

# Newsletter COVID-19

## Numéro 58

**Le Lundi 6 Septembre 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que la ventilation en décubitus ventral chez le patient non intubé apporte un réel bénéfice. Nous saurons si le variant delta est plus agressif et quantifierons le gain apporté par la vaccination en France. Enfin un point sur l'efficacité des masques...

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**

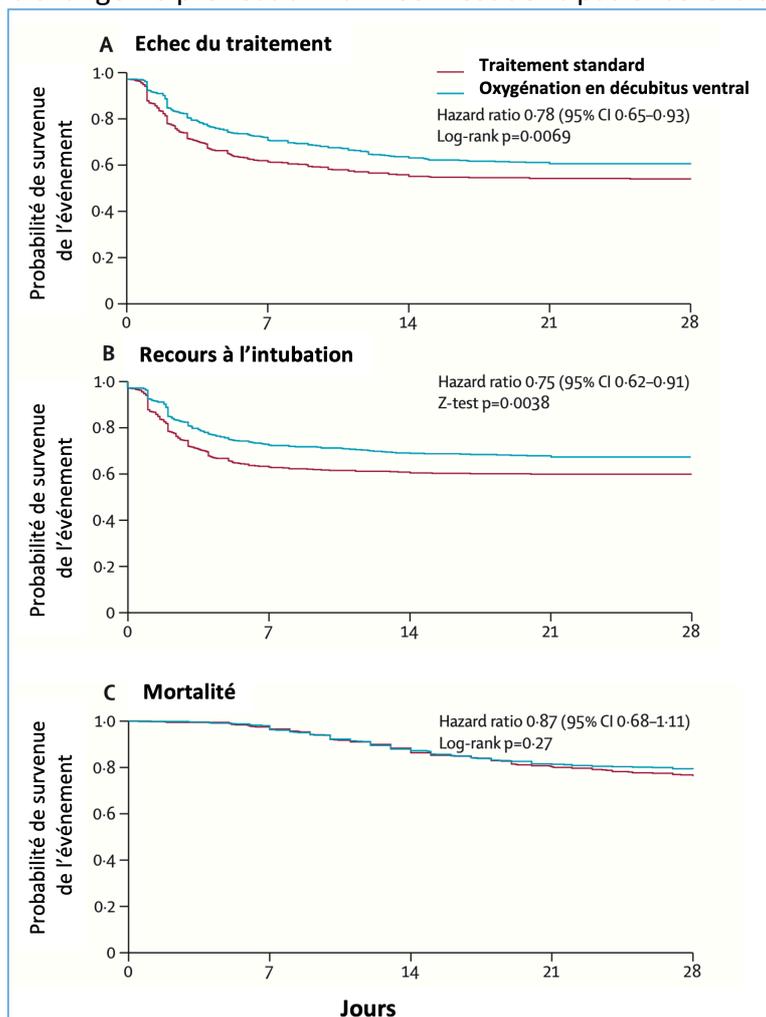
**COVID-19, variant delta, vaccins, décubitus ventral,**

## **TRAITEMENT**

### ***Ventilation consciente en décubitus ventral : un espoir ?***

La COVID-19 sévère aura au moins fait progresser nos techniques d'oxygénation/ventilation en réanimation. Actuellement, on essaie de retarder au maximum l'intubation trachéale pour éviter la morbi-mortalité liée à la ventilation mécanique invasive. Or on sait que pour les patients intubés et sédatisés, la ventilation en décubitus ventral (patient allongé sur le ventre), par le recrutement d'espaces pulmonaires habituellement mal ventilés lorsque l'on est allongé sur le dos, finalement améliore le pronostic vital des patients intubés. D'où l'idée de combiner ces deux techniques, c'est à dire de proposer le décubitus ventral aux patients non intubés et conscients. Des résultats encourageants avaient déjà été publiés par l'association de ventilation non-invasive (VNI) avec le décubitus ventral chez des patients non sédatisés (voir newsletter n°1). Des auteurs proposent, par la réunion de six essais randomisés et dans six pays différents, de connaître les éventuels

