

Newsletter COVID-19

Numéro 47

Le Lundi 12 Avril 2021

Dans cette newsletter, nous verrons que le post-COVID est vraiment embêtant avec plus de 30% de séquelles neurologiques ou psychiatriques ! Nous serons rassurés par l'immunité induite par les vaccins qui semble perdurer au-delà de 6 mois. La survenue de thromboses après Astra-Zeneca®, bien que rares, semblent réellement s'inscrire comme un effet indésirable du vaccin. Nous saurons pourquoi le variant anglais est plus contagieux. Les survivants du variant sud-africain semblent plus résistants que les autres !

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, COVID long, Post-COVID, immunodépression, vaccin, anticorps, variant anglais, thrombose, psychiatrie

COVID LONG

Séquelles neurologiques et psychiatriques du COVID-19

On commence à avoir un certain recul avec cette foutue COVID-19 ! Nous savons que la COVID-19 entraîne une morbidité tout à fait préoccupante (voir newsletters n°35 et n°46). Une grande étude rétrospective a permis de mieux cerner les séquelles neurologiques et psychiatriques des patients ayant présenté une COVID-19 (*Lancet Psychiatry* ; 6 Avril 2021). Les auteurs ont comparé une cohorte de patients (âge > 10 ans) COVID-19+ avec deux cohortes contrôles COVID-19- : une cohorte de patients victimes de la grippe et une autre avec des patients infectés par n'importe quelle maladie transmissible respiratoire. Ce travail a inclus 236.379 patients COVID-19+. Les résultats ont montré une incidence de maladies neurologiques (AVC, parkinson, démence) ou psychiatriques de 33,62% (IC_{95%}[33,17-34,07]

avec un recul de 6 mois. Cette incidence était augmentée si les patients COVID-19+ avaient été hospitalisés en réanimation (incidence = 46,42%). Les troubles anxieux étaient associés à une incidence de 17,39%. Cette morbidité neurologique et psychiatrique était plus importante dans la cohorte des patients COVID-19+ comparée aux cohortes de patients ayant eu une grippe (+44%, HR=1,44 ; IC_{95%}[1,40-1,47]) ou à celle de patients ayant eu n'importe quelles infections respiratoires (+78%, HR=1,78 ; IC_{95%}[1,68-1,89]) (Schéma). Ces différences d'incidences augmentaient avec la sévérité du COVID-19.

