

Newsletter COVID-19

Numéro 42

Le lundi 8 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que la sérothérapie n'a pas montré une preuve de son efficacité et que l'ivermectine suit malheureusement le triste chemin de l'hydroxychloroquine. Nous nous inquiéterons des données sur le variant brésilien qui paraît résister à l'immunité naturelle et vaccinale... Nous saurons pourquoi le groupe sanguin A est associé aux formes graves du COVID-19. Enfin, il est probable qu'une seule dose de vaccin pour les patients ayant déjà eu la COVID-19 soit suffisante. Nous découvrirons enfin les dernières recommandations internationales concernant l'hydroxychloroquine.

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, ivermectine, variant brésilien, sérothérapie, groupe sanguin, vaccin, hydroxychloroquine

TRAITEMENTS

Sérothérapie, où en est-on ?...

La sérothérapie est un traitement qui est toujours proposé et qui consiste en l'administration de sérum de patients convalescents contenant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Les résultats, nombreux, sont plutôt mitigés voire négatifs (newsletters n°16, n°30 et n°36). Las, une méta-analyse et revue systématique viennent d'être publiées et permet d'y voir plus clair (*JAMA ; 26 Février 2021*). Tous les essais comparatifs publiés ou en

preprint ont été rassemblés, et au total 1.060 patients (4 essais randomisés) ont été inclus dans la méta-analyse et 10.722 patients provenant de 6 essais ont permis de faire l'analyse systématique. Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la mortalité entre les patients traités par rapport au placebo : -1,21% (RR=0,93 ; IC_{95%}[0,63-1,38]). Cette absence de différence a été retrouvée pour tous les autres paramètres testés : durée d'hospitalisation (HR=1,17 ; IC_{95%}[0,04-1,12]), nécessité de ventilation mécanique (-2,56%, RR=0,76 ; IC_{95%}[0,20-2,87], amélioration clinique et pourcentage d'effets indésirables. Les auteurs insistaient sur la faible qualité des conclusions de leur analyse due à l'existence de biais potentiels. En conclusion, l'analyse de l'ensemble des essais cliniques sur la sérothérapie dans le traitement de la COVID-19 ne révèle pas d'effet significatif sur le devenir des patients.