bénéfices d'une ventilation en décubitus ventral intermittente chez des patients conscients sous oxygène à haut débit (OHD) (*Lancet Respir Med* ; 20 Août 2021). Le critère principal de jugement était l'échec du traitement défini comme la nécessité du recours à l'intubation ou le décès à J28. Les patients étaient randomisés en séances de ventilation par OHD dans le groupe décubitus ventral (N=567) ou un traitement standard (N=559). Les résultats montrèrent une diminution significative de l'échec du traitement dans le groupe décubitus ventral : 40% vs. 46% (RR=0,86 ; IC<sub>95%</sub>[0,75-0,98]). C'est surtout le non-recours à l'intubation qui a été dominant (33% vs. 40%), tandis que la mortalité ne différait pas significativement entre les deux groupes (21% vs. 24%) (Schéma). Bon, clairement cette technique semble améliorer les paramètres ventilatoires sans incidence sur la mortalité malheureusement. On retrouve ce débat bien connu en réanimation qui réside dans l'amélioration transitoire des patients mais sans changer le pronostic final... Ce n'est donc pas encore la solution miracle !



**Schéma. (A)** évolution de la survenue d'un échec du traitement (recours de l'intubation ou décès) au cours du temps entre un groupe de patients COVID-19+ sévères en soins standards (**trait rouge**) ou avec une oxygénation à haut débit avec des séances en décubitus ventral. Il existe une diminution significative de cet évènement pour le groupe décubitus ventral. Cette différence existe pour le recours à l'intubation seule (**B**) mais pas pour la mortalité (**C**).

## VARIANTS

### **Variant delta plus agressif ?**

On sait que le variant delta (prédominant aujourd'hui) est associé à un taux de transmission extrêmement important puisque son R0 se situe entre 8 et 10, ce qui le met pratiquement au niveau de la varicelle (R0 compris entre 10 et 12). Le problème se pose de savoir si cette augmentation de transmission s'accompagne d'une augmentation de la gravité de la maladie. C'est ce que semble affirmer une étude anglaise (*Lancet Infect Dis* ; 27 Août 2021). Les auteurs ont comparé 34.656 patients atteints du virus anglais (B.1.1.7 ou alpha) à 8.682 patients atteints du variant delta. En stratifiant par le statut vaccinal et en appariant sur l'âge, le sexe, le groupe ethnique, le statut social, les voyages récents, la géographie du lieu de résidence, la date et le statut vaccinal, ils ont pu établir des comparaisons en limitant les biais. Résultats : avec le variant delta, le risque d'être hospitalisé dans les 14 jours après le début des symptômes est augmenté d'un facteur 2,26 (aHR=2,26 ; IC<sub>95%</sub>[1,32-3,89]) et le risque d'être hospitalisé ou de visiter les urgences est augmenté d'un facteur 1,45 (aHR=1,45 ; IC<sub>95%</sub>[1,08-1,95]). Bon, étude pas très convaincante, le critère choisi est un critère faible : il n'y a pas la mortalité ni le nombre de patients en réanimation. On se souvient que les anglais nous avaient fait le même coup avec le variant alpha (voir newsletter n°48) avant que la supposée « gravité » du variant alpha soit infirmée par d'autres travaux... A suivre !

	Alpha variant (B.1.1.7)	Delta variant (B.1.617.2)	HR (95% CI), delta variant vs alpha variant	
			Non-ajusté	Ajusté
Admissions hospitalières à J14 après les symptômes	764/34 656 (2.2%)	196/8682 (2.3%)	1.03 (0.88-1.21)	2.26 (1.32-3.89)
Admissions hospitalières ou services d'urgences à J14 après les symptômes	1448/34 656 (4.2%)	498/8682 (5.7%)	1.39 (1.25-1.53)	1.45 (1.08-1.95)

