

Newsletter COVID-19

Numéro 68

Le 1er Février 2022

Dans cette newsletter, nous verrons que le variant Omicron, et on le vérifiera, est vraiment moins dangereux. Nous verrons aussi que la COVID-19 sévère -Omicron ressemble (un peu) à la COVID-19 sévère – Delta. Nous verrons que la vaccination des adolescents est efficace et qu'enfin nous confirmerons l'efficacité de la troisième dose sur le variant Omicron par des résultats cliniques. Nous verrons qu'une piste pour expliquer le COVID long réside dans la présence d'autoanticorps...

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, Omicron, formes sévères, Delta, vaccin, adolescents, autoanticorps, Covid long

OMICRON

Diminution de la sévérité : c'est confirmé !

On s'en doutait bien ! Le variant Omicron apparaît être vraiment associé à une plus faible morbidité et mortalité (voir Newsletter n°66). Les résultats d'enquêtes épidémiologiques de grande envergure provenant d'Afrique du Sud (le premier pays touché par la vague Omicron) viennent d'être publiés (*Lancet* ; 19 Janvier 2022) ! Les auteurs ont comparé entre début octobre 2021 et fin novembre 2021 la morbidité rattachée au variant

Omicron comparé aux autres variants et en particulier au variant Delta (Schéma). Parmi les 161.328 cas de COVID-19, 29.721 ont été diagnostiqués Omicron et 1.412 avec d'autres variants. Après ajustements multiples, le variant Omicron était associé à une diminution significative du risque d'hospitalisation : 2,4% vs. 12,8% (aOR=0,2, IC_{95%}[0,1-0,3]). Parmi les patients hospitalisés, il y avait deux fois moins de formes sévères pour le variant Omicron (résultat non significatif) : 21% vs. 40% (aOR=0,7, IC_{95%}[0,3-1,4]. Par contre, comparé au variant Delta (N=792) il y avait significativement moins de formes sévères : 23,4% vs. 62,5% (aOR=0,3, IC_{95%}[0,2-0,5]). Les auteurs interprétaient les résultats comme étant surtout la conséquence d'une immunité naturelle collective acquise par la population sud-africaine en constatant le très haut taux de réinfections avec l'Omicron et sachant que la population de l'Afrique du Sud est globalement peu vaccinée. Le caractère intrinsèque d'une plus faible dangerosité de ce variant n'est pas non plus rejeté par les auteurs, et ils font l'hypothèse que ces deux déterminants expliquent le plus faible impact hospitalier de la vague Omicron.

