

Newsletter COVID-19

Numéro 62

Le 8 Novembre 2021

Dans cette newsletter, nous verrons (encore !) un nouvel anticorps monoclonal qui semble efficace. Une nouvelle étude peu convaincante sur la fluvoxamine. Nous allons trembler face aux révélations de la baisse de l'immunité post vaccinale. Nous saurons tout (ou presque) sur la pilule de Pfizer®. Enfin, un peu de lumière sur le fameux *Pfizergate* !

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, sotrovimab, fluvoxamine, immunité post-vaccinale, vaccin, ritonavir

TRAITEMENTS

Encore un anticorps monoclonal !

Les anticorps monoclonaux (tocilizumab, casirivimab, imdevimab, bamlanivimab et etesevimab) ont la cote en ce moment. Les résultats sont globalement encourageants bien que ce ne soient pas des médicaments miracles (voir les newsletters n°41, n°48 et n°53). Les auteurs de cet essai ont comparé un traitement par sotrovimab (une seule injection de 500

mg) chez 291 patients contre un placebo (N=292). Les patients étaient COVID-19+ symptomatiques, avec au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme sévère et non-hospitalisés (*NEJM* ; 27 Octobre 2021). Le sotrovimab est un anticorps monoclonal de synthèse neutralisant de manière non-spécifique des coronavirus de la famille du SARS-CoV-2 (famille des *sarbecovirus*, voir newsletter n°57). A l'inverse des autres anticorps de synthèse, il ne cible pas la région de la protéine S virale qui s'accroche sur le site ACE2 mais une autre région (épitope) qui reste constante chez toute une famille de coronavirus comme le SARS-CoV-1 (Schéma). Cette cible est potentiellement intéressante pour cibler tous les variants du SARS-CoV-2 (hypothèse développée dans la newsletter n°57). Dans l'analyse intermédiaire, les résultats ont montré une différence significative en faveur du groupe expérimental concernant les hospitalisations et/ou les décès (critère de jugement principal) : 3/291 (1%) dans le groupe traité vs. 21/292 (7%) pour le groupe placebo ; RR = 0,85, IC_{97,24%}[44-96]. Il y eut un décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe expérimental. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant les effets indésirables. Prometteur, mais on va attendre les résultats avec des effectifs vraiment plus importants eut égard au faible nombre de patients qui ont atteint le critère d'évaluation principal...