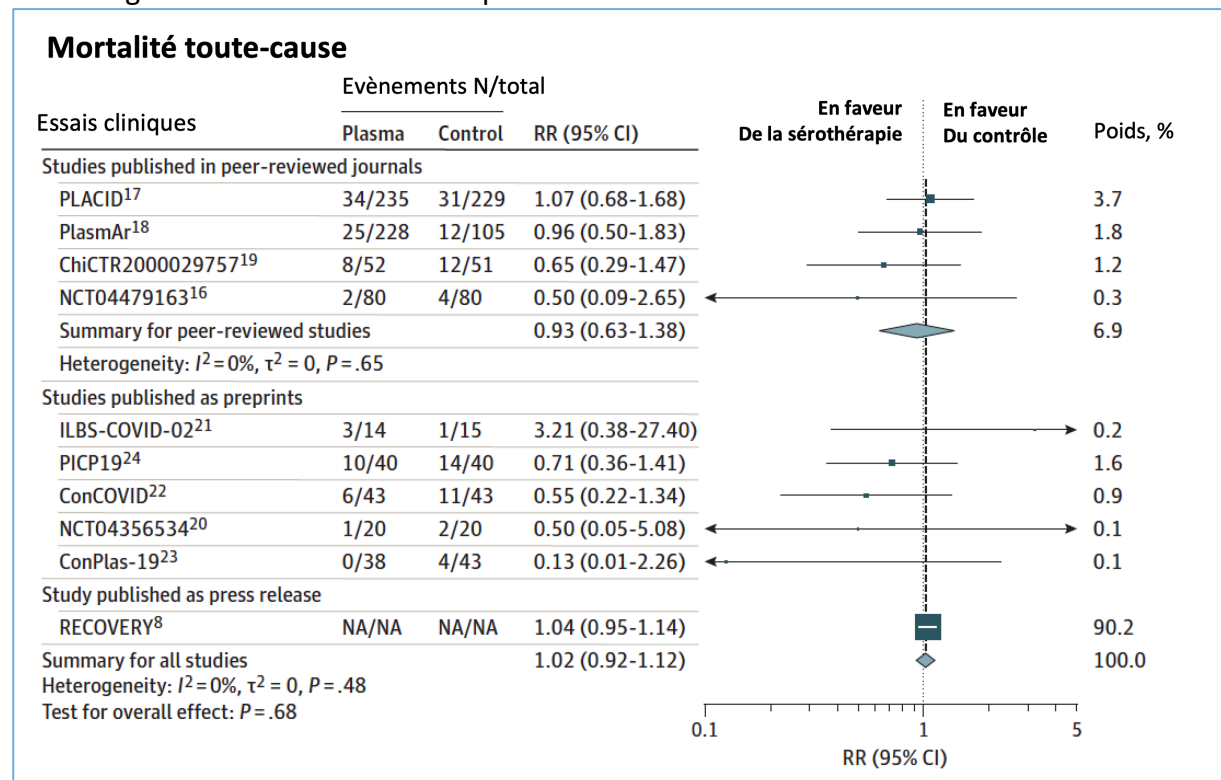


Schéma : résultat de la méta-analyse et de la revue systématique concernant les essais cliniques sur la sérothérapie dans le traitement de la COVID-19. Aucune différence significative concernant la mortalité n'a été observée par rapport au groupe placebo.

Ivermectine : premiers résultats d'un essai clinique randomisé

L'ivermectine (Stromectol®) est un antiparasitaire qui fait beaucoup parler de lui dans le traitement de la COVID-19. Ce médicament a montré *in vitro* une activité antiviral SARS-CoV-2 dans des cellules de reins de singe. Des données observationnelles pouvaient suggérer un effet clinique chez l'être humain. Dans un essai comparatif, l'effet de ce médicament sur la charge virale a été décevant (voir newsletter n°37). Le premier essai clinique sérieux vient d'être publié et il est...négatif (*JAMA* ; 4 Mars 2021)! Cet essai randomisé, en double aveugle, monocentrique a inclus 200 patients COVID-19+ à un stade modéré dans le groupe

ivermectine (300 µg/kg/j pendant 5 jours) et 200 patients dans le groupe contrôle qui recevait le placebo. Le critère d'évaluation principal était le temps de guérison dans un suivi de 21 jours. Le résultat ne montrait aucune différence significative pour le délai médian de guérison entre le groupe avec ivermectine : 82% des patients guéris, délai=10 jours et le groupe placebo : 79% des patients guéris, délai=12 jours, (HR=1,07 ; IC_{95%}[0,87-1,32]). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour tous les autres paramètres analysés : aggravation clinique, escalade thérapeutique, mortalité. De même, l'évolution du profil clinique des patients dans les deux groupes était similaire. Bon, encore beaucoup de bruit pour pas grand-chose ?

