

# Newsletter COVID-19

## Numéro 43

Le lundi 15 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que le variant anglais a de quoi nous inquiéter... Vous avez la COVID-19 et on doit vous opérer : quel est le bon moment ? Le vaccin Janssen ; nous verrons ce qu'il vaut... Anticoagulation prophylactique systématique lors de la COVID-19, nous verrons que c'est probablement le bon choix... La stratégie combinée des anticorps monoclonaux va peut-être tenir ses promesses...

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

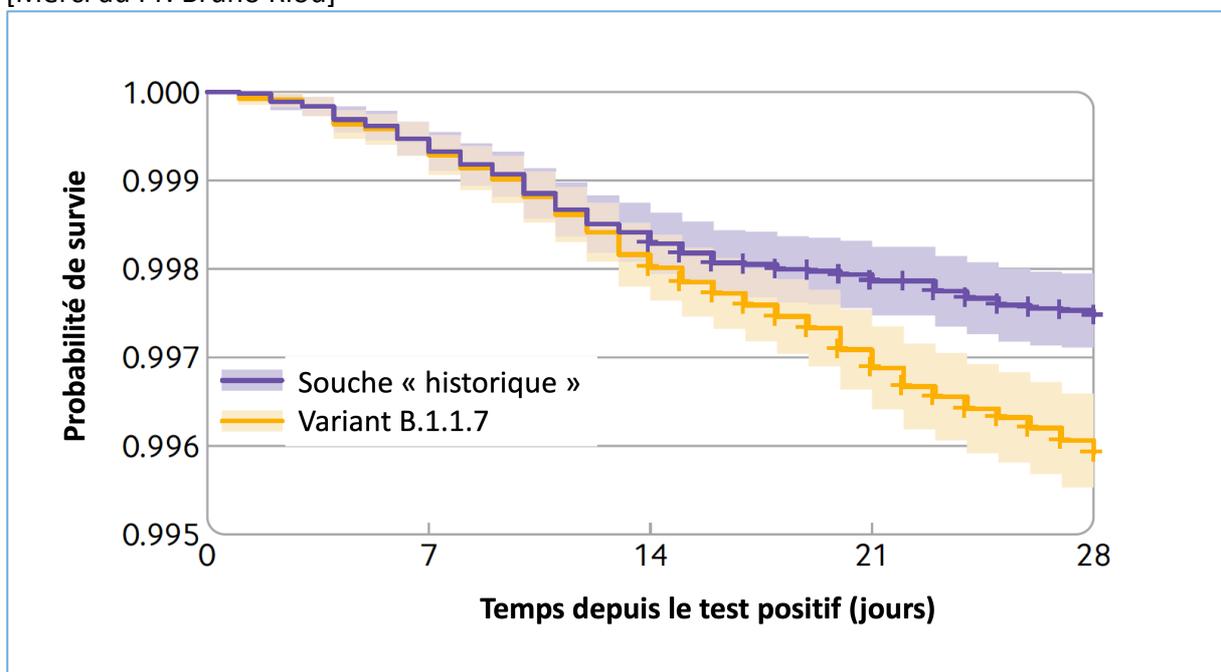
COVID-19, variant anglais, vaccin Janssen®, séropositif, chirurgie, anticoagulant, bamlanivimab, etesevimab, séropositif,

### VARIANTS

#### ***Le variant anglais ...plus mortel ?***

Le variant anglais nommé par le clade phylogénétique B.1.1.7 ou BI/501Y.V1 était connu comme potentiellement plus transmissible (voir les newsletters n°33 et n°34) et on savait déjà qu'il pourrait être plus mortel (voir newsletter n°37). Malheureusement, une étude qui vient d'être publiée dans le *British Medical Journal* confirme nos craintes quant à sa virulence (*BMJ*; 9 Mars 2021). Les auteurs ont apparié une cohorte prospective de 109.812 patients COVID-19+ qui a été différenciée par le résultat de la RT-PCR (Thermo TaqPath) permettant d'identifier les patients infectés par le variant (N=54.906) et ceux