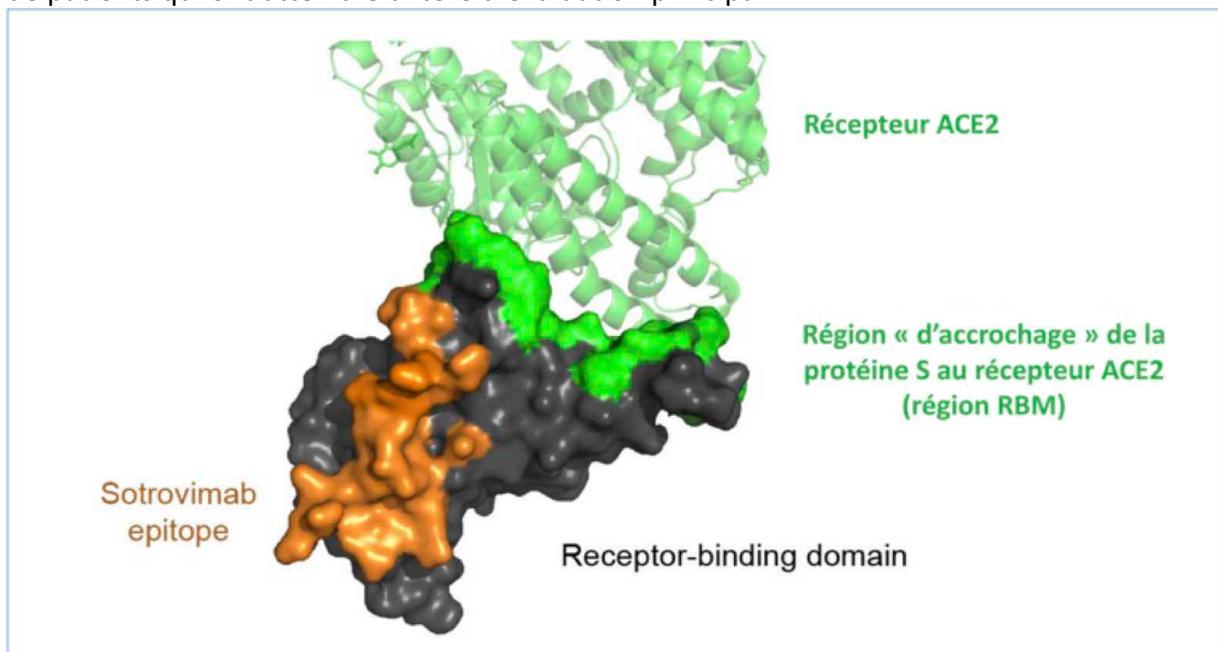


Schéma : représentation d'une partie (Receptor-binding domain) de la protéine virale S (Spike) du SARS-CoV-2, du récepteur ACE2 (**en haut et en vert**). La région qui s'accroche au récepteur cellulaire ACE2 est **plus bas en vert**. La cible du sotrovimab est constituée par un épitope (**orange**) qui se situe dans une autre région de la protéine et semble être conservée pour une grande partie des coronavirus de la famille des sarbecovirus dont fait partie le SARS-CoV-2.

Fluvoxamine : bof, bof !

Nous avons déjà parlé de cette molécule utilisée comme antidépresseur (type inhibiteur de la recapture de la sérotonine) et qui a montré une efficacité modeste dans le traitement de la COVID-19 (voir newsletter n°28). Une nouvelle étude montre, là aussi, une efficacité dans un essai en double aveugle, randomisée, avec une analyse de type bayésienne, chez des patients ambulatoires COVID-19+ symptomatiques avec des facteurs de risque pour

développer une forme grave (*Lancet Glob Health* ; 27 Octobre 2021). Le groupe expérimental (N=745) recevait de la fluvoxamine (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) et le groupe contrôle le placebo (N=756). Le critère d'évaluation principal était l'hospitalisation ou le passage aux urgences pour COVID-19. Résultats : il y avait moins de patients allant aux urgences ou admis en hospitalisation dans le groupe traité : 11% vs. 16% (RR=0,68 ; IC_{95%}[0,52-0,88], probabilité de supériorité =99,8%). Il y avait 17 décès dans le groupe expérimental et 25 dans le groupe contrôle. Bon, cette étude a une bonne méthodologie, il est simplement dommage que le critère d'évaluation principal soit un critère « faible » avec l'association d'une visite aux urgences et/ou une hospitalisation. On aurait aimé un critère « plus dur » comme l'incidence de formes sévères (quantifiées par la nécessité de ventiler le malade) et/ou la mortalité. On reste un peu sur sa faim...