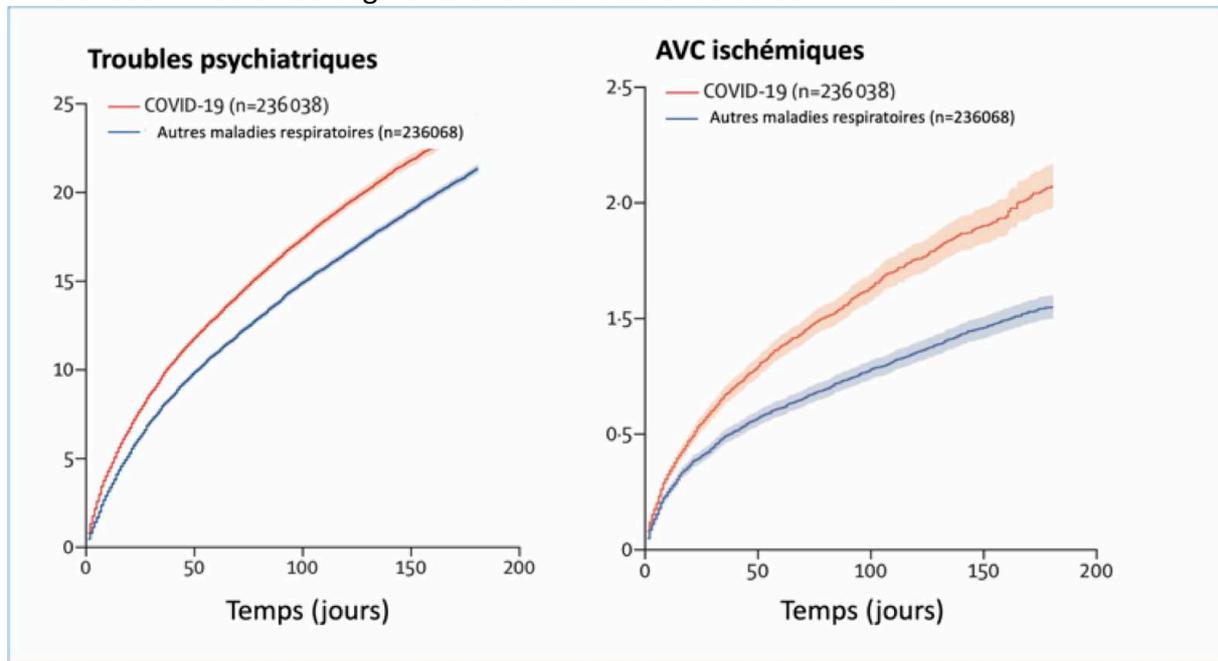


Schéma : Incidence des troubles psychiatriques (à gauche) et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques (à droite) entre une cohorte COVID-19+ (rouge) et une cohorte appariée de patients ayant eu une infection respiratoire non-COVID-19 (bleu). On remarque que la cohorte des patients COVID-19+ est associée à une incidence de morbidité plus élevée.

VACCIN

Astra-Zeneca® et thrombose : c'est du sérieux !

Nous avons déjà évoqué l'hypothèse d'une relation de *cause à effet* entre l'apparition de thromboses et la vaccination par le vaccin Astra-Zeneca® dans la newsletter n°45. Aujourd'hui cette hypothèse a reçu la confirmation d'un reviewing de haute qualité car publiée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 9 Avril 2021)* ! Rappelons que ce mécanisme a été évoqué après l'analyse biologique de 11 patients qui présentaient des thromboses atypiques associées à une thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes), 5 à 16 jours après la vaccination. Ces patients (âge moyen : 36 ans ; 82% de femmes) présentaient une ou plusieurs thromboses : thrombophlébites cérébrales (N=9), thromboses

de la veine splanchnique (N=3), embolies pulmonaires (N=3) et autres thromboses (N=4). Six patients sont décédés (54%). Le tableau biologique ressemblait à une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH) qui est une réaction auto-immunitaire caractérisée par l'apparition d'un auto-anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (PF4). Cinq patients avaient, en outre, un tableau de coagulation Intravasculaire disséminée (CIVD), suspectée devant une élévation des Ddimères. Les auteurs ont finalement analysé 28 sérums de patients vaccinés et présentant une association de thromboses avec une thrombocytopénie. Tous les sérums ont montré la présence de cet auto-anticorps anti-PF4. Le diagnostic final est posé devant la détection (test ELISA) des anticorps anti-PF4-héparine et anti-PF4 couplée à une inhibition de cette activation plaquettaire par de hautes doses d'héparine (Schéma). Un mécanisme de production d'un auto-anticorps induit probablement par le vaccin semble être la cause de la survenue de ces thromboses qui, rappelons-le, est un évènement rarissime. Une fois le diagnostic établi, les auteurs conseillent un traitement à base d'anticoagulants oraux associé à l'injection d'immunoglobine (1g/kg pendant 2 jours). Attention, on signale 4 cas de thromboses inhabituelles pour le vaccin Janssen® (*European Medicine Agency; 9 Avril 2021*) ! Aïe !

