# Newsletter COVID-19 Numéro 55

Le Vendredi 9 Juillet2021

# Chers lecteurs, les vacances ! Enfin ! Je vais interrompre cette newsletter pendant mes vacances... Retour probable début Août...

Dans cette newsletter, nous verrons un espoir dans un nouvel antiviral, nous comprendrons pourquoi certains soignants sont non vaccinés. Nous ferons un point sur l'efficacité des vaccins ARNm dans la vraie vie et découvrirons les résultats d'une injection simultanée de deux vaccins (grippe + COVID-19). Nous saurons pourquoi il y a des personnes qui n'attrapent jamais la COVID-19. Nous comprendrons l'impact en terme de santé publique de l'épidémie au Brésil. Et enfin quelques mots sur le delta et le...delta plus !

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, molnupiravir, Brésil, Espérance de vie, Lymphocytes T, soignants, double vaccination, variant delta, variant delta plus, vaccin

#### **TRAITEMENTS**

#### Enfin un antiviral qui pourrait marcher?

Tous les essais avec des molécules directement antivirales se sont soldés en cuisants échecs dans le traitement ou la prévention de la COVID-19. Les laboratoires Merk® ont développé une molécule originale, initialement prévue pour le détruire le virus de la grippe mais qui semble avoir une activité *in vitro* et *in vivo* sur le SARS-CoV-2. Il s'agit du molnupiravir, un inhibiteur compétitif de la RNA-polymérase. Cette molécule s'oppose donc à la réplication virale. Sur modèle animal (souris, furets), cette molécule a montré une

activité antivirale documentée contre les coronavirus et en particulier le SARS-CoV-2. La première étude clinique de phase 2/3 vient d'être publiée (*medRxiv non encore reviewé*; 17 Juin 2021). Dans cet essai randomisé, les patients COVID-19+ ambulatoires et symptomatiques de moins de sept jours étaient traités par molnupiravir 200 mg/j (N=23), 400 mg/j (N=62), 800 mg/j (N=55) ou placebo (N=62). En plus de la tolérance, le critère principal était la décroissance de la charge virale sous traitement. A J5 de traitement les charges virales étaient indétectables chez 100% des patients pour les posologies de 400 mg et 800 mg, 95,5% pour la posologie de 200 mg et 88,9% pour le placebo. La cinétique de décroissance était significativement accélérée pour le posologie de 800 mg vs. placebo (Schéma). Il n'a pas été observé d'effets secondaires dans les groupes traités par rapport au placebo. Encore un espoir ? Une étude clinique de grande envergure est en cours....

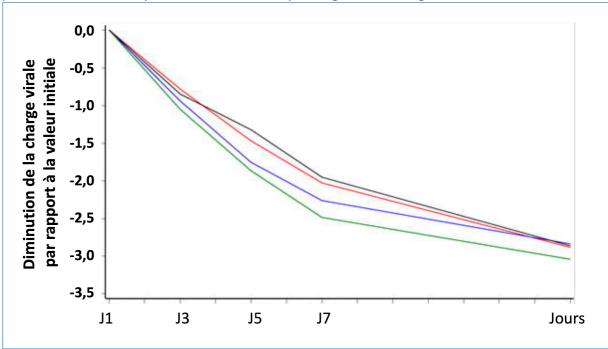


Schéma: décroissance de la charge virale chez des patients COVID-19+ symptomatiques de moins de 7 jours. Noir: placebo; rouge: molnupiravir 200 mg/j; bleu: 400 mg/j; vert; 800mg/j. La décroissance est significativement plus rapide par rapport au placebo pour la posologie de 800 mg/j.

#### **VACCINS**

## Les soignants non vaccinés : qui sont-ils ?

Le débat fait rage pour l'éventuelle obligation de la vaccination chez les soignants. Mais qui sont-ils ? Un article très intéressant a été publié dans la revue « *Vaccines* » portant sur une enquête française multicentrique qui a procédé à un envoi de questionnaires aux soignants (*Vaccines* ; 22 Mai 2021). Ce questionnaire proposait plusieurs scénarii liés au vaccin (efficacité, tolérance, durée d'immunisation). Les auteurs ont pu analyser 4.349 réponses. Globalement, la volonté de se faire vacciner était de 53,2%. Pour tous les scénarii proposés, seuls 18% voulaient se faire absolument vacciner. Les réfractaires définitifs à la

vaccination représentaient 22% et les hésitants plutôt « pour » 32% et les hésitants plutôt « contre » 28%. Le pourcentage des volontaires à la vaccination augmentait dans le temps (Schéma). Le principal argument des hésitants « contre » résidait dans la peur des effets secondaires. Il existait une forte corrélation entre le niveau d'étude élevé et l'acception de la vaccination. Dans le même ordre d'idée, la catégorie de profession de santé était aussi corrélée à la volonté de se faire vacciner; les réfractaires à la vaccination représentaient 1,4% des médecins, 19,8% des infirmières et 20,2% des aides-soignants. Bon, le message positif réside dans le fait que la grande majorité des soignants sont plutôt hésitants et donc accessibles à une bonne information...

