

# Newsletter COVID-19

## Numéro 39

**Le mardi 9 Février 2021**

Dans cette newsletter, Nous estimerons le risque de réinfections après contamination grâce à une belle étude de cohorte. Nous connaissons la rentabilité des contrôles aux frontières stricts (à la chinoise). Du côté de la vaccination, nous pourrions constater les résultats encourageants de la campagne de vaccination massive en Israël et connaissons un peu plus le fameux sputnik V ! Astra Zeneca® qui parvient à vaincre le B.1.1.7 mais serait tenu en échec contre le variant Sud-Africain... HIV et COVID, le risque de développer les formes sévères semble plus important.

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**

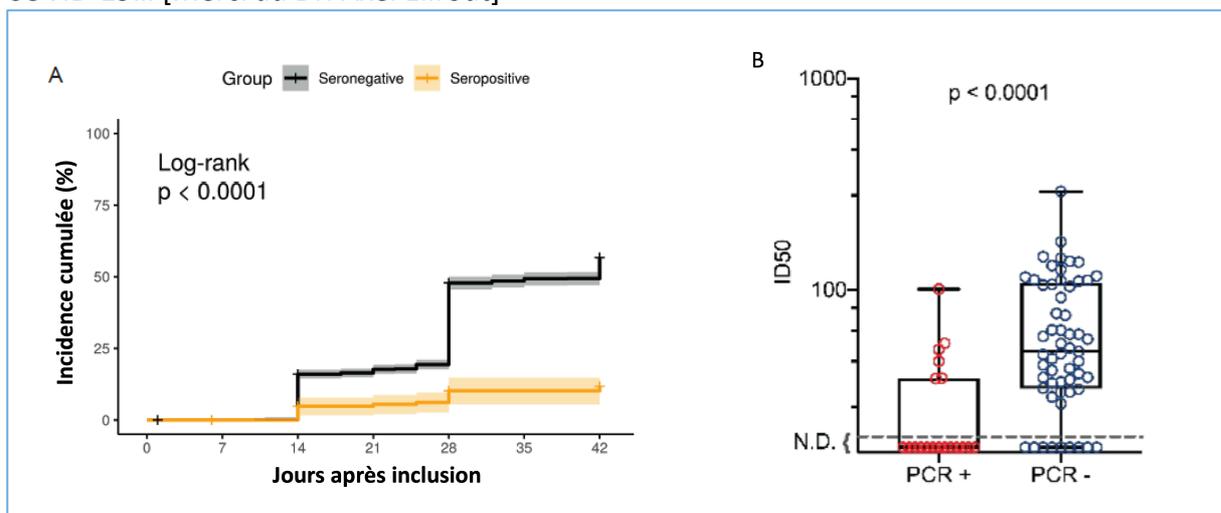
**COVID-19, vaccin, HIV, MIS-C, enfants, corticoïdes, Israël, réinfection, frontières**

## **IMMUNITE**

### ***Quel est le risque de réinfection ?***

On avait vu que le risque de réinfection chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 et séropositif était faible (voir newsletter n°34). Une nouvelle étude le confirme en étudiant des militaires américains (marines nouvellement recrutés) dans un suivi longitudinal (*medRxiv non encore reviewé ; 29 Janvier 2021*). Après deux périodes de quarantaine

