

Newsletter COVID-19

Numéro 38

Le mardi 2 Février 2021

Dans cette newsletter, Nous verrons que la colchicine ne constitue pas le traitement miracle. Les anticorps monoclonaux sont toujours aussi décevants dans le traitement de la COVID-19. La bataille des variants contre le vaccin est toujours indécise. L'immunité collective à Manaus (Brésil) pose beaucoup de questions. Une dose suffit-elle pour la vaccination des patients ayant déjà eu la COVID-19 ? Nous verrons si l'hydroxychloroquine est le médicament sans danger...

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, colchicine, immunoglobuline, bamlanivimab, etesevimab, immunité collective, variant, vaccin, hydroxychloroquine

TRAITEMENT

Colchicine on sait tout !

On avait lu le communiqué de presse annonçant des résultats pratiquement spectaculaires de la colchicine dans l'essai COLCORONA (newsletter n°37). L'essai a été publié en *preprint* et sa lecture est finalement un peu décevante (*medRxiv non encore reviewé ; 27 Janvier 2021*)... La colchicine est un médicament anti-inflammatoire qui pourrait

avoir une utilité pour combattre l'emballement inflammatoire de la COVID-19 (le fameux et controversé orage cytokinique). Pour rappel, il s'agissait de tester la colchicine dans une population de 6.000 patients COVID-19+ (PCR positive ou symptomatologie clinique évocatrice) non hospitalisés. C'était une essai en double aveugle contre placebo avec un critère d'évaluation principal représenté par le décès ou l'hospitalisation (évalué à J30). Le groupe traité recevait 0,5 mg de colchicine deux fois par jour pendant 3 jours puis 0,5 mg par jour. Curieusement, l'essai s'est arrêté au bout de 4.488 inclusions (75% des inclusions programmées) pour des raisons un peu obscures de « logistique » pour assurer la fin de l'essai. Au total, le critère d'évaluation principal n'était pas significativement abaissé dans le groupe traité (N=2.235) par rapport au placebo : 4,7% vs. 5,8% (OR=0,79 ; IC_{95%}[0,61-1,03]). La mortalité ou le taux d'hospitalisation pris séparément n'était pas abaissé de manière significative dans le groupe colchicine (0,2% vs. 0,4% et 4,5% vs. 5,7% respectivement). Il y avait plus d'effets indésirables dans le groupe colchicine (24,2% vs. 15,5%) principalement représentés par des diarrhées. Une analyse en sous-groupe incluant les seuls patients ayant eu une PCR positive (N=4.159) révèle une diminution significative de la survenue de décès ou d'hospitalisation : 4,6% vs. 6% (OR=0,75 ; IC_{95%}[0,57-0,99]) sans effet sur la mortalité : 5 (0,2%) décès vs. 9 (0,4%). Qu'en penser ? Globalement on reste sur sa faim... La méthodologie est solide et associée à un haut niveau de preuve. Mais c'est une étude interrompue prématurément et négative sur le critère principal (pas de différence). L'analyse en sous-groupes n'est jamais conclusive et l'effet observé est modeste (réduction de 1,4% soit une différence de 30 patients (25% de diminution relative) pour les 4.159 patients analysés pour le critère principal. Comme c'est souvent le cas pour une analyse positive pour un sous-groupe, la seule conclusion est de nature exploratoire par la nécessité de réaliser une nouvelle étude en incluant seulement les patients PCR+, mais cela en vaut-il le coup ? [Merci au Pr. Bruno Riou]

Bamlanivimab plus ou moins etesevimab : bof, bof !

Un nouvel essai clinique évaluant des anticorps monoclonaux Bamlanivimab (LY-CoV555) et Etesevimab dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 a été publié. Ces anticorps sont sensés neutraliser le virus par analogie avec les défenses immunitaires naturelles. Nous avons vu les résultats décevants du bamlanivimab (voir newsletter n°34) malgré une annonce encourageante (newsletter n°22). Dans cet essai randomisé, il y avait des groupes qui recevaient seulement le bamlanivimab avec des doses croissantes (700 mg, 2800 mg, 7000 mg), un groupe qui recevait l'association de deux médicaments (N=112) et un groupe avec le placebo (N=156). Le critère d'évaluation principal était la charge virale à J11 (*JAMA ; 21 Janvier 2021*). Les patients étaient COVID-19+, symptomatiques avec PCR positive et non hospitalisés. Seul, le traitement associant les deux anticorps montraient une réduction significative de la charge virale (-0,57 ; (IC_{95%}[-1,00-0,14]) (Schéma). Les hospitalisations étaient significativement plus fréquentes dans les groupes traités par rapport au placebo. Il n'y a pas eu de décès dans cette étude. Bon, étude avec une méthodologie irréprochable mais avec un critère d'évaluation qui n'a pas grand intérêt en pratique. Il sera peut-être

