

Newsletter COVID-19

Numéro 54

Le Mercredi 23 Juin 2021

Dans cette newsletter, nous ferons un point complet sur le variant delta qui est une vraie source d'inquiétude. Au niveau des traitements, rien de bien nouveau : un mode de ventilation non invasive, la CPAP, semble être bénéfique. Une nouvelle étude semble confirmer l'intérêt de l'association de deux anticorps monoclonaux mais, tout de même, prudence ! Un anti-JAK pourrait avoir une action positive chez les patients hospitalisés avec une pneumopathie. En ce qui concerne l'anticoagulation, les indications sont de plus en plus confuses. Enfin et pour sourire, le vaccin pourrait lutter contre la stérilité masculine !

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 indien, sperme, CPAP, VNI, casirivimab, imdevimab, COVID long, anticoagulation

EPIDEMIOLOGIE

Variant delta : le point épidémiologique

Nous commençons tous à nous inquiéter du variant indien ou B.1.617.2 ou encore variant delta. Ce variant est apparu en Inde et a progressivement envahi l'Angleterre, la Finlande, le Portugal et la Russie. En bref, ce variant commence à son travail de remplacement de l'ancienne souche anglaise (B.1.1.7 ou alpha) grâce à sa plus grande transmissibilité. Il possède une mutation sur la protéine S qui expliquerait sa plus grande affinité à nous infecter (L452R). Les premiers résultats sur l'efficacité du vaccin sont plutôt rassurants (voir les newsletters n°48, n°50 et n°52). Où en sommes-nous ? Les premiers résultats épidémiologiques réalisés en Angleterre (étude REACT-1 du 20 mai au 7 Juin 2021) dévoilent que ce variant est responsable d'une remontée exponentielle du taux d'incidence depuis fin Mai 2021 passant de 0,1% ; IC_{95%}[0,08-0,13] à 0,15% ; IC_{95%}[0,12-0,18] en moins d'un mois (*Imperial College London, preprint non encore reviewé ; 18 Juin 2021*). Cette remontée est caractérisée par un temps de doublement de 11 jours (IC_{95%}[7,1-23,0] et un R₀

de 1,44 (IC_{95%}[1.20-1,73]). Ce variant indien devient, à ce jour, prédominant (90% !) par rapport au variant anglais (B.1.1.7 ou alpha). Logiquement, ces nouvelles infections intéressent plutôt les jeunes de 5 à 49 ans (incidence 2,5 fois supérieure comparée aux individus de plus de 50 ans), très probablement grâce à la couverture vaccinale plus complète chez les patients plus âgés. L'impact en terme de mortalité est encore négligeable bien que le nombre d'hospitalisations commence à remonter (Schéma) [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