« militaire » les jeunes recrues étaient dépistées par PCR et une sérologie était prélevée. Ainsi, la cohorte était constituée de 2.436 jeunes militaires (18-20 ans). Le suivi comprenait 3 PCR toutes les deux semaines avec un suivi total de 6 semaines. Parmi les 189 militaires séropositifs il y eut 19 réinfections (10,1%) ce qui correspond à un taux de 1,1 réinfection par personne pour un suivi d'une année. Dans le groupe des séronégatifs (N=2.247), il y eut 1.079 (48%) infections par le SARS-CoV-2, ce qui correspond à un taux de 6,2 infections par personne pour un suivi d'une année (Schéma). Le risque de réinfection est donc 5,5 fois plus faible si l'on est séropositif. De manière intéressante, les auteurs ont trouvé que les réinfections étaient associées à une sérologie avec un taux d'anticorps IgG peu élevé, une plus faible charge virale (détecté par PCR) et une plus grande fréquence de formes asymptomatiques (84% vs. 68%). Bon, maintenant on en est sûr, la maladie assure une protection qui n'est pas complète mais qui est associée à des formes moins graves de COVID-19... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma : A (à gauche) :** incidence cumulée des réinfections dans le groupe des séropositifs (orange) et des nouvelles infections dans le groupe des séronégatifs (**trait noir**). Il y avait 5,5 fois plus de chance de développer une infection au SARS-CoV-2 lorsque l'on était séronégatif. **B (à droite)** dans le groupe des séropositifs, les réinfections (**cercles rouge**) avaient un taux d'anticorps neutralisants beaucoup plus faible que les militaires séropositifs qui ne développaient pas de réinfections (**cercles bleu**).

## TRAITEMENT

### **Association immunoglobulines - corticoïdes prometteuse chez les enfants**

On avait vu qu'il pouvait exister une exacerbation du système inflammatoire à distance de l'épisode COVID-19 chez les enfants avec quelques formes très sévères (voir newsletter n°9). Cette maladie a pris le doux nom de MIS-C (*Multisystem Inflammatory Syndrome in Children*). Le traitement était basé sur des mesures symptomatiques et l'utilisation d'immunoglobulines. Dans une étude rétrospective et comparative, les auteurs ont comparé une cohorte d'enfants (N=34) qui ne recevait que des immunoglobulines (2 g/kg) et une autre (N=72) pour laquelle on administrait les mêmes immunoglobulines associées à des corticoïdes (méthylprednisolone, 0,8 à 1 mg/kg toutes les 12 heures) (*JAMA* ;

1<sup>er</sup> Février 2021). La persistance de la fièvre au-delà de deux jours ou une nouvelle poussée fébrile dans les 7 jours définissait l'échec thérapeutique. Après un appariement par score de propension, les résultats ont montré qu'il y avait une réduction significative d'échecs de traitement lorsque l'on administrait l'association des deux médicaments (9% vs. 38%, OR=0,28 ; IC<sub>95%</sub>[-0,48- -0,08]). Le recours à des supports hémodynamiques, une altération de la fonction ventriculaire étaient moins fréquents dans le groupe bithérapie (Schéma). Étude associée à un bas niveau de preuve car observationnelle et rétrospective mais qui doit susciter d'autres essais puisque l'effet de cette association semble important.

Après appariement par score de propension					
Résultats	No. (%)		Différence absolue Entre groupe (IC <sub>95%</sub> )	Odds ratio (95% CI)	P value
	Ig + corticoïdes (N=32)	Ig seules (N=64)			
Echec du traitement	3 (9)	24 (38)	-0.28 (-0.48 to -0.08)	0.25 (0.09 to 0.70)	.008
2eme ligne de traitement	3 (9)	20 (31)	-0.22 (-0.40 to -0.04)	0.19 (0.06 to 0.61)	.004
Support hémodynamique	2 (6)	15 (23)	-0.17 (-0.34 to -0.004)	0.21 (0.06 to 0.76)	.01
Dysfonction ventriculaire	2/12 (17)	14/40 (35)	-0.18 (-0.35 to -0.01)	0.20 (0.06 to 0.66)	.007
Durée D'hospitalisation (jours)	4 (2 to 5)	6 (4 to 8.5)	Reduction of days: -2.4 (-4.0 to -0.7)		.005