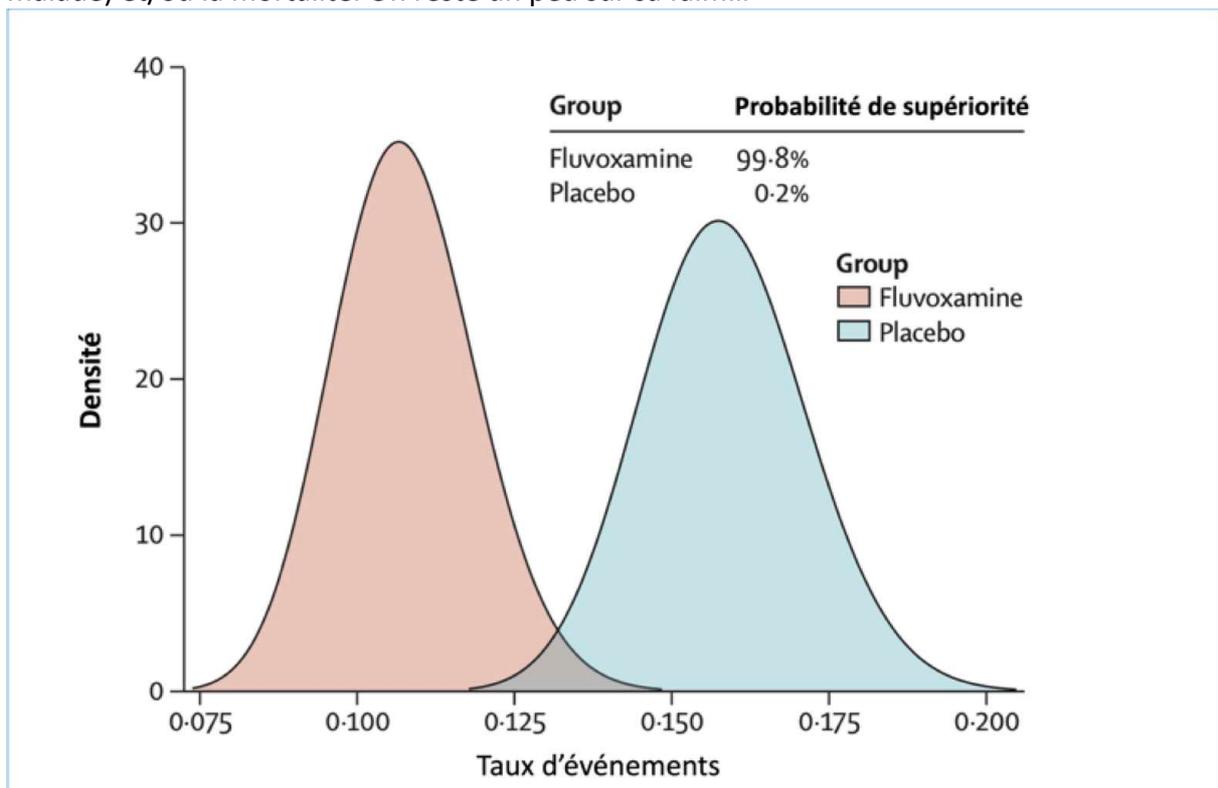


Schéma : Représentation bayésienne de la supériorité du traitement par la fluvoxamine. Le taux d'événements (hospitalisations ou visites aux urgences) a une densité maximum pour les faibles valeurs (moins d'événements) dans le groupe fluvoxamine (**rose**) et cette distribution se détache nettement (probabilité de 99,8%) de la distribution associée au groupe placebo (**bleu**) qui est centrée vers de plus grandes valeurs du taux d'événements.

VACCIN

Diminution de l'immunité vaccinale dans la vraie vie

Nous avons vu que, malheureusement, la réponse immunitaire induite par le vaccin était transitoire et ouvrait la voie à la nécessité des injections de rappel (newsletter n°60). Ces études sont, le plus souvent, biologiques en constatant la baisse des concentrations des anticorps neutralisants. Comment cela se traduit-il dans la vraie vie ? Hé bien il suffit de regarder ce qui se passe en Israël qui a été très précurseur dans la vaccination de masse (voir

newsletter n°41). Des chercheurs ont voulu savoir s'il existait une corrélation entre l'apparition de formes graves de la COVID-19 chez les personnes vaccinées (vaccin ARNm Pfizer-BioNTech®) et la date de vaccination (*NEJM* ; 27 Octobre 2021). En étudiant 4.791.398 personnes complètement vaccinées, et après un ajustement sur l'âge et d'autres facteurs confondants, ces auteurs ont mis en évidence une claire association entre l'incidence des formes graves de la maladie (mais aussi des formes mineures) et la période de la vaccination : plus la vaccination était ancienne, plus la possibilité de faire une forme grave de la maladie augmentait (Schéma). Par exemple, les personnes de plus de 60 ans vaccinées depuis plus de 7 mois avaient une incidence de formes graves plus importante (environ +60%) que les personnes vaccinées deux mois plus tard (donc environ 5 mois avant de contracter la maladie) : RR=1,6 ; IC_{95%}[1,3-2,0]. Cette augmentation était aussi retrouvée chez les plus jeunes (40-59 ans) avec une augmentation de 70% (RR=1,7 ; IC_{95%}[1,4-2,1]). Cette corrélation était aussi retrouvée pour les formes mineures de la COVID-19. Bon, cette baisse d'immunité, n'est pas qu'un résultat de laboratoire, et la mauvaise nouvelle c'est que la dose de rappel devrait intervenir environ 6 mois après l'injection initiale...