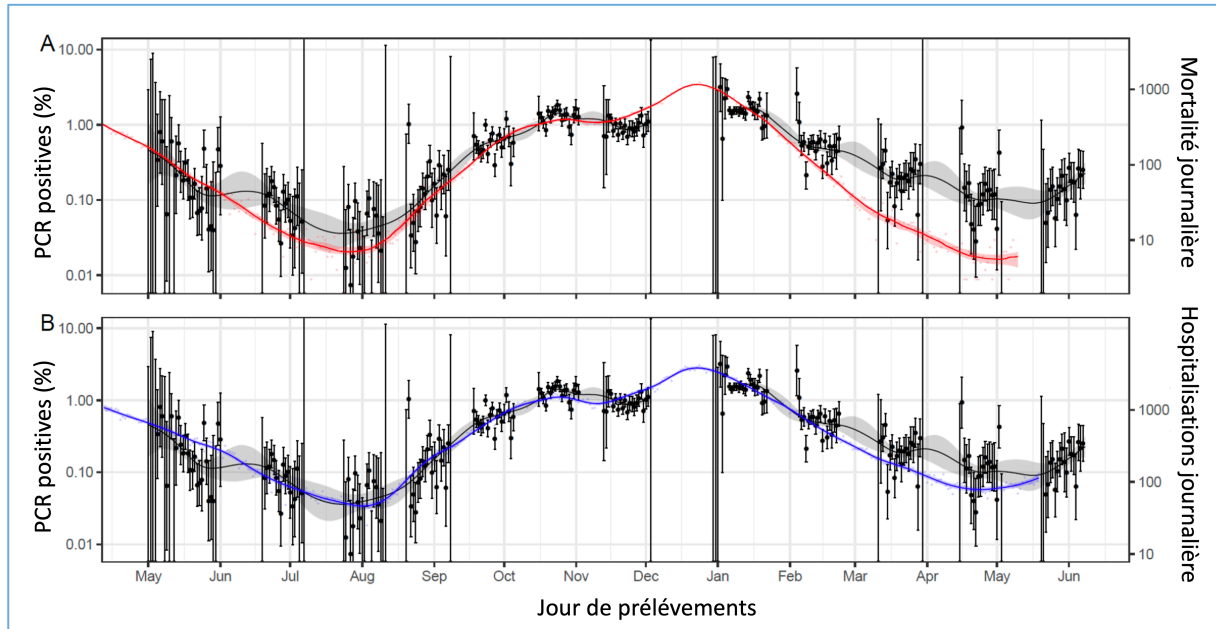


Schéma : Incidence de PCR positives en Angleterre comparée avec (A) la mortalité (trait rouge) et (B) le taux d'hospitalisation (trait bleu). On constate qu'il existe une remontée du nombre d'infections au SARS-CoV-2 mais que la mortalité continue à baisser tandis qu'il existe une inquiétante progression des hospitalisations.

Variant delta : le point virologique

Un article du *British Medical Journal* fait un point sur le variant delta, en répondant à une série de questions d'actualité. La progression du nombre de cas en Angleterre est bien le fait du variant delta avec plus de 1.000 hospitalisations par jour au 9 juin 2021 et 90% de cas delta (*BMJ* ; 15 Juin 2021). L'augmentation de la contagiosité de ce virus est estimée à plus de 60% par rapport au B.1.1.7. Néanmoins, ce virus se heurte à une population majoritairement (55%) vaccinée surtout chez les plus de 50 ans. Le vaccin Pfizer-BioNTech® est efficace contre ce variant avec un score de 88%, quinze jours après la deuxième dose et le vaccin Astra-Zeneca® est associé à une efficacité de 60%. Concernant la forme grave, ces deux vaccins sont efficaces à 96% et 92% respectivement. L'efficacité contre la forme symptomatique des deux vaccins après la première dose est d'environ 33%. Ce fait laisse espérer une vague moins morbide que les précédentes. D'un point de vue virologique, la souche « historique » G614 (mutation D614G de la souche D614 de Wuhan) était peut-être sous-optimale dans son pouvoir d'infestation. Une première mutation (N501Y) a conduit à une souche plus virulente (B.1.1.7) et le variant B.1.617.2 (delta), qui possède plusieurs mutations sur les sites d'accrochage de la protéine S, doit être considéré comme une optimisation de l'ancienne souche dans son pouvoir de transmissibilité. Et en France ? L'incidence est actuellement entre 2-5%, mais le résultat du 18 Juin montre 418 PCR positives au L452R (majoritairement correspondant au variant delta) sur un total de 2.184 séquençages soit un pourcentage de 6,6%... On ne voit pas comment on pourra empêcher ce

variant de devenir dominant. Nous sommes donc dans une course contre la montre entre la vitesse de la couverture vaccinale (notamment chez les jeunes) et la cinétique de progression de ce variant. **Je ne vois aucun argument sérieux qui pourrait démontrer l'absence d'un futur rebond épidémique dû à ce variant en France, seul l'efficacité des vaccins sur les formes graves pourrait nous permettre de ne pas revivre un cauchemar sanitaire en terme de morbi-mortalité....**

TRAITEMENT

CPAP ou VNI ?