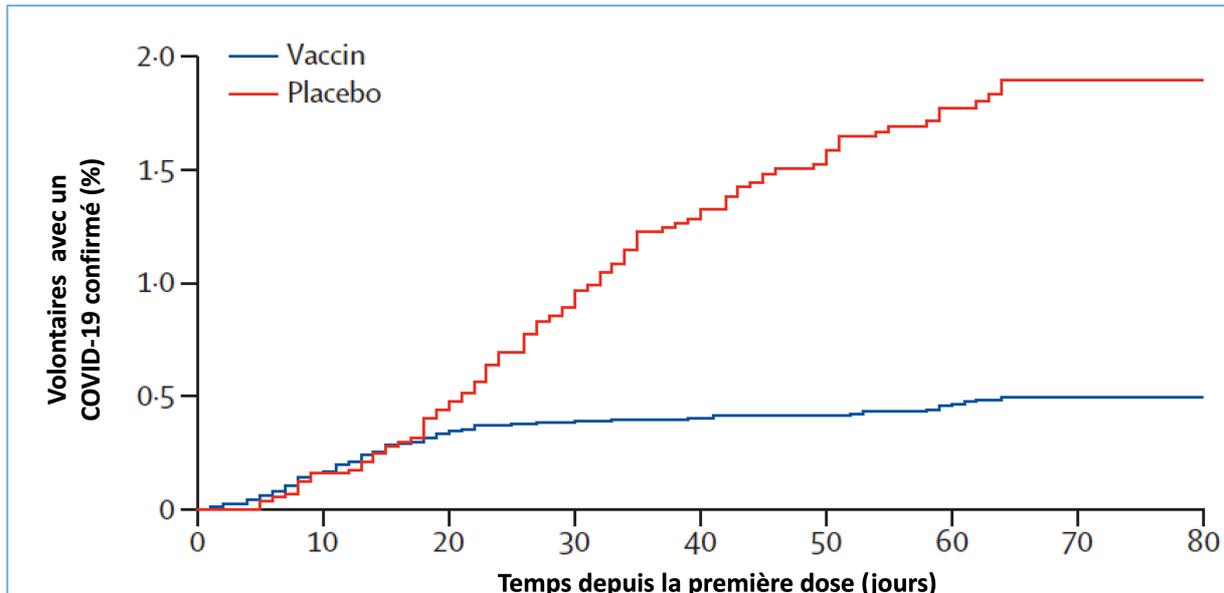
**Schéma** : comparaison de deux groupes (après appariement) d'enfants victimes de MIS-C entre un traitement par immunoglobuline (Ig) et l'association de corticoïdes et d'Ig. On constate une diminution des échecs de traitement, de la nécessité d'un traitement de deuxième ligne, des dysfonctions ventriculaires, de la nécessité d'un support hémodynamique et de la durée d'hospitalisation dans le groupe traité par les deux médicaments

## VACCIN

### *Le Sputnik V : il a l'air pas mal...*

Et voilà les résultats intermédiaires de la phase 3 du vaccin russe ! On se souvient que le président Poutine s'était fait vacciner avant même le début de la phase trois de ce vaccin : apparemment, il a bien fait ! Le sputnik V est un vaccin (Gam-COVID-Vac) à vecteur viral (deux adénovirus humains rAd26 et rAd5). Ces deux adénovirus portent un gène codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 qui sera exprimé par les cellules humaines. Ces deux adénovirus sont injectés chacun séparément (rAd26 puis rAd5) avec un intervalle de 21 jours. Ce vaccin a été évalué dans un essai randomisé, en double aveugle contre placebo chez 21.977 volontaires (N=16.501 pour le groupe vaccin et N=5.476 pour le groupe placebo) (*Lancet* ; 2 février 2021). L'analyse intermédiaire a été déclenchée lorsque 78 cas de COVID-19 ont été recensés. Il y avait 16 cas dans le groupe vaccin (0,1%) et 62 cas dans le groupe

placebo (1,3%) (Schéma). L'efficacité calculée était ainsi de 91,6% (IC<sub>95%</sub>[85,6-95,2%]). Cette efficacité était supérieure à 90% chez les volontaires de plus de 60 ans. Il n'y a eu aucun cas de COVID-19 sévère dans le groupe vacciné. Il y a eu 7.966 effets indésirables dont 7.485 (94%) qui étaient jugés mineurs (syndrome grippal, douleur au site d'injection, céphalées, asthénie). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les effets indésirables majeurs (0,3% vs. 0,4%) et l'imputabilité au vaccin n'a jamais pu être mise en évidence. Il y a eu en tout 4 décès, 3 dans le groupe vaccin (<0,1%) et un dans le groupe placebo (<0,1%). Sérieux concurrent de nos vaccins à ARNm !