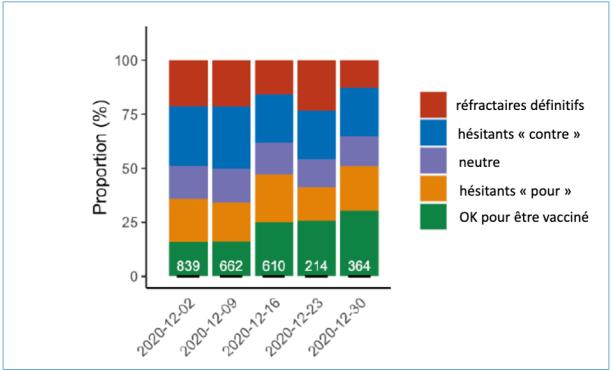


Schéma: évolution des réponses au questionnaire sur la volonté d'être vacciné dans une population de soignants. Vert: oui sans hésitations, orange: hésitants mais globalement en faveur, violet: sans opinion, bleu: hésitants plutôt défavorables, violet: réfractaire définitif. On observe une augmentation au cours du temps des opinions favorables.

#### **EPIDEMIOLOGIE**

#### L'espérance de vie chute au Brésil!

Nous savons que la COVID-19 a entrainé une diminution de l'espérance de vie des pays les plus impactés comme la France ou les USA (voir newsletters n°37 et n°40). Hé bien c'est pire au Brésil! La population du Brésil représente 2,7% de la population mondiale et les décès liés à la COVID-19 dans ce pays représentent, avec plus de 520.000 de décès, 12,7% de

tous les décès de la COVID-19 à travers notre planète. L'espérance de vie à la naissance a reculé en 2020 de 1,3 ans avec un niveau de mortalité qui est comparable à celui de 2014 (*Nature Médicine* ; 29 Juin 2021). Les personnes âgées de plus de 65 ans ont perdu 0,9 année de vie (niveau de 2012). Les projections pour 2021 sont pessimistes avec une diminution de l'espérance de vie à la naissance qui atteindrait 1,8 ans !

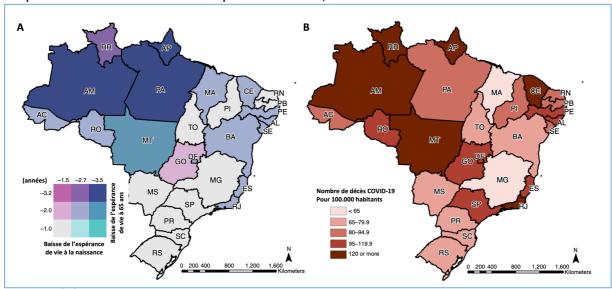


Schéma: (A) diminution de l'espérance de vie à la naissance et à plus de 65 ans dans les régions du Brésil. (B) nombre de décès COVID-19 pour 100.000 habitants au Brésil. AC = Acre, AP = Amapá, AM = Amazonas, PA = Pará, RO = Rondônia, RR = Roraima and TO = Tocantins; Northeast: AL = Alagoas, BA = Bahia, CE = Ceará, MA = Maranhão, PB = Paraíba, PE = Pernambuco, PI = Piauí, RN = Rio Grande do Norte and SE = Sergipe; Center-West: DF = Distrito Federal, GO = Goiás, MT = Mato Grosso and MS = Mato Grosso do Sul; Southeast: ES = Espírito Santo, MG = Minas Gerais, RJ = Rio de Janeiro and SP = São Paulo; South: PR = Paraná, RS = Rio Grande do Sul and SC = Santa Catarina.

