Newsletter COVID-19
Numéro 44

Le lundi 22 Mars 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que l'Astra-Zeneca® se prend encore une baffe et qu'Israël peut progressivement retourner à la vie normale… Nous connaitrons le risque de réinfections 4 mois après avoir été contaminé. L'amplitude du POST-COVID (ou COVID longue) semble vraiment significative en terme d'impact sur notre système de santé. Le sarilumab a du mal à se faire un nom dans l'arsenal thérapeutique ! Les variants attaquent nos souris ! Enseignement à distance : bof… Et enfin vous saurez tout sur le variant breton…

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, variant sud-africain, vaccin, Israël, post-covid, sarilumab, Breton, écoles, souris, réinfections

VACCIN

Le vaccin Astra-Zeneca® efficace contre le variant sud-africain ?

On a vu que les nouvelles *in vitro* n'étaient pas très rassurantes en ce qui concerne les vaccins à ARNm et le pouvoir neutralisant des anticorps contre les variants sud-africain (B.1.351 ou 20H/501Y.V2) ou brésilien (P.1 ou 20J/501Y.V3) (voir newsletter n°38). Qu'en est-il pour le vaccin Astra-Zeneca® ? C'est ce que révèle une étude qui vient d'être publiée dans le *New England Journal of Medicine* (*NEJM ; 16 Mars 2021*). Un essai randomisé, en double aveugle, a comparé 750 patients vaccinés avec le vaccin Astra-Zeneca® (au moins une dose) *vs.* 717 patients placebo en Afrique du Sud. Le critère d'évaluation principal était

l'apparition d'un patient COVID-19+ symptomatique plus de 14 jours après l'injection de la deuxième dose. Les résultats sont décevants : il y eut 23 COVID-19 dans le groupe placebo (3,2%) et 19 dans le groupe vacciné (2,5%), l'efficacité globale calculée était de 21,9% ; $IC_{95\%}$[-49,9-59,8]. Le variant sud-africain représentait 92,9% des 43 patients COVID-19+, ainsi l'efficacité spécifique contre ce variant était seulement de 10,4% (Schéma). Une analyse du pouvoir neutralisant des sérums issus de patients vaccinés a été comparée aux sérums de patients ayant reçu le placebo. Tous les patients avaient des anticorps dirigés contre la souche « historique » (D614G). Le pouvoir neutralisant était significativement abaissé contre le variant sud-africain chez les patients vaccinés. Les auteurs concluaient en l'absence d'efficacité de ce vaccin contre le variant sud-africain. D'ailleurs l'Afrique du Sud a interrompu la vaccination avec Astra-Zeneca®. Ces résultats vont encourager la recherche de nouveaux vaccins dirigés contre des nouveaux mutants qui deviendraient de plus en plus résistants à cause de la pression vaccinale. On n'est pas sorti de l'auberge ! Élément rassurant, en France l'incidence du sud-africain semble diminuer (autour de 5%)…

