

# Newsletter COVID-19

## Numéro 56

Le Jeudi 5 Août 2021

**Chers lecteurs, fini les vacances ! Nous reprenons cette newsletter : malheureusement l'actualité COVID-19 est toujours aussi angoissante...**

Dans cette newsletter, nous étudierons les patients complètement vaccinés mais malheureusement infectés par le SARS-CoV-2. Nous ferons un point sur l'efficacité des vaccins actuels contre le variant delta. Une belle étude française nous confortera dans la protection apportée par la campagne de vaccination. Nous verrons que le traitement par l'ivermectine continue à être débattu sans que nous ayons clairement une preuve de son efficacité.

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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

### **MOTS CLES DE CETTE LETTRE**

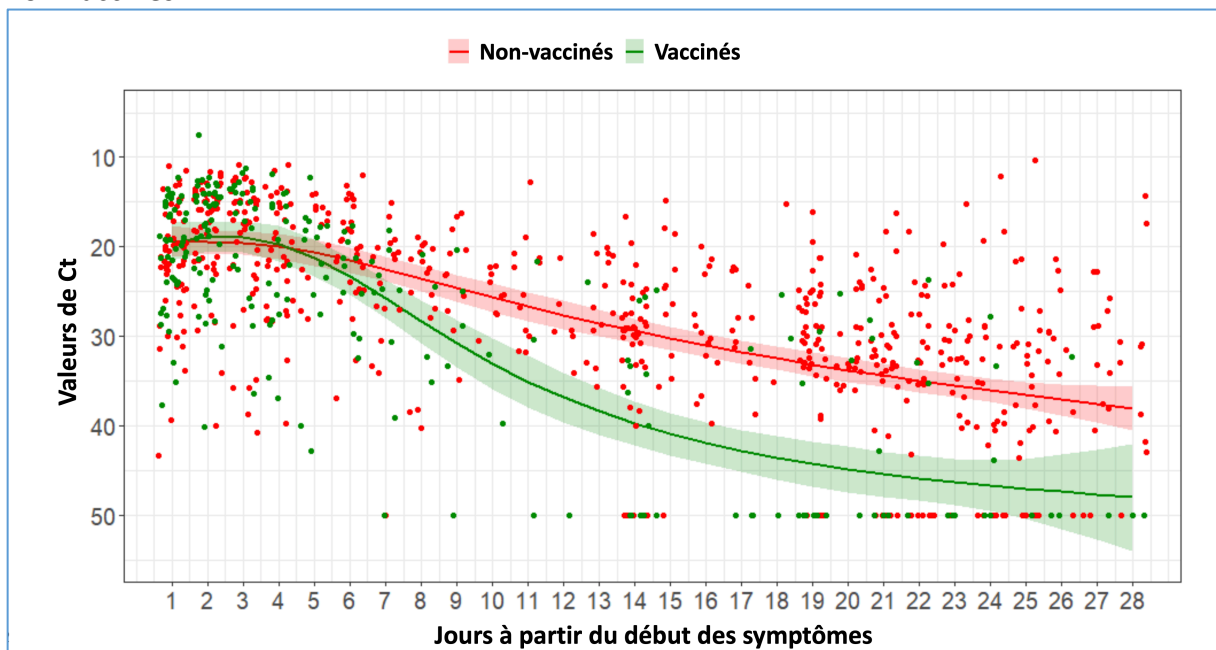
**COVID-19, vaccins, charge virale, variant delta, ivermectine**

## **VACCINS**

### ***Charge virale chez les vaccinés infectés***

Nous savons qu'actuellement, la vaccination protège essentiellement contre les formes graves de la COVID-19. La possibilité d'une contamination et d'une transmission semble réelle même chez les personnes complètement vaccinées mais avec une probabilité

de survenue qui serait plus faible par rapport aux non-vaccinées. Une équipe a étudié l'évolution de la charge virale chez les patients infectés et vaccinés (*medRxiv non encore reviewé ; 31 Juillet 2021*). Dans un travail multicentrique et rétrospectif, les auteurs ont suivi 71 patients infectés par le variant delta (B.1.617.2) vaccinés par le vaccin Pfizer-BioNTech® et 130 patients non vaccinés. Les auteurs trouvèrent significativement moins de formes sévères (oxygène-dépendantes) chez les patients vaccinés comparés aux non-vaccinés : 2% vs. 27% (aOR=0,07 ; IC<sub>95%</sub>[0,015-0,335]). Les charges virales moyennes (Ct) initiales ne différaient pas entre les deux groupes (Ct=21,87 vs. 19,2) mais la décroissance de celles-ci était significativement plus rapide chez les vaccinés (Schéma). Cette étude va dans le sens d'une diminution de la sévérité de la maladie chez les vaccinés mais révèle que, chez les vaccinés, le risque de transmission est possible même s'il pourrait durer moins longtemps par rapport aux non-vaccinés.