infectés par le SARS-CoV-2 « historique » (N=54.906) grâce au réactif Spike (S) qui était négatif pour le variant anglais (et positif pour la souche d'origine). Les critères d'appariement entre les deux groupes étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, l'environnement géographique. Le critère d'évaluation était la mortalité dans un suivi de 28 jours. Les auteurs ont constaté une surmortalité dans le groupe des patients infectés par le variants B.1.1.7 : 227 décès (0,4%) vs. 141 (0,3%) ; HR=1,64 (IC<sub>95%</sub>[1,32-2,04]). Cette surmortalité représente 2,5 à 4,1 décès supplémentaires pour 1.000 nouveaux cas de COVID-19. L'excès de surmortalité survenait après 14 jours d'évolution de la maladie (Schéma). La charge virale était plus importante chez les patients infectés par le variant mais cette différence ne pouvait pas entièrement expliquer l'excès de mortalité. L'âge était le facteur de risque le plus important dans les deux groupes de patients. Cette constatation est peut-être un élément d'explication devant la constatation d'une progression moins rapide des hospitalisations classiques comparées aux hospitalisations en réanimation ? Pas rassurant ! [Merci au Pr. Bruno Riou]



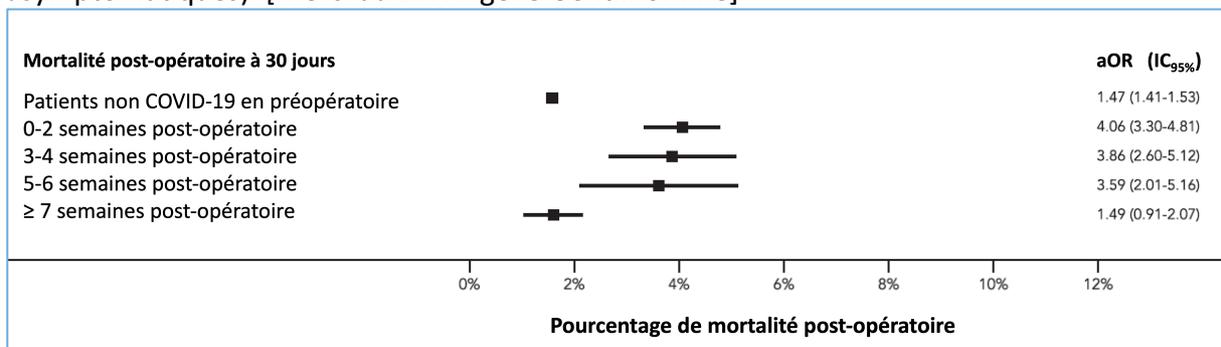
**Schéma** : courbes de survie de deux cohortes appariées de patients infectés par le variant anglais B.1.1.7 (orange) et l'ancienne souche (violet). On remarque une survie plus faible pour les patients infectés par le variant anglais.

## CHIRURGIE

### **Quand doit-on opérer des patients COVID-19+ ?**

On sait que le pronostic (complications post-opératoires, emballement du COVID-19, mortalité) des patients COVID-19+ opérés est beaucoup plus péjoratif comparé aux patients indemnes de cette maladie et subissant le même type de chirurgie (voir newsletter n°4 et la FAQ18). Le problème est de savoir quand on peut opérer sans risque un patient qui a