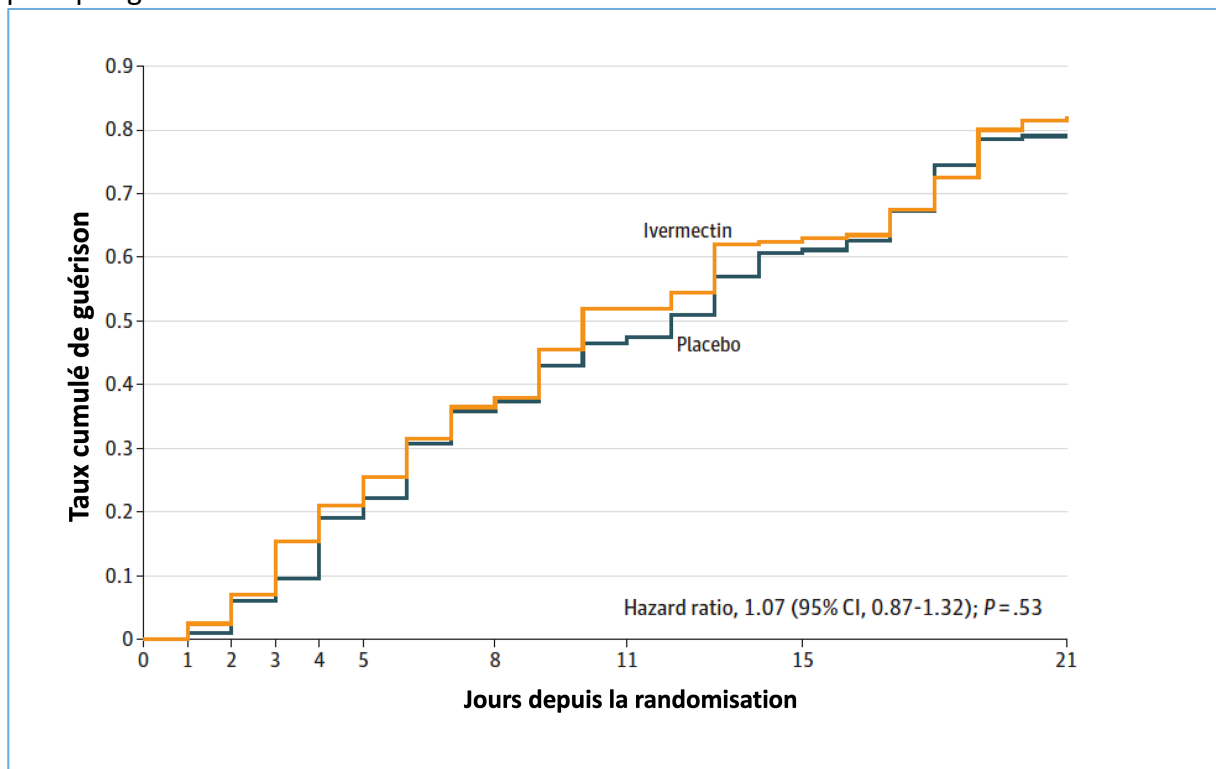


Schéma : taux de guérison de la COVID-19 forme modérée entre un groupe de patients traités par l'ivermectine (orange) et le placebo (bleu).

IMMUNITÉ

Le variant brésilien : il résiste !

Notre angoisse réside dans l'apparition de nouveaux variants qui seraient résistants aux anticorps générés par une ancienne infection ou par le vaccin. Ces variants seraient synonyme de réinfections ou d'infections chez des patients vaccinés. On a été rassuré par le variant anglais B.1.1.7 qui semble bien sensible aux vaccins et aux anticorps de sujets convalescents (voir newsletters n°33 et n°38). Nous sommes beaucoup plus inquiets pour le variant brésilien appelé P.1 ou 20J/501Y.V3 (slide phylogénétique B.1.1.28.1) qui serait

beaucoup plus résistant aux anticorps de l'immunité naturelle à cause de mutations insérées dans la région « d'accroche » des anticorps sur la protéine (mutations E484K et K417T, voir newsletter n°37). Ce n'est pas ces nouveaux résultats qui vont nous rassurer (*Lancet preprint non encore reviewé ; 1^{er} Mars 2021*)! Des chercheurs ont comparé le pouvoir neutralisant des anticorps de patients convalescents d'une infection COVID-19 par l'ancienne souche et de patients vaccinés par le vaccin Chinois Sinovac® (vaccin à virus inactivé). Ils ont testé ces deux sérums sur deux cultures de virus P.1 (P.1/12 et P.1/30). Les résultats sont clairs, le sérum de patients immunisés par l'ancienne souche a un pouvoir neutralisant six fois plus faible sur la souche brésilienne et les anticorps développés par la vaccination n'ont pas montré de pouvoir neutralisant contre la souche brésilienne (Schéma). Pas rassurant ! [Merci au Dr Axel Ellrodt] Toute dernière nouvelle, Astra-Zeneca® annonce *via* l'agence Reuters® que son vaccin serait efficace contre ce variant brésilien (*Reuters ; 5 Mars 2021*) ! A suivre ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