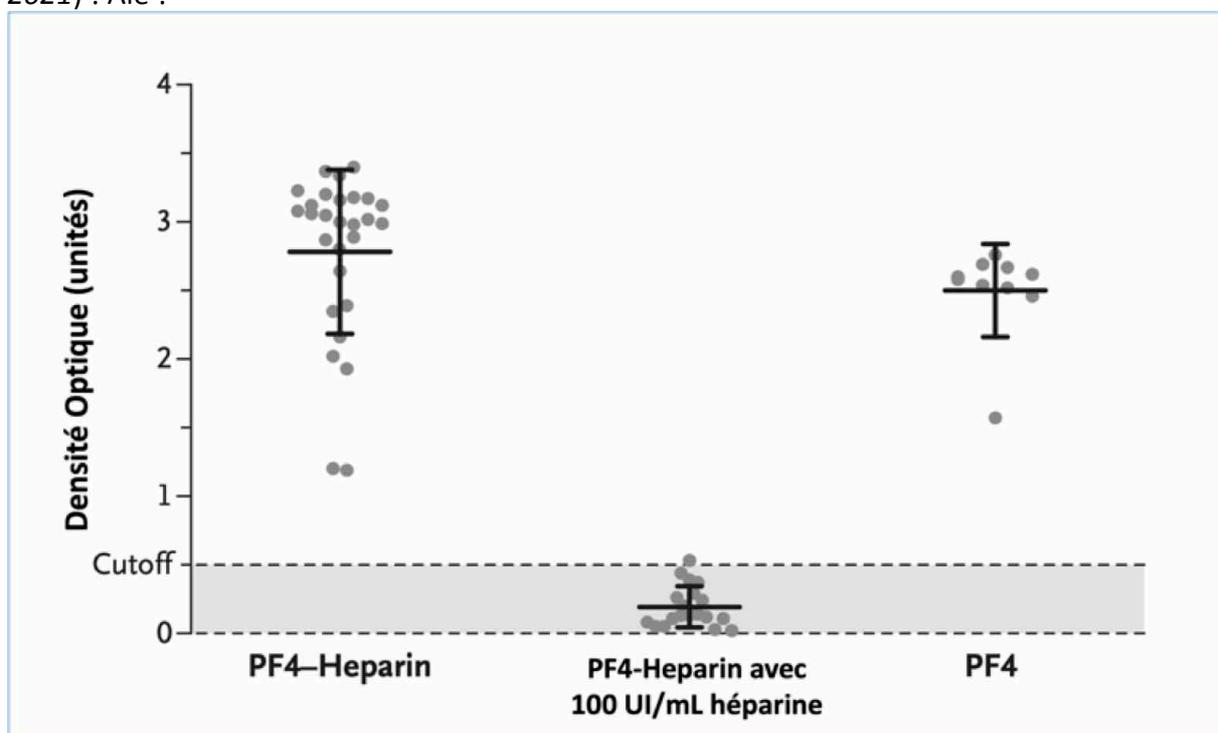


Schéma : diagnostic biologique du syndrome de thrombose-thrombocytopénie induite par le vaccin : test d'activation plaquettaire montrant une forte réactivité avec le complexe PF4-héparine (à gauche) ou PF4 seul (à droite). Cette activité plaquettaire est inhibée par des fortes doses d'héparine (au milieu). Cutoff = limite de détection.

Immunité après vaccination : supérieure à 6 mois ?

On sait que le vaccin à ARNm est efficace sur le virus SARS-CoV-2 grâce aux études de phase 3 qui évaluaient ces vaccins avec un recul d'environ 3 mois (voir newsletter n°33). La grande incertitude réside dans la durée de cette immunité bien que l'on sache que l'immunité naturelle provoquée par la maladie COVID-19 est probablement supérieure à

8 mois (voir newsletter n°29). Dans un travail de suivi de 33 patients inclus dans les phases 1/2/3 de l'essai avec le vaccin à ARNm Moderna®, des auteurs ont mesuré l'activité neutralisante des anticorps générés par le vaccin avec un recul de 180 jours (6 mois) (*NEJM* ; 6 Avril 2021). On est rassuré ! Les patients avaient tous un titre d'anticorps neutralisants élevé mais légèrement moindre qu'à 14 jours après la deuxième dose où la concentration était maximale (Schéma).