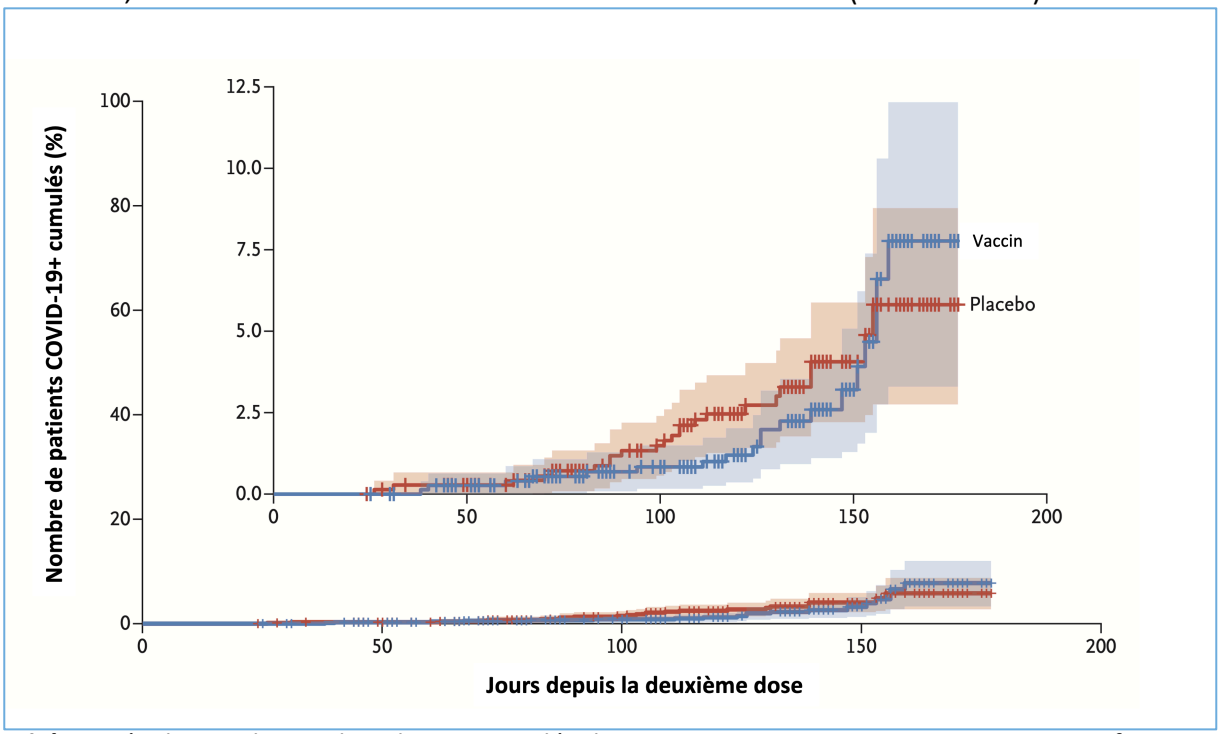

Schéma : évolution du nombre de patients développant une COVID-19 symptomatique en fonction des jours après l'injection de la deuxième dose du vaccin Astra-Zeneca® (**bleu** = patients vaccinés) et (**orange** = placebo). Il n'y pas de différence significative entre ces deux évolutions.

Israël : la lumière au bout du tunnel ?

La campagne massive de vaccination en Israël qui a débuté le 20 Décembre 2020 a abouti à plus de 50% de la population vaccinée (59,5% de la population a reçu au moins une dose au 17 Mars 2021) et à environ 80% des personnes à risque. Nous avons vu (voir newsletter n°39) que la courbe des hospitalisations des patients âgés commençait à diminuer. Le vaccin très majoritairement utilisé était le vaccin ARNm Pfizer-BioNTech®. Fait intéressant, le variant anglais B.1.1.7 est largement présent dans ce pays. L'efficacité dans la « vie réelle » a donc été évaluée et était calculée à près de 46% après la première dose et de

92%, sept jours après la deuxième dose (*Nature Review Immunology ; 12 Mars 2021*). Les courbes des hospitalisations commençaient à décroitre de manière significative 3-4 semaines après le début de la campagne de vaccinations (Schéma). Conséquences : les restaurants, bars, théâtres et cinémas réouvrent en masse moyennant un passeport vaccinal… [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