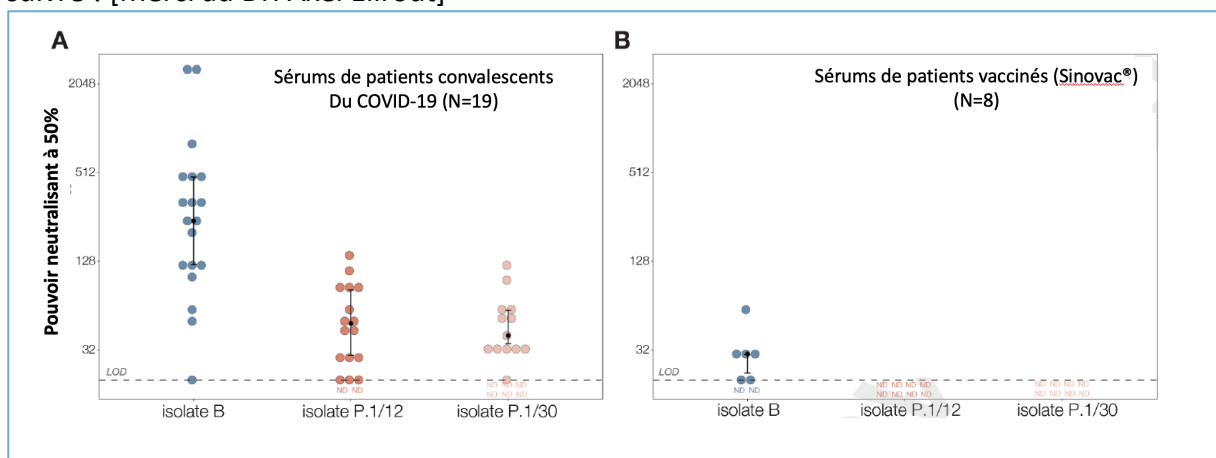


Schéma : (A) pouvoir neutralisant des sérums de patients convalescents du COVID-19 (ancienne souche) contre le virus SARS-CoV-2 (**isolate B**) et contre deux cultures du variant brésilien P.1 (**isolate P.1/12 et P.1/30**). Il existe une baisse significative du pouvoir neutralisant du sérum contre le variant brésilien comparée à la souche « historique ». (B) pouvoir neutralisant des sérums de patients vaccinés avec le vaccin Sinovac® contre le virus SARS-CoV-2 ancienne souche (**isolate B**) et deux cultures du variant brésilien P.1 (**isolate P.1/12 et P.1/30**). Le sérum n'a aucun pouvoir détectable de neutralisation contre le variant brésilien. LOD = limite de détection.

Patients convalescents : on les vaccine avec une ou deux doses ?

On a vu que chez les patients guéris de la COVID-19, la stimulation immunitaire était très forte après l'injection d'une première dose (voir newsletter n° 38). Deux études suggèrent que, probablement, une dose suffit. Dans un premier travail, les auteurs ont investigué l'immunité humorale et cellulaire après vaccination (ARNm Pfizer-BioNTech® ou Moderna®) de patients séropositifs ou bien naïfs du SARS-CoV-2 (*medRxiv non encore reviewé ; 6 Mars 2021*). Le résultat met en évidence la nécessité de deux doses pour « booster » l'immunité humorale et cellulaire des patients naïfs alors que pour les patients ayant déjà développé la maladie, la deuxième dose ne stimule plus l'immunité humorale. Même constat pour l'immunité cellulaire. Dans un autre travail, des chercheurs ont suivi 59 volontaires ; 17 séronégatifs, 16 COVID-19+ asymptomatiques et 26 COVID-19+ symptomatiques (*JAMA ; 1^{er} Mars 2021*). Des prélèvements sanguins ont été effectués à J0,

J7 et J14 de la première injection du vaccin (vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech® ou Moderna®). Les taux d'anticorps neutralisants étaient significativement plus élevés dans les groupes asymptomatiques et symptomatiques comparés aux patients séronégatifs. Ces deux travaux sont en faveur pour retarder l'administration de la deuxième dose de vaccin chez les patients ayant déjà eu la COVID-19 voire ne pas l'administrer du tout (Schéma) ! [Merci aux Dr. Marilucy Lopez et au Dr. Axel Ellrodt]

