Newsletter COVID-19
Numéro 51

Le Mardi 11 Mai 2021

Dans cette newsletter, nous verrons la démonstration de l'efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech® sur les méchants variants. Nous découvrions un nouveau vaccin avec des résultats peu convaincants… Nous pourrons avoir des précisions sur le danger de la prescription des AINS face à la COVID-19. Nous saurons si les divinités pourront nous sortir de ce pétrin. Enfin des informations sur le devenir des patients ambulatoires et une drôle de découverte concernant la cinétique d'apparition de l'immunité efficace complètent cette lettre.

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, Sainte Rita, vaccins, Israel, Qatar, immunité, AINS, vaccins, naproxène,

VACCINS

Efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech® sur les variants

Décidément, les preuves de l'efficacité des vaccins ARNm s'accumulent. Deux études viennent nous conforter dans la stratégie vaccinale. La première étude s'est intéressée aux résultats de la campagne vaccinale au Qatar, pays qui a vacciné sa population avec ce type de vaccin (*NEJM ; 5 Mai 2021*). Au 31 Mars 2021, il y avait 385.853 personnes qui avaient reçu au moins une dose et 265.410 qui avaient bénéficié de la vaccination complète. Les souches qui ont envahi ce pays se divisaient en variant anglais (B.1.1.7) et en variant d'Afrique du Sud (B.1.351) avec respectivement une incidence de 44,5% et de 50%. L'efficacité des deux doses, mesurée à partir du 14eme jour après la vaccination, dans la vraie vie, était remarquable : 89,5% ($IC_{95\%}$[85,9-92,3]) pour le variant anglais et 75,0%

($IC_{95\%}$[70,5-78,9]) pour le variant sud-africain. Cette efficacité montait à plus de 95% pour les formes graves de la COVID-19. Le deuxième article a évalué les performances de ce vaccin dans la campagne de vaccination en Israël, principalement impacté par le variant anglais (94,5%). Il y eut, au moment de l'analyse, 4.714.932 citoyens vaccinés pour une population de 6.538.911 israéliens. En utilisant les données hospitalières et l'incidence de la COVID-19 (232.268 infections), les auteurs ont pu calculer l'efficacité (mesurée à partir du 7eme jour après la deuxième dose) du vaccin Pfizer-BioNTech® dans ce pays (*Lancet ; 5 Mai 2021*). L'efficacité globale était de 95,3% ($IC_{95\%}$[94,9-95,7]) avec 91,5 infections pour 100.000 personne.jours dans le groupe des non-vaccinés et 3,1 pour 100.000 personne.jours dans le groupe vacciné. L'efficacité pour les formes asymptomatiques était de 91,5%, de 97% pour les formes symptomatiques, de 97,5% pour les formes graves et de 96,7% pour les formes entrainant le décès. L'augmentation de la couverture vaccinale a permis la décroissance rapide de l'incidence de la COVID-19 dans toutes les catégories d'âge (Schéma). Enfin de bonnes nouvelles ! [Merci au Dr. Alexis Lepetit]