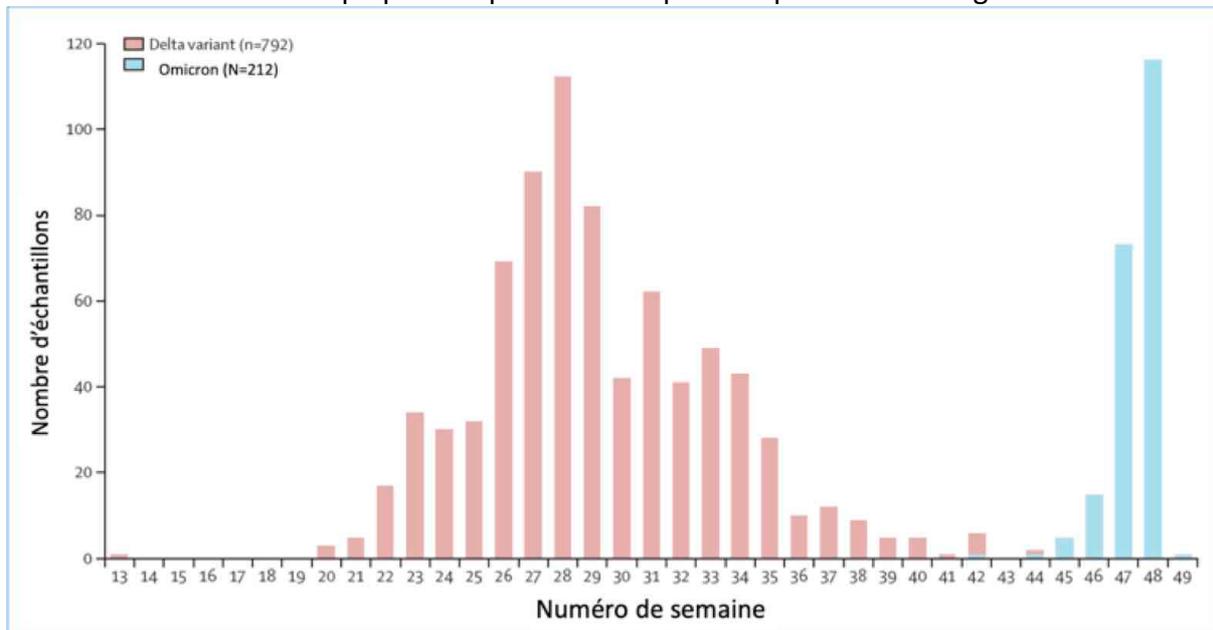


Schéma : évolution des variants parmi les patients hospitalisés : **barres roses** = variant Delta, **barres bleues** = variant Omicron. On constate un très rapide changement en faveur du variant Omicron !

Et parmi les patients les plus graves, l'Omicron est différent ?

Un vaste registre français (REALITY) nous fait connaître un peu mieux les patients victimes du variant Omicron comparé aux autres variants et qui développent la forme sévère puisque admis en réanimation. Il s'agit d'un registre prospectif de tous les patients COVID-19+ admis en réanimation des 39 hôpitaux de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. La période d'inclusion s'étendait de décembre 2021 au 18 Janvier 2022 ; 400 patients Delta ont été comparés à 229 patients infectés avec le variant Omicron (*medRxiv non encore reviewé, 28 Janvier 2022*). Le variant Omicron représentait globalement près d'un tiers des patients hospitalisés en réanimation durant cette période, et près de la moitié au 18 janvier 2022 (Schéma). Parmi les patients hospitalisés COVID-19+, le risque d'être hospitalisé en réanimation était significativement plus faible avec l'Omicron qu'avec le Delta (9,3% vs.

25,8%, baisse relative de 64%). Les patients en réanimation et infectés avec le variant Omicron avaient significativement moins de formes pulmonaires (67% vs. 95%), étaient plus vaccinés (3 doses) (26% vs. 11%), plus immunodéprimés (34% vs. 15%) et bénéficiaient moins de ventilation invasive (41% vs. 51%). La mortalité ne différait pas significativement même après ajustement : 20% vs. 28% pour le Delta (aHR=1,43 ; IC_{95%}[0,89-2,29]. Bon, on confirme que lorsque que l'on est infecté par l'Omicron on va moins en réanimation, mais une fois qu'on y est admis, les choses ne diffèrent pas fondamentalement. Un biais souligné par les auteurs, et qui peut expliquer des différences observées, est la difficile séparation entre les patients « Omicron » admis pour la maladie COVID-19 et les patients admis pour une autre décompensation mais avec une PCR positive et donc catégorisés « Omicron »... Compte-tenu du taux d'incidence actuel de la pandémie « Omicron », cette situation est de plus en plus fréquente et crée *de facto* une hétérogénéité chez les patients inclus dans le groupe « Omicron ».