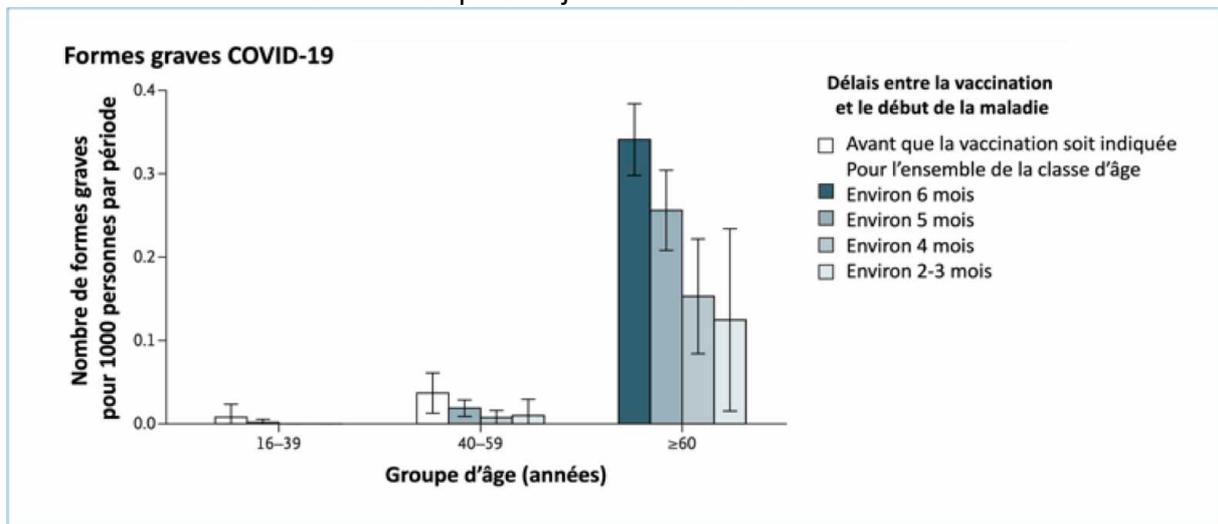


Schéma : proportion de formes graves de la COVID-19 chez des patients vaccinés en fonction de la date de leur dernière injection et pour trois groupes d'âge. On remarque une augmentation de l'incidence au fur et à mesure que s'éloigne la date de vaccination.

Diminution de l'immunité post-vaccinale : ça se confirme !

Un travail d'envergure d'auteurs suédois nous fait un peu plus frissonner ! Les auteurs ont comparé une large cohorte de personnes vaccinées (N=842.974) avec une cohorte témoin, appariée et non vaccinée (*Preprint with the Lancet, non encore reviewé, 25 Octobre 2021*). Les auteurs ont suivi et dénombré les cas de COVID-19 symptomatiques et/ou sévères dans les deux groupes pendant pratiquement 10 mois. Ils ont ainsi pu mesurer l'efficacité vaccinale au cours du temps en comparant l'incidence de la maladie dans les deux séries de personnes. Pour le vaccin Pfizer-BioNTech® l'efficacité passait de 92% (15-30 jours de la deuxième injection) à 47% [121-180 jours] puis indétectable après le 211ème jour (7 mois), pour le Moderna®, l'efficacité diminuait moins vite et atteignait la valeur de 59% à partir de J181 (6 mois). L'Astra-Zeneca®, lui, c'est la cata puisque l'efficacité devenait indétectable à partir de