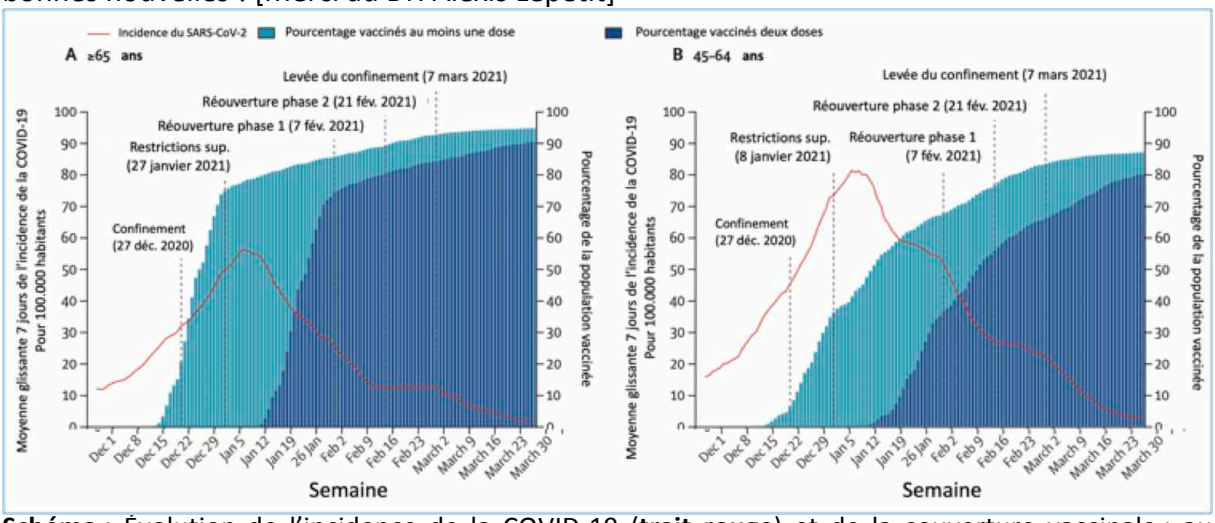

Schéma : Évolution de l'incidence de la COVID-19 (**trait rouge**) et de la couverture vaccinale : au moins une dose, **barres en bleu clair** et vaccination complète, **barres en bleu foncé** dans la population israélienne âgée ≥65 ans **(A)** et entre 45-64 ans **(B)**. On remarque un effondrement de l'incidence de la maladie parallèlement à la couverture vaccinale.

Le vaccin nouveau est arrivé !

Les premiers résultats (phases 2/3) d'un nouveau vaccin, le NVX-CoV2373 (Novavax®) viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine* (*NEJM ; 5 mai 2021*). Ce vaccin est composé de la protéine S du SARS-CoV-2 souche « historique » (contenant la mutation D614G). La protéine virale est « plantée » dans des nanoparticules lipidiques de type « nanotubule ». Cet assemblage moléculaire est dilué dans un solvant comportant un adjuvant original, la Matrix-M (dérivée de la saponine qui est une molécule d'origine végétale) qui serait un booster très efficace de l'immunité. Ce vaccin peut être conservé entre 2°C et 8°C. Des résultats initiaux très encourageants ont été obtenus sur des macaques infectés avec une stérilisation complète des sécrétions bronchiques. Dans l'essai randomisé présenté ici, les auteurs ont inclus deux cohortes en Afrique du Sud de patients HIV+ et HIV- en leur proposant un schéma de vaccination de deux doses contenant 5 µg de protéine S et 50 µg de Matrix-M (groupe expérimental, N=2.199) ou le placebo : sérum physiologique (groupe contrôle, N=2.188). Le critère d'évaluation était l'apparition de la COVID-19 symptomatique après 7 jours suivant l'injection de la deuxième dose. L'efficacité globale de

tous les patients (HIV- et HIV+) était de 49,4% ($IC_{95\%}$[6,1-72,8]). Pour les patients HIV-, cette efficacité augmentait à 60,1%. Pour les patients HIV+ il y eut 5% (4/76) COVID-19 dans le groupe vacciné et 3% (2/72) dans le groupe placebo, démontrant une mauvaise efficacité. Le variant prédominant (92,7%) dans cette étude était le variant sud-africain (B.1.351). Il n'y avait pas d'effets secondaires graves significatifs dans le groupe expérimental. Détail intéressant, l'incidence de nouvelles contaminations au variant sud-africain était la même (2,2% *vs.* 2,5%) dans le groupe placebo entre les patients séropositifs d'une contamination ancienne au SARS-CoV-2 (souche « historique ») et les patients séronégatifs. Ceci suggère un manque d'efficacité des anticorps de la souche « historique » contre le variant sud-africain (Schéma). Bon, résultats un peu décevants au regard de l'espoir engendré par l'expérimentation animale. Par contre, on est inquiet de l'absence d'efficacité de l'immunité naturelle ancienne contre le variant sud-africain.