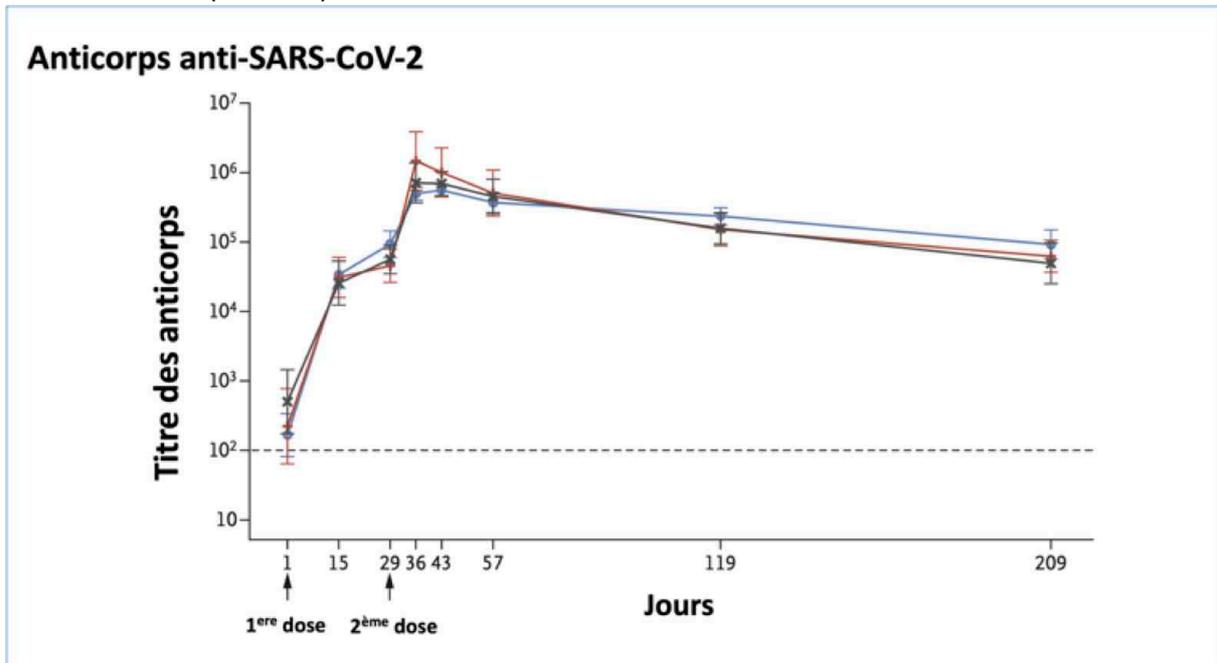


Schéma : évolution de la concentration des anticorps chez des patients vaccinés par le vaccin à ARNm Moderna® en fonction de l'âge : **trait bleu clair** : âge 18-55 ans ; **trait orange** : âge 56-70 ans ; **trait noir** : âge plus de 71 ans.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pourquoi le variant anglais est-il plus contagieux ?

On sait que le variant anglais (B.1.1.7 ou 20I/501Y.V1) est plus contagieux et associé à une mortalité plus importante par rapport à la souche « historique » D614G (voir newsletters n°33 et n°37). Cette augmentation de transmissibilité pouvait être mise sur le compte d'une charge virale plus importante ou d'une durée de contagiosité plus longue (ou les deux !). Hé bien il se trouve que c'est probablement la durée de la maladie et donc la durée de la contagiosité qui en soit la cause. En étudiant 65 patients infectés par les SARS-CoV-2 B.1.1.7 (N=7) ou non-B.1.1.7 (*Harvard Library preprint non encore reviewé* ; 10 Février 2021). La durée totale de la maladie définie comme le début de la prolifération virale et la fin de sa décroissance, était de 8,2 jours (IC_{90%}[6,5-7,2]) pour le non-B.1.17 et de 13,3 jours

(ICre90%[10,1-16,5]) pour le B.1.1.7. les charges virales maximales des deux souches virales étaient peu différentes (Ct = 19,0 vs. 20,2) (Schéma). Voilà donc une piste pour expliquer la plus grande transmissibilité du variant anglais qui a envahi notre pays !