Lors de la prise en charge des détresses respiratoires des patients COVID-19+, les techniques de ventilation non invasive ont pris de l'ampleur. Parmi ces techniques, deux modalités de ventilation non-invasive peuvent être proposées, la CPAP avec une pression positive permanente pendant tout le cycle respiratoire et la VNI qui associe une pression positive expiratoire et une aide inspiratoire. Un article de revue a essayé de déterminer quelle était la technique la plus efficace (*J Crit Care ; 15 Juin 2021*). L'analyse a porté sur 23 articles rassemblant 4.776 patients : 2.192 ont pu être inclus dans l'analyse avec 1.061 traités par CPAP et 1.011 par la VNI. Le taux d'échecs (intubation ou décès) était globalement de 47,7%. Il était plus important dans le groupe VNI : 58,7% comparé à la CPAP : 48,7% (Schéma). Il est intéressant de constater que l'échec global avoisine les 50% ! Bon, ce résultat serait à confirmer par un essai prospectif et comparatif, mais cela est-il nécessaire ?

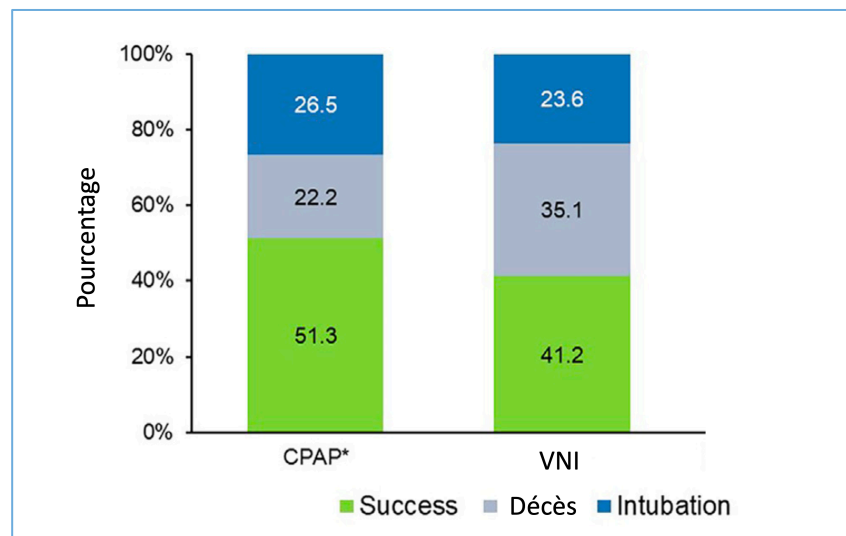


Schéma : Pourcentage de succès (vert), de décès (gris) et d'intubations (bleu) dans une population de patients COVID-19+ ventilés par la VNI (à droite) ou par une CPAP (à gauche). Le mode CPAP semble associé à une morbidité moins élevée.

Anti-JAK : ça marche ?

Les anti-JAK sont des molécules inhibant les Janus-Kinases, enzymes responsables de l'activation d'un facteur de transcription (STAT) qui lui-même active un gène responsable de l'activation de l'inflammation et la production de cytokines. Cette molécule est employée, entre autre, dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. On l'aura compris, l'utilisation de ces molécules vise à contrer l'orage cytokinique associé aux formes graves de la COVID-

19. Le *New England Journal of Medicine* publie les résultats d'une essai randomisé, contrôlé contre placebo en testant le tofacitinib (un anti-JAK) chez des patients COVID-19+, hospitalisés avec une pneumopathie (*NEJM* ; 16 Juin 2021). Le groupe traité recevait la molécule (10 mg deux fois par jour) pendant 14 jours. Cent quarante-deux patients étaient inclus dans chaque groupe. Le critère d'évaluation était la survenue d'un décès ou d'une détresse respiratoire objectivée par l'utilisation d'oxygène à haut débit ou la nécessité d'une ventilation mécanique. Les résultats montrèrent une réduction significative du critère principal dans le groupe traité : 18,1% vs. 29,0% (RR=0,63 ; IC_{95%}[0,41-0,97]). La mortalité était également plus faible dans le groupe traité (2,8% vs. 5,5%) sans que cette différence atteigne le seuil de significativité. Résultat intéressant mais à confirmer et notamment sur la mortalité...