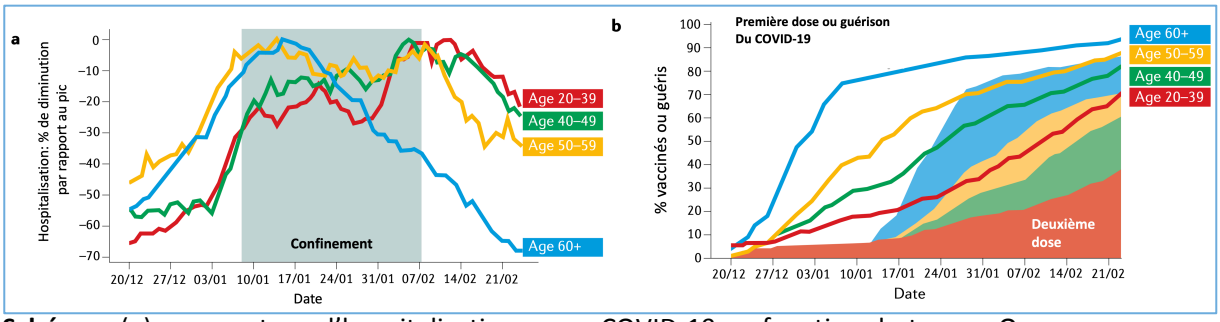

Schéma : (**a**) pourcentage d'hospitalisations pour COVID-19 en fonction du temps. On remarque une décroissance importante pour toutes les classes d'âge. Les personnes âgées, vaccinées en premier, ont bénéficié en premier d'une décroissance importante. (**b**) pourcentage de vaccination ou de personnes immunisées après avoir contracté la COVID-19 en fonction du temps et des classes d'âge.

IMMUNITE

Réinfections : où en est-on ?

On sait qu'une infection par le SARS-CoV-2 confère une immunité plus ou moins efficace selon la gravité des signes cliniques (les formes les plus graves sont associées à une forte immunité) et que cette immunité protégerait le patient au moins 6-8 mois. Ce sont essentiellement des données de laboratoire provenant de l'étude de sérums issus de patients contaminés (voir newsletters n°34 et n°39). Il manquait une grande enquête « dans la vraie vie » pour se faire une idée de cette immunité « naturelle » acquise par les patients séropositifs au COVID-19. C'est ce qu'ont réalisé des chercheurs danois en suivant une cohorte de 525.339 patients testés pendant la première vague (Mars-Mai 2020) parmi lesquels 11.068 (2,11%) étaient PCR-positifs (*Lancet ; 17 Mars 2021*). Ces patients infectés à la première vague ont été de nouveau testés lors de la deuxième vague (Septembre-Décembre 2020) et 72 (0,65%) étaient de nouveau positifs (incidence 5,35/100.000). Parmi les patients séronégatifs de la première vague, 16.819 (3,27%) étaient testés positifs lors de la deuxième vague (incidence 26,06/100.000). La protection d'une primo-infection contre le risque de réinfections a donc été estimée à 80,5% ($IC_{95\%}$[75,4-84,5]) pour les plus de 6 mois de suivi. Au cours de l'étude d'une autre cohorte de patients testés tous les 3 mois, les auteurs remarquèrent que cette protection était plus faible pour les patients âgés de plus de 65 ans : 47,1% ($IC_{95\%}$[24,7-62,8]). Par contre, la protection contre la réinfection n'était pas affectée par le sexe ou la durée du suivi. Les résultats de cette étude ne comportent pas l'influence de l'apparition de variants (anglais, sud-africain ou brésilien) qui pourrait rendre l'immunité naturelle moins efficace. Néanmoins, ces résultats sont en faveur de la vaccination de patients séropositifs, et surtout les patients âgés !

POST-COVID

COVID une maladie chronique ?

Plusieurs études démontrent que les séquelles du COVID-19 sont loin d'être négligeables et pourraient impacter durablement notre système de santé par une nouvelle cohorte de patients post-COVID qui nécessiterait une prise en charge au long cours (voir newsletters n°11, n° 32 et n°35). Cette nouvelle étude va dans le même sens en analysant le devenir à 4 mois de patients COVID-19+ hospitalisés (*JAMA ; 17 Mars 2021*). Les auteurs français ont interrogé après 4 mois 478 patients survivants d'une COVID-19 qui avaient été hospitalisés. Les résultats sont spectaculaires : 51% avaient au moins un symptôme : asthénie (31%), trouble cognitif (21%) et dyspnée (16%). Il y avait un impact majeur concernant les troubles psychiques (baisse de motivation, fatigue chronique, limitation des activités physiques). Des images séquellaires étaient retrouvées au scanner thoracique chez 63% de patients plus particulièrement analysés (n=177) dont des images de fibroses (19%) (Schéma). Les symptômes psychiques étaient plus fréquents chez les patients ayant séjourné en réanimation. (anxiété, dépression, stress post-traumatique). Enfin 97,2% des 177 patients avaient une sérologie positive. Il va falloir vraiment considérer ces COVID longues comme un problème de santé publique.