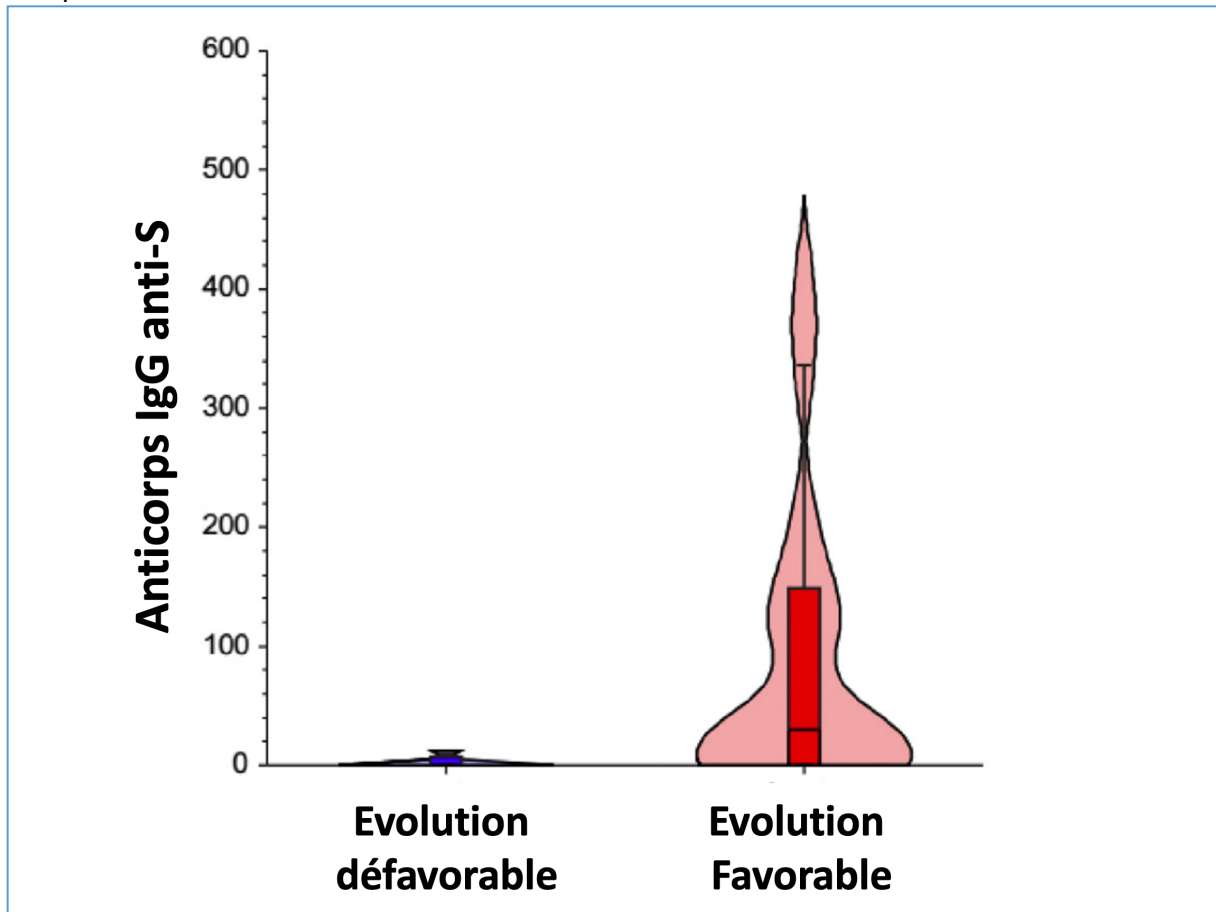


**Schéma** : évolution de la charge virale chez des patients infectés par le variant delta en fonction du statut vaccinal (**vert** : vaccinés et **rouge** : non vaccinés). On observe une décroissance significativement plus rapide de la charge virale chez les vaccinés.