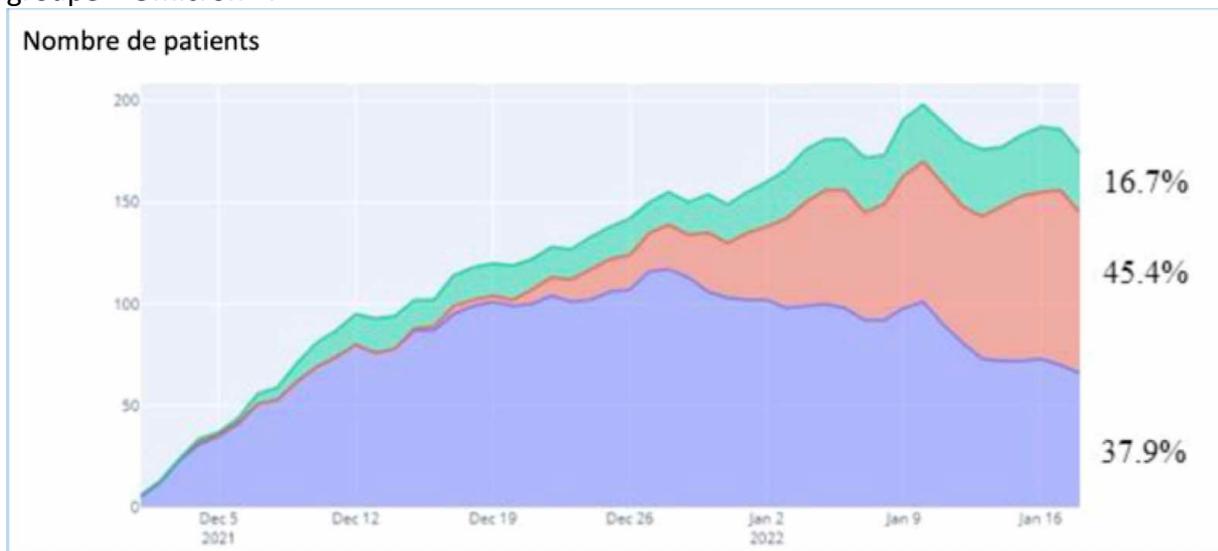


Schéma : nombre de patients hospitalisés en réanimation des hôpitaux de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris pour COVID-19 sévère en fonction du variant : **violet** = variant Delta, **rose** = variant Omicron, **vert** = variants indéterminés

VACCIN

Le vaccin chez les adolescents : quels résultats ?

La vaccination systématique des personnes sans facteurs de risque est un sujet controversé et très actuel. Et en particulier la vaccination des enfants. Si le profil de sécurité des vaccins chez les enfants semble bien établi (voir Newsletter n°46), le bénéfice individuel reste largement discuté. Dans ce travail, les auteurs ont voulu connaître quel était le bénéfice pour les adolescents (12-18 ans) vaccinés avec le vaccin Pfizer-BioNTech® (deux doses) lors de l'épidémie due au variant Delta aux États-Unis. Cette étude de cohorte cas-témoins prospective a inclus 445 cas d'adolescents hospitalisés pour COVID-19

symptomatiques (groupe cas) et deux groupes témoins : un groupe avec des adolescents ayant un syndrome grippal et un test PCR négatif (N=383) et un autre qui n'avait aucune symptomatologie COVID-19 avec ou sans PCR (N=394). L'étude était multicentrique et a englobé 31 hôpitaux dans 23 États des États-Unis (*NEJM* ; 12 Janvier 2022). Les critères d'efficacité de la vaccination étaient, en comparant les taux de vaccinations, l'hospitalisation pour COVID-19 et le passage en réanimation (formes sévères). Globalement il y avait 4% de patients vaccinés dans le groupe cas et 36% dans les deux groupes contrôles. L'efficacité de la vaccination a été estimée à 94% (IC_{95%}[90-96]) pour l'hospitalisation due à la COVID-19 et était de 98% (IC_{95%}[93-99]) pour les formes graves nécessitant la réanimation. Les 7 décès de cette cohorte ont été constatés chez des adolescents non vaccinés (Schéma). Cette étude montre clairement que la vaccination a une efficacité importante chez ce groupe de patients dont les hospitalisations avaient clairement augmenté aux États-Unis. On attend de voir avec le variant Omicron !