#### **PHYSIOPATHOLOGIE**

#### Patients exposés et jamais malades : explication

Nous nous sommes toujours étonnés de la résistance de certaines personnes à se faire infecter par le SARS-CoV-2. En effet, à exposition égale (soignants, réunions de famille, tablées dans un restaurant, etc.), il existe des personnes qui, non seulement ne développent pas la maladie, mais restent toujours séronégatives comme s'il existait un mécanisme pour ne pas se faire infecter. Qu'en est-il exactement? Des chercheurs ont investigué 53 soignants exposés au SARS-CoV-2 et restant séronégatifs et asymptomatiques avec une PCR toujours négative (medRxiv non encore reviewé, 1<sup>er</sup> Juillet 2021). En isolant les lymphocytes T, les chercheurs se sont aperçus que ces cellules avaient « en mémoire » un épitope commun et précoce à tous les coronavirus : le complexe RTC (Replication and Transcription Complex protein). Cette RTC est une partie de la RNA polymérase virale qui est commune à tous les coronavirus et d'une grande stabilité parmi les variants du SARS-CoV-2.

En fait, ces lymphocytes T avaient été sensibilisés par des infections bénignes de coronavirus en période pré-pandémique et réagissent très rapidement lors d'une exposition au SARS-CoV-2, provoquant leurs destructions avant même la montée en charge de la réponse inflammatoire, ne laissant aucune signature de l'infection (Schéma). Voilà donc la théorie de l'immunité croisée protectrice relancée! Les auteurs proposent au final de développer de nouveaux vaccins ciblant cette région RTC plutôt que la protéine S. Il est vrai que si c'est faisable et efficace, nous serions protégés des variants! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

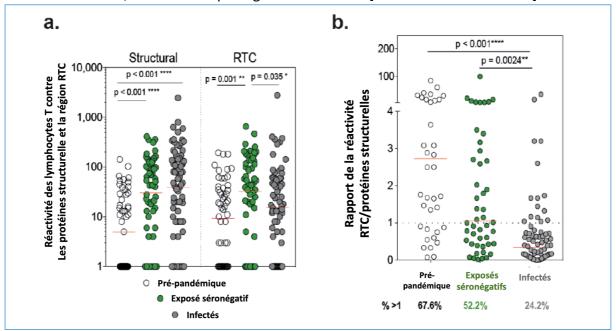


Schéma: réactivité des lymphocytes T contre les protéines structurales du SARS-CoV-2. On constate que les lymphocytes T des sujets exposés et séronégatifs (vert) ont conservé une très haute réactivité contre la région RTC de l'ARN polymérase virale du SARS-CoV-2, du même ordre de grandeur que les patients infectés COVID-19+ (gris). Il y a donc probablement eu une rencontre entre le SARS-CoV-2 chez ces patients provoquant leurs destructions rapides grâce à cette sensibilisation anti-RCT

# Efficacité des vaccins ARNm contre l'infection dans le monde réel

Nous savons que lors des phases 3, les vaccins ARNm (Pfizer-BioNTech® et Moderna®) étaient efficaces à plus de 90% (voir newsletters n°32 et n°33). Qu'en est-il dans la vraie vie ? Des chercheurs ont suivi pendant 5 mois une cohorte de 3.975 soignants en réalisant des PCR régulièrement et ont comparé les résultats en fonction du statut vaccinal (NEJM; 30 Juin 2021). Il y eut 204 contaminations au total. Parmi celles-ci, 5 survenaient chez des soignants avec une vaccination complète, 11 avec une vaccination partielle et 152 étaient chez les non-vaccinés. L'efficacité de la vaccination complète était dans la vraie vie de 91% (IC<sub>95%</sub>[76-97]) et pour la vaccination partielle (une dose) de 81% (IC<sub>95%</sub>[64-90]). Les auteurs ont noté que la charge virale, la présence de symptômes et la durée de la maladie étaient moins importantes dans le groupe des vaccinés. Malheureusement pas de

variant delta parmi les virus mis en évidence, mais on peut raisonnablement postuler que ces vaccins ARNm conservent une efficacité importante.

Statut vaccinal	Participants	Personne.jours Infection COVID-19 Efficacité				
					Non ajusté	ajusté
	no.	total no.	median (IQR)	no.	percent (95% CI)	
Tous vaccins						
Non vaccinés	3964	127,971	19 (8–41)	156	_	_
Vaccinés partiels	3001	81,168	22 (21–28)	11	86 (74–93)	81 (64–90)
Vaccinés complets	2510	161,613	69 (53–81)	5	92 (80–97)	91 (76–97)
Type de vaccins						
Pfizer-BioNTech®						
Non vaccinés	3964	127,971	19 (8–41)	156	_	_
Vaccinés partiels	2005	49,516	21 (21–22)	8	85 (69–93)	80 (60–90)
Vaccinés complets	s 1731	120,653	77 (64–82)	3	94 (82–98)	93 (78–98)
Moderna®						
Non vaccinés	3964	127,971	19 (8–41)	156	_	_
Vaccinés partiels	982	31,231	28 (28–31)	3	88 (61–96)	83 (40–95)
Vaccinés complets	770	40,394	58 (44–66)	2	84 (31–96)	82 (20–96)

**Schéma:** efficacité du vaccin ARNM Moderna® et Pfizer-BioNTech® dans la vraie vie pour la survenue du COVID-19. L'ajustement tient compte de la circulation virale, du site d'inclusion et de la profession du soignant.