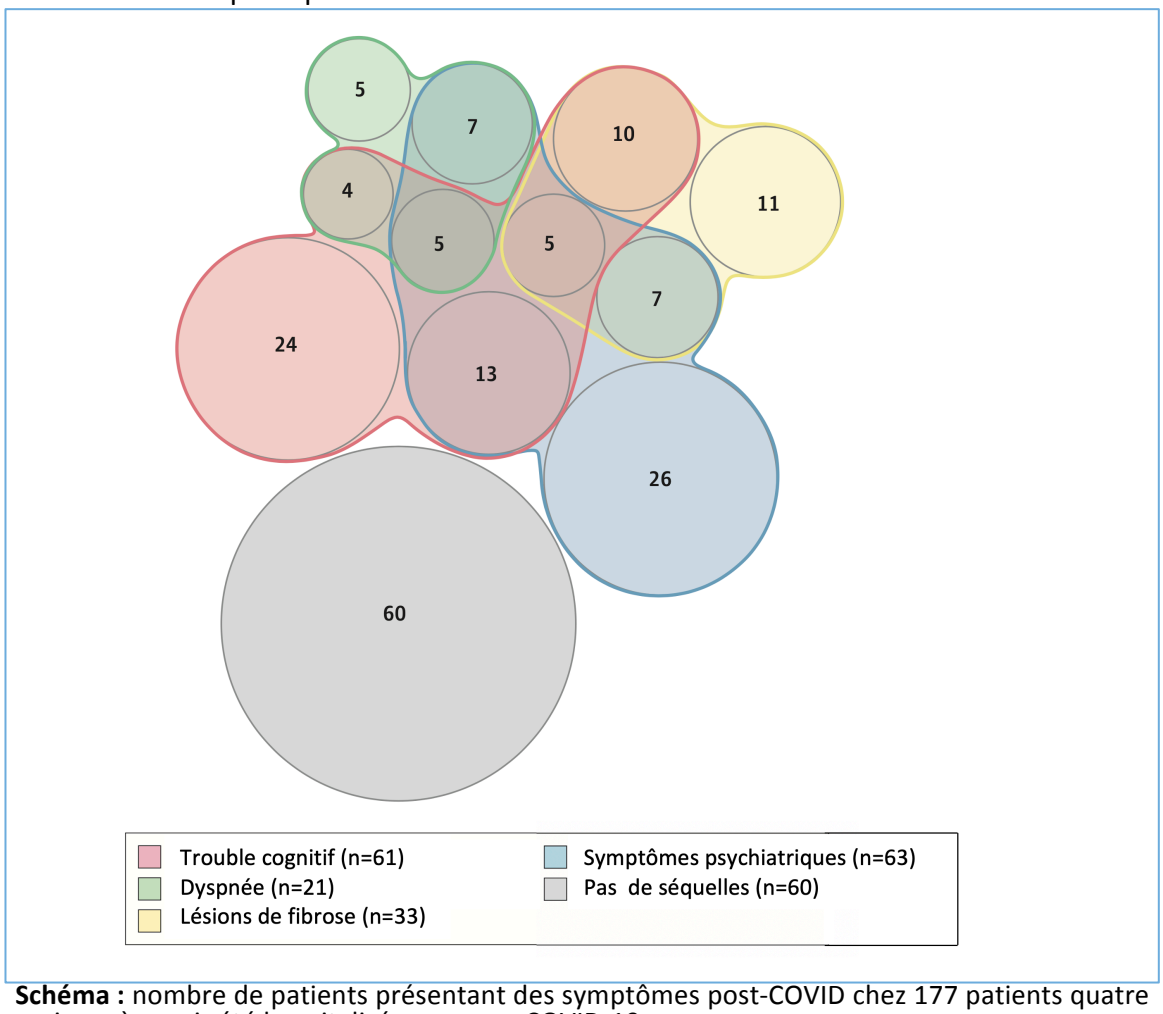

Schéma : nombre de patients présentant des symptômes post-COVID chez 177 patients quatre mois après avoir été hospitalisés pour une COVID-19.