| Variable | Non-vaccinés (N=427) | Vaccinés 1 ou 2 doses (N=18) |
|--|-------------------------|------------------------------------|
| Severe Covid-19 — no. (%) | 194 (45) | 2 (11) |
| Réanimation — no. (%) | 178 (42) | 2 (11) |
| Support ventilatoire ou hémodynamique — no. (%) | 126 (30) | 1 (6) |
| Ventilation invasive mécanique — no./total no. (%) | 48/425 (11) | 1/18 (6) |
| Ventilation non-invasive : (BiPAP or CPAP) — no./total no. (%) | 90/423 (21) | 1/18 (6) |
| Support hémodynamique no./total no. (%) | 38/426 (9) | 1/18 (6) |
| ECMO — no./total no. (%) | 13/425 (3) | 0 |
| Patients sortis de réanimation — no./total no. (%) | 407/427 (95) | 18/18 (100) |
| Durée médiane de séjour – jours (IQR) | 5 (2–7) | 4 (1–5) |
| Patients décédés — no./total no. (%) | 7/407 (2) | 0 |

Schéma : comparaison de la morbidité hospitalière en fonction du statut vaccinal d'adolescents 12-18 ans de la cohorte

La troisième dose ; ça marche sur le variant Omicron ?

Nous avons vu que la dose « booster » ou dose de rappel ou encore troisième dose, était associée à une augmentation importante des anticorps anti-protéine S et que ces anticorps étaient efficaces *in vitro* sur le variant Omicron (voir Newsletter n°66). Mais qu'en est-il dans la vraie vie ? C'est le sujet de l'étude réalisée aux États-Unis en comparant des patients infectés par le variant Omicron (N=13.098), le variant Delta (N=10.293) et 46.764 cas contrôle en fonction du statut vaccinal (vaccin ARNm). Le critère d'évaluation était la survenue de la COVID-19 symptomatique (*JAMA* ; 21 Janvier 2022). Les patients étaient stratifiés en ayant reçu 0 dose de vaccin, deux doses (vaccination incomplète) ou 3 doses avec un recul de plus de 14 jours. Tout d'abord les suivis des patients vaccinés deux doses vs. non-vaccinés montraient la progressive inefficacité des deux doses contre le variant Omicron (au bout de 6 mois) alors que cette vaccination « incomplète » était toujours efficace contre

le variant Delta (Schéma). Globalement la probabilité (après ajustement) de survenue de la maladie était réduite des deux-tiers lorsque l'on était vacciné avec 3 doses vs. pas vacciné (aOR=0,33 ; IC_{95%}[0,31-0,35]) pour le variant Omicron, et d'un facteur 15 (aOR=0,065 ; IC_{95%}[0,059-0,071]) pour le variant Delta. Lorsque l'on compare avec les patients incomplètement vaccinés la probabilité diminuait d'un facteur 3 pour le variant Omicron et d'un facteur 6 pour le variant Delta. La troisième dose protège bien de la forme symptomatique de la COVID-19 !