intéressant de construire un essai avec l'association des deux médicaments et évaluer sa pertinence pour empêcher les formes graves de la maladie, c'est à dire prendre comme critère l'intubation ou le décès. A suivre !

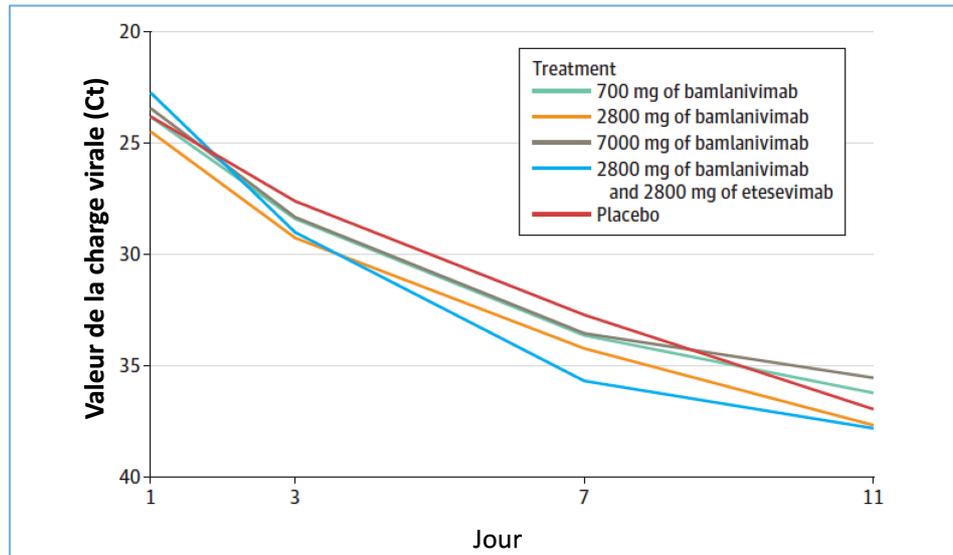


Schéma : évolution de la charge virale dans les différents groupes. On constate juste une différence significative entre le placebo (**trait rouge**) et le groupe avec l'association du bamlanivimab et de l'etesevimab (**trait bleu**). Bon ce n'est pas évident lorsque l'on regarde les courbes !

IMMUNITÉ

L'immunité collective mise à mal à Manaus

Manaus est cette ville au Brésil pour laquelle avait été mis en évidence, en octobre 2020, une immunité collective absolument phénoménale évaluée entre 67% et 98% suite à des simulations à partir de la prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectés chez les donneurs sanguins. Ce constat en faisait un véritable laboratoire sur l'efficacité d'une immunité collective dirigée contre la COVID-19. Eh bien, patatras ! Le *Lancet* nous informe que, malheureusement, l'épidémie flambe dans cette ville depuis janvier 2021. Cette flambée a été mise en évidence par une augmentation spectaculaire du nombre d'hospitalisations et de décès en lien avec la COVID-19 (*Lancet* ; 27 Janvier 2021) (Schéma). Plusieurs explications (hypothèses) ont été fournies par les auteurs :

1. L'immunisation collective a été surestimée, mais cela n'est franchement pas plausible et ce d'autant que les donneurs de sang étaient exclus s'ils avaient des symptômes de la COVID-19. Même en prenant la valeur basse de l'estimation, l'immunité collective était déjà importante (plus de 50%).
2. Il existe une baisse rapide de l'immunité acquise. La deuxième vague survient 8 mois après la première vague et on considère actuellement que l'immunité acquise est efficace au moins six mois... Bon...
3. L'existence de variants qui pourraient réinfecter la population immunisée contre l'ancienne souche. En effet, le variant anglais (B.1.1.7) et surtout le variant brésilien

P.1 (voir newsletters n°33 et n°37) qui possède la mutation E484K qui confèrerait au virus une résistance accrue aux anticorps.