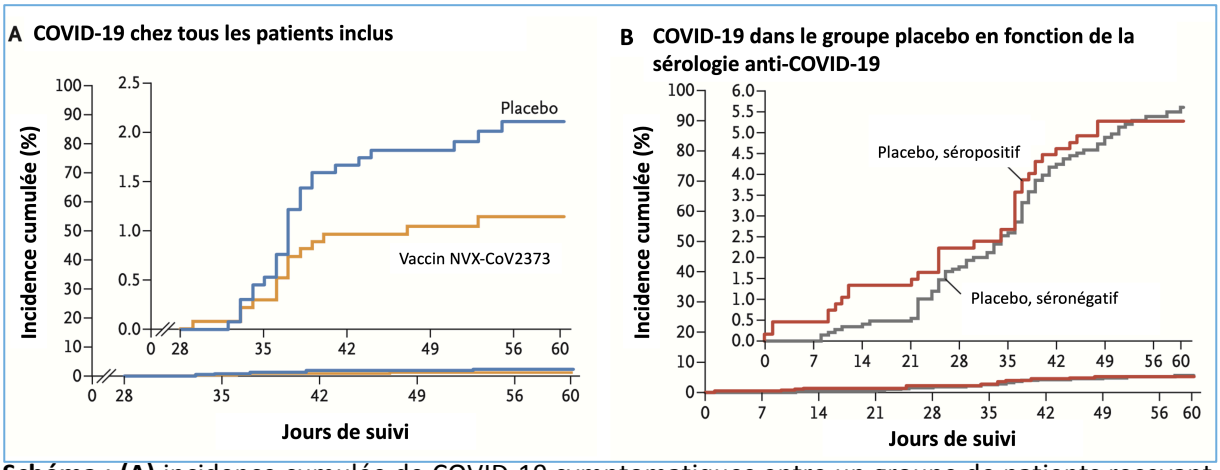

Schéma : (A) incidence cumulée de COVID-19 symptomatiques entre un groupe de patients recevant un placebo **(trait bleu)** et un groupe vacciné avec le NVX-CoV2373 (Novavax®) **(trait orange)**. L'efficacité calculée est de 49,7%. **(B)** incidence cumulée de la COVID-19 symptomatique (majoritairement du au variant sud-africain) dans le groupe placebo entre un sous-groupe de patients séropositifs **(trait marron)** au SARS-CoV-2 « souche historique » et l'autre sous-groupe séronégatif **(traite gris).** On n'observe aucune différence, suggérant une inefficacité de l'immunisation ancienne contre le variant sud-africain.

TRAITEMENTS

Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) : on peut les prescrire ?

Au début de la pandémie, les médicaments anti-inflammatoires n'avaient pas la cote en France car ils pouvaient théoriquement favoriser la dissémination virale lors de la COVID-19. A ce titre, l'ANSM avait contre-indiqué l'utilisation des AINS lors d'une infection par le SARS-CoV-2. Cette recommandation n'avait pas été suivie par les autorités sanitaires britanniques (NIH) et américaines (FDA) qui, au contraire, n'interdisaient pas le traitement par AINS lors de la COVID-19. Les choses semblent plus claires et plus rassurantes. Les AINS, et en particulier le naproxène, semble posséder une activité antivirale spécifique contre le SARS-CoV-2, ce qui a été démontré *in vitro* dans une étude récente (*Molecules ; 29 Avril 2021*). De plus, un autre travail a comparé une cohorte de patients sous AINS (N=13.202) avec une cohorte témoin de patients sous traitement par des antalgiques non-AINS (N=12.547). Ce travail a cherché à déterminer, après un ajustement par score de propension, s'il y avait une différence en terme d'incidence de la COVID-19 et de morbi-mortalité entre

ces deux cohortes (*Arthritis Rheumatol ; 4 Mai 2021*). Les résultats ne montrèrent aucune différence entre les deux groupes, l'incidence de la COVID-19 (suspectée ou confirmée) était de 15,4 pour 1.000 personne.années dans le groupe AINS et de 19,9 pour 1.000 personne.années dans le groupe contrôle (aHR=0,79 ; $IC_{95\%}$[0,57-1,11]). Concernant la mortalité, il y avait 92 décès dans le groupe AINS et 213 dans le groupe contrôle, cette différence n'était pas significative après ajustement (aHR=0,85 ; $IC_{95\%}$[0,61-1,20]) (Schéma). Ce résultat semble confirmer que la prescription d'AINS ne semble pas augmenter la susceptibilité à la maladie COVID-19 et n'affecte pas la mortalité. Les recommandations anglo-saxonnes semblent ainsi plutôt mieux adaptées ! (*Merci aux Dr. Axel Ellrodt & Dr. Anny Slama-Schwock*)

