

Newsletter COVID-19

Numéro 67

Le 19 Janvier 2022

Dans cette newsletter, nous verrons que notre ange gardien que constitue l'immunité cellulaire fonctionne toujours avec l'Omicron et que l'Omicron protège ... du Delta ! Nous comprendrons le rationnel du vaccin Novavax®. On en saura plus sur le profil de patients vaccinés et infectés et enfin nous serons rassurés quant à l'impact de la vaccination sur les cycles menstruels...

Pour les curieux qui aimeraient décortiquer les articles originaux cités dans ce texte, il suffit d'activer les liens en fin de la lettre. Pour ceux qui veulent s'inscrire sur la liste de diffusion, vous pouvez m'envoyer un mail. Bonne lecture !

Frédéric Adnet
frederic.adnet@aphp.fr

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, immunité cellulaire, cycles menstruels, immunité croisée, Novavax, Facteurs de risque

OMICRON

Et l'immunité cellulaire ?

On sait que l'immunité adaptative a deux composantes, la première, facile à mesurer est caractérisée par les taux d'anticorps neutralisants, et l'autre, plus difficile à quantifier, est représentée par les lymphocytes T (CD4 et CD8) spécifiques et qui gardent en mémoire l'agent pathogène. Ces cellules se mobilisent lors d'une infection en détruisant directement les cellules infectées ou en recrutant les acteurs de l'inflammation. C'est cette immunité qui

a été testée pour le variant Omicron dont on sait qu'il contient de nombreuses mutations rendant problématique sa reconnaissance (voir newsletters n°65 et n°66). Est-elle toujours efficace avec les vaccinations actuelles ? Des chercheurs ont comparé les sérums de patients ayant reçu la vaccination Janssen® (N=20), la vaccination Pfizer-BioNTech® (N=15) ou convalescents de la COVID-19 (N=15) (*medRxiv non encore reviewé ; 28 décembre 2021*). Eh bien on est rassuré : plus de 80% des sérums de vaccinés ont montré une réponse cellulaire (lymphocytes T CD4 et CD8) satisfaisante pour la protéine S de l'Omicron comparée à la protéine S du virus original de Wuhan (pour laquelle a été conçue les vaccins). Simplement, les réponses étaient un peu inférieures pour la protéine de l'Omicron (14% à 25% moins importante) (Schéma). De manière spectaculaire, l'immunité cellulaire était conservée chez les convalescents quel que soit le variant à l'origine de la maladie : l'original, le Beta, le Delta et...l'Omicron, suggérant une immunité croisée efficace. Intéressant ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