4. Les virus de la deuxième vague sont plus transmissibles que pour la première vague. Cette hypothèse est supportée par la présence de la mutation N501Y chez les deux variants (brésilien et anglais) dont nous avons vu qu'elle était associée à une plus grande transmissibilité (voir newsletter n°33).

Bon, tout ceci n'est pas rassurant, mais la population de Manaus n'était pas vaccinée, espérons que l'immunité des vaccins nous protégerons mieux que l'immunité acquise !

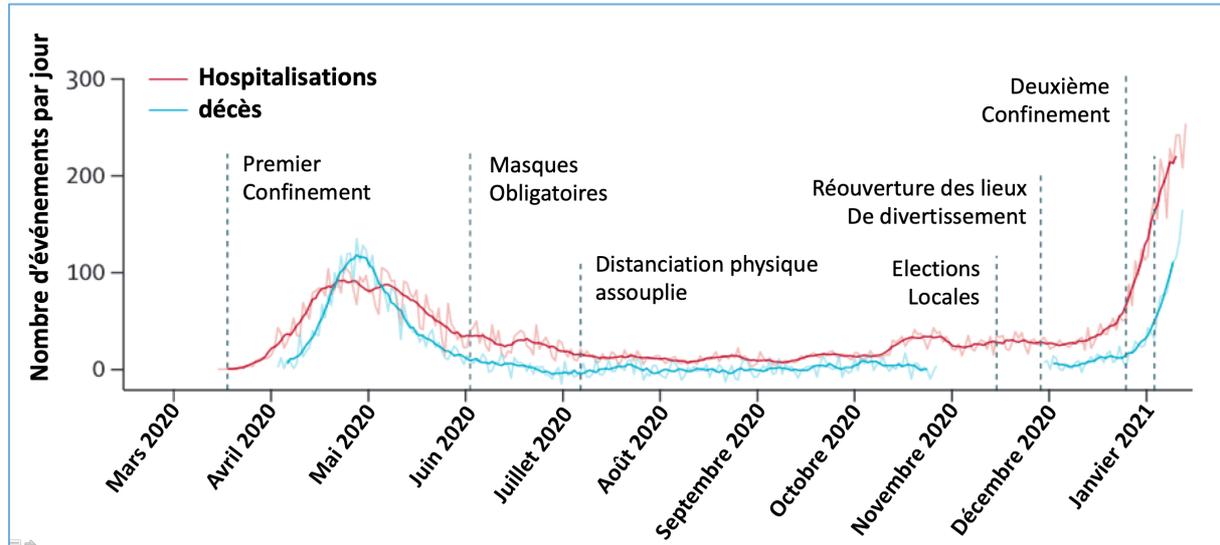


Schéma : évolution du nombre d'hospitalisations (**trait rouge**) due au COVID-19 et du nombre de décès (**trait bleu**) à Manaus (Brésil). Malgré une immunité collective importante, on constate une flambée de l'épidémie en Janvier 2021.

VACCIN

Enfin de bonnes nouvelles !

On aimerait quand même savoir si les vaccins sont efficaces contre ces maudits variants qui nous empoisonnent la vie ! En particulier, les mutations 69-70del (délétion de trois acides aminés) et la mutation E484K (substitution d'un acide aminé par un autre) sont plutôt problématiques car associées à une résistance aux anticorps (voir newsletter n°33). On a ainsi vu que les nouvelles étaient plutôt mitigées lorsque l'on teste le sérum de patients infectés avec les nouveaux variants (newsletters n°33). Mais qu'en est-il pour les sérums de patients vaccinés ? C'est ce qu'on voulu savoir une équipe de chercheurs en testant le sérum de 20 patients vaccinés par le vaccin à ARNm BNT162b2 (Pfizer®-BioNTech®) sur trois souches de virus muté (synthétisés en laboratoire) qui contenaient les mutations du variant anglais (N501Y + 69-70del + D614G) et sud-africain (E484K + N501Y + D614G) et un troisième « mutant » avec la mutation N501Y qui est commune au variant anglais et sud-africain

(*bioRxiv non encore reviewé ; 27 Janvier 2021*). Lorsque l'on expose le sérum de ces patients vaccinés à ces trois souches mutées du virus SARS-CoV-2, leurs neutralisations ne sont pas très perturbées, variant de 81% à 146% par rapport au virus non muté. Ces résultats indiquent que le vaccin serait efficace contre ces virus mutés contenant les mutations du virus sud-africain et anglais (B.1.1.7).