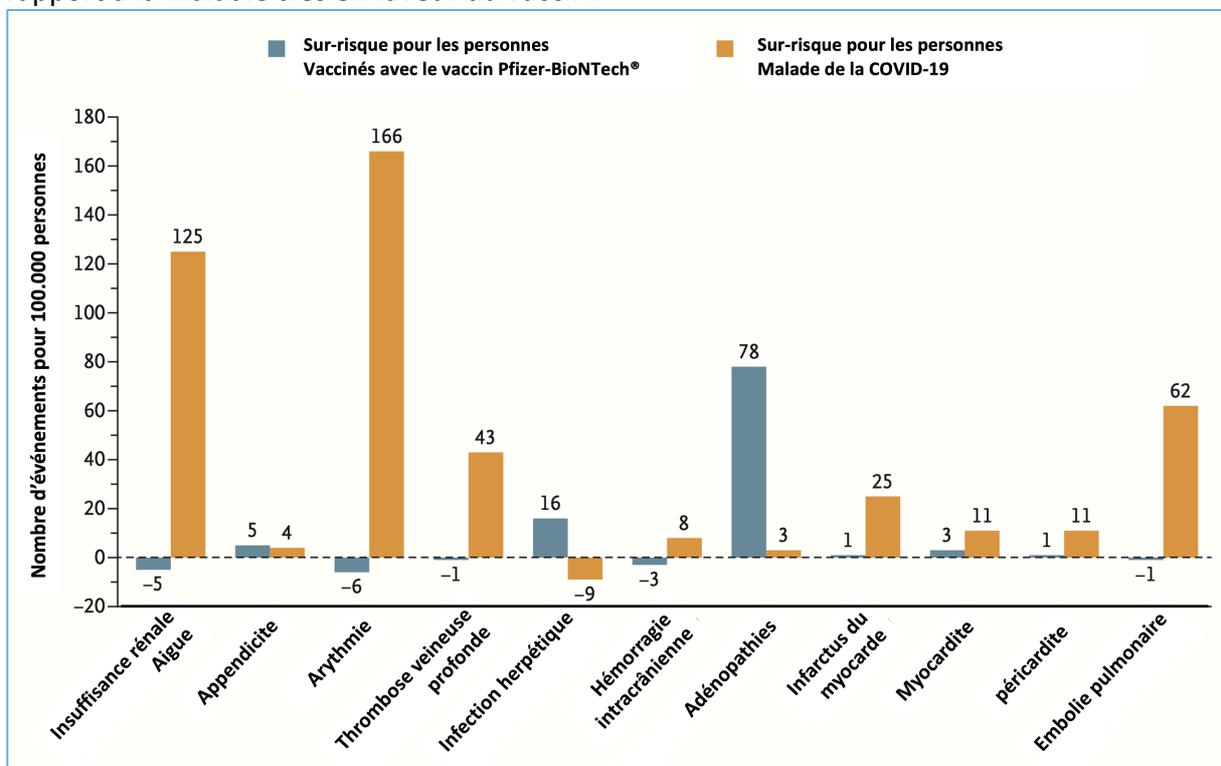
**Schéma** : pourcentages d'admissions hospitalières et d'admissions hospitalières/services d'urgences entre deux groupes de patients infectés par le variant alpha (à gauche) ou delta (à droite). Il existe un sur-risque d'hospitalisation, après ajustement, dans le groupe infecté par le variant delta.

## VACCINS

### **Effets secondaires du vaccin ARNm : rassurant !**

Le débat sur les effets indésirables attribuables aux vaccins fait toujours rage dans les réseaux sociaux avec un degré de désinformation inouï ! Nous avons vu que, par exemple, l'incidence des myocardites était augmentée dans la population des vaccinés (voir newsletter n°57). La difficulté d'affirmer une imputabilité d'un effet indésirable au vaccin (en dehors des essais randomisés de phase 3) vient, d'une part, de la difficile enquête de