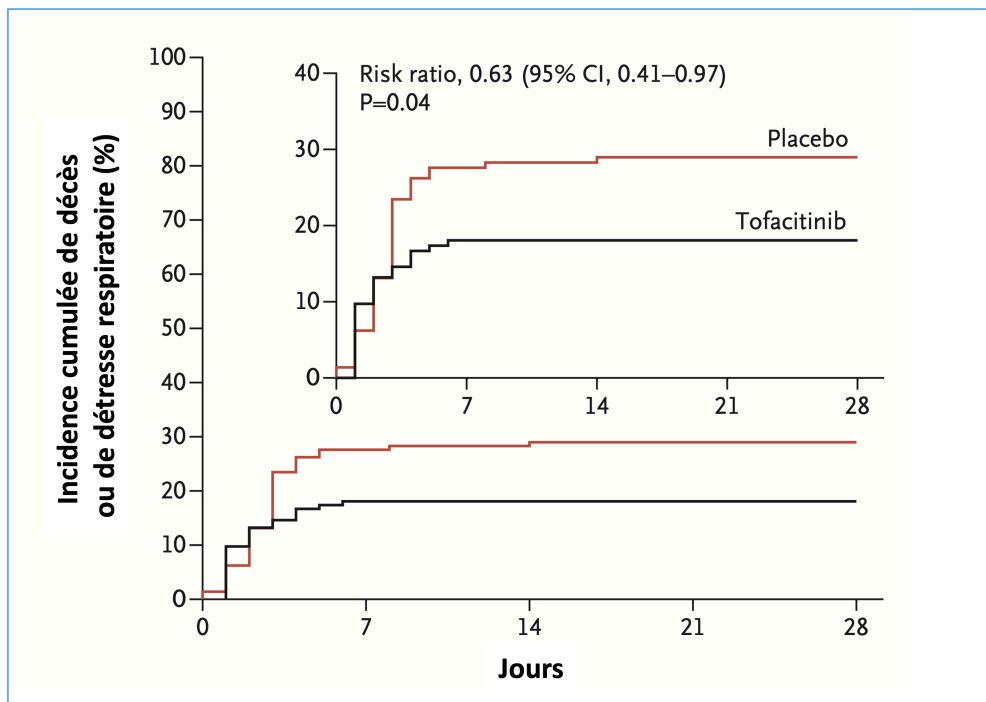


Schéma : évolution de l'incidence cumulée de décès ou de détresses respiratoires chez des patients COVID-19+ avec pneumopathie traités par tofacitinib (**trait noir**) ou placebo (**trait rouge**). On constate une diminution significative de ce critère dans le groupe traité.

Anticoagulation : préventif ou curatif ?

Les indications de l'anticoagulation au cours de la COVID-19 ne sont pas claires et les derniers résultats ne parviennent pas à trouver un bénéfice clair avec une stratégie d'anticoagulation spécifique (voir les newsletters n°50 et n°53). Ce n'est pas cette nouvelle étude qui va rendre les choses plus faciles ! Les auteurs ont comparé deux stratégies d'anticoagulation (curatif vs. préventif) chez des patients COVID-19+ hospitalisés avec un dosage de D-dimères élevé défini comme une valeur plus élevée que la limite supérieure de la norme du laboratoire local (*Lancet* ; 4 Juin 2021). L'anticoagulation curative (N=311) était administrée avec du rivaroxaban ou de l'énoxaparine (1 mg/kg) ou bien encore avec de l'héparine non fractionnée. L'anticoagulation prophylactique (N=304) était constituée par de l'énoxaparine ou de l'héparine non fractionnée. Le critère d'évaluation était un critère composite hiérarchique analysé jusqu'au trentième jour, associant mortalité, durée de l'hospitalisation, durée d'une oxygénation. Résultats : pas de différence entre les deux groupes pour le critère d'évaluation principal qualifié par la méthode des « win-ratio » (un