TRAITEMENT

Le sarilumab : encore un résultat décevant…

Les anticorps monoclonaux anti-Interleukine6 (IL6) sont censés s'opposer à l'orage cytokinique associé aux formes graves de la COVID-19. Les essais cliniques des anti-IL6 (tocilizumab, sarilumab) ont des résultats contrastés, certaines études montrant un effet clinique et même sur la mortalité (voir newsletter n°41). Un nouvel essai clinique publié dans le *Lancet Respiratory Medicine* va plutôt dans le sens d'une inefficacité (*Lancet Respir Med ; 4 mars 2021*). Dans cet essai randomisé, en double aveugle et international, les chercheurs ont comparé trois groupes de patients hospitalisés pour COVID-19 sévère nécessitant de l'oxygène : (1) un groupe avec du sarilumab 200 mg/j (N=159); (2) un groupe avec du sarilumab 400 mg/j (N=173) et (3) un groupe recevant le placebo (N=84). Le critère d'évaluation principal était le délai d'amélioration clinique évalué à J29 et quantifié par une augmentation de deux points d'un score clinique variant de 1 point (décès) à 7 points (sorti guéri de l'hôpital). Résultats : il n'y avait aucune différence dans les délais médians d'amélioration clinique entre les trois groupes de patients : 12 jours pour le placebo, 10 jours pour la dose de 200 mg de sarilumab et 10 jours pour la dose de 400 mg (Schéma). La mortalité ne différait pas significativement entre les trois groupes (8%, 10% et 8% respectivement). Essai à haut niveau de preuve qui n'arrange pas les affaires des anti-IL6 !

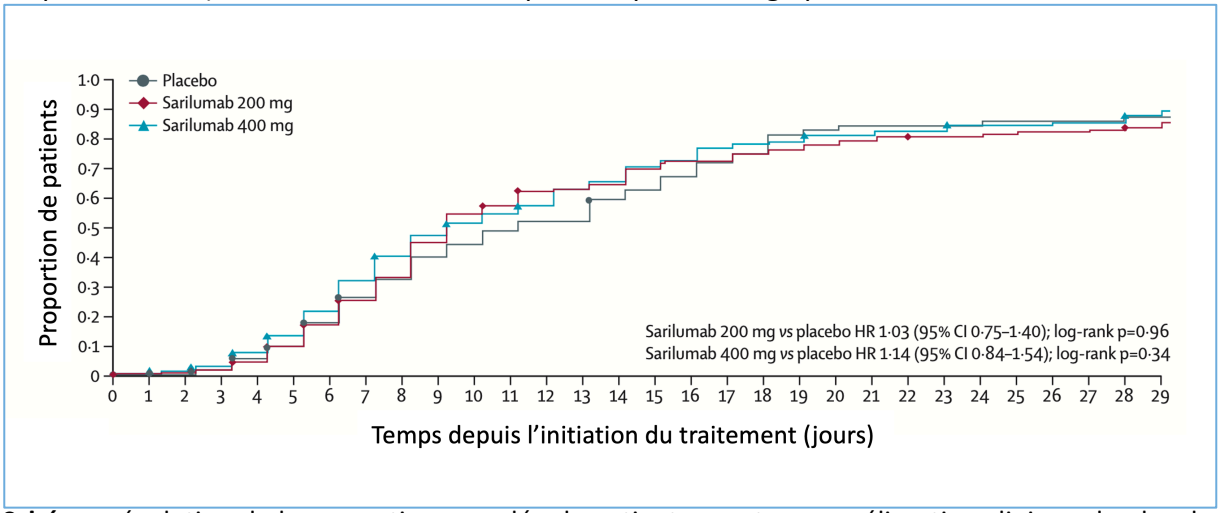

Schéma : évolution de la proportion cumulée de patients ayant une amélioration clinique de plus de deux points du score clinique en fonction du temps. Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes.

TRANSMISSION

Les souris infectées par les variants !