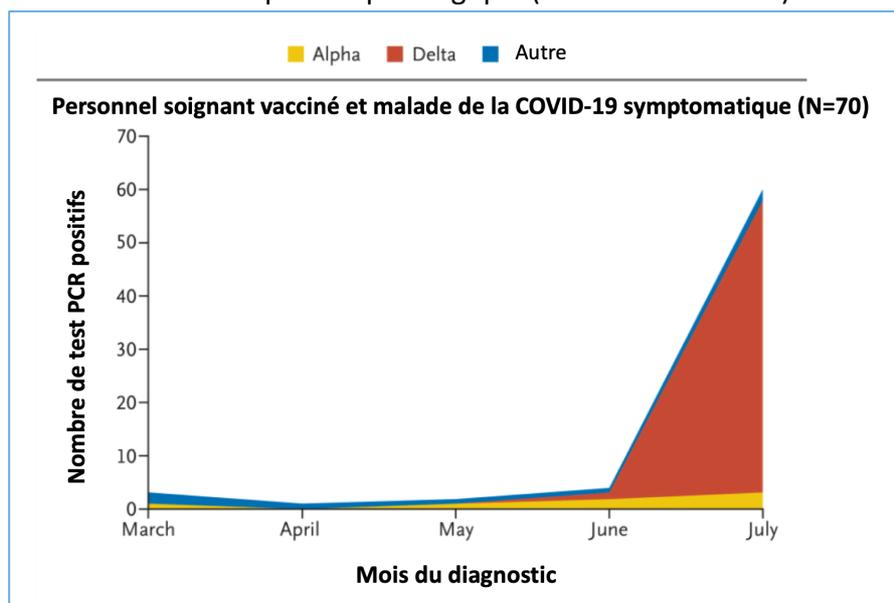
pharmacovigilance et d'autre part, de la comparaison des populations vaccinées par rapport aux populations non-vaccinées qui n'ont aucune raison d'être identiques en terme de facteurs de risques, âge, sexe, etc... Cependant, avec des techniques d'appariement – qui ont leurs limites- on peut se donner une idée d'évènements possiblement reliés à la vaccination en comparant ces deux populations. Dans un article du *New England Journal of Medicine*, des chercheurs ont pu estimer, à partir d'un échantillon de 3.455.925 patients, les effets indésirables du vaccin Pfizer-BioNTech® dans trois populations appariées sur un certain nombre de paramètres pertinents comme l'âge, le sexe et les facteurs de risques (*NEJM* ; 25 Août 2021). Le suivi était de 42 jours après l'injection la première ou seconde dose. Les auteurs ont comparé une population « témoin » non vaccinée, une population vaccinée avec le vaccin ARNm de Pfizer-BioNTech® (N=884.828 pour chaque groupe) et un groupe de patient atteints de la COVID-19 apparié avec un groupe contrôle (N=173.106 pour chaque groupe). Au total, dans le groupe des vaccinés, il existe un sur-risque (x3) de myocardites (RR=3,24 ; IC<sub>95%</sub>[1,55-12,44] ; soit un sur-risque de 2,7 myocardites pour 100.000 vaccinés), d'adénopathies (x2,5) (RR=2,72 ; IC<sub>95%</sub>[2,05-2,78] ; soit un sur-risque de 78,4 évènements pour 100.000 vaccinés) et d'appendicites (x1,5) (RR=1,4 ; IC<sub>95%</sub>[1,02-2,01] ; sur-risque de 5,0 évènements pour 100.000 vaccinés. Le risque de ces évènements pour la population atteinte de la COVID-19 est beaucoup plus élevé pour les myocardites (RR=18,28 soit 11 évènements pour 100.000 malades) ainsi que pour d'autres évènements non signalés dans le groupe des vaccinés : péricardites, infarctus, arythmie, thrombose, embolie pulmonaire, hémorragie intracrânienne, etc. (Schéma). Au total, ce travail montre à la fois une bonne sécurité du vaccin dans la population générale mais surtout une analyse bénéfice/risque individuel par rapport à la maladie très en faveur du vaccin.