développé un COVID-19. C'est à cette question que s'est attelée une équipe de chercheurs en analysant une cohorte multicentrique, prospective, de patients nécessitant une chirurgie urgente ou programmée en fonction de leur statut COVID-19 avant l'intervention (*Anaesthesia* ; 9 mars 2021). Ce travail a inclus 140.231 patients de 116 pays dont 3.127 étaient COVID-19+ en préopératoire. Les auteurs ont comparé la mortalité à trente jours des deux groupes après ajustements multiples. La mortalité à trente jours des patients non infectés était de 1,5%. Les chercheurs ont constaté, après ajustement, une surmortalité des patients COVID-19+ opérés par rapport aux patients non infectés lorsque l'intervention était pratiquée moins de 2 semaines après le diagnostic de COVID-19 (4,1% ; IC<sub>95%</sub>[3,3-4,8]), pour un délai compris entre 3 et 4 semaines (3,9% ; IC<sub>95%</sub>[2,6-5,1]) et pour un délai entre 5 et 6 semaines (3,6% ; IC<sub>95%</sub>[2,0-5,2]). Les mortalités étaient identiques aux deux groupes si les patients étaient opérés à partir de la 7<sup>ème</sup> semaines après le diagnostic de COVID-19 (1,5% ; IC<sub>95%</sub>[0,9-2,1]) (Schéma). Les auteurs ont remarqué que les patients COVID-19+ toujours symptomatiques après 7 semaines avaient un excès de mortalité, d'où la recommandation des auteurs de ne programmer la chirurgie qu'au moins 7 semaines après le diagnostic de COVID-19 chez des patients redevenus asymptomatiques (ou alors ayant toujours été asymptomatiques). [Merci au Dr. Angélie Gentilhomme]



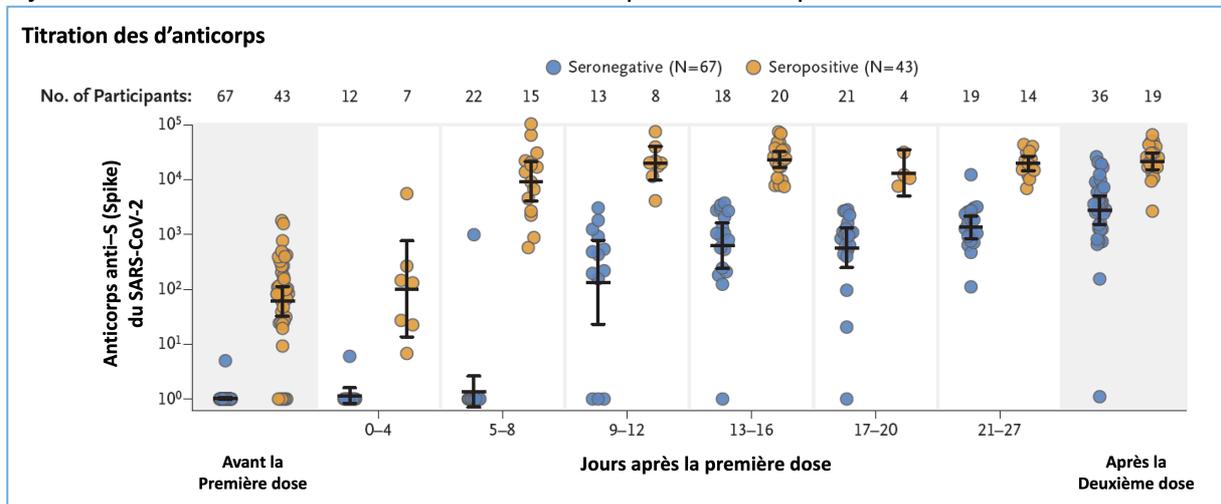
**Schéma** : mortalité ajustée post opératoire à 30 jours entre un groupe de patients non-COVID-19 et un groupe de patients COVID-19+ en fonction des délais de l'intervention par rapport au diagnostic de la maladie COVID-19. On remarque qu'il n'existe plus de différence à partir de la 7<sup>ème</sup> semaine.

## VACCIN

### ***Vaccin chez les séropositifs : une seule dose suffit (c'est pratiquement sûr) !***

On sait que la vaccination des patients convalescents du COVID-19 entraîne à la fois des réactions cliniques sévères (fièvre, myalgie, asthénie) mais aussi une hausse importante des anticorps (voir newsletter n°38 et n°42). Un article dans le *New England Journal of Medicine* confirme la réaction immunitaire explosive après administration du vaccin chez les patients convalescents du COVID-19 et donc séropositifs (*NEJM* ; 10 mars 2021). En documentant la réponse sérologique de 67 patients séronégatifs et de 43 patients séropositifs après vaccination avec le vaccin à ARNm (Pfizer-BioNTech® ou Moderna®), les auteurs ont pu mettre en évidence une différence importante après la première dose. Chez les patients séronégatifs, le taux d'anticorps après 9-12 jours était toujours modeste tandis que celui des patients séropositifs atteignaient des valeurs très élevées dans les jours (0-8