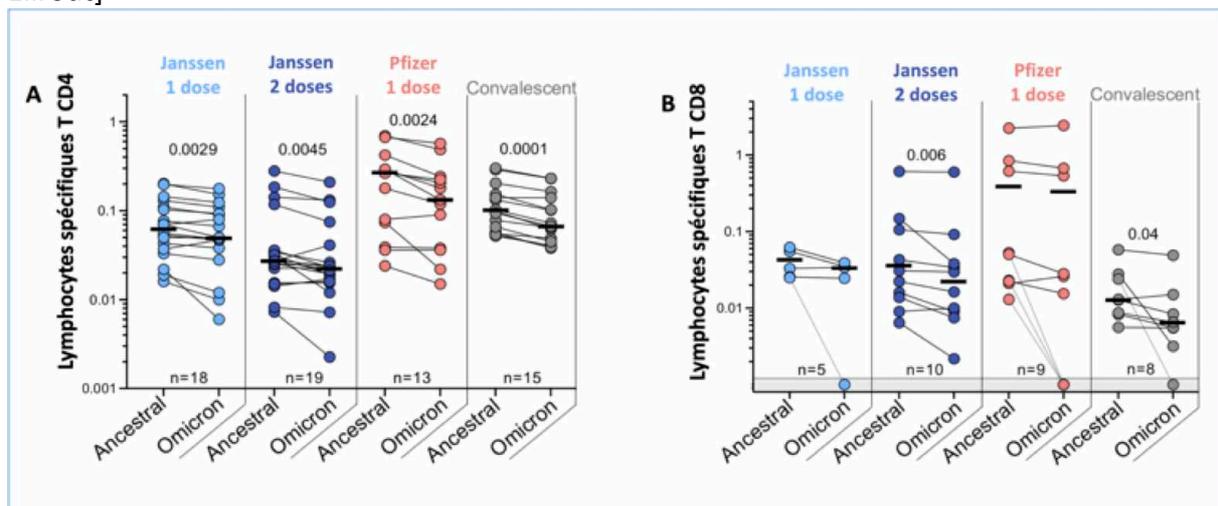


Schéma : comparaison du taux de réponse cellulaire de lymphocytes spécifiques de la protéine Spike du SARS-CoV-2 pour le virus original (ancestral) et l'Omicron en fonction du statut vaccinal : Janssen 1 dose (**bleu clair**), Janssen 2 doses (**bleu foncé**), Pfizer-BioNTech® deux doses (**orange**) et patients convalescents (**gris**). Lymphocytes T CD4 (**A**) et lymphocytes T CD8 (**B**). On constate un taux de réponses élevé quoique inférieur pour la protéine S du variant Omicron.

Immunité croisée et...inversée !

On sait que l'immunité naturelle induite par des virus plus anciens est moins efficace contre un nouveau variant. Ainsi, les anticorps neutralisants après une infection Delta est moins efficace contre l'Omicron (Voir newsletter n°65). Ceci semble logique. Mais, actuellement, il existe simultanément les deux variants, des chercheurs se sont posés la question de savoir si un patient convalescent du variant Omicron était protégé contre le Delta, en quelque sorte une immunité croisée inversée ! En tous les cas c'est ce qu'ont voulu vérifier une équipe de biologistes en testant l'activité de neutralisation des anticorps des patients vaccinés et non vaccinés puis infectés par le variant Omicron (PCR positive) (*medRxiv non encore reviewé ; 27 Décembre 2021*). Après avoir isolé les anticorps à l'inclusion des patients (N=14) puis environ 14 jours après l'infection, ils ont testé leurs efficacités contre le variant Delta et bien sûr contre le variant Omicron entre le début de

l'infection et 14 jours après. Résultats : l'immunité contre l'Omicron a augmenté d'un facteur 14 (ça on s'y attendait) mais le pouvoir neutralisant de ces anticorps était aussi augmenté d'un facteur 4,4 contre...le Delta (Schéma). Hé bien voilà, si on est infecté par l'Omicron (c'est moins grave), on est protégé contre le Delta (plus grave), mais bon, il n'y en a presque plus ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