# **BREVES DE COMPTOIR**

#### Et voilà le delta plus !

Nous savons que le variant delta (B.1.617.2) se traduit par une plus grande transmissibilité et devient rapidement majoritaire (voir newsletter n°54). Un variant de ce variant nommé delta plus (B.1.617.2.1), possède une mutation supplémentaire K417N qui lui confèrerait une plus grande transmissibilité! Cette mutation implique le site d'accrochage de la protéine S à son récepteur cellulaire ACE2, porte d'entrée de ce virus dans notre organisme. De plus, cette mutation - déjà observée chez le variant sud-africain (B.1.351 ou beta) - serait associée à une résistance plus importante aux vaccins (voir newsletters n°35 et n°38). Bon, on n'est pas sorti de l'auberge!

#### Vaccin et immunisation contre le variant delta

Des chercheurs ont déterminé l'efficacité des vaccins Moderna® et Pfizer-BioNTech®, et aussi l'immunisation naturelle après avoir contracté la COVID-19 contre l'infection (ou nouvelle infection) du SARS-CoV-2. Ils ont analysé le pouvoir neutralisant de patients ayant été infectés (N=24), vaccinés avec le Moderna® (N=15) et vaccinés avec le Pfizer-BioNTech® (N=10). Ils ont comparé le pourvoir neutralisant sur des souches B.1.617.2 (variant delta) et B.1.617.1 (variant kappa) par rapport à la souche historique de Wuhan (NEJM; 8 Juillet 2021). Le pouvoir neutralisant de ces sérums étaient tous moins efficaces pour neutraliser les deux variants comparé à la souche historique. Concernant le variant kappa (B.1.617.1) il y avait une baisse du pouvoir neutralisant d'un facteur moyen de 6,8 pour l'ensemble des sérums. Pour le variant delta (B.1.617.2), la baisse moyenne était d'un facteur 2,9. Chose rassurante, tous les sérums avaient quand même une activité neutralisante au-dessus du seuil de détection. Donc les vaccins sont efficaces mais un peu moins!

### Une piqure, deux vaccins!

La gestion de COVID-19 risque de nous entrainer vers un scénario de type « grippal » où la vaccination devrait sans arrêt s'adapter à l'apparition de nouveaux variants et donc prévoir une vaccination régulière pour se protéger de ce satané SARS-CoV-2. Ceci est d'autant plus probable que l'immunité contre les coronavirus en général est, le plus souvent, transitoire.. Des chercheurs, prévoyants, ont testé un vaccin qui est constitué par le mélange de deux vaccins, un vaccin contre la grippe classique et le vaccin NVX-CoV2373 (Novavax®) contre le COVID-19 (voir newsletter n°51). Ils ont testé, de manière randomisée, la tolérance et l'efficacité de cette combinaison en comparant une population ayant reçu le seul vaccin NVX-2373, une autre avec un placebo associé au vaccin contre la grippe (N=214) et enfin une cohorte avec la double vaccination (N=214) (medRxiv non encore reviewé; 13 Juin 2021). Résultats : la double vaccination entraine un peu plus d'effets secondaires mineurs : douleur au site d'injection (40% vs. 29%), asthénie (30% vs. 19%) et myalgies (28% vs. 21%). Il n'y eut pratiquement pas d'effets secondaires graves. La réponse immunitaire contre la grippe était conservée tandis que les auteurs notaient une légère baisse de la réponse immunitaire contre la COVID-19 avec le vaccin double. L'efficacité contre la COVID-19 était de 87,5% avec le double vaccin comparée à 89,8% avec le seul vaccin NVX-CoV2373. Bon, ben si la COVID-19 continue, on aura une grosse piqure! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

#### **REFERENCES**

#### Moldupirivar

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1

# Vaccin et soignants

https://www.mdpi.com/2076-393X/9/6/547

#### Efficacité des vaccins ARNm

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107058

#### Vaccin COVID et grippe

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21258556v1

#### Lymphocytes T des résistants au SARS-CoV-2

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.26.21259239v1

#### Espérance de vie au Brésil

https://www.nature.com/articles/s41591-021-01437-z

#### Vaccins et variants

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2107799

#### Double vaccin grippe-COVID-19

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21258556v1