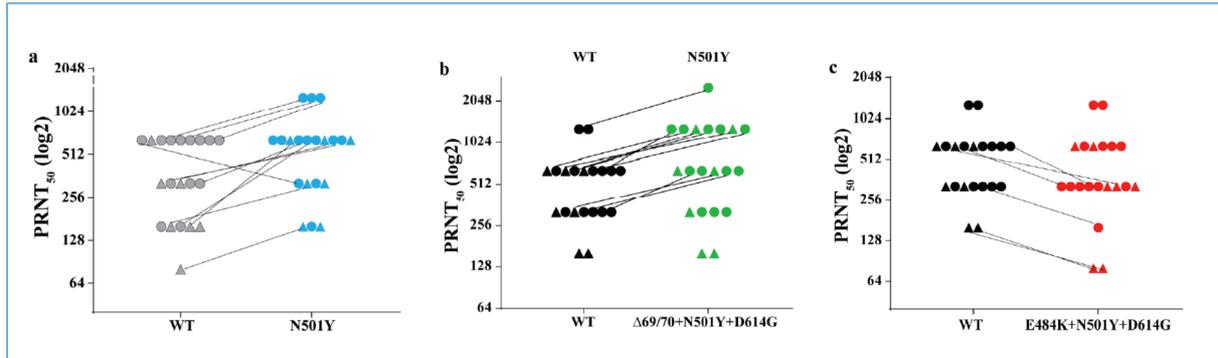


Schéma : neutralisation (détermination de la dilution qui parvient à neutraliser 50% des cultures de virus sur plaque) des virus mutés avec du sérum de 20 patients vaccinés avec le vaccin Pfizer®-BioNTech®. En **gris et noir**, le virus SARS-CoV-2 non muté (souche sauvage). Le virus contenant la mutation N501Y (commune à l'anglais et au sud-africain) en **bleu clair**, le virus contenant les mutations du variant anglais (69-70del, N501Y et D614G) en **vert** et en **rouge** : le virus contenant les mutations du sud-africain (E484K, N501Y et D614G). Les profils de neutralisation ne diffèrent pas par rapport au virus non muté confirmant l'efficacité du vaccin sur ces souches mutées. Les triangles sont les patients vaccinés à 2 semaines et les cercles les patients vaccinés à 4 semaines.

De moins bonnes nouvelles...

Une autre étude moins optimiste que la précédente a été publiée récemment en *preprint*. Alors que l'on avait été assez rassuré par les premiers tests en laboratoire (voir newsletter n°35), d'autres études sont plus pessimistes. En effet, des chercheurs ont testé un anticorps monoclonal (mAb), du sérum de patients contaminés (N=20) et du sérum de patients vaccinés (N=12) avec le vaccin Pfizer®-BioNTech® et Moderna®. Ces essais de neutralisation ont été conduits sur deux souches virales créées en laboratoire, la souche UKΔ8 qui contient 8 mutations du variant anglais B.1.1.7 : 69-70del, 144del, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H et la souche SAΔ9 qui contient 9 mutations du variants sud-africain B.1.351 (ou 501Y.V2) : L18F, D80A, D215G, 242-244del, R262I, K417N, E484K, N501Y, A701V (*bioRxiv non encore reviewé ; 26 Janvier 2021*). Les résultats sont mauvais : pour la souche UKΔ8 (reproduisant le variant anglais B.1.1.7), elle a été trouvée résistante à l'anticorps monoclonal mAb, trois fois plus résistante au sérum de patients convalescents et deux fois plus pour le sérum de patients vaccinés. Pour la souche SAΔ9 (reproduisant le variant sud-africain B.1.351 ou 501Y.V2), c'est encore pire, probablement à cause de cette fameuse mutation E484K (voir newsletter n°37) : la résistance est augmentée d'un facteur 11 à 33 pour le sérum de patients contaminés et de 6,5 à 8,6 pour le sérum de patients vaccinés (pas de différence entre les vaccins Pfizer®-BioNTech® ou Moderna® (Schéma)). C'est embêtant car l'anticorps mAb est commercialisé sous le nom de Bamlanivimab et a été autorisé comme traitement en urgence de la COVID-19. Une autre étude publiée dans *Science* trouve une légère diminution de la neutralisation du variant anglais par le sérum de

patients vaccinés avec le vaccin Pfizer®-BioNTech® (*Science ; 29 Janvier 2021*). Au total, l'ensemble de ces résultats pose clairement la question de l'adaptation des vaccins aux nouveaux (futurs ?) variants. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