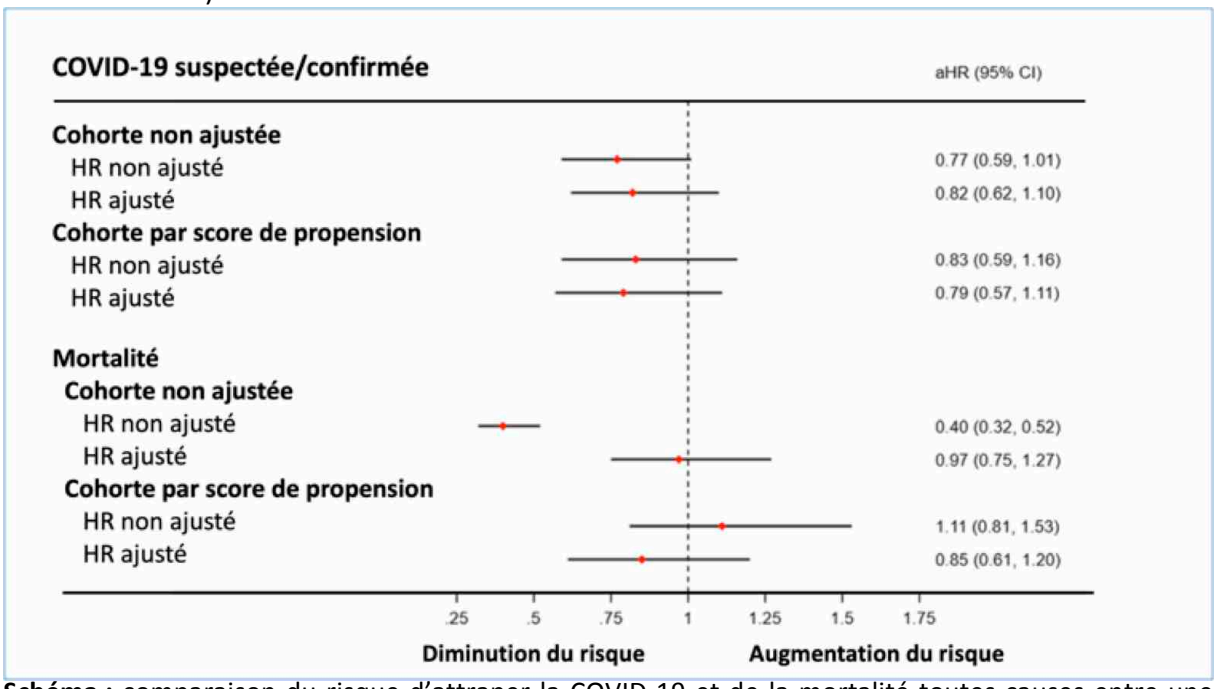

Schéma : comparaison du risque d'attraper la COVID-19 et de la mortalité toutes causes entre une cohorte de patients sous AINS et un groupe non exposé (contrôle). Après ajustement, il n'y a pas de différences pour ces deux risques.

A quels Saints se vouer ?

Amusons nous. L'absence de traitement curatif contre la COVID-19 est désespérant (voir newsletters de 1 à 50) ! Le vaccin semble prometteur mais nous accumulons toujours plus de morts… Il reste une solution : l'intervention divine ! C'est ce qu'a voulu tester des chercheurs italiens en interrogeant *via* les réseaux sociaux Facebook® et Twitter® une cohorte de « followers » (*Ethics, Medicine and Public Health ; 14 Avril 2021*). La question posée était : « *Quel Saint voudriez-vous prier pour combattre la Covid 19 ?* ». La question a été envoyée à 15.840 followers. Les auteurs ont obtenu 1.158 réponses anonymisées provenant principalement d'Italie et de France. Le tiercé gagnant était Sainte Rita (N=558), Saint Roch (N=268) et Saint Sébastian (N=95). Sainte Rita était une Sainte italienne (1381-1457) qui est considérée comme la Sainte Patronne des causes perdues ! Les Saints Roch et Sébastian ont été implorés lors des grandes épidémies de peste en Europe. Fait intéressant, on note la présence de quelques Saints dont le choix a pu être dicté par le culte de personnalités « charismatiques » marseillaises : Saint Didier, Saint Raoul ! D'autres avec le nom de l'agent infectieux (Sainte Corona pour *Coronaviridae sp.*), mais aussi avec le lieu

d'émergence de la souche virale (Saint Jean-Gabriel Perboyre, un lazariste martyrisé à Wuhan, où le virus a été décrit pour la première fois), et enfin avec la possibilité d'un ultime et divin plaisir avant une issue fatale : Saint Emilion ! Notons que ce dernier Saint a obtenu deux fois plus de voix que Saint Raoul : tout n'est donc pas perdu ! [Merci au Pr. Bruno Riou & au Pr. Benoit Plaud]