jours) après la première dose. Ces taux étaient de 10 à 45 fois plus importants que les valeurs obtenues chez les séronégatifs après la première dose. Ils atteignaient encore des valeurs supérieures (jusqu'à 6 fois) lorsqu'on les comparait aux anticorps des patients séronégatifs après la deuxième dose. La deuxième dose réalisée chez les séropositifs n'avait, par contre, aucun effet sur le titre des anticorps. Ces travaux vont dans le sens qu'une seule injection suffirait à immuniser durablement les patients séropositifs du COVID-19.

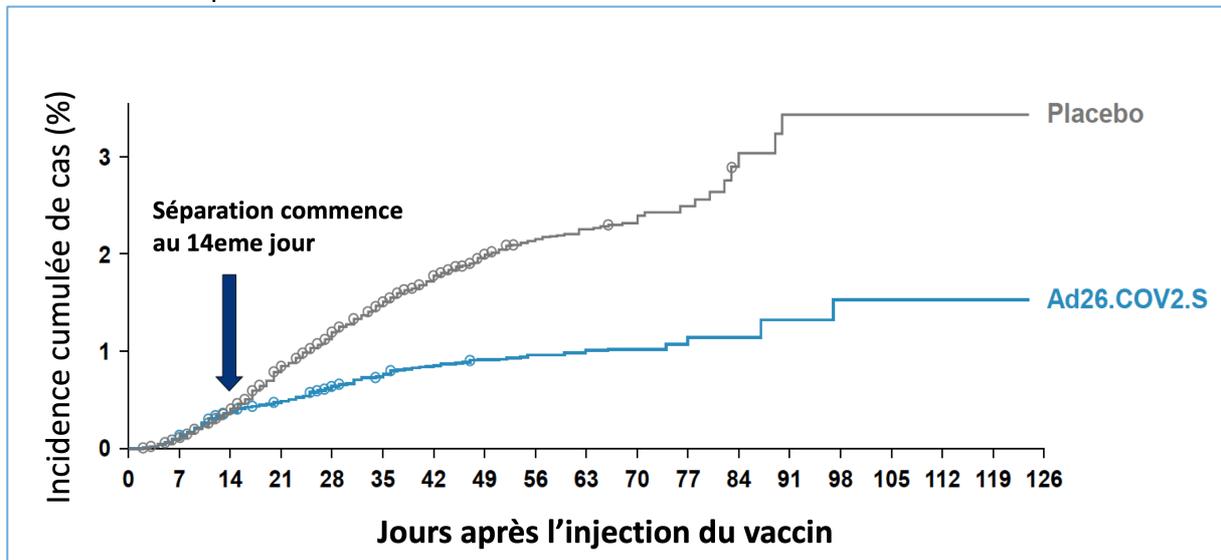


**Schéma** : titration des anticorps IgG anti-S après vaccination par un vaccin à ARNm chez des patients séronégatifs (**bleu**) et séropositifs (**orange**). Après une dose, les patients séropositifs atteignaient la concentration d'anticorps des patients séronégatifs vaccinés avec deux doses.

