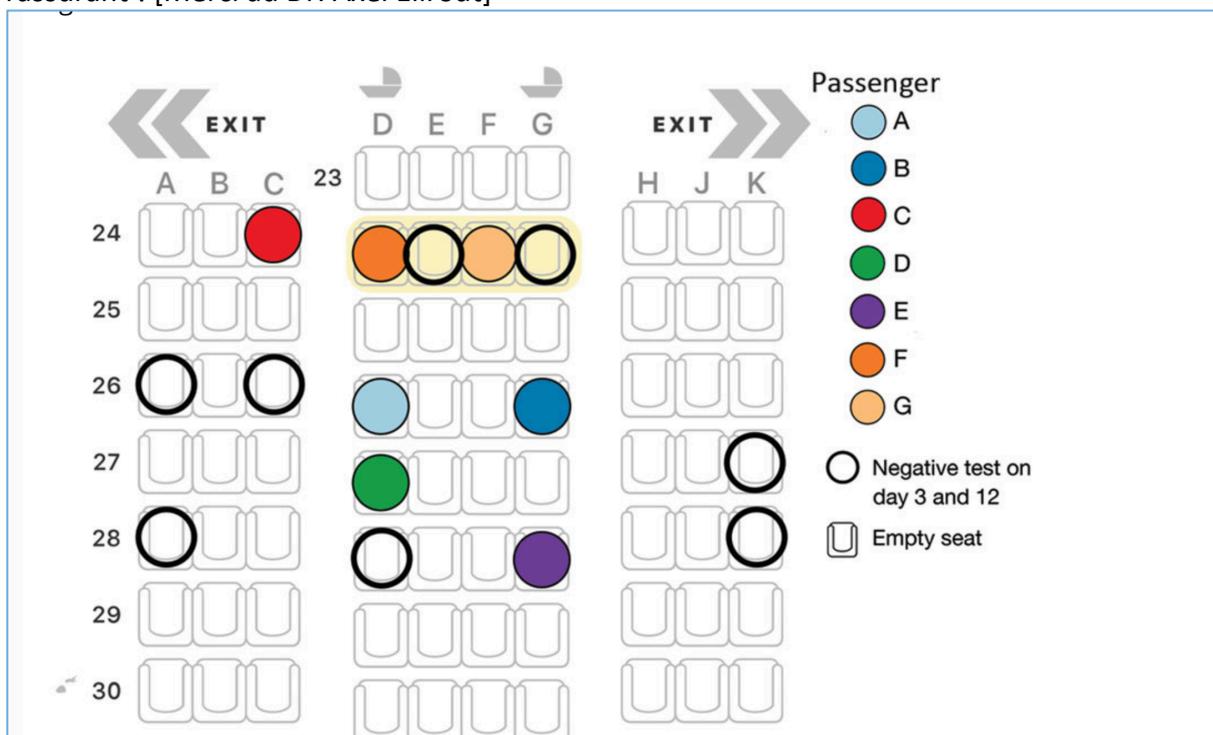


Schéma : disposition des 7 passagers testés développant la COVID-19 pendant la quarantaine au cours du vol Dubaï-Auckland (vol EK448) notés de **A à G**. Les passagers index sont probablement les passagers A et/ou B compte tenu de la cinétique d'apparition des symptômes.