win-ratio > 1 signifie une supériorité du groupe « thérapeutique »). Le win-ratio retrouvé était de 0,86 ; IC_{95%}[0,59-1,22]. La mortalité ne différait pas non plus significativement : 11% dans le groupe thérapeutique vs. 8%. Il y eut significativement plus de saignements majeurs dans le groupe curatif (8% vs. 2%). Le nombre d'événements thromboemboliques ne différait pas non plus entre les deux groupes. Bon, l'anticoagulation ne fait pas de miracle, on va décidément revenir à des indications plus classiques pour ce médicament dans le cadre de la COVID-19 !

COVID long

COVID long : la piste inflammatoire ?

On sait que la COVID-19 entraîne une morbidité à long terme incluant la persistance de symptômes, des hospitalisations et l'apparition de nouveaux signes en particulier neurologiques (voir newsletters n°34, n°35, n°44, n°46 et n°47). On suppose que ces symptômes sont en lien avec la persistance d'une dysfonction inflammatoire au long terme. Une équipe s'est penchée sur cette problématique en étudiant la fonction immunitaire de 147 patients COVID-19+ à 5 et à 8 mois après l'épisode aigu (*medRxiv non encore reviewed ; 3 Juin 2021*). Ces patients ont été appariés avec une cohorte de patients indemnes de COVID-19 (sujets sains) et une autre constituée de patients ayant présenté une infection par un autre coronavirus bénin. Résultats : 15 cytokines sont plus élevées que le groupe contrôle que ce soit les sujets sains ou ceux victimes d'infection bénigne de coronavirus (Schéma). Ce sont les cytokines de type interféron (IFN- β , IFN- λ 1), l'IL-8, les chimiokines CXCL9 (MIG-1) et CXCL10 (IP-10) et un marqueur de l'activation des lymphocytes T (sTIM-3). Les auteurs ont noté qu'entre 5 et 8 mois on observait une baisse de la concentration de ces cytokines chez les patients asymptomatiques post-COVID-19 alors que le niveau restait toujours élevé chez les patients symptomatiques « COVID long ». La piste d'une persistance de la dysfonction inflammatoire est donc à prendre au sérieux pour ces malades... [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