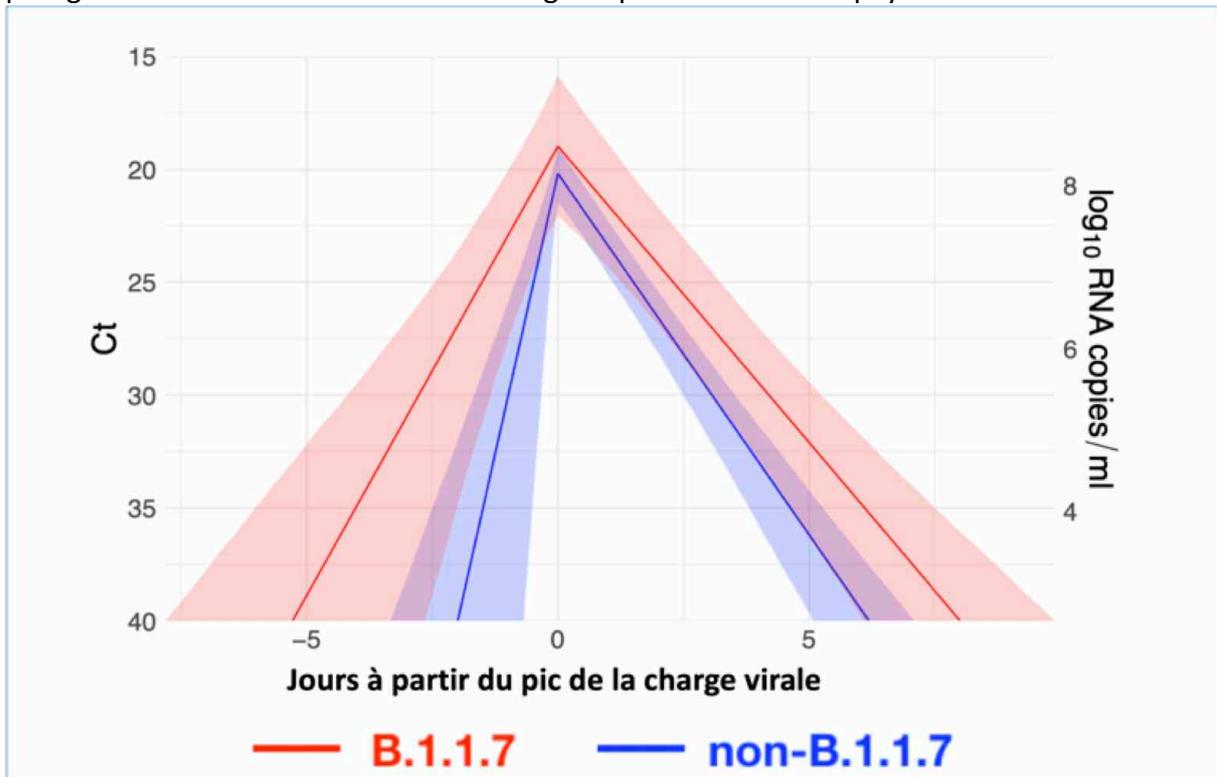


Schéma : durée de la maladie COVID-19 des deux souches B.1.1.7 (rouge) et non-B.1.1.7 (bleu). On remarque que la durée de la maladie est plus longue pour le B.1.1.7 alors que les charges virales atteignent à peu près la même valeur pour les deux souches.

BREVES DE COMPTOIR

Vaccin inefficace chez les immunodéprimés ?

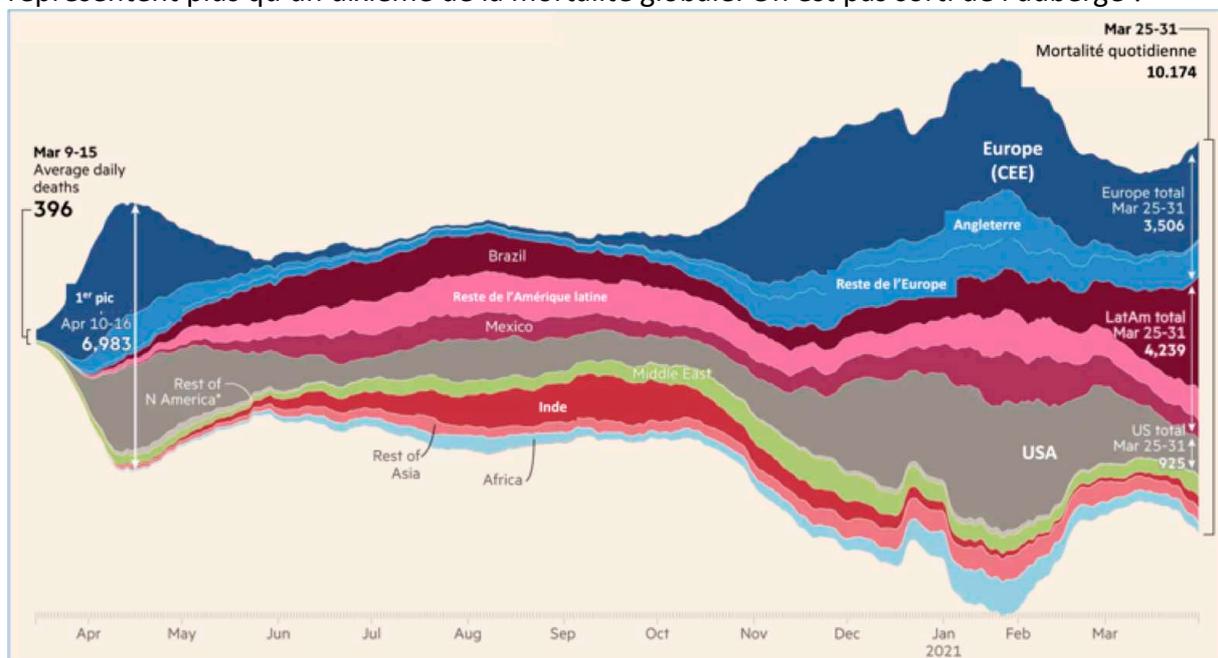
Les patients immunodéprimés sont à risque de COVID-19 graves. L'atteinte de la fonction immunitaire induite soit par une maladie soit par un traitement médicamenteux pourrait interférer avec la réponse immunitaire de la vaccination. C'est ce qu'ont remarqué une équipe en étudiant 242 patients transplantés rénaux et donc sous traitement immunosuppresseur et qui ont reçu une dose du vaccin à ARNm Moderna® (*Kidney International*; 26 Mars 2021). Les auteurs ont mesuré la réponse en terme de titre d'anticorps anti-Spike 28 jours après la première injection. Seuls, 26 patients (11%) avaient une sérologie positive détectable. Ce groupe de patients se distinguait par une plus faible posologie de médicament immunosuppresseur, une meilleure fonction rénale et un délai depuis la transplantation plus important que les patients séronégatifs. Pas très rassurants alors que ces patients sont prioritaires pour la vaccination ! Les temps de demi-vie du titre de ces anticorps ont été calculés à 52 jours IC_{95%}[46-58] (décroissance exponentielle) ou 109 jours IC_{95%}[92-136] dans un autre modèle de décroissance.