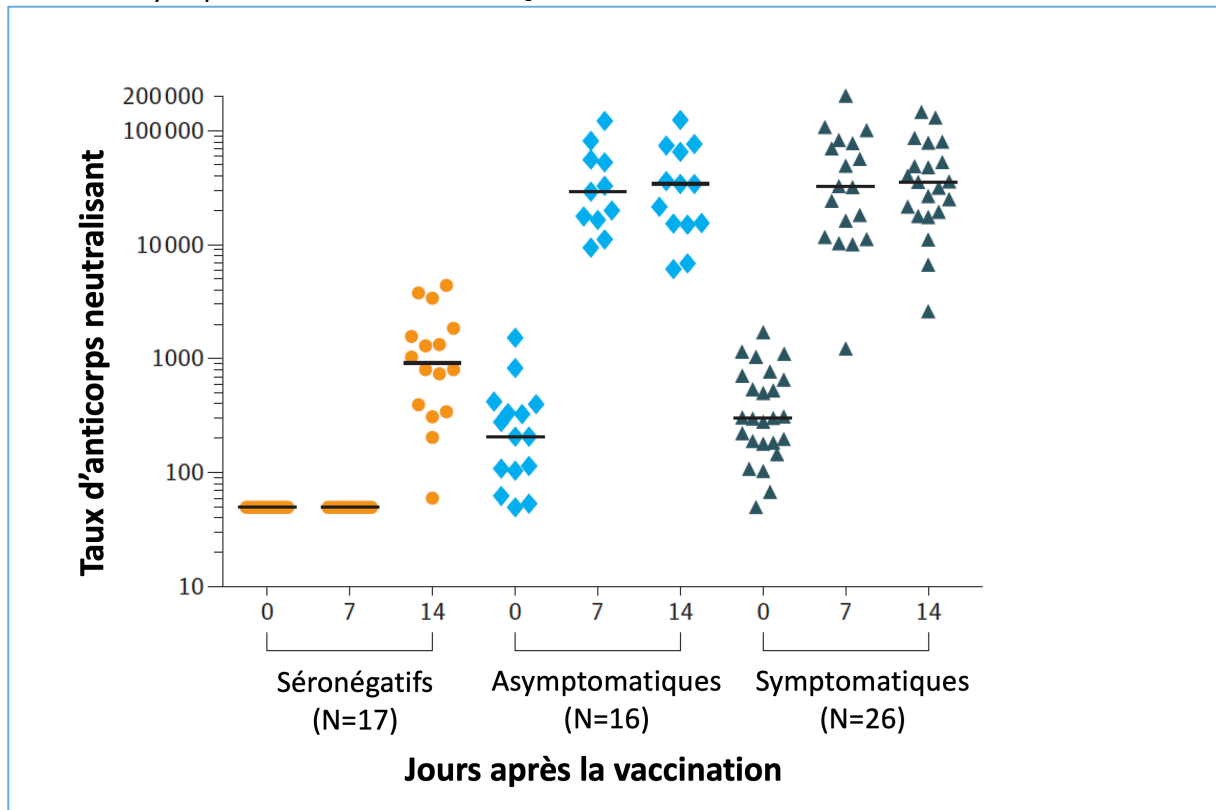


Schéma : taux d'anticorps neutralisants après première dose de vaccination (ARNm) chez des patients « naïfs » du COVID-19 (orange), des patients séropositifs mais avec une forme asymptomatique (bleu) et des patients séropositifs avec une forme symptomatique (violet). L'intensité de la réponse humorale est très supérieure chez les patients séropositifs par rapport aux patients séronégatifs.

PHYSIOPATHOLOGIE

Groupe sanguin comme facteur de risque : on commence à comprendre !

On soupçonnait que des prédispositions génétiques pouvaient favoriser les formes graves du COVID-19. On a vu que parmi celles-ci, l'appartenance au groupe sanguin A était associée aux formes graves de la maladie (voir newsletter n°7). On commence à comprendre pourquoi ! Des chercheurs ont remarqué que la région RBD (*Receptor Binding Domain*) de la protéine S du virus SARS-CoV-2 (connue pour s'accrocher au récepteur ACE2 afin d'envahir la cellule) possédait aussi un site de reconnaissance pour les groupes sanguins (*Blood Advances* ; 9 Mars 2021). En étudiant les antigènes des groupes sanguins exprimés dans l'épithélium respiratoire, les chercheurs ont montré que le SARS-CoV-2 préférait s'agripper à l'antigène exprimé par le groupe sanguin A sur l'épithélium respiratoire. En effet cet antigène se trouve être légèrement différent des antigènes des autres groupes sanguins B et

O (Schéma). Ainsi, le SARS-CoV-2 aurait dans le cas de patients du groupe sanguin A deux attaches (ACE2 et antigène groupe sanguin A) au sein de l'épithélium respiratoire humain ; ce qui favoriserait l'affinité du virus pour cet épithélium et donc son infectiosité. On va mourir moins bête !