### **Patients vaccinés infectés : qui sont-ils ?**

Nous savons que la probabilité de développer une COVID-19 sévère chez des patients vaccinés est beaucoup plus faible par rapport aux non vaccinés du fait d'une efficacité du vaccin qui n'atteint pas les 100%. Une étude multicentrique israélienne a pu faire le portrait de ces patients (vaccinés-infectés) dans une étude de cohorte sur 17 hôpitaux. Les auteurs ont ainsi pu rassembler une série de 152 patients vaccinés par le vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech® (*Clinical Microbiology and Infection ; 7 Juillet 2021*). Ces patients (âge moyen 71 ans, 70% d'hommes) se caractérisaient par une présence très fréquente d'au moins une comorbidité (96% des patients !). Ces comorbidités (diabète, HTA, insuffisance cardiaque, obésité,

insuffisance rénale, BPCO, cancer) avaient une incidence plus élevée comparée avec des cohortes de patients COVID-19+ non vaccinés. Il y avait 40% de patients avec une immunodépression. Il y eu 34 décès (22%) dans cette série et 38 patients (25%) évoluant vers une forme sévère (ventilation mécanique ou décès). Un charge virale importante, un taux bas d'anticorps et une immunodépression apparaissaient comme des facteurs de risque pour une évolution défavorable (ventilation mécanique ou décès) (Schéma). Au final, cette étude nous apprend que chez cette minorité de patients infectés et vaccinés, ce sont surtout les patients à très haut risque de forme sévère qui peuvent développer la maladie tout en étant complètement vacciné.

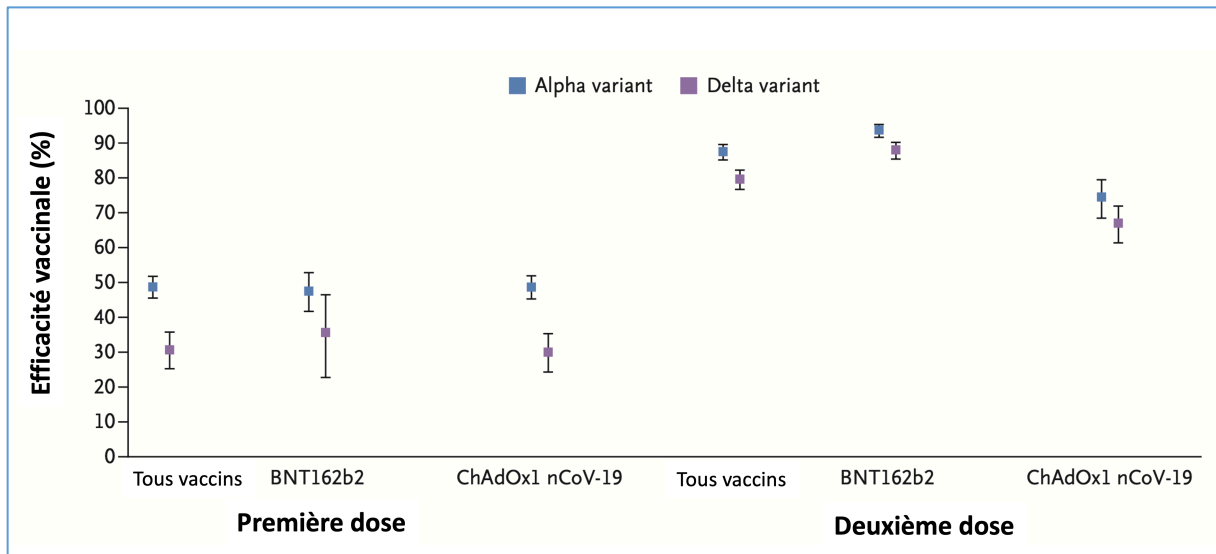


**Schéma :** taux d'anticorps anti-S du SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution défavorable (**bleu**) ou favorable (**rouge**) d'une cohorte de patients vaccinés et malades de la COVID-19. Les enveloppes représentent les effectifs dans les deux groupes. Un taux bas semble associé à une évolution défavorable sans que la différence n'atteigne la significativité. Évolution défavorable = décès ou ventilation mécanique.