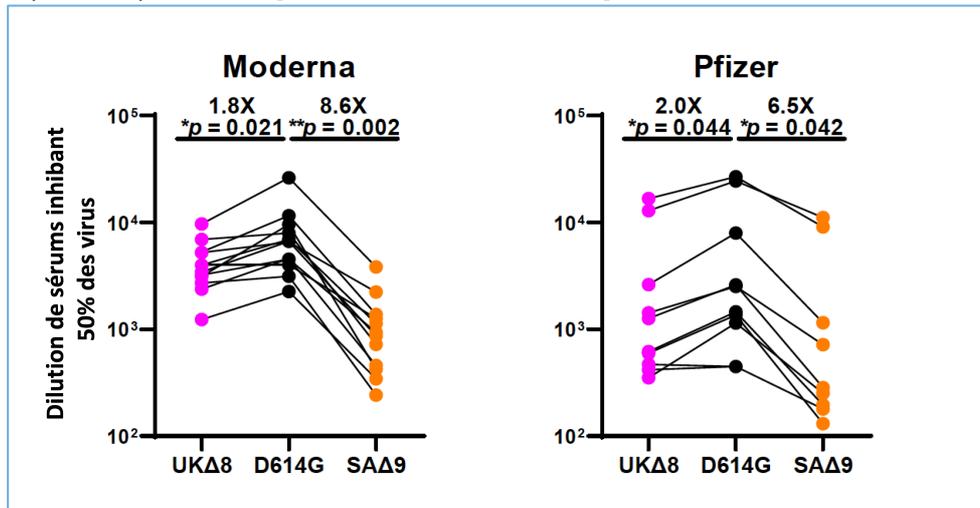


Schéma : neutralisation d'une solution virale D614G (souches de référence de la première vague) **en noir**, de la souche UKΔ8 contenant 8 mutations du variant anglais **en rose** et de la souche SΔΔ9 contenant 9 mutations du variant sud-africain **en orange** par du sérum de patients vaccinés par le vaccin Moderna® (à gauche) et le vaccin Pfizer®-BioNTech® (à droite). On constate que ces deux souches sont plus résistantes à la neutralisation par rapport à la souche de référence D614G.

BREVES DE COMPTOIR...

Vacciner les séropositifs : une seule dose suffit ?

On a remarqué (expérience personnelle) que la vaccination des patients ayant déjà eu la COVID-19 (recommandée au-delà de trois mois) entraînait souvent une réaction forte avec plein d'effets secondaires : douleur, myalgies, fièvre, diarrhée, etc... Ceci serait probablement dû à une stimulation importante du système immunitaire qui a déjà été sensibilisé au COVID-19. Eh bien, cette impression a été confirmée expérimentalement ! En comparant des patients convalescents de la COVID-19 (N=41) vaccinés avec une dose avec des patients « sains » (N=68) avec deux doses, des auteurs ont mis en évidence que la réaction immunitaire après la vaccination de patients convalescents entraînait une réponse en terme d'anticorps beaucoup plus importante que la première dose de patients sans antécédent de COVID-19 (*medRxiv non encore reviewé ; 1^{er} Février 2021*). Le taux d'anticorps après une première dose des patients convalescents était comparable aux patients « sains » après deux doses (Schéma). De plus, les réactions systémiques (fièvre, frissons, céphalée, asthénie) étaient beaucoup plus importantes chez les patients séropositifs. Les auteurs suggèrent logiquement de ne vacciner les patients séropositifs qu'avec une dose. C'est très logique ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

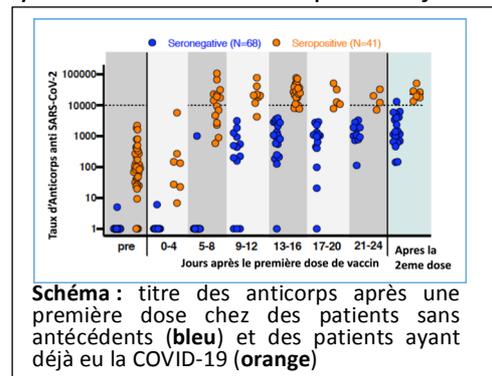


Schéma : titre des anticorps après une première dose chez des patients sans antécédents (bleu) et des patients ayant déjà eu la COVID-19 (orange)

La mode de l'hydroxychloroquine a fait des ravages !

