Newsletter COVID-19 Numéro 69

Le 15 Février 2022

Dans cette newsletter, nous verrons que la COVID-19 est un facteur de risque pour le développement de maladies cardiovasculaires dans l'année qui suit la maladie. Nous ferons un point sur le sous-variant « Omicron » BA.2 Nous verrons ensuite que la baricitinib peut soulever certains espoirs tandis que le molnupiravir est plutôt décevant. Nous comprendrons que l'Omicron est partout en France! Nous verrons le détail des facteurs de risque pour attraper une forme grave de la COVID-19 tout en étant bien vacciné...

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, Covid long, baricitinib, BA.2, Omicron, molnupiravir, vaccin

COVID LONG

Bon le post-COVID, ce n'est pas terrible!

On a vu que la période après la COVID-19 était une période à risque avec une incidence de pathologies sévères plus élevées que la normale (voir Newsletters n°32, n°46, n°47 et n°64). Voici une étude systématique et complète publiée dans *Nature Medicine* qui fait froid dans le dos (*Nature Medicine*; 7 Février 2022)! En suivant une cohorte de 153.760 patients COVID-19+ comparée à deux cohortes contrôles constituées d'une part, par une série prospective de patients non-COVID-19 (N=5.637.647) et d'autre part, de patients « contrôles » historiques (rétrospectif) (N=5.859.411). En comparant les évènements

cardiovasculaires survenant chez les patients COVID-19+ aux contrôles contemporains lors d'un suivi d'un an, les auteurs ont mis en évidence un nombre impressionnant de surmorbidités chez les patients ayant présenté la maladie COVID-19 (Schéma). Il s'agissait de cardiopathies ischémiques: +70% (HR=1,66; IC_{95%}[1,52-1,80]), de maladies cardiaques endocardites): +100% (HR=2,02; (péricardites, d'arythmies: +70% (HR=1,69, ; IC_{95%}[1,64-1,75]), de maladies thromboemboliques: +140% (HR=2,39; IC_{95%}[2.27-2.51]), d'accidents vasculaires cérébraux : +50% (HR=1,52; IC_{95%}[1,43-1,62]). En résumé, si on regarde globalement l'ensemble des événements majeurs (infarctus du myocarde, décès et AVC), le risque est augmenté de 55% (HR=1,55; IC95%[1,50-1,60]) (Schéma). Ce sur-risque intéresse tous les patients COVID-19, quels que soient la gravité et les facteurs de risque (comorbidités) mais il augmente avec la sévérité de la maladie COVID-19 (Schéma). On n'est pas sorti de cette affaire! Cela va devenir un véritable problème de santé publique et ce d'autant que presque toute la population finira un jour par rencontrer ce satané virus! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

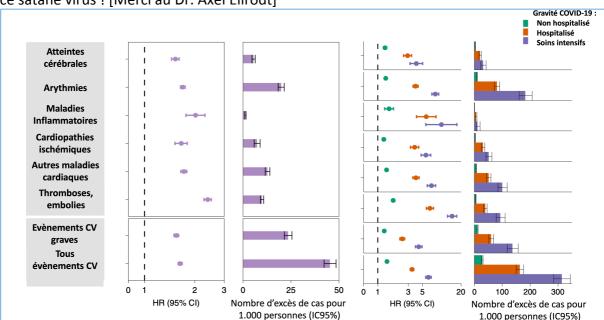


Schéma: augmentation de risque (dans l'année suivante) des principales maladies chez des patients ayant fait un COVID-19. Colonnes de gauche: augmentation du risque (HR = Hazard Ratio) et colonnes de droite nombre de malades supplémentaires par rapport au contrôle. Dans la partie droite, l'augmentation du risque est déclinée suivant la gravité de la maladie COVID-19: vert: patients COVID-19+ non hospitalisés, orange: patients COVID-19+ hospitalisés, bleu: patients COVID-19+ hospitalisés en soins intensifs. On remarque que le risque augmente avec la gravité de la maladie. CV=cardiovasculaire, IC95% ou 95%Cl= intervalle de confiance à 95%.

OMICRON

L'Omicron est devenu majoritaire en France

Un rapport de la DREES (*Direction, de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques*) nous fait un bilan de l'impact de l'Omicron en France (semaine du 17 au

23 janvier 2022) (*DREES*; 28 janvier 2021). Et bien il est présent partout! Il représente 99% des tests PCR positifs. Il représente également 88% des admissions pour COVID-19 dans les services hospitaliers conventionnels et 79% des admissions en soins critiques. Il est également majoritaire (57%) pour les décès hospitaliers. Si l'on compare les populations malades vaccinées et non vaccinées, l'efficacité déduite pour la mortalité atteint 90% et pour l'hospitalisation, elle a été trouvée à 75%. Comparé au variant Delta, l'infection par le variant Omicron est associée à une plus faible efficacité vaccinale, un plus faible taux de décès, une plus faible probabilité d'hospitalisation ou de formes graves, et ce, quel que soit le statut vaccinal ou la catégorie d'âge (Schéma). Il est partout, on vous dit!

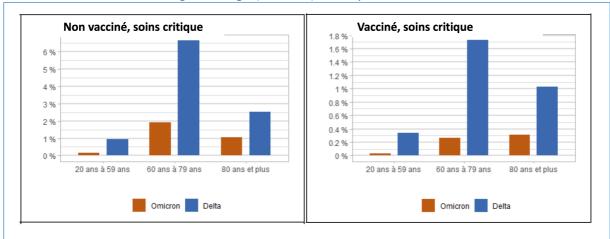


Schéma: comparaison du pourcentage d'hospitalisés en réanimation de patients infectés par le variant Omicron (rouge) et Delta (bleu) entre une population vaccinée (à gauche) et non vaccinée (à droite). Stratification en fonction de l'âge. On constate une nette diminution de la probabilité d'hospitalisation pour le variant Omicron quel que soit l'âge ou le statut vaccinal.

Le BA.2, finalement, c'est quoi?

Un sous-variant dérivé de la lignée « Omicron » fait de plus en plus parler de lui. Il s'agit du BA.2, un sous-type de l'Omicron qui a envahi le Danemark devenant le variant majoritaire. Actuellement il est majoritaire en Suède (59%), en Inde (95%) en Afrique du Sud (85%), en Autriche (65%), aux Philippines (90%), au Qatar (70%) et au Pakistan (80%). En France, il ne représente (pour l'instant) que 6% des séquençages réalisés. Ce BA.2 possède des mutations supplémentaires (au nombre de 6) sur la protéine Spike. A noter : il ne possède plus la délétion 69-70 qui servait à distinguer le variant Omicron du variant Delta dans la plupart des criblages (*Covariants – GISAID*; 12 Février 2022)... Il serait aussi méchant que l'autre sous-variant Omicron (ou B.1.1.529) majoritaire (noté BA.1) mais serait plus transmissible... Les premiers résultats tombent (*medRxiv non encore reviewé, 30 Janvier 2022*). Une équipe danoise a suivi pendant 8 jours 8.541 patients infectés par l'Omicron dont 2.122 infectés par le BA.2. Ils ont identifié 5.702 infections secondaires en 8 jours de suivi. En comparant l'impact du BA.2 par rapport au BA.1, les auteurs trouvèrent une augmentation de la transmission d'un facteur 160% (OR=2,62; IC_{95%}[1,96-3,52]). Cette augmentation n'était pas retrouvée si les patients infectés étaient vaccinés. Le taux d'attaque (nombre de

personnes infectées divisé par le nombre de personnes exposées) était de 29% pour le BA.1 et de 39% pour le BA.2 (Schéma). Détail intéressant, le BA.2 infectait plus facilement les personnes vaccinées comparativement au BA.1, laissant entrevoir un échappement immunitaire plus important avec ce sous-variant, et donc une immunité moins efficace. Heureusement qu'il ne semble pas entrainer une morbidité-mortalité supplémentaire!

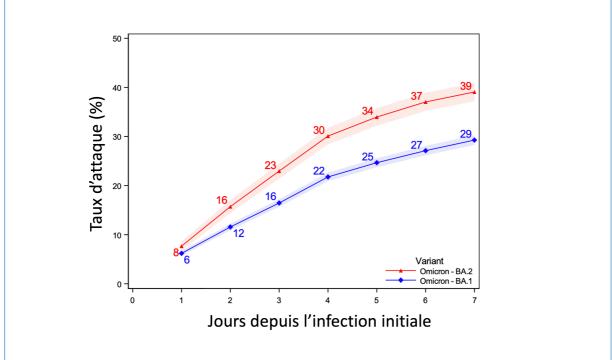


Schéma: comparaison du taux d'attaque (nombre de personnes infectées sur le nombre de personnes exposées) entre les sous-variants « Omicron » BA.1 (**bleu**) et BA.2 (**rouge**). On constate que le BA.2 est plus transmissible...

TRAITEMENT

Et on reparle du baricitinib!

Le baricitinib est un anti-inflammatoire anti-JAK 1 et 2 qui pourrait lutter contre l'orage inflammatoire lié aux formes graves de la COVID-19. Cette molécule a des propriétés anti-cytokines et antivirales. On avait vu (newsletter n°32) qu'il n'apportait pas grand-chose (diminution du délai de guérison) par rapport au remdesivir qui lui aussi n'est pas très convaincant. On nous propose ici un essai multicentrique, international, randomisé comparant un groupe recevant le baricitinib (N=51) à un groupe ayant le placebo (N=50) chez des patients COVID-19+ les plus graves, c'est à dire les patients sous ventilation mécanique et/ou ECMO (*Lancet Resp Med*; 3 Février 2022). Le groupe traité recevait 4 mg de baricitinib par jour pendant 14 jours. Les critères d'évaluation comprenaient la mortalité à J28 et J60, la durée de ventilation mécanique, la durée d'hospitalisation. Résultats : il y

avait une baisse significative de la mortalité dans le groupe traité : 39% vs. 58% (HR=0,54 ; IC_{95%}[0,31-0,96]). Par contre, il n'y avait pas de différence significative pour la durée de ventilation ni de durée d'hospitalisation (23,7 jours vs. 26,1 jours). Étude de haut niveau de preuve à confirmer par une étude de plus grande envergure compte tenu de la taille des groupes franchement faibles (mais c'est une étude exploratoire) et probablement avec des critères d'inclusions plus larges (pour ne pas prendre que les patients les plus graves).

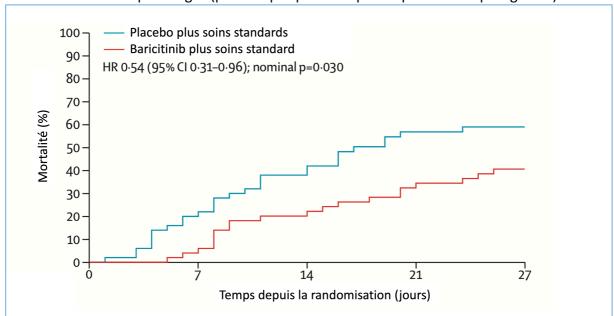


Schéma: évolution de la mortalité entre un groupe de patients COVID-19 sévères traités par baricitinib (**trait rouge**) et le placebo (**trait bleu**). On remarque une baisse significative de la mortalité dans le groupe traité.

Molnupiravir : résultats complets

Vous souvenez vous ? Le molnupiravir est cette petite pilule des laboratoires Merk® qui, après avoir annoncé des résultats spectaculaires à l'analyse intermédiaire (voir newsletter n°60), ont fini par avouer un bénéfice plus modeste dans un deuxième communiqué de presse. Finalement, la France n'a pas donné son AMM pour ces comprimés. On rappelle que c'est un antiviral direct donné par voie orale qui agit par une inhibition de la réplication virale. Il appartient à la famille des ribonucléosides mutagènes. Les résultats sont publiés dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 10 Février 2022)*. Dans un essai randomisé, contre placebo, les patients recevaient le molnupiravir (800 mg/jour) pendant 5 jours (N=716) ou le placebo (N =717). Le traitement devait être débuté dans les 5 premiers jours des signes de COVID-19 chez des patients à risque (présentant au moins un facteur de risque d'évolution vers une forme sévère) non hospitalisés et présentant un COVID-19 symptomatique mais non sévère. Le critère d'évaluation principal était la survenue d'une hospitalisation ou d'un décès décompté à J29. Les résultats montrèrent une diminution faible mais significative du critère d'évaluation dans le groupe traité : 6,8% vs. 9,7% soit une

différence relative d'environ 30% (Schéma). Il y eut un décès dans le groupe traité et 9 dans le groupe placebo (différence significative). Il n'y avait pas de différence significative concernant les effets indésirables entre les deux groupes. Bon, ces résultats calment un peu puisque l'analyse intermédiaire avait montré une efficacité de plus de 50%! C'est probablement la raison pour laquelle les autorités Françaises ont préféré la molécule concurrente, le Paxlovid de chez Pfizer®. Quid d'un traitement associant les deux comprimés comme pour le SIDA ?

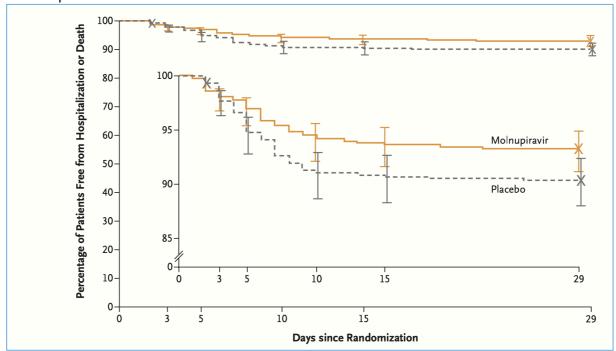


Schéma: évolution du critère d'évaluation principal (décès ou hospitalisation) au cours du temps entre un groupe de patients COVID-19+ symptomatiques traité par molnupiravir (trait orange) et un autre traité par un placebo (pointillés gris). On observe une diminution mais non significative de cette évolution dans le groupe « molnupiravir » (HR=0,69 ; IC_{95%}[0,48-1,01]).

VACCINS

Morbidité et mortalité après schéma vaccinal complet

Une vaste enquête menée par EPI-PHARE permet de se faire une idée réelle de l'intérêt de la vaccination en France. Ces épidémiologistes ont analysé les déterminants associés à la survenue d'une hospitalisation ou d'un décès dus à la COVID-19 dans une population de personnes présentant un schéma vaccinal complet à fin juillet 2021. Ce schéma était défini par deux doses de vaccins (Pfizer-BioNTech®, Astra-Zeneca® ou Moderna®) ou une dose et un épisode COVID-19 (EPIPHARE; 11 Février 2022). Un total de 28.031.641 personnes ont été incluses et suivies pendant 80 jours (soit environ 2 milliards de personnes-jours). Au cours de ce suivi, 5.345 (19/100.000) ont été hospitalisées et 996

(4/100.000) sont décédées pour COVID-19. L'âge, le sexe masculin, la trisomie 21, un milieu social défavorisé et la présence de comorbidités (transplantation d'organe, insuffisance rénale, immunodépression) étaient fortement corrélés au risque d'hospitalisation ou de décès hospitalier (Schéma). Ce travail confirme l'intérêt du vaccin puisque le risque d'hospitalisation ou de décès pour COVID-19 dans une population totalement vaccinée était retrouvé très faible (époque pré- Omicron). Le « portrait type » de la personne vaccinée qui présente le risque de développer une forme grave est la personne âgée de plus de 65 ans, immunodéprimée ou ayant été traitée par corticoïdes oraux et présentant certaines comorbidités comme des maladies pulmonaires, hépatiques, une insuffisance rénale chronique, un diabète, des maladies cardiovasculaires ou des maladies neurologiques. [Merci au Dr. Alain Weill]

		Hospitalisation pour covid-19			Décès hospitalier pour COVID-19		
	Effectif	Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivariable	Nombre d'événements	HR ajusté sur âge et sexe	Modèle multivariable
Nombre de comorbidités	28 031 641	5 345			996		
0	13 882 319	519	1	1	24	1	1
1	5 795 477	658	2,20 (1,95 - 2,49)	2,22 (1,97 - 2,51)	68	2,34 (1,45 - 3,76)	2,35 (1,46 - 3,78)
2	3 530 910	878	3,80 (3,36 - 4,29)	3,82 (3,38 - 4,32)	140	4,73 (3,02 - 7,40)	4,73 (3,02 - 7,41)
3	2 406 816	974	5,38 (4,76 - 6,08)	5,38 (4,75 - 6,09)	185	7,19 (4,62 - 11,19)	7,15 (4,59 - 11,15)
4	1 324 756	873	7,84 (6,91 - 8,89)	7,80 (6,87 - 8,86)	190	11,21 (7,20 - 17,47)	11,11 (7,12 - 17,32)
5 ou plus	1 091 363	1 443	13,96 (12,37 - 15,75)	13,80 (12,21 - 15,60)	389	23,07 (14,96 - 35,58)	22,58 (14,61 - 34,88

Schéma: Risque d'hospitalisation pour COVID-19 (à gauche) ou de décès (à droite) dans une population entièrement vaccinée. On remarque que ce risque augmente très rapidement avec la présence de comorbidités. Par exemple le risque d'hospitalisation pour COVID-19 augmente d'un facteur 5,38 en présence de 3 comorbidités. HR=Hazard Ratio.

REFERENCES

Covid long

https://www.nature.com/articles/s41591-022-01689-3

DREES

https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/2022-01/2022-01-28%20-%20Appariements%20sivic-sidep-vacsi%20Drees.pdf

BA.2

https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.01.28.22270044v1

https://covariants.org/variants/21L.Omicron

Baricitinib

https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00006-6/fulltext

Molnupiravir

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116044

EPI-PHARE

https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/risques-covid-vaccination/