### ***Efficacité des vaccins contre le variant delta***

Un article d'une équipe anglaise fait le point sur l'efficacité dans la « vraie vie » des vaccins à ARNm (BNT162b2 ou Pfizer-BioNTech®) ou vectorisés par un adénovirus (ChadOx1 nCoV-19 ou Astra-Zeneca®) sur les patients présentant une COVID-19 symptomatique. Ils ont

analysé 19.109 patients adultes COVID-19+ atteints du variant alpha (B.1.1.7) ou delta (B.1.167.2) et une cohorte contrôle de 103.684 patients non vaccinés (*NEJM* ; 21 Juillet 2021). Il y a eu 7.313 (7,6%) patients COVID-19+ symptomatiques dans la cohorte des patients non vaccinés (groupe contrôle). L'efficacité contre le variant B.1.1.7 de la vaccination complète (deux doses) du vaccin Pfizer-BioNTech® était de 93,7% (IC<sub>95%</sub>[91,6-95,3]) et de 74,5% (IC<sub>95%</sub>[68,4-79,4]) pour le vaccin Astra-Zeneca®. Pour le variant delta, l'efficacité était un peu plus faible : 88,0% pour le Pfizer-BioNTech® et 67,0% pour l'Astra-Zeneca®. L'efficacité était beaucoup plus faible avec une vaccination incomplète (une seule dose). Conclusion : l'efficacité des vaccins semble toujours importante contre les formes symptomatiques de la COVID-19.

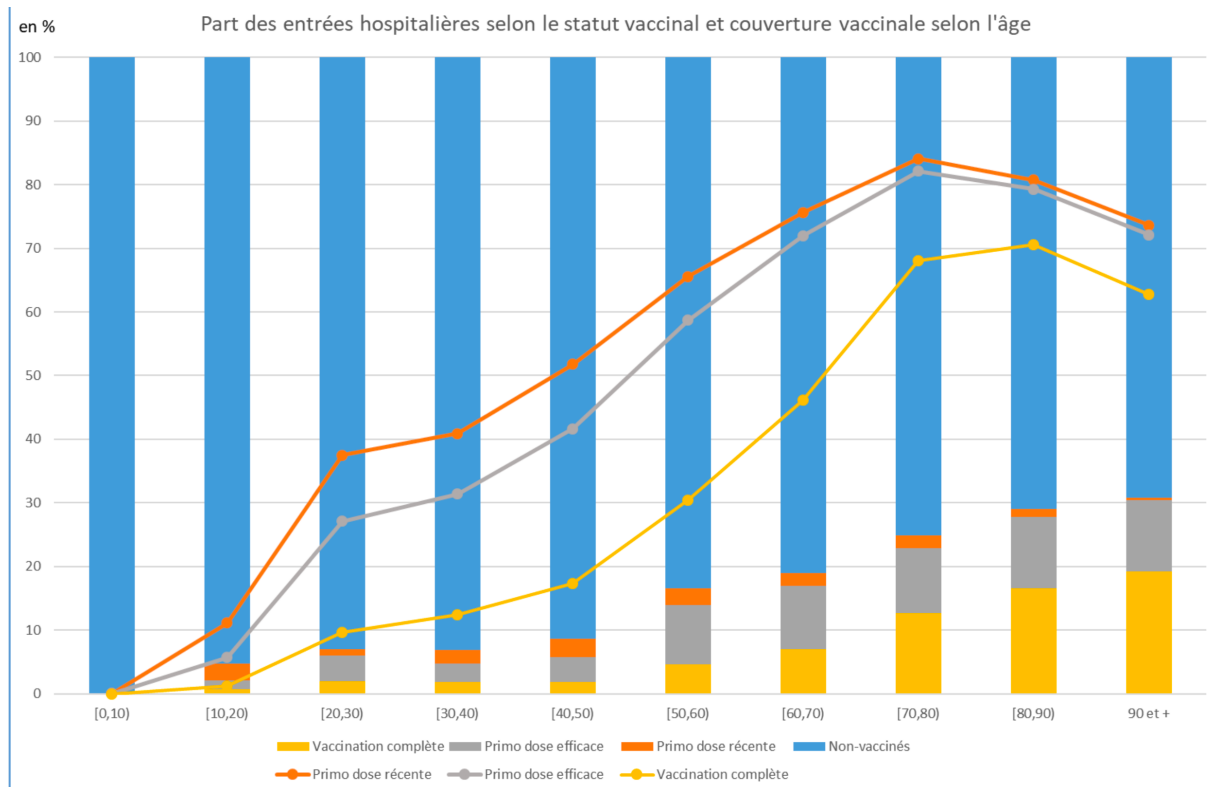


**Schéma :** Efficacité vaccinale pour les formes symptomatiques de la COVID-19 en fonction du nombre de doses pour le variant B.1.1.7 (alpha) (carrés bleus) et pour le variant delta (B.1.617.2) (carrés violets).