Souvenez-vous ! L'hydroxychloroquine (HCQ) n'a jamais fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la COVID-19, aussi bien dans les modèles expérimentaux, les modèles animaux et les essais cliniques à haut niveau de preuve (voir une bonne vingtaine de newsletters !). Malgré cette accumulation de données, la population mondiale se gava de ce médicament et s'expose ainsi à des effets indésirables. Une enquête internationale de chercheurs grenoblois à partir des données de la très sérieuse *Food and Drug Administration* ont mis en évidence une cascade incontrôlée d'effets indésirables liée à la consommation de chloroquine et d'hydroxychloroquine (*Ann Intern Med* ; 26 Janvier 2021). Les chiffres ont plus que triplés en 2020 par rapport à 2018 (passant de 29.716 à 101.100 effets indésirables). Les trois pays les plus impactés sont les États-Unis, le Canada et ...La France ! Les effets ont été classés comme graves (fatals, menaçant le pronostic vital, entraînant une hospitalisation, entraînant un handicap) dans 97,1% des cas. Il y eut 589 décès (5,1% des événements graves). Le retrait de l'autorisation de l'hydroxychloroquine et l'accumulation de résultats négatifs dans la littérature scientifique n'a absolument pas influencé la courbe ascendante des effets indésirables. Désespérant !

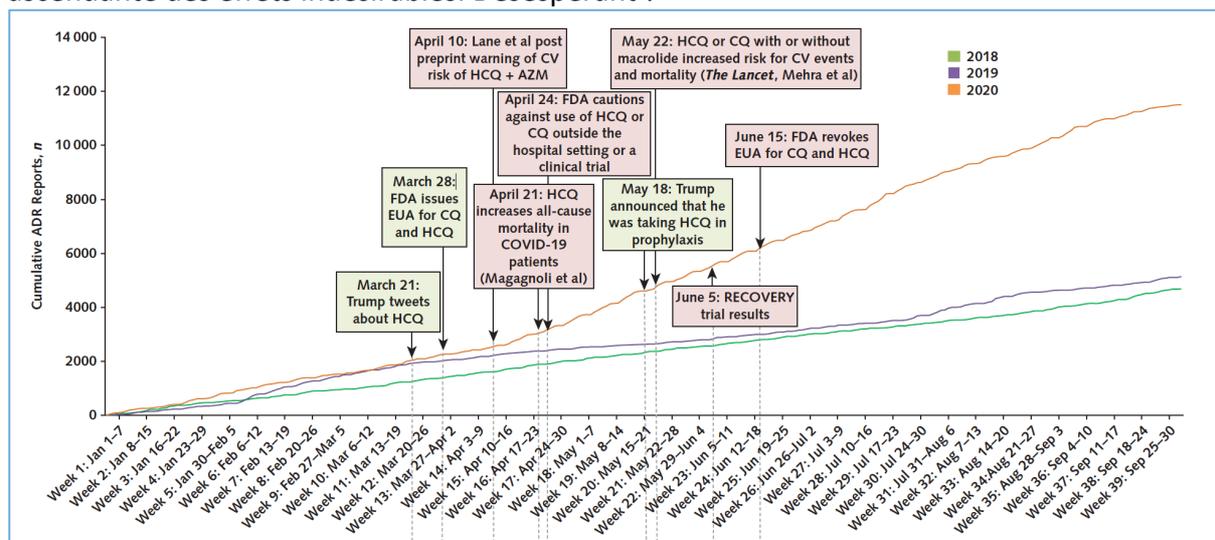


Schéma : pour une fois, pas de traduction ! Courbe du nombre d'effets indésirables (ADR) associée à la prise d'hydroxychloroquine en fonction du temps pour les années 2018 (vert), 2019 (bleu) et 2020 (orange). On remarque que les alertes scientifiques, médiatiques ou politiques n'ont eu aucune influence sur l'augmentation des cas. FDA= *Food and Drug Administration*, AZM = azythromycine, EUA= autorisation conditionnelle en urgence, CQ= chloroquine ; HCQ=hydroxychloroquine ; CV= cardiovasculaire ; RECOVERY grand essai clinique international démontrant l'inefficacité de l'HCQ.