J121 alors que le vaccin hétérologue (Astra-Zeneca puis ARNm) semblait plus efficace avec une efficacité de 66% à partir de J121 (Schéma). L'analyse en sous-groupes montrait que la baisse de l'immunité était plus rapide chez les patients âgés et les hommes. En ce qui concerne les formes graves, l'efficacité de la vaccination (tous vaccins confondus) passait de 89% [15-30 jours après la deuxième injection] à 74% [121-180 jours] puis devenait indétectable après J181 (6 mois) avec, là encore, un sur-risque pour les sujets âgés et les hommes. En retirant les personnes âgées de plus de 80 ans, l'efficacité contre les formes graves restait à 80% après 181 jours (6 mois). Viiiite, le rappel, le rappel ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

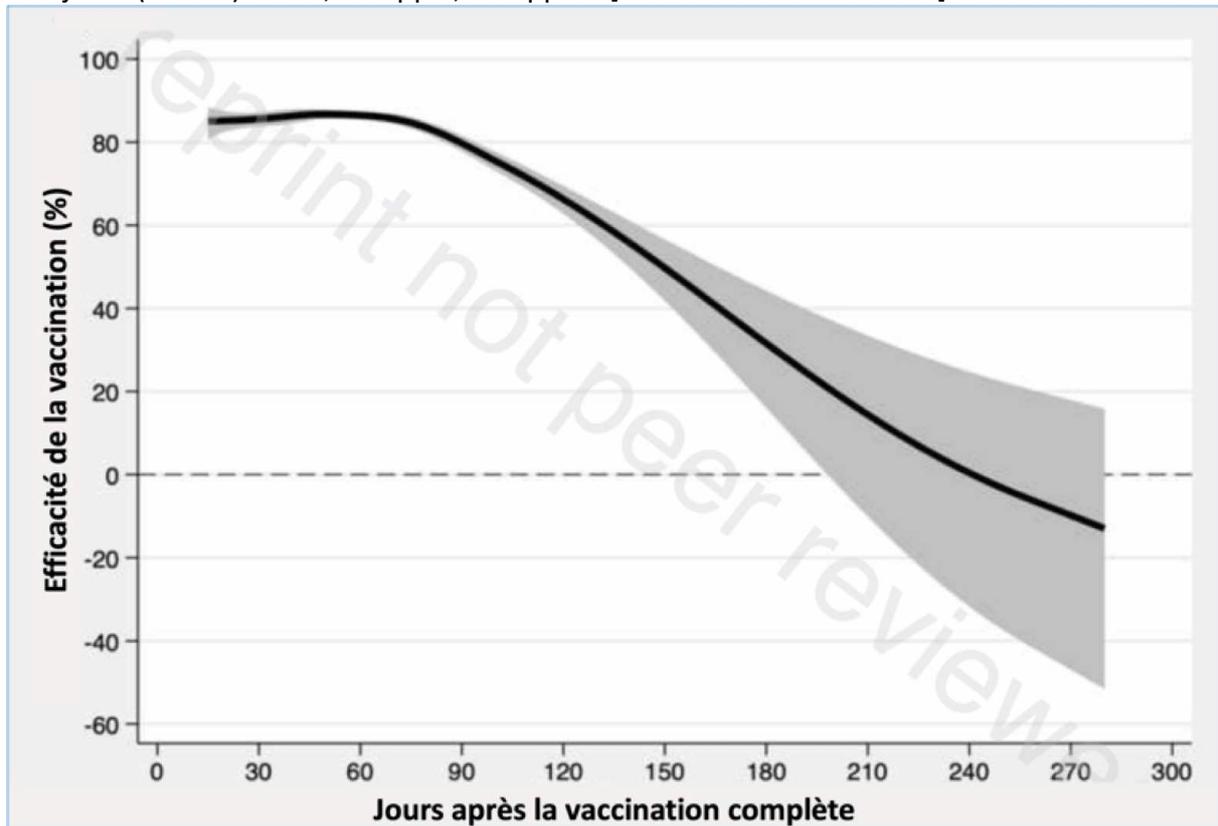


Schéma : Evolution de l'efficacité vaccinale au cours du temps après vaccination complète (tous vaccins confondus) sur l'apparition de formes symptomatiques de la COVID-19. Après 6-7 mois l'efficacité devient négligeable. La zone grisée représente l'intervalle de confiance à 95%.