### **Profil des patients COVID-19 hospitalisés en France**

Une enquête de la DREES (*Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques*) du 31 mai au 11 Juillet 2021 a pu déterminer le profil des patients COVID-19+ hospitalisés dans des unités conventionnelles (N=6.700) ou en réanimation (N=1.700) en fonction de leur statut vaccinal (*DREES* ; 11 Juillet 2021). Ils ont extrait, grâce à l'appariement de trois bases de données (SIVIC, SIDEV, VACSI), des patients hospitalisés avec un test RT-PCR réalisé entre 21 jours avant l'hospitalisation et 21 jours après celle-ci. Il y eu 900 décès pendant la période d'observation. Les principaux résultats montrent que les patients non vaccinés représentaient près de 85% des patients hospitalisés (deux fois plus que la population générale) et ceux ayant une couverture vaccinale complète représentaient 7% alors que cette couverture est d'environ 35% dans la population générale durant cette période d'observation (et donc cinq fois moins) (Schéma). Enfin, 78 % des décès à l'hôpital de patients COVID-19+

concernaient des personnes non vaccinées, alors que 11 % concernaient des personnes complètement vaccinées. Pour la réanimation, et durant la semaine du 5 au 11 juillet, il y avait en moyenne 15 personnes entrantes par jour non vaccinées contre un seul patient en moyenne complètement vacciné. Il faut donc se faire vacciner !



**Schéma** : pourcentage des hospitalisations de patients COVID-19+ en fonction du statut vaccinal. Non vacciné (**bleu**) : personne n'ayant jamais reçu d'injection de vaccin contre le SARS-Cov-2, primo dose récente (**orange**) : personne ayant reçu une première dose depuis 14 jours ou moins, primo dose efficace (**gris**) : personne ayant reçu une première dose depuis plus de 14 jours ou ayant reçu une deuxième dose depuis 7 jours ou moins, vaccination Complète (**jaune**) : personne ayant reçu une deuxième dose depuis plus de 7 jours. Les pourcentages sont donnés et par tranche d'âge (10 ans). Les rectangles représentent les pourcentages de patients hospitalisés et les courbes représentent le pourcentage des patients en fonction du statut vaccinal dans la population générale. On constate que le pourcentage de patients vaccinés hospitalisés est très inférieur au pourcentage de ces patients vaccinés dans la population générale.