On sait que le SARS-CoV-2 « historique » peut infecter le monde animal et en particulier les animaux de compagnie avec une prédiction pour les rongeurs et les félins (voir newsletters n°1, n°2, n°14 et n°31). Eh bien on vient de mettre en évidence que les variants anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1), sud-africain (B.1.351 ou 20H/501Y.V2) ou brésilien (P.1 ou 20J/501Y.V3) se plaisent très bien dans les poumons de nos souris (*bioRxiv non encore*

reviewé ; 18 Mars 2021). Après avoir inoculé dans les narines de ces animaux les différents variants, les chercheurs ont constaté une prolifération de ces variants dans le parenchyme pulmonaire trois jours après l'introduction de ces virus (Schéma). Cette constatation est inquiétante, car les souris peuvent constituer un réservoir animal difficilement maitrisable mais il y a une autre conséquence plus prometteuse qui est la constitution d'un modèle animal expérimental facile à manipuler…

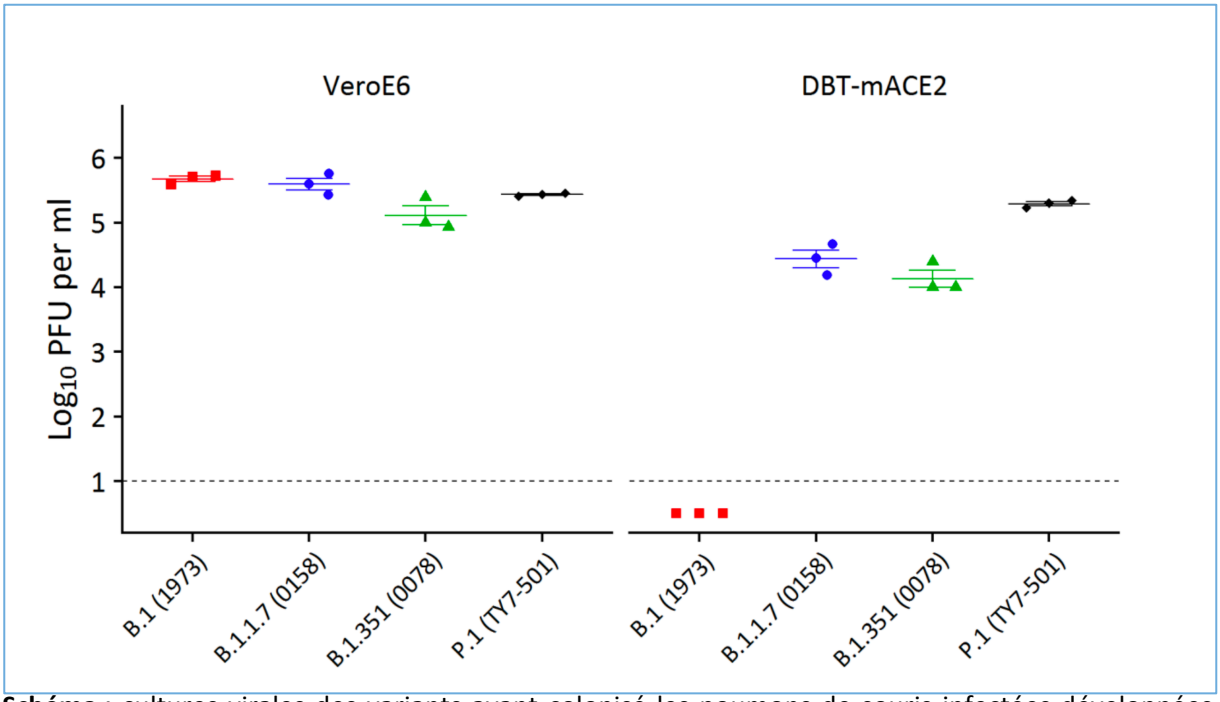

Schéma : cultures virales des variants ayant colonisé les poumons de souris infectées développées sur deux modèles cellulaires : VeroE6 et DBT-mACE2. Le virus **B.1** représente le virus « historique » du SARS-CoV-2, **B.1.1.7** ; le variant anglais, **B.1.351** ; le variant sud-africain et **P.1** ; le variant brésilien. Tous les variants ayant infecté les souris sont bien vivants puisqu'ils se cultivent sans difficultés dans les cellules (sauf le B.1 qui ne s'exprime pas dans les cellules DBT-mACE2). Le **trait pointillé horizontal** représente la limite de détection.