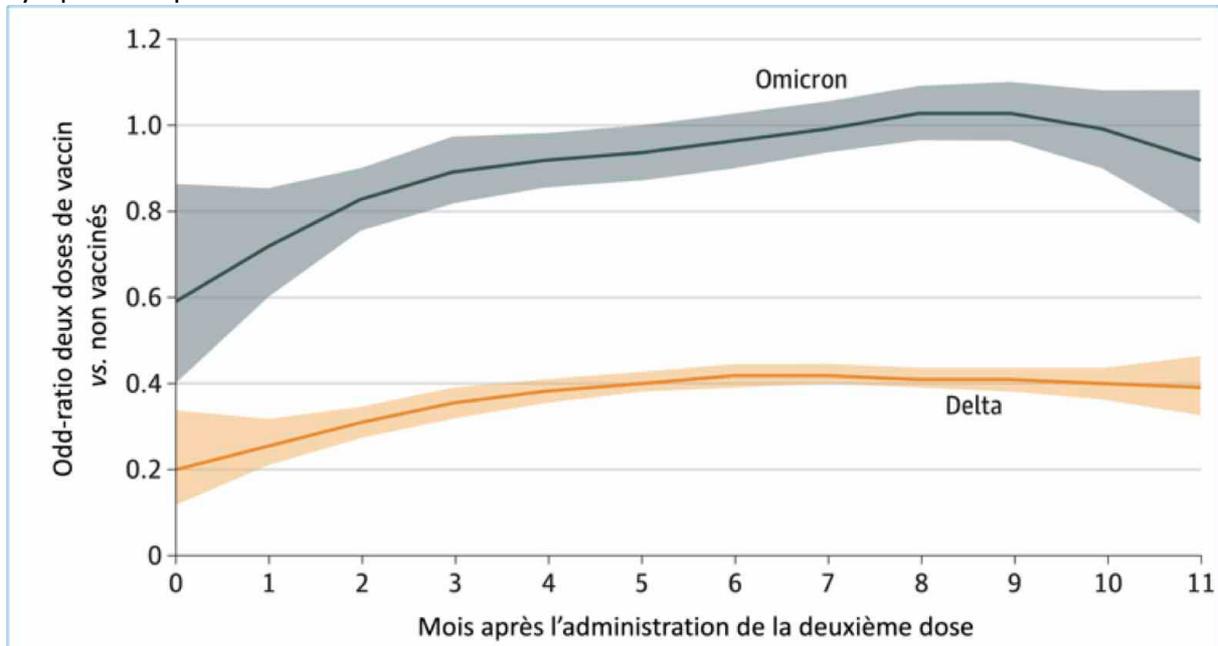


Schéma : évolution de l'odds-ratio (OR) pour la probabilité de développer un COVID-19 symptomatique entre les patients partiellement vaccinés (deux doses) et les patients non vaccinés. **Trait bleu** pour le variant Omicron et **trait orange** pour le variant Delta. On remarque que l'OR tend vers 1 après 6 mois pour le variant Omicron ce qui signifie que cette vaccination est totalement inefficace (même probabilité d'attraper la maladie en étant vacciné ou non) alors que ces deux doses sont encore efficaces pour le variant Delta avec une efficacité d'environ 60% à 6 mois (l'OR tend vers 0,40).

COVID LONG

Enfin des marqueurs biologiques ?

Le COVID-long est très discuté. A côté de praticiens qui le nient en le rapprochant d'une pathologie psychiatrique post-traumatique, il existe des médecins et biologistes cherchant un rationnel clinico-biologique permettant de caractériser cet ensemble de symptômes polymorphes qui affecte une partie des malades plusieurs mois après la survenue de la COVID-19. On avait déjà vu qu'il persistait des marqueurs inflammatoires à des taux élevés en cas de COVID-long (voir Newsletter n°54). Une équipe de biologistes fondamentalistes a voulu déterminer s'il existait un profil biologique précoce permettant de caractériser ce COVID long (*Cell, pre-proof ; 25 Janvier 2022*). En suivant une cohorte de 309 malades de la COVID-19 pendant plus de trois mois, ces chercheurs ont pu déterminer, par

des analyses systématiques, des caractéristiques cliniques et biologiques (protéomique et métabolomique), prédictifs d'une entrée dans ce COVID long. Il y avait 5 éléments précoces (au moment du diagnostic) statistiquement associés à la présence d'un COVID long : la présence d'un diabète de type 2, une présence d'ARN viral SARS-CoV-2 dans le sang, une réactivation du virus EBV (Epstein-Barr Virus) latent, des autoanticorps de deux types : des anti-TNFalpha2 et des facteurs antinucléaires retrouvés dans lupus érythémateux disséminé. Ces constatations font réfléchir sur une participation d'autoanticorps dans la pérennisation de la maladie en mettant en évidence une analogie avec une maladie auto-immune que d'autres chercheurs avaient déjà évoqué (Newsletter n°49)...[Merci au Dr. Axel Ellrodt]

REFERENCES

Omicron en Afrique du Sud

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2822%2900017-4>

REALITY

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.25.22269839v1.full.pdf>

Adolescents

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2117995>

Troisième dose et omicron

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788485?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2022.0470

COVID long

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422000721?via%3Dihub>