

Newsletter COVID-19

Numéro 70

Le 10 Mars 2022

C'EST LA DERNIERE NEWSLETTER !!

Toutes les bonnes choses ont une fin, les mauvaises aussi heureusement.

Au moment où cette pandémie COVID-19 semble se transformer en une endémie, maladie permanente certes, mais avec un faible impact et plus facilement contrôlable, il semble que le moment soit venu d'interrompre cette newsletter.

J'ai débuté cette chronique le 12 Mars 2020, en pleine première vague, meurtrière. Elle s'adressait aux internes et aux médecins de mon service (urgences-Samu de l'hôpital Avicenne), déboussolés par l'horreur que nous vivions. Le but était de leur apporter un peu de rationnel et de factuel dans la compréhension de ce qui nous tombait dessus. Comme les praticiens manquent de temps pour se concentrer sur la littérature, je considérais comme une mission la diffusion de ces courts résumés des données scientifiques disponibles.

Surprise. Cette lettre a rapidement dépassé les frontières de notre service des urgences. D'abord quotidienne - les fameuses FAQ -, puis hebdomadaire et finalement bimensuelle, cette newsletter a eu un succès inattendu m'obligeant à un devoir de travail de plus en plus exigeant. Distribuée par une dizaine de sites -plus de 240 000 téléchargements pour le seul site calaméo[®]-, et partagée par plusieurs collègues, professionnels ou particuliers, j'ai vu aussi cette lettre partir vers tous les DOM-TOM et à l'étranger. Jusqu'à atteindre une liste de diffusion personnalisée de 4.000 membres (avec seulement 2 demandes de retrait).

Quarante-six FAQ et soixante-dix Newsletters après, je suis finalement assez fier du travail accompli. Il n'avait pas d'autre but que d'apporter une information scientifique simplifiée (je n'aime pas le mot vulgarisé), accessible aux non-médecins, mais en évitant toute simplification grossière. J'ai d'ailleurs tenu à privilégier la langue française, en traduisant toute l'iconographie.

Je tiens à remercier mon fidèle bras droit, Malika Chafai qui a assuré les relectures, la gestion de la liste de diffusion et les envois. Je remercie aussi tous les contributeurs à cette Newsletter qui m'ont réellement aidé dans ce travail de cet énorme tri d'une littérature scientifique pléthorique. Parmi les contributeurs, je ne peux pas ne pas citer le Dr. Axel Ellrodt pour ses envois, son expertise et son humour, ce dernier trait que j'apprécie particulièrement.

Enfin j'espère, modestement, que ce travail d'information aura permis à certains d'entre nous soignants, patients, citoyens, de démêler le pertinent du flot de la désinformation.

Cette lettre aura été pour moi une aventure, riche, et je tiens vraiment à rendre hommage à mes lecteurs qui, dans leurs messages, au travers de leurs encouragements et de leurs soutiens que j'ai reçus, ont alimenté maintenu en moi une énergie qui m'a permis d'être, je l'espère, toujours au rendez-vous.

Ce COVID-19 devrait désormais rejoindre les rangs des maladies endémiques maîtrisables qui pourra être comme les autres maladies contagieuses - toutes les mauvaises choses ont une fin - c'est-à-dire que cette newsletter, et seulement elle, prend sa retraite-toutes les bonnes choses ont une fin !

Du fond du cœur, merci.

Frédéric Adnet
frederic.adnet@aphp.fr

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, Paxlovid®, nirmatrelvir, BA.2, Omicron

TRAITEMENT

Résultats définitifs pour la pilule Pfizer® !