Saints	Nombre de réponses
Ste Rita	558
St Roch	268
St Sebastian	95
St Anthony the Great	89
St Adrian of Nicomedia	54
St Agricola of Avignon	32
St Edmond the martyr	26
St Quirinus of Neuss	17
Ste Corona	3
Virgin Mary	3
St Emilion	2
St Joseph	1
Jesus	1
St Expedit	1
Ste Genevieve	1
St Raoul	1
St Blaise	1
St Raven and St Rasephe	1
St Didier	1
St Rieul	1
St Anthony of Padova	1
St Jean-Gabriel Perboyre	1

Schéma : à gauche : Sainte Rita (1381-1457), **à droite** : dénombrement des réponses au questionnaire.

BREVES DE COMPTOIR

Télésurveillance à domicile des patients COVID-19+ : ça marche ?

On hésite toujours à laisser des patients à domicile compte tenu d'une possibilité d'aggravation rapide de la maladie. La France a mis au point un système de télésurveillance des patients à domicile (COVIDOM), permettant de suivre ces patients et d'assurer une certaine qualité de prise en charge médicale. Les auteurs publient les premiers résultats de cette cohorte (*Clin Microbiol Infect ; 27 Avril 2021*). Ils ont inclus 43.103 patients ambulatoires adultes avec une COVID-19+ suspectée ou confirmée. Une aggravation clinique a été détectée chez 4,1% des patients ($IC_{95\%}$[3,9-4,2]). Les taux d'hospitalisation et de mortalité étaient respectivement de 4,0% et de 0,1%. Les déterminants indépendants associés à l'aggravation clinique étaient le sexe masculin (OR=2,08, $IC_{95\%}$[1,74-2,50]), l'âge (>65 ans : OR=4,05 ;$IC_{95\%}$[2,94-5,58]), l'obésité (BMI>30kg.m^{-2} : OR=1,57 ; $IC_{95\%}$[1,25-1,97]), l'insuffisance rénale (OR=2,59 ; $IC_{95\%}$[1,42-4,73]) ou le cancer évolutif (OR=2,11 ; $IC_{95\%}$[1,20-3,72]). Les facteurs protecteurs étaient la présence d'une anosmie et/ou d'une agueusie (OR=0,69 ; $IC_{95\%}$[0,57-0,84]). COVIDOM : ça marche ! [Merci au Dr. Youri Yordanov]

Covid-19 grave : et si les anticorps étaient en retard ?

Une étude intéressante a proposé une nouvelle hypothèse pour expliquer l'évolution du COVID-19 vers sa forme grave voire mortelle. Les anticorps sont tout bonnement en retard ! En analysant la cinétique d'apparition du pic des anticorps IgG anti-S, anti-RBD et des anticorps neutralisants (NAb) de 185 patients COVID-19+ hospitalisés et de 44 patients COVID-19+ non hospitalisés (formes mineures), les auteurs ont mis en évidence une association entre la cinétique d'apparition de la réponse immunitaire et le pronostic (*Nature Med ; 5 mai 2021*). La majorité (85%) des patients suivis avaient une réponse immunitaire forte, l'apparition des NAb précoce, avant 14 jours après les premiers symptômes était fortement associée à une évolution favorable. Par contre, le retard d'apparition de cette réponse immunitaire était associé à une importante mortalité. Par exemple, les patients sortis vivants de l'hôpital atteignaient 50% du pouvoir neutralisant des anticorps à 9 jours alors que les patients décédés atteignaient ce pouvoir deux semaines après (à J24). Dans le même temps, la charge virale était moins élevée chez les patients indemnes, suggérant un maximum d'efficacité des anticorps précoces. Bon, les auteurs mettent en évidence une fenêtre temporelle précoce où les anticorps seraient les plus efficaces, mais il reste à savoir pourquoi la réponse immunitaire est retardée dans certain cas… Mais alors aussi pourquoi la sérothérapie précoce n'arrive pas à s'imposer ?

REFERENCES

Pfizer au Qatar
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2104974?query=featured_home

Pfizer en Israel
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621009478?via%3Dihub

Novamax®
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103055

Naproxène
https://www.mdpi.com/1420-3049/26/9/2593

AINS
https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41593

Sainte Rita
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352552521000517?via%3Dihub

COVIDOM
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21001932?via%3Dihub
Anticorps en retard
https://www.nature.com/articles/s41591-021-01355-0