## TRAITEMENTS

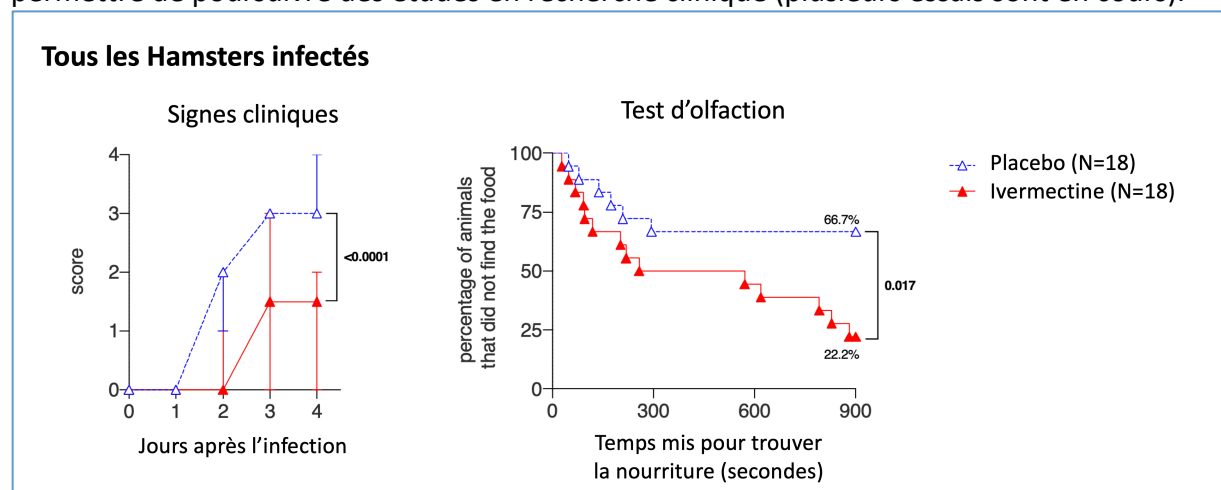
### ***Ivermectine : le consensus***

Nous savons que l'ivermectine est une molécule antiparasitaire qui a été proposée dans le traitement de la COVID-19 à cause d'un effet antiviral démontré *in vitro*. Seulement les études cliniques ne permettent pas de conclure (voir newsletters n°37 et n°42), mais cette molécule fait toujours débat. Une revue Cochrane (qui est LA référence en terme de consensus scientifique) s'est intéressée à cette problématique. Après avoir examiné 14 essais éligibles rassemblant 1.678 patients, les auteurs concluaient en l'absence de preuve de l'efficacité évaluée à 28 jours de l'inclusion des patients de l'ivermectine sur la mortalité (RR=0,60 ; IC<sub>95%</sub>[0,14-2,51]), l'aggravation clinique (RR=0,55 ; IC<sub>95%</sub>[0,11-2,59]) ou la diminution de la

charge virale (RR=1,82 ; IC<sub>95%</sub>[0,51-6,48]), que ce soit pour des patients hospitalisés ou ambulatoires et en traitement curatif ou en prévention (*Cochrane Library* ; 28 Juillet 2021). Les auteurs insistent sur le fait que la littérature existante conduit à des très faibles niveaux de preuves. Enfin, cette conférence espère que les études en cours pourront répondre à la question de l'efficacité de cette molécule... ou non ! En conclusion, cette revue ne recommandait pas l'utilisation de l'ivermectine pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 en dehors d'essais cliniques de haute qualité.

### Ivermectine et hamsters femelles

L'ivermectine pourrait avoir un intérêt dans un modèle animal de hamsters infectés par le SARS-CoV-2... Un article en provenance de l'institut Pasteur de Lille vient d'annoncer (un peu bruyamment) des résultats encourageants (*EMBO Molecular Medicine* ; 12 Juillet 2021) . Après avoir infecté nos pauvres hamsters avec le SARS-CoV-2 par voie nasale, les animaux recevaient *-en même temps-* 400 µg/kg d'ivermectine par voie sous-cutanée (N=18) ou un placebo (N=18). Les auteurs remarquèrent une baisse significative de l'incidence d'anosmie chez les animaux traités : 22% vs. 67%, cette baisse était plus marquée chez les hamsters femelles. Il n'y avait pas de différence entre les animaux traités et non traités concernant la perte de poids ou la charge virale. Par contre, la réponse inflammatoire de l'épithélium pulmonaire semble être atténuée chez les hamsters traités avec une baisse du rapport IL-6/IL-10. Les auteurs concluent en un effet positif de l'ivermectine comme modulateur inflammatoire mais sans effet sur la réplication virale. Qu'en penser ? Ce sont des expérimentations animales avec un très faible effectif et une dispersion des valeurs importantes (Schéma) et dont l'analyse par sexe pose le problème de sa pertinence. Les auteurs ne précisent pas si l'évaluation a été faite en aveugle du traitement administré. Il faut noter que cette étude est apparue le 20 novembre 2020 sur le site bioRxiv, et publié seulement le 12 juillet 2021, signe que cet article a dû avoir du mal à trouver preneur dans sa version initiale... Il est à noter aussi que la définition du score clinique diffère entre les deux versions... Bref, s'il existe un signal, il semble être de faible intensité, mais ces résultats doivent permettre de poursuivre des études en recherche clinique (plusieurs essais sont en cours).



**Schéma** : évolution clinique quantifiée par un score en 4 points (animal ébouriffé, diminution des mouvements, apathie, absence d'activité d'exploration de l'animal). Le test d'olfaction consiste à chronométrer le temps mis par l'animal pour trouver sa nourriture enfouie dans la cage. En **bleu** les hamsters sous placebo et en **rouge** les hamsters traités par ivermectine.

## REFERENCES

***Charges virales vaccinés infectés***

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261295v1>

***Portrait des malades vaccinés***

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X21003670?via%3Dihub>

***Efficacité des vaccins***

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2108891>

***Profil des patients COVID-19 selon le statut vaccinal en France : enquête de la DREES***

[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021-07-23\\_-\\_sivic-sidep-vacsi\\_premiers\\_resultats\\_-\\_drees-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/2021-07-23_-_sivic-sidep-vacsi_premiers_resultats_-_drees-2.pdf)

***Ivermectine : Cochrane***

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015017.pub2/full>

***Ivermectine et hamsters***

<https://www.embopress.org/doi/full/10.15252/emmm.202114122>