BREVES DE COMPTOIR

Enseignement à distance : quelles conséquences ?

Parmi les mesures barrières, la réduction des activités scolaires voire la fermeture des écoles fait toujours l'objet de débats passionnés. Une étude observationnelle a comparé les répercussions sur des enfants de 5-12 ans de trois modes d'enseignement au cours de cette épidémie (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 19 Mars 2021*). Dans une enquête concernant 1.290 parents, les auteurs ont pu dégager trois groupes d'enseignement : (1) enseignement à distance à temps complet (N=530 ; 46%), (2) enseignement en présentiel (N=434, 31%) et (3) enseignement mixte : présentiel et à distance (N=326, 23%). Comparé au groupe de « enseignement présentiel », les parents d'enfants avec un enseignement virtuel rapportaient que leurs enfants avaient moins d'activités physiques (63% *vs.* 30%), moins d'activités en dehors du domicile (58% *vs.* 27%), moins d'activités avec des camarades (86% *vs.* 69%) et avaient un impact négatif sur leur santé mentale (25% *vs.* 16%). Les parents avec un enseignement mixte avaient des pourcentages intermédiaires sur ces différents items. Le

pourcentage de décrochage scolaire était aussi plus important dans le groupe d'enseignement à distance. Conclusion : l'enseignement à distance apparaît comme une solution dégradée avec des conséquences majeures sur la santé et l'épanouissement de nos enfants.

Et voici le variant breton !

Un nouveau variant bien français puisque breton a été détecté au centre hospitalier de Lannion, dans les Côtes d'Armor (*Santé Publique France, 15 Mars 2021*). Il a été classé « à surveiller de près » (VUI) par l'OMS. Phénomène inquiétant : le test PCR classique ne le détecte pas. Huit patients porteurs de ce virus ont été identifiés. Le séquençage a été effectué, il dérive du clade 20C et comporte beaucoup de mutations (10 mutations) sur notre fameuse protéine S (Schéma). Bon il ne manquait plus que celui-là !

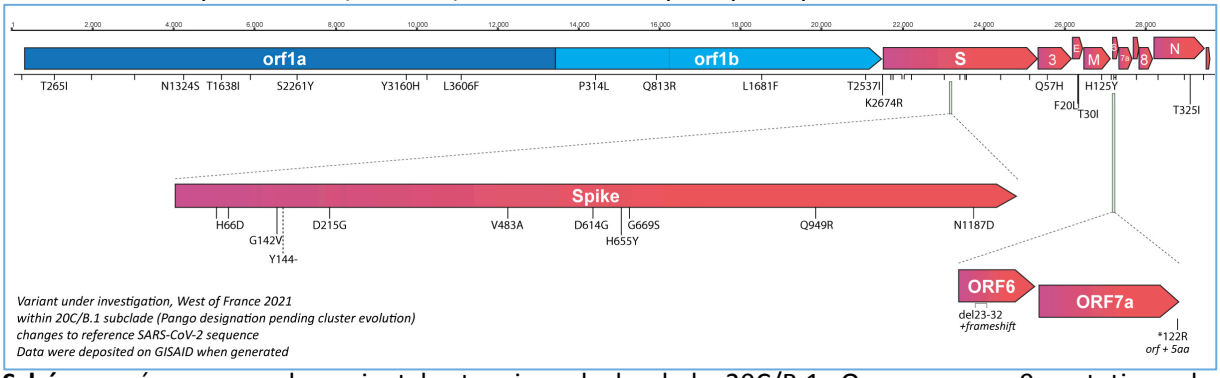

Schéma : séquençage du variant breton issu de la clade 20C/B.1. On remarque 9 mutations de substitution (un acide aminé est remplacé par un autre) sur la protéine S et une délétion à la position 144 (Y144-)