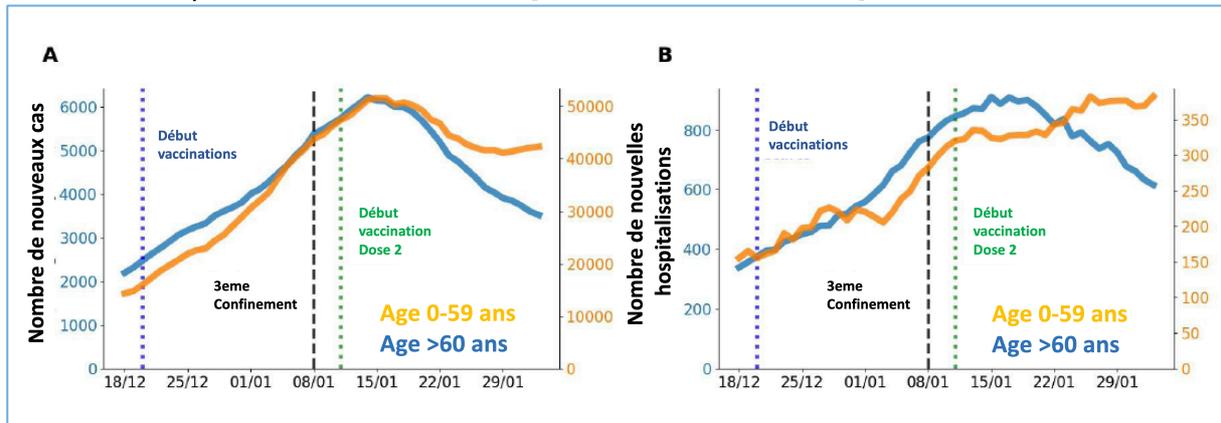


**Schéma** : nombre de contaminations COVID-19 dans le groupe vacciné par le sputnik V (**trait bleu**) et le groupe placebo (**trait rouge**). L'efficacité calculée est de 91,6%.

### **La vaccination en Israël : efficace ?**

Israël est le pays où la vaccination de masse est la plus avancée. Au 6 février 2021, 62,87% de la population avaient reçu au moins une dose de vaccin (5,44 millions de doses injectées). Près de 90% des israéliens de plus de 60 ans ont reçu au moins la première dose et 78% les deux doses au 2 février 2021. Quels sont les effets sur la pandémie ? Un article dans *Nature* et une étude du ministère de la santé israélien publié en *preprint* font un bilan préliminaire (*Nature* ; 5 février 2021, *Israel's Ministry of Health* ; 3 février 2021). Les courbes d'hospitalisations et le nombre de nouveaux cas ont commencé à baisser. Cette baisse ne pouvait pas être expliquée par les mesures de confinement car les courbes des plus de 60 ans (très vaccinés) s'individualisaient par rapport à la population plus jeune (moins vaccinée). Cette inflexion était beaucoup plus marquée chez les israéliens âgés vaccinés précocement (Schéma). Quantitativement, il y a eu une chute de 41% des nouveaux cas chez les patients âgés COVID-19+ et une baisse de 31% de mi-janvier à début février. Pour les sujets moins âgés (moins de 59 ans) la baisse du nombre de cas n'était que de 12% et de 5% pour les hospitalisations. Dans une autre étude, une baisse des contaminations des

soignants anglais vaccinés (-53% par rapport aux non vaccinés) a aussi été observée après la campagne de vaccination massive des soignants en Angleterre. Bon eh bien on commence à entrevoir une petite lumière s'allumer ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]



**Schéma :** (A) incidence des nouveaux cas et des hospitalisations (B) chez les patients âgés de plus de 60 ans (trait bleu) et les plus jeunes (trait orange). On remarque une baisse beaucoup plus importante dans le groupe des patients âgés qui possède une couverture vaccinale proche de 90%.

