

Newsletter COVID-19

Numéro 65

Le 22 Décembre 2021

Dans cette newsletter, nous ferons un autre point complet sur le variant « omicron » : nous verrons les premières données sur l'efficacité des vaccins sur ce variant, de certains anticorps monoclonaux et analyserons les premiers résultats épidémiologiques en provenance d'Afrique du Sud... Nous verrons par ailleurs si l'oxygène à haut débit a permis de changer les choses et si l'effet « booster » de la troisième dose marche aussi bien que l'on dit. Enfin, nous aurons les dernières news de la pilule Pfizer® !

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 !

Très bonnes fêtes malgré tout !

Frédéric Adnet
frederic.adnet@aphp.fr

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, vaccins, effet booster, oxygène haut débit, casirivimab, imdevimab, Paxlovid,

OMICRON

Baisse de l'efficacité de l'immunité vaccinale

Une étude non encore soumise a fait la synthèse des premiers travaux en laboratoire concernant l'efficacité de l'immunité vaccinale contre le variant omicron (*medRxiv non encore reviewé ; 17 Décembre 2021*). Ce sont des travaux testant les sérums de patients vaccinés ou convalescents de la COVID-19 sur des souches de virus « omicron ». La mesure

de l'efficacité (pouvoir neutralisant des anticorps) de ces sérums a été comparée avec l'inhibition du virus « historique » provenant de Wuhan. Comme nous le pressentions, tous les travaux en laboratoire trouvent que le variant « omicron » résiste plus aux anticorps vaccinaux ou naturels comparé à la souche historique du SARS-CoV-2. La baisse de l'immunité varie en fonction des travaux, du délai par rapport à la vaccination et du statut vaccinal. Cette inefficacité relative se situe dans une fourchette comprise entre une baisse de 2 fois à plus de 20 fois, avec une moyenne d'inefficacité du pouvoir neutralisant à 9,7 fois $IC_{95\%}[5,5-17,1]$ (Schéma). A partir de ces résultats les auteurs ont construit un modèle prédictif de l'efficacité de la vaccination contre l'omicron ; ainsi pour une vaccination à deux doses de Pfizer® les auteurs estiment l'efficacité à 40% pour les formes symptomatiques de la COVID-19 et à 80% pour les formes graves. L'effet « booster » rendrait cette efficacité à 86% et 98