On a vu les résultats un peu décevants du traitement oral par la pilule des laboratoires Merk® (molnupiravir) dans la newsletter n°69 et on avait parlé de l'autre pilule concurrente du laboratoire Pfizer : le nirmatrelvir. Des résultats très encourageants avaient été publiés sous forme de communiqués de presse sur la réduction du risque de décès et/ou hospitalisation chez des patients à risque de formes graves (voir newsletters n°62 et n°65). Rappelons que ce médicament commercialisé sous le nom de Paxlovid® est une association d'une molécule originale : le nirmatrelvir (300 mg) et d'une autre molécule, le ritonavir (100 mg). La nirmatrelvir est un antiviral direct de type anti-protéase et censé s'opposer à la réplication virale du SARS-CoV-2. Le ritonavir augmente la disponibilité de cet anti-protéase en s'opposant à la dégradation biologique du nirmatrelvir. Dans l'essai clinique validant ce médicament, les auteurs ont randomisé (contre placebo) des patients non vaccinés COVID-19+, non hospitalisés avec des facteurs de risque d'évolution vers une forme grave (*NEJM* ;

16 février 2022). Le traitement devait débuter dans les 5 jours après le début des symptômes. Le groupe traité (N=1.120) recevait le médicament deux fois par jour pendant 5 jours et le groupe contrôle recevait le placebo (N=1.126). Le critère d'évaluation était le décès ou l'hospitalisation jusqu'à J28. Les résultats montrèrent une diminution significative du risque de décès ou d'hospitalisation dans le groupe traité (0,77% vs. 6,31% ; différence absolue -5,81% ; IC_{95%}[-7,78-3,84], efficacité relative calculée : 88,9%) si le traitement était institué dans les trois premiers jours après le début des symptômes. Cette efficacité devenait égale à 87,8% lorsque le traitement était donné dans les 5 jours après les symptômes (Schéma). Tous les décès (N=13) ont été constatés dans le groupe placebo. Les auteurs constatèrent aussi une diminution de la charge virale à J5 dans le groupe traité lorsque le traitement était instauré avant J3 après les premiers symptômes. Il n'y eut pas de différence d'effets indésirables dans les deux groupes. Bon, très prometteur et d'ailleurs la France en a acheté des kilos !

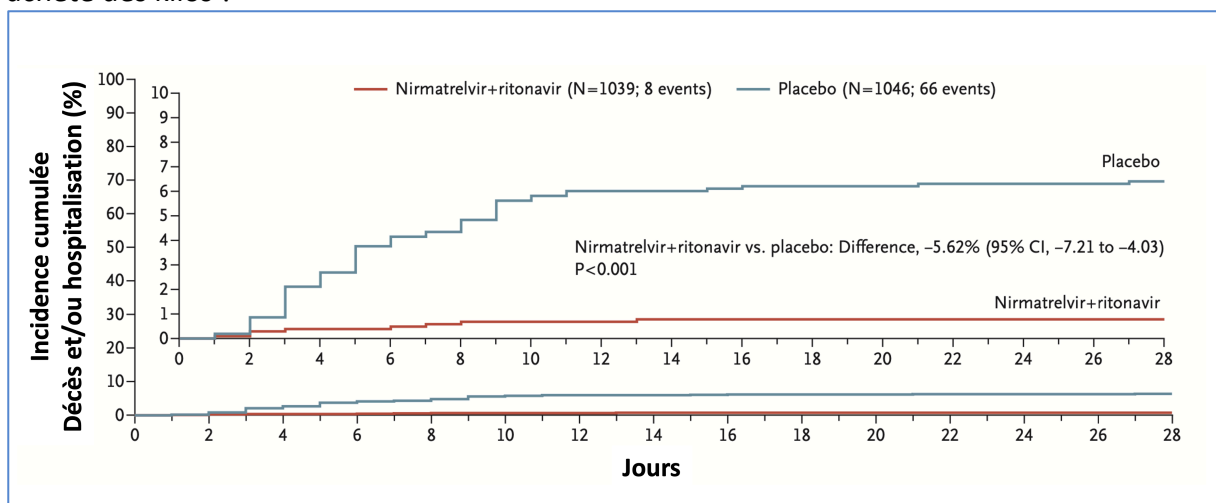


Schéma : évolution temporelle de l'évènement décès et/ou hospitalisation entre un groupe de patients à risque COVID-19+ recevant le Paxlovid® dans les 5 premiers jours après les premiers symptômes (rouge) et un groupe placebo (bleu). Il y avait une diminution significative de l'incidence de cet évènement dans le groupe traité.

IMMUNITÉ

Immunité vaccinale vs. post-infection : c'est reparti !