## BREVES DE COMPTOIR

### *Mesures aux frontières efficaces ?*

La Chine a instauré un contrôle aux frontières « dur » qui combinait tests PCR systématiques pour chaque voyageur entrant sur le territoire. Une hospitalisation était obligatoire pour tous les passagers PCR+ et il y avait confinement obligatoire strict pendant 14 jours avec nouvelle PCR à J13 pour les autres passagers. Des auteurs ont fait le bilan de ce dispositif et se sont intéressés aux formes asymptomatiques ainsi détectées (*JAMA* ; 2 février 2021). Les chercheurs ont analysé un flux de 19.398.384 passagers entrant dans le territoire. Il y eut 3.103 PCR positives (0,001%). Les patients symptomatiques étaient 1.354 (43,6%) et 137 (4,4%) pré symptomatiques (ils ont développé des symptômes lors de la quarantaine), et enfin 1.612 passagers (51,9%) ont été absolument toujours asymptomatiques. Les auteurs ont noté que le pourcentage de voyageurs asymptomatiques augmentait entre mi-Avril (27,8%) et début octobre (59,4%). Ce qu'il faut retenir c'est que la probabilité qu'un voyageur soit PCR+ est de l'ordre de 0,01%.

### ***Vaccin Astra-Zeneca® efficace contre le variant anglais B.1.1.7***

On a vu que les deux vaccins à ARNm étaient efficaces *in vitro* contre le variant anglais B.1.1.7 (newsletter n°38). Pour le vaccin Astra-Zeneca® (ChAdOx1 nCoV-19), vaccin à vecteur viral, une équipe a analysé les réponses immunitaires contre le variant anglais B.1.1.7 et calculé son efficacité en comparant le nombre de patients infectés dans le groupe placebo par rapport au groupe vaccin (*Lancet preprint* ; 5 Février 2021). Les résultats sont rassurants : l'efficacité contre le variant était de 74,6% (84% pour le non-variant, pas de

différence significative). Les patients vaccinés mais avec une PCR positive au variant B.1.1.7 avaient une charge virale moins élevée et une durée de positivité plus courte comparée aux patients non vaccinés avec une PCR positive à ce variant. L'efficacité des anticorps générés par le vaccin était moins importante : diminution de la neutralisation d'un facteur 9 (comparé au non-variant) mais toujours efficace. On est rassuré ! Dernière minute et douche froide : les autorités sud-africaines ont suspendu la vaccination d'Astra-Zeneca® car ce vaccin serait beaucoup moins efficace contre ce variant... Aie !

### ***HIV : facteur de risque du COVID sévère ?***

Le fait d'être séropositif au HIV ne constitue pas explicitement un facteur de risque des formes graves du COVID-19 dans les recommandations actuelles. Des auteurs ont voulu savoir si les patients porteurs de la sérologie HIV avaient plus de risques pour développer la forme grave de la maladie. Dans un travail observationnel et comparatif, les chercheurs ont comparé 2.988 patients HIV+ et COVID-19+ avec la population générale COVID-19+ et séronégative pour le HIV. Dans la cohorte des patients HIV+, il y eut 896 hospitalisations et 207 décès. Après ajustements multiples, les patients HIV+ avaient un risque plus élevé d'hospitalisation (+38%) et la mortalité était nettement supérieure (+23%). Le fait de présenter une sérologie HIV+ constitue bien, dans ce travail, un facteur de risque pour les formes sévères de COVID-19. A confirmer par d'autres études !