**Schéma** : sur-risque (ou sous-risque) d'une effet indésirable des personnes vaccinées (bleu) ou malades de la COVID-19 (orange) par rapport à la population générale (nombre d'évènements pour 100.000 personnes). Ces incidences montrent un clair bénéfice individuel pour la population vaccinée par rapport à la population malade

## L'efficacité du vaccin décline

Un travail très intéressant, publié dans le *New England Journal of Medicine*, montre que le taux de contaminations (COVID-19 symptomatique) augmente chez les sujets vaccinés au cours du temps (*NEJM* ; 1<sup>er</sup> Septembre 2021). En étudiant le personnel soignant des hôpitaux de l'université de San Diego (environ 19.000 personnes), les auteurs ont remarqué que le nombre de personnes vaccinées et se contaminant avec le SARS-CoV-2 augmentait dramatiquement à partir de Juin 2021. Le taux d'attaque pour 1000 (nombre de nouveaux cas dans la population exposée) passait de 0,21 (Mars 2021) à 5,7 (Juillet 2021) chez les vaccinés et de 3,4 (Mars 2021) à 16,4 (Juillet 2021) chez les soignants non vaccinés. Cette augmentation est probablement liée à trois événements intervenus simultanément : (1) apparition du variant delta beaucoup plus contagieux (Schéma), (2) abandon du port du masque à l'université (15 Juin 2021) et (3) très probable baisse de l'efficacité du vaccin après 6 mois (76,3% des personnels étaient vaccinés en Mars 2021). L'efficacité du vaccin, dans cette population et contre les formes symptomatiques n'était plus que de 65,5% en Août 2021 (93,9% en Mars 2021). Dans cette étude, il n'y a pas eu de décès, et une seule personne a été hospitalisée (non vaccinée). Conclusion : le vaccin protège de moins en moins contre les formes symptomatiques dû au variant delta, le rappel (même ARNm ou nouveau vaccin) devient une solution de plus en plus logique (malheureusement)...



**Schéma** : distribution des variants (**orange=delta, jaune = alpha et bleu = autres**) dans une population de soignants vaccinés et symptomatiques de la COVID-19. L'augmentation correspond à l'apparition du variant delta et probablement à l'abandon des mesures barrières...

## Le vaccin : ça sauve des vies !

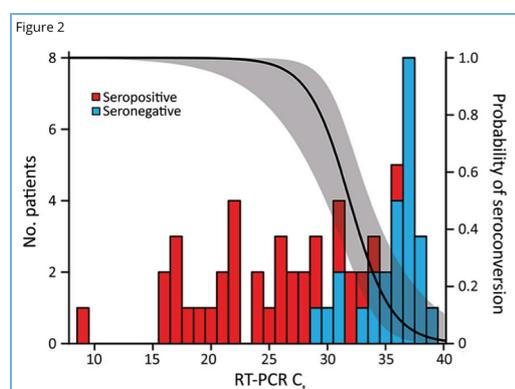
Une équipe Française (CNRS, Universités) a pu estimer l'impact en terme de morbi-mortalité de la campagne de vaccination dans un travail de modélisation. En supposant une réduction de la probabilité d'être infecté de 40% et une diminution de la probabilité d'être hospitalisé en réanimation (ou de décéder) de 88% grâce au vaccin, les auteurs ont pu construire un modèle quantifiant le gain sur la mortalité ou les hospitalisations en réanimation (*OSFPREPRINTS non encore reviewé, 30 Août 2021*). Avec une couverture

vaccinale estimée à 65% mi-Août, en construisant une courbe de la mortalité (*relative case fatality rate*) en fonction du pourcentage de couverture vaccinale dans le monde entier et en tenant compte de l'augmentation de la transmissibilité du variant delta et des mesures barrières, les auteurs ont pu quantifier (date arrêtée au 20 Août 2021), l'impact des vaccinations. Résultat : par rapport à un scénario sans vaccination, les calculs montrent une diminution relative des hospitalisations en réanimation de 46% soit 39.200 (IC<sub>95%</sub>[26.100-57.100]) séjours en réanimation évités et une diminution de la mortalité hospitalière de 57% soit 47.400 décès évités (IC<sub>95%</sub>[36.200-62.800]). Si cette modélisation tient la route, on l'a vraiment échappé belle !