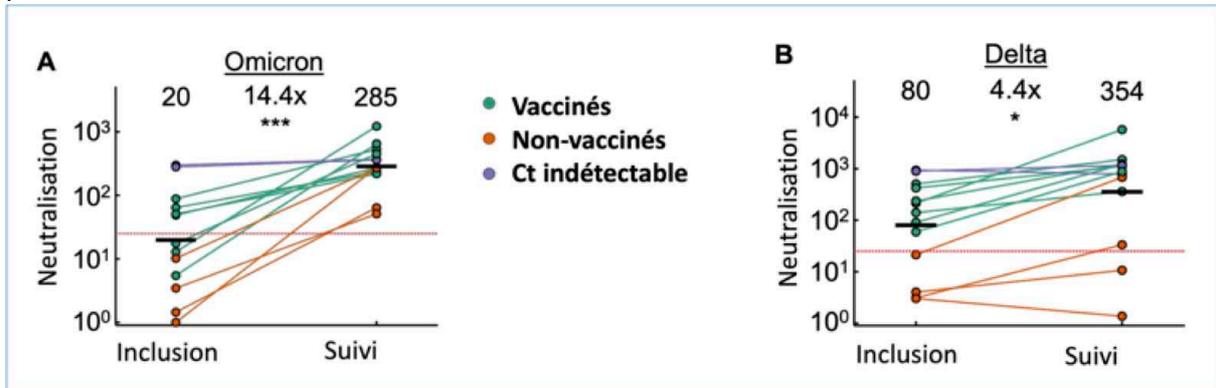


Schéma : Comparaison du pouvoir neutralisant des anticorps de patients (vaccinés **en vert** et non vaccinés **en orange**) infectés par l'Omicron entre le diagnostic et le suivi à 14 jours. On constate une véritable augmentation de la neutralisation contre l'Omicron (**A**) mais aussi contre le Delta (**B**).

VACCINS

Le nouveau vaccin est arrivé !

On avait déjà parlé du NVX-CoV2373 ou Novavax®, vaccin très prometteur avec des études positives de phase 2/3 (Newsletter n°51) et de sa potentielle utilisation avec le vaccin de la grippe (Newsletter n°55). En bref, il s'agit de présenter au système immunitaire du patient la protéine S du SARS-CoV-2 (souche historique) diluée dans un solvant contenant un « booster » de l'immunité : la protéine Matrix-M® (voir Newsletter n°51). Ce vaccin vient d'obtenir l'AMM en France et les résultats de phase 3 viennent d'être publiés (*NEJM* ; 15 décembre 2021). L'essai randomisé, en simple aveugle, contre placebo a inclus 19.714 patients vaccinés (deux doses séparées de 21 jours) et 9.868 patients inclus dans le groupe placebo. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une PCR positive à partir de 7 jours après l'administration de la deuxième dose. Il y eut pendant les trois mois d'observation 63 cas de COVID-19 dans le groupe placebo (34,0 cas pour 1.000 personne.années) et 14 dans le groupe vacciné (3,3 cas pour 1.000 personne.années). L'efficacité était de 90,4%(IC_{95%}[82,9-94,6]) (Schéma). Le variant majoritaire était le variant Alpha (89%). Les effets secondaires étaient modérés. Tous les cas de la COVID-19 modérés à sévères ont été observés dans le groupe placebo (efficacité 100% IC_{95%}[87,0-100]). De manière intéressante, l'efficacité était conservée quel que soit le variant identifié comme VOC (*Variant Of Concern*) ou VOI (*Variant Of Interest*). Malheureusement l'étude a commencé avant l'arrivée du Delta et de l'Omicron, ne permettant pas de se faire une idée

de l'efficacité clinique de ce vaccin sur ces deux variants. Les premières études sur l'efficacité de ce vaccin sur les variants Delta et Omicron sont néanmoins encourageantes en montrant un effet « booster » des immunoglobulines anti-Delta et anti-Omicron après un schéma comportant deux doses associées à une troisième dose administrée à J217 (*medRxiv non encore reviewed* ; 25 Décembre 2021). Bon pour le service !