### ***Vaccin Johnson & Johnson (Janssen®) : premiers résultats publics !***

Le quatrième vaccin (*Johnson & Johnson, Janssen®*) vient d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Nous avons vu ses résultats encourageants de la phase 1-2 (voir newsletter n°34). C'est un vaccin à adénovirus (Ad26), codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, efficace en une injection unique (0,1 mL) et stockable 3 mois à température du réfrigérateur (2-8°C). Le laboratoire vient de rendre public les résultats de phase 3 (ENSEMBLE) en attendant la publication dans un journal scientifique (*Overview of Janssen's Single-dose COVID-19 vaccine ; 28 février 2021*). Il y a eu 44.325 volontaires randomisés dans l'essai contre placebo (N=21.888) et, détail extrêmement intéressant, il y avait un nombre significatif de patients infectés par le variant sud-africain (B.1.351) et par le variant brésilien (P.2). L'efficacité était globalement de 85%, cette efficacité tombait à 66% pour les formes modérées à sévères (Schéma). Elle était au-dessus de 83% pour les formes de COVID-19 graves. L'efficacité pour les formes asymptomatiques était de 65,5%. Pour les variants forme grave, elle était de 64% pour le sud-africains et de 68% pour le brésilien. L'efficacité n'était pas affectée par l'âge, l'existence de comorbidités, le sexe ou l'ethnie. Il y eut 6 décès reliés au COVID-19 dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vacciné. Le profil de sécurité était satisfaisant : douleur au point d'injection, érythème, oedème localisé étaient les réactions locales les plus décrites. Parmi les réactions générales, une asthénie, des myalgies,

des nausées et de la fièvre étaient plus fréquentes dans le groupe vacciné. Pour les effets indésirables sérieux, il y avait 14 événements thromboemboliques dans le groupe vacciné et 10 dans le groupe placebo. Le profil de sécurité peut donc être considéré comme très bon. Il a vraiment l'air pas mal ce nouveau vaccin !



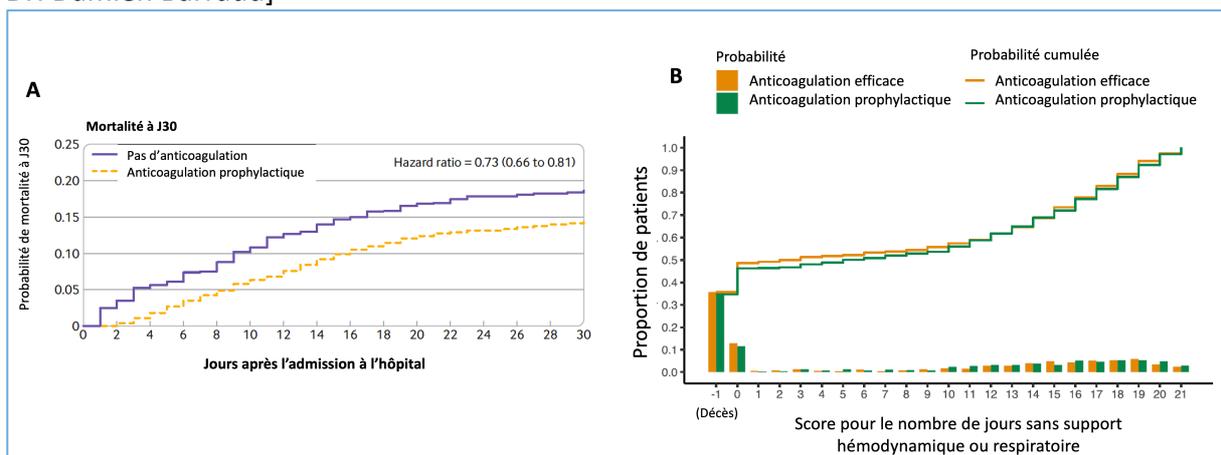
**Schéma** : efficacité du vaccin Janssen® pour les formes modérées à sévères de COVID-19. Les courbes représentent l'incidence des formes modérées et sévères (sévères = **cercles**) de la COVID-19 chez les patients ayant reçu une dose du vaccin (**trait bleu**) ou le placebo (**trait gris**). Les courbes se dissocient à partir du 14ème jour après l'administration la première dose.