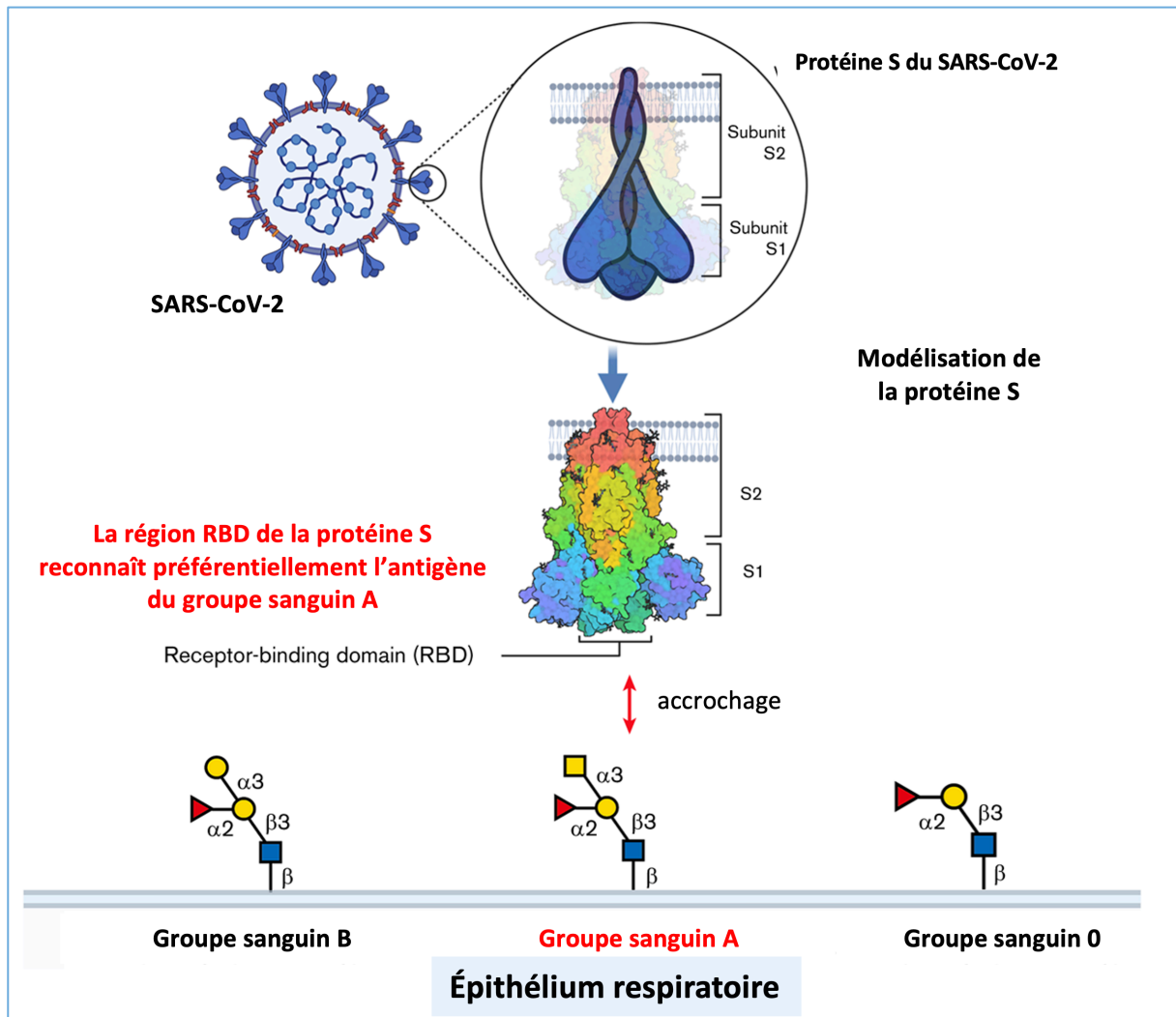


Schéma : La région RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 reconnaît préférentiellement l'antigène du groupe sanguin A exprimé sur l'épithélium respiratoire dont la composition chimique diffère des deux autres antigènes

BREVES DE COMPTOIR

Hydroxychloroquine : baisser de rideau

Triste fin pour ce qui a été quand même un espoir thérapeutique au tout début de l'épidémie... L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié ses recommandations internationales concernant l'hydroxychloroquine après une revue systématique de la littérature. Les conclusions sont que cette molécule n'a que peu ou pas d'effet sur la mortalité, le taux d'admission à l'hôpital et l'infection due au SARS-CoV-2. Elle est néanmoins responsable d'une augmentation d'effets indésirables. Cette organisation se prononce contre l'utilisation de ce médicament et demande l'abandon toute recherche en considérant que le niveau de preuve de son inefficacité a été atteint (*BMJ* ; 2 Mars 2021).