BREVES DE COMPTOIR

Encore une pilule qui marche !

Juste après l'annonce du laboratoire Merk® d'un traitement par le molnupiravir qui semble prometteur (newsletter n°60), voilà qu'un autre laboratoire sort sa pilule miracle ! Dans un communiqué de presse, les laboratoires Pfizer® annonçaient des résultats spectaculaires (*Pfizer® press release ; 5 Novembre 2021*). Dans un essai randomisé en double aveugle, le protocole a traité dans les trois jours après la survenue des symptômes, 389 patients avec du le Paxlovid® (qui est une association de ritonavir et de PF-07321332). Le placebo a été administré à 385 patients. Le PF-07321332 est un nouvel antiviral anti-protéase spécialement développé contre le SARS-CoV-2 tandis que le ritonavir est un antirétroviral connu utilisé dans le traitement du Sida. Il s'agissait de patients COVID-19+, non hospitalisés et à haut risque de développer une forme grave de COVID-19. Le critère d'évaluation était l'hospitalisation et/ou le décès. Ce critère était atteint chez 0,8% dans le groupe expérimental contre 7,0% pour le groupe placebo (différence significative). Il y avait 7 décès dans le groupe placebo et aucun dans le groupe traité. L'essai a été interrompu devant cette analyse intermédiaire qui montrait une efficacité certaine. Bon, on attend avec impatience les résultats publiés mais on sent quand même qu'il se passe quelque chose et peut-être une avancée qui pourrait être déterminante... Et si on associait Merk® et Pfizer® dans une « super pilule » ?

Le « Pfizergate » : qu'en est-il vraiment ?

Dans un article récent, le *British Medical Journal (BMJ; 2 Novembre 2021)* s'est fait l'écho de la plainte d'une employée (licenciée depuis) à propos de dysfonctionnement d'une CRO (*Contract Research Organization*) : Ventavia®. C'est une entreprise privée qui était en charge d'organiser, en pratique, la recherche sur le vaccin Pfizer-BioNTech®. Les malversations dénoncées par cette ex-employée relevaient de mauvaises pratiques de la recherche : non-respect de la chaîne du froid, mauvais suivi des patients, non-respect du strict double aveugle, non dénonciation d'écarts au protocole. A ces mauvaises pratiques s'ajoutait l'absence de réponse sérieuse de l'autorité de recherche : la prestigieuse *Food and Drug Administration (FDA)*. Ventavia® devait superviser 3 sites investigateurs (sur 153) et avait ainsi la responsabilité de 1.000 patients inclus sur un total de 44.000 volontaires pour cet essai. Qu'en penser ? Ces faits concernent non pas le laboratoire Pfizer® mais un sous-traitant, entreprise privée responsable de la mise en place et du suivi des protocoles de recherche. Cette CRO ne chapeautait qu'une toute petite partie des patients inclus (2,2%) dans l'essai sur le vaccin. Ceci ne veut pas dire qu'il ne faut pas s'en occuper car les faits dénoncés sont préoccupants et il est à souhaiter que la FDA déclenche rapidement un audit. Il est fort peu probable que cela influence le résultat principal de la recherche sur le vaccin : de multiples études, indépendantes et sans lien avec Pfizer®, ont pu démontrer son efficacité aussi bien biologique que clinique du vaccin (newsletters n°41, n°42, n°51, n°56, n°59). Son principe (vaccin à ARNm) a été validé avec, entre autre, les résultats concernant le vaccin Moderna®. Cette affaire n'est donc pas semblable au « *Lancetgate* » qui avait conduit à une rétractation de l'article... La recherche est malheureusement mise en œuvre par des humains

REFERENCES

Sotrovimab

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107934>

Fluvoxamine

[https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00448-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00448-4/fulltext)

Décroissance de la protection vaccinale en Israël

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2114228?articleTools=true>

Baisse de l'immunité post-cavaccinale

https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410

Paxlovid®

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>

Pfizergate

<https://www.bmj.com/content/375/bmj.n2635>