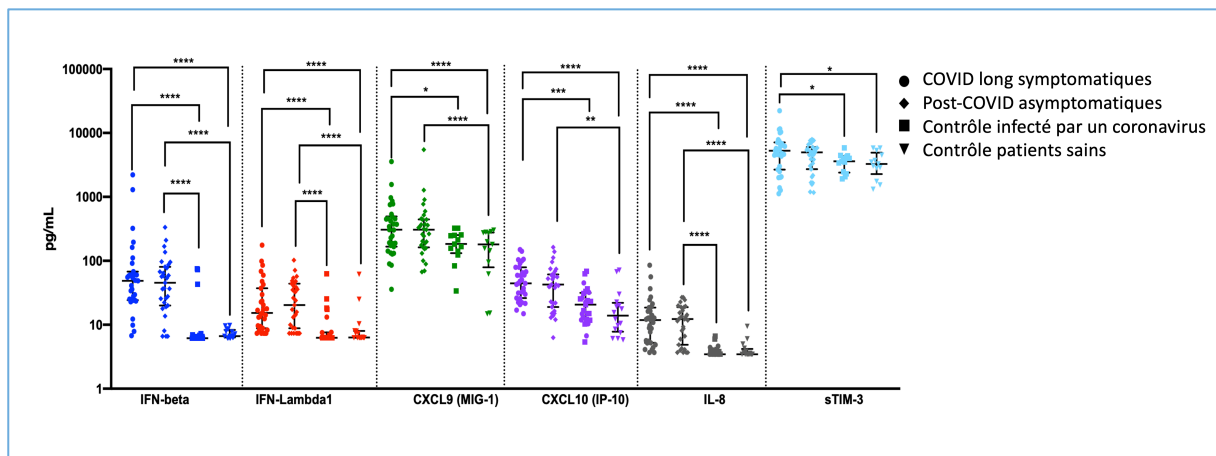


Schéma : concentrations de marqueurs de l'inflammation : interféron β (**bleu foncé**), interféron-lambda (**rouge**), chimiokines CXCL9 (**vert**), chimiokines CXCL10 (**violet**), interleukine 8 (**gris**) et marqueur de l'activation des lymphocytes TsTIM-3 (**bleu clair**). Ces concentrations sont mesurées 5 mois après l'épisode aigu dans une population de patients COVID long symptomatiques (**ronds**), patients post-COVID asymptomatiques (**losanges**), patients contrôles ayant été infectés par un autre coronavirus bénin (**carrés**) et des patients indemnes de toute infection (**triangle**). On remarque une augmentation significative de ces marqueurs chez les patients ayant eu une infection par le SARS-CoV-2 comparée aux groupes contrôles. (*) = résultat significatif (p<0,05).

BREVES DE COMPTOIR

Vaccin : et le sperme ?

Parmi les raisons de la réticence aux vaccins et figurant en bonne place dans les arguments des « antivax », un éventuel effet secondaire concernerait le danger d'infertilité à la suite de l'injection du vaccin ARNm. Des auteurs ont voulu vérifier si cet argument pouvait avoir un support « scientifique ». Ils ont analysé la quantité de sperme et la qualité des spermatozoïdes avant et 70 jours après la vaccination chez 45 volontaires sains (*JAMA ; 17 Juin 2021*). On s'y attendait : aucune diminution des caractères quantitatifs ou qualitatifs du sperme après la vaccination ! Au contraire, les auteurs remarquèrent une augmentation de volume qui passait en moyenne de 2,2 mL à 2,7 mL, une augmentation de la concentration des spermatozoïdes : 26 millions/mL pour atteindre 30 millions/mL après la vaccination et une augmentation du pourcentage de mobilité : 65% vs. 58%! Le vaccin , c'est bon pour faire des bébés !

Association casirivimab/imdevimab (Regeneron®) : ça marche ?

L'équipe de l'essai international RECOVERY dévoile, dans un communiqué de presse, les premiers résultats de cette combinaison d'anticorps monoclonaux anti-protéines S du SARS-CoV-2. Nous avons vu, dans un autre communiqué de presse, des résultats encourageants chez des patients non hospitalisés (voir newsletter n°48). Dans cet essai, 9.785 patients COVID-19+ hospitalisés ont été inclus pour recevoir soit la combinaison de ces deux anticorps, soit le traitement habituel. Les résultats dévoilés en avant-première annonce une réduction significative de la mortalité qui passait de 30% à 24% chez les patients séronégatifs à l'admission (et donc qui n'avaient pas développé des anticorps avant l'hospitalisation). Si on regroupe tous les patients inclus, quel que soit le statut sérologique à l'admission, il n'y a plus de différence de mortalité (20% vs. 21%). Hum, hum, il faudra bien lire la publication « officielle »...

REFERENCES

Variant indien épidémiologie

https://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/react1_r12_preprint.pdf

Variant indien virologique

<https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1513>

CPAP ou VNI

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944121000861?via%3Dihub>

Tofacitinib

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101643>

Anticoagulation

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01203-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01203-4/fulltext)

Covid long

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.01.21257759v1>

Sperme et vaccin

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2781360>

Regeneron®

<https://www.recoverytrial.net/files/recovery-monoclonal-antibodies-press-release-final.pdf>