Ce débat n'est toujours pas terminé entre la différence d'efficacité de l'immunisation vaccinale comparée à l'immunité naturelle induite par une infection au SARS-CoV-2. Il semblait que l'immunité « naturelle » avait un avantage (voir newsletter n°59). Eh bien une équipe de chercheurs vient de publier des résultats contraires à savoir que l'immunité procurée par le vaccin à ARNm est probablement plus efficace que l'immunité induite par l'infection. En analysant le pouvoir neutralisant et le taux d'anticorps des patients convalescents d'une infection COVID-19 et vaccinés, les auteurs ont trouvé que ce taux des

anticorps anti protéine S était environ 17 fois plus élevé chez les patients vaccinés et avait une activité neutralisante plus efficace comparé aux patients convalescents (*Scientific Reports ; 16 février 2022*). La cible des anticorps était la région RBD de la protéine Spike comportant la mutation N501Y, mutation retrouvée dans les variants anglais (B.1.1.7 ou Alpha), le variant sud-africain (Beta), brésilien (Gamma) et aussi... dans le variant Omicron. Ils ont utilisé les anticorps prélevés de 41 échantillons de sérums provenant de 33 patients non vaccinés convalescents du COVID-19 de la souche historique (ne contenant pas la mutation N501Y). Les taux d'anticorps ont été comparés à ceux qui avaient reçu deux doses de vaccin ARNm. Ce taux était beaucoup plus élevé dans le groupe des vaccinés par rapport aux patients convalescents (22,3 µg/mL vs. 1,33 µg/mL) et vs. 0,74 µg/mL pour des patients infectés et non convalescents (nouveaux infectés) (Schéma). L'activité neutralisante pour inhiber « l'accrochage » de la protéine S au récepteur ACE2 (permettant l'envahissement du virus) était aussi nettement augmentée chez les patients vaccinés (Schéma) ! Au final, dans le match vaccin / infection , le résultat est 1-0 ! (Merci au Dr. Axel Ellrodt)