## BREVES DE COMPTOIR

### Infecté et séronégatif... Pourquoi ?

Un lien a été établi entre l'âge, la charge virale nasopharyngée et la probabilité de rester séronégatif malgré un test PCR positif (*Emerg Infect Dis ; 1<sup>er</sup> septembre 2021*). Des auteurs ont remarqué que le jeune âge et surtout une charge virale basse (valeurs de Ct  $\geq$  35) étaient associés à une fréquence plus importante de patients restant séronégatifs. La question se pose de traiter les patients séronégatifs comme des patients « naïfs » de la maladie dans la stratégie vaccinale...



### Les masques : ça marche !

Dans cette époque de désinformation croissante, il est bon de rappeler quelques fondamentaux... Les masques : ça marche ! Un article de revue fait un tour d'horizon des publications démontrant l'efficacité des masques en clinique (*JAMA network ; 10 février 2021*). Le tableau ci-contre (non traduit) fait un résumé des principales études. Il est clair que l'effet sur la transmission du virus est net et varie de 30% à 100%. Il est éthiquement difficile de randomiser, à l'heure actuelle, le port du masque pour construire une étude très robuste.

Table. Studies of the Effect of Mask Wearing on SARS-CoV-2 Infection Risk<sup>a</sup>

Source	Location	Population studied	Intervention	Outcome
Hendrix et al	Hair salon in Springfield, Missouri	139 Patrons at a salon with 2 infected and symptomatic stylists	Universal mask wearing in salon (by local ordinance and company policy)	No COVID-19 infections among 67 patrons who were available for follow-up
Payne et al	USS Theodore Roosevelt, Guam	382 US Navy service members	Self-reported mask wearing	Mask wearing reduced risk of infection by 70% (unadjusted odds ratio, 0.30 [95% CI, 0.17-0.52])
Wang Y et al	Households in Beijing, China	124 Households of diagnosed cases comprising 335 people	Self-reported mask wearing by index cases or $\geq$ 1 household member prior to index case's diagnosis	Mask wearing reduced risk of secondary infection by 79% (adjusted odds ratio, 0.21 [95% CI, 0.06-0.79])
Doung-ngern et al	Bangkok, Thailand	839 Close contacts of 211 index cases	Self-reported mask wearing by contact at time of high-risk exposure to case	Always having used a mask reduced infection risk by 77% (adjusted odds ratio, 0.23 [95% CI, 0.09-0.60])
Galloway et al	Arizona	State population	Mandatory mask wearing in public	Temporal association between institution of mask wearing policy and subsequent decline in new diagnoses
Rader et al	US	374 021 Persons who completed web-based surveys	Self-reported mask wearing in grocery stores and in the homes of family or friends	A 10% increase in mask wearing tripled the likelihood of stopping community transmission (adjusted odds ratio, 3.53 [95% CI, 2.03-6.43])
Wang X et al	Boston, Massachusetts	9850 Health care workers (HCWs)	Universal masking of HCWs and patients in the Mass General Brigham health care system	Estimated weekly decline in new diagnoses among HCWs of 3.4% after full implementation of the mask wearing policy
Mitze et al	Jena (Thuringia), Germany	City population aged $\geq$ 15 y	Mandatory mask wearing in public spaces (eg, public transport, shops)	Estimated daily decline in new diagnoses of 1.32% after implementation of the mask mandate
Van Dyke et al	Kansas	State population	Mandatory mask wearing in public spaces	Estimated case rate per 100 000 persons decreased by 0.08 in counties with mask mandates but increased by 0.11 in those without
Lyu and Wehby	15 US states and Washington, DC	State populations	Mandatory mask wearing in public	Estimated overall initial daily decline in new diagnoses of 0.9% grew to 2.0% at 21 days following mandates
Karaivanov et al	Canada	Country population	Mandatory mask wearing indoors	Estimated weekly 25%-40% decline in new diagnoses following mask mandates

## REFERENCES

***Ventilation end décubitus ventral***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2821%2900356-8>

***Effets secondaires vaccin***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2110475?articleTools=true>

***Morbi-mortalité évitée en France***

<https://osf.io/6ebxu/>

***Variant delta plus grave ?***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2821%2900475-8>

***Séronégatifs et charge virale***

[https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-1042\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/9/21-1042_article)

***Efficacité des masques***

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776536>

***Efficacité du vaccin qui décline***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2112981?articleTools=true>