## TRAITEMENT

### **Anticoagulation : prophylactique ou à dose efficace ?**

Deux études viennent renforcer le rôle de l'anticoagulation préventive dans la prise en charge de la COVID-19. En effet, l'inflammation générée par cette maladie et, probablement, un mécanisme propre du virus SARS-CoV-2, expliqueraient une forte association de la COVID-19 avec une activité thrombogène de la maladie. Ainsi, l'indication des anticoagulants ne se discute plus, mais c'est plutôt dans la stratégie de leur emploi (prophylactique vs. efficace) qu'il existe un débat. Un premier travail a suivi une cohorte de 4.297 patients hospitalisés pour COVID-19 dont 3.627 recevait une anticoagulation préventive à l'admission. Après ajustement par un score de propension, permettant de comparer le groupe de patients recevant l'anticoagulant par rapport à celui qui ne le recevait pas, les auteurs constatèrent une baisse de la mortalité à 30 jours dans le groupe des patients sous anticoagulation préventive : 14,3% vs. 18,7%, soit une baisse relative de 27% (HR=0,73 ; IC<sub>95%</sub>[0,66-0,81] (*BMJ* ; 11 février 2021) (Schéma). Il n'y avait pas de risque supplémentaire de saignement dans le groupe traité. Les auteurs, dans une analyse de sous-groupes, ont par ailleurs constaté une diminution de la mortalité hospitalière et de l'utilisation d'une anticoagulation efficace dans le groupe traité par une anticoagulation prophylactique. Dans un autre travail qui s'est intéressé aux patients COVID-19+ sévères admis en réanimation, les auteurs ont comparé dans un essai adaptatif, randomisé, avec une analyse bayésienne, un traitement par anticoagulant à dose préventive vs. à dose efficace.

Le critère d'évaluation principal combinait la survie (évaluée jusqu'à J90), et, chez les survivants, les jours sans support hémodynamique ou ventilatoire avant J21 (*medRxiv non encore reviewé ; 12 Mars 2021*). L'essai a été interrompu pour futilité après avoir inclus 1.205 patients (1.074 analysés dont 529 dans le groupe anticoagulation efficace). Il n'y avait pas de différence pour le nombre médian de jours sans support hémodynamique ou ventilatoire : 3 jours pour le groupe anticoagulation efficace vs. 5 jours (aOR=0,87 ; IC<sub>95%</sub>[0,70-1,08]) et pour la survie, il n'y avait pas de différence non plus : 64,3% vs. 65,3% (aOR=0,88 ; IC<sub>95%</sub>[0,67-1,16]) (Schéma). Il y avait plus de saignements significatifs dans le groupe anticoagulation efficace : 3,1% vs. 2,4%. Bon, l'anticoagulation préventive semble être la bonne stratégie pour les patients COVID-19+, même dans sa forme sévère. [Merci au Dr. Damien Barraud]



**Schéma :** (A) Évolution de la mortalité à J30 entre un groupe de patients hospitalisés COVID-19+ bénéficiant d'une anticoagulation prophylactique (**pointillé orange**) et des patients sans anticoagulant (**trait bleu**). On constate une diminution de la mortalité chez les patients sous anticoagulant. (B) Évolution de la proportion de patients survivants (les patients décédés ont un score « égal à -1 ») en fonction du nombre de jours sans support hémodynamique ou respiratoire. Par exemple, le nombre 10 en abscisse indique un nombre de jours sans support  $\leq 10$  jours. Il n'y avait pas de différence entre les patients sous anticoagulation préventive (**vert**) ou efficace (**orange**).

## BREVES DE COMPTOIR

### **Anticorps monoclonaux : stratégie combinée plus efficace ?**

On sait que l'association de plusieurs anticorps monoclonaux serait plus efficace en théorie et limiterait la probabilité de sélection d'un mutant au cours du traitement de la COVID-19. Un communiqué de presse un peu victorieux des laboratoires Lilly® dévoile de manière anticipé, les résultats de l'ESSAI BLAZE-1 qui compare, de manière randomisée, l'association de deux anticorps monoclonaux, le bamlanivimab et l'etesevimab. Dans cet essai qui a inclus 769 patients COVID-19+ « à haut risque », le groupe traité (N=511) recevait les deux anticorps et l'autre groupe (N=258), le placebo (*Lilly® ; communiqué de presse ; 10 Mars 2021*). Le communiqué révèle une diminution significative du critère hospitalisation et/ou décès (4 vs. 15, réduction relative de 87%). Il y eut 4 décès, tous dans le groupe placebo. Résultats non soumis à un filtre scientifique, de nature « marketing » et donc à prendre avec des pincettes en attendant la publication dans un journal sérieux.