Immunité des patients infectés par le variant sud-africain

Nous savons que les patients infectés par la souche « historique » (contenant la mutation D614G) ont une immunité moins efficace pour se protéger des variants anglais (20I/501Y.V1 ou B.1.1.7), sud-africain (20H/501Y.V2 ou B.1.351) ou brésilien (20J/501Y.V3 ou P.1) (voir newsletter n°27). Mais qu'en est-il pour le sérum de patients contaminés par le variant sud-africain? Des sérums provenant de 89 patients ayant été infectés par le variant sud-africain ont été analysés et des tests de neutralisation ont été effectués sur le virus « historique (D614G) » et le variant brésilien (P.1). Les auteurs ont aussi testé des sérums provenant de patients infectés par la souche historique « D614G » pour la neutralisation du virus sud-africain (*NEJM* ; 6 Avril 2021). Résultats : le sérum des patients infectés par la souche « D614G » neutralisait plus faiblement le variant sud-africain mais au contraire, les sérums des patients infectés par le variant sud-africain neutralisaient parfaitement le variant brésilien, la souche « historique » et bien sûr le variant sud-africain. Les auteurs concluaient en suggérant de fabriquer une nouvelle génération de vaccins ciblant la protéine S du variant sud-africain ! C'est probablement en développement dans les laboratoires...

Pandémie : où en est-on ?

Dans un article intéressant du *Financial Times* (*Financial Times* ; 6 Avril 2021), les auteurs font un bilan mortifère de la pandémie en regardant l'évolution de la mortalité quotidienne des différents pays (Schéma). On constate que cette pandémie fait toujours plus de 10.000 morts par jour, un bon tiers issu de l'Europe, plus de 40% provenant de l'Amérique centrale (avec une grande prédominance pour le Brésil), les États-Unis ne représentent plus qu'un dixième de la mortalité globale. On est pas sorti de l'auberge !



Prélèvements nasopharyngés dangereux ?

L'académie de Médecine nous met en garde lors de prélèvements nasopharyngés mal effectués. En effet, il faut savoir que les fosses nasales suivent un trajet strictement horizontal par rapport au sol (et donc parallèle) lorsque la tête est en position neutre. Si on suit le trajet initial des narines, alors, inmanquablement, on va buter dans la face supérieure des fosses nasales. Cette paroi sépare les fosses nasales du cerveau par la fragile lame criblée de l'ethmoïde. Le risque de perforation ou de brèche est donc bien réel, exposant le pauvre patient à un risque de méningite ! Cet incident a été décrit chez une femme de 40 ans au cours d'un écouvillonnage nasopharyngé un peu vigoureux (*JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery* ; 1^{er} Décembre 2020). Il faut bien former les préleveurs de PCR !

REFERENCES

Neurologie et Psychiatrie et Covid

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2215-0366%2821%2900084-5>

Thrombose et Astra-Zeneca®

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104840?articleTools=true>

Anticorps persistants après vaccin

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2103916?query=pfw&jwd=000101523977&jspc=EM>

B117

https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/37366884/B117Trajectories_10Feb2021.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Vaccin et immunodépression

<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.014>

Immunité sud-africain

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104192?query=pfw&jwd=000101523977&jspc=EM>

Financial time

<https://www.ft.com/content/a2901ce8-5eb7-4633-b89c-cbdf5b386938>

PCR-danger

<https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/2771362>