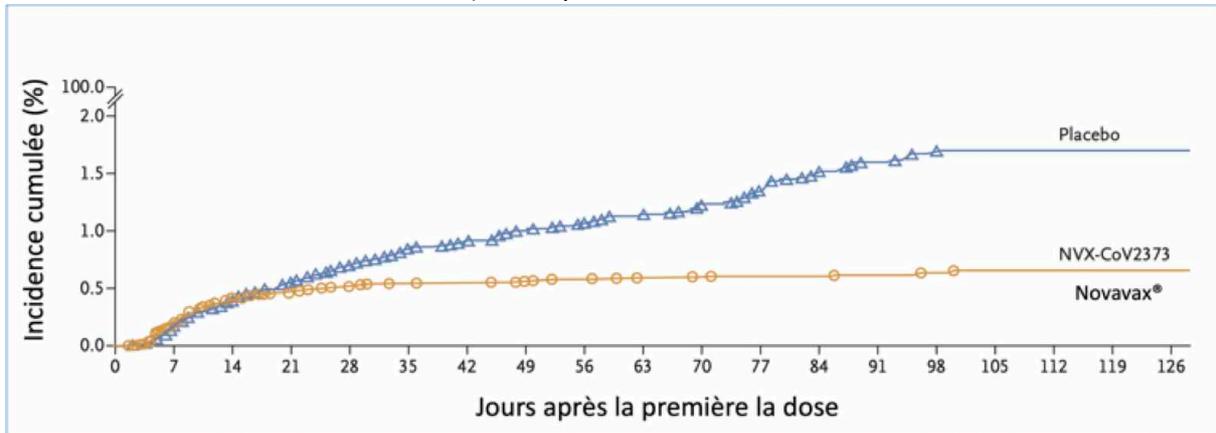


Schéma : efficacité du vaccin Novavax® (orange) sur la probabilité de contracter le SARS-CoV-2 par la mise en évidence d'une PCR positive par rapport au placebo (bleu).

Cycles menstruels et vaccination

Ca déborde dans les réseaux sociaux ! Il y aurait un impact majeur de la vaccination sur la durée des cycles menstruels et des règles voire même une modification de la périodicité ou même une absence... Beaucoup de témoignages mais peu d'études... En voici une qui semble sérieuse. Dans un registre prospectif, les auteurs ont comparé un groupe de femmes de 18-45 ans antécédents d'anomalie des cycles et suivies pendant 6 cycles (N=1.556) (*Obstetrics & Gynecology* ; 5 janvier 2022). Celles qui étaient vaccinées étaient suivies 3 cycles avant et trois cycles après la piqure (N=2.403). Les vaccinées recevaient les trois types de vaccins ; Pfizer-BioNTech® (55%), Moderna® (35%) et Janssen® (7%). Résultats, hé bien les différences sont minimales, au total moins de 1 jour de différence de durée des cycles : moins de un jour de différence par rapport aux cycles pré-vaccination et aucune différence lorsque que l'on compare les cycles post-vaccinations aux groupe contrôle des femmes non vaccinées. La durée des règles n'étaient pas modifiée également (Schéma)... Encore un mythe qui tombe !

	n	Durée des cycles menstruels		Durée des règles	
		Variation en jours	Différence ajustée vs. non vaccinées (j)	Variation en jours	Différence ajustée vs. non vaccinées (j)
1^{ère} dose de vaccin					
Non vaccinée	1,556	0.07 (-0.22 to 0.35)	—	-0.09 (-0.18 to 0.00)	—
Vaccinées	2,403	0.71 (0.47-0.94)	0.64 (0.27-1.01)	-0.01 (-0.09 to 0.06)	0.08 (-0.04 to 0.19)
2^{ème} dose de vaccin					
Non vaccinée	1,556	0.12 (-0.15 to 0.39)	—	-0.09 (-0.18 to -0.01)	—
Vaccinées	1,919	0.91 (0.63-1.19)	0.79 (0.40-1.18)	-0.01 (-0.09 to 0.07)	0.08 (-0.04 to 0.20)

Schéma : comparaison des durées de cycles menstruels et de la durée des règles entre des femmes vaccinées et non vaccinées avant et après ajustement. On n'observe aucune différence importante.

Vaccinés et facteurs de risques de la COVID-19

Maintenant que presque toute la population Française est vaccinée, il est intéressant de savoir si le profil des vaccinés-infectés est différent des patients non-vaccinés et infectés. En particulier savoir si les facteurs de risque ont changé. C'est ce qu'ont cherché à savoir une équipe de cliniciens aux États-Unis en analysant les résultats de 1.228.664 personnes vaccinés avec un schéma vaccinal complet mais majoritairement sans « booster » (*Morbidity and Mortality Weekly Report* ; 7 Janvier 2022). Il y eut 2.246 cas de COVID-19 (18/10.000 vaccinés) dont 189 de formes sévères (1,5/10.000 vaccinés) et 36 décès (0,3/10.000). Résultats : les facteurs de risques mis en évidence diffèrent peu de ceux des non-vaccinés : âge > 65 ans (aOR=3,22), immunodépression (aOR=1,91), diabète (aOR=1,47), maladie neurologique (aOR=1,54), insuffisance rénale (aOR=1,61), insuffisance hépatique (aOR=1,68), bronchopneumopathie chronique (aOR=1,69), insuffisance cardiaque chronique (aOR=1,44). Ces facteurs de risque différaient peu avec le type de vaccin. Tous les patients avec une atteinte sévère de la COVID-19 avaient au moins un facteur de risque et les patients décédés avaient au moins 4 facteurs de risque (Schéma). Le principal facteur de risque apparaît bien d'être non-vacciné !

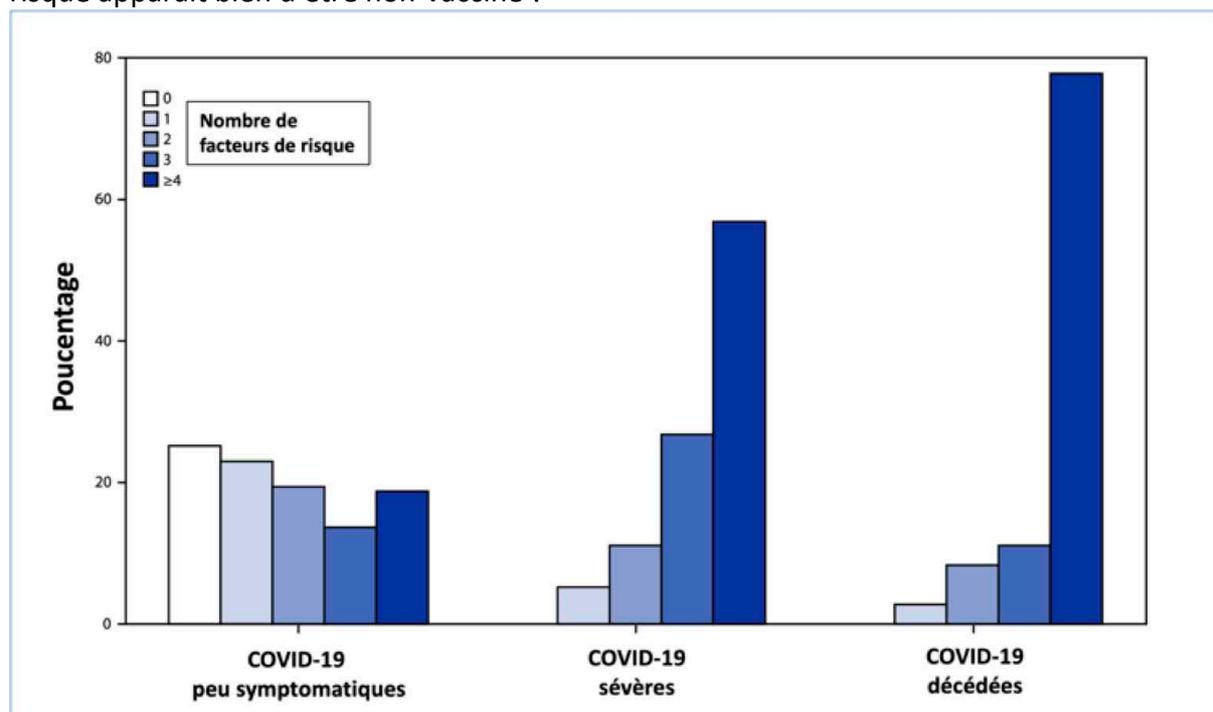


Schéma : sévérité de la COVID-19 chez des patients vaccinés en fonction du nombre de facteurs de risque

REFERENCES

Immunité cellulaire

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.26.21268380v1>

immunité croisée inversée

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268439v1>

Novavax efficacité

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2116185?articleTools=true>

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.23.21267374v1.full.pdf>

Cycles menstruels

https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/9900/association_between_menstrual_cycle_length_and.357.aspx

Facteurs de risque

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/pdfs/mm7101a4-H.pdf>