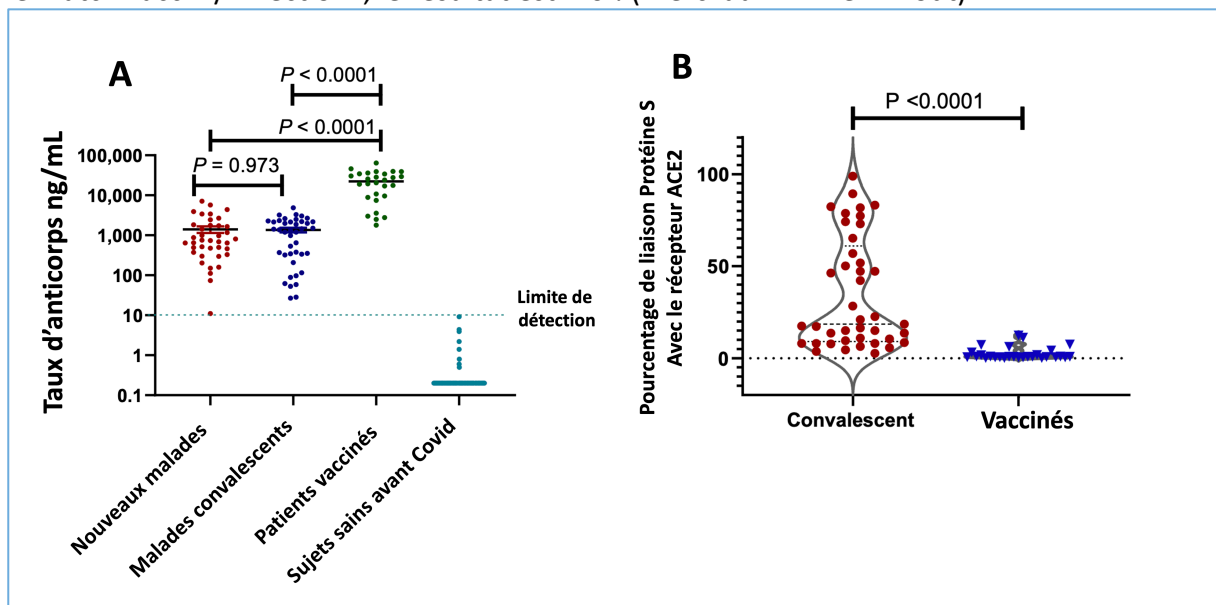


Schéma : (A) comparaison des taux d'anticorps anti-protéine S entre des patients nouvellement malades de la COVID-19 (**marron**), des patients convalescents de la COVID-19 (**bleu**), des patients non infectés et vaccinés avec un vaccin ARNm (**vert**) et des patients prélevés avant la pandémie COVID-19 (**bleu clair**). Il y avait une augmentation significative du taux d'anticorps chez les patients vaccinés comparée aux patients convalescents. (B) comparaison du pouvoir d'inhibition de la liaison entre la protéine S du SARS-CoV-2 et le récepteur cellulaire ACE2 entre des patients convalescents de la COVID-19 (**marron**) et des patients vaccinés (**bleu**). Les patients vaccinés montrent une inhibition de cette liaison beaucoup plus importante que pour les patients convalescents.

VARIANT

Le BA.2, on peut l'attraper après le BA.1

On sait qu'il existe des sous-variants au variant Omicron. Parmi ceux-ci le BA.2 qui semble plus contagieux que l'Omicron BA.1 qui était majoritaire dans notre pays. Mais voilà,

après le Danemark, le BA.2 semble remplacer le BA.1 (voir newsletter n°69)... Bien que de dangerosité équivalente, on aimerait bien savoir si le fait d'avoir été contaminé par l'Omicron BA.1 protège d'une nouvelle infection BA.2... Des chercheurs danois se sont intéressés à cette problématique (*medRxiv non encore reviewé ; 22 Février 2022*). A partir de 1,8 millions de cas de COVID-19 (32% de la population danoise) dont 140.000 séquençages, les auteurs ont sélectionné des réinfections survenant entre 20 et 60 jours après la première infection. Ils ont pu mettre en évidence 187 réinfections précoces dont 47 de réinfections BA.2 après une infection BA.1 ce qui représentait 18% des réinfections (médiane de délai pour la réinfection : 36 jours). Le profil était des patients jeunes (médiane 15 ans), non vaccinés (89%) et ayant développé une réinfection avec des symptômes mineurs (pas d'hospitalisation ni de décès). Les charges virales étaient plus faibles lors de la réinfection comparées à la première infection. Les auteurs concluaient que ces réinfections étaient possibles mais avec une incidence très faible par rapport au nombre d'infections BA.2 survenant dans le même temps au Danemark. Au final, cette éventualité n'est pas nulle mais la primo-infection au BA.1 semble protéger du passage vers une forme grave. Malheureusement, l'échappement immunitaire que l'on supposait existe bel et bien pour le BA.2. Encore une fois le vaccin semble renforcer nos défenses immunitaires contre ce phénomène compte-tenu du fait que l'immense majorité de la population danoise était vaccinée au moment de l'étude alors que la majorité des réinfections BA.1-BA.2 survenaient chez des non-vaccinés.

FIN

PS : pour ceux qui aimeraient mieux connaître notre service hospitalier et notre combat « clinique » contre la COVID-19, je recommande mon livre : Les fantassins de la République ! (Edition Flammarion)

https://www.amazon.fr/Fantassins-R%C3%A9publique-Urgence-COVID-printemps/dp/2080231952/ref=rvi_27/262-4564004-1783333?pd_rd_w=g6A1s&pf_rd_p=af7db5e3-ac99-4aa2-baf3-f001496ed4be&pf_rd_r=FNNGB5ZEBKWM5B6BF7S5&pd_rd_r=9c5a9dc9-8db3-488b-8b5a-02604bb7633e&pd_rd_wg=KGf0v&pd_rd_i=2080231952&psc=1

REFERENCES

Paxlovid®

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2118542>

Immunité naturelle vs. immunité vaccinale

<https://www.nature.com/articles/s41598-022-06629-2#:~:text=This%20difference%20in%20neutralization%20is,RBD%20from%20binding%20to%20ACE2.>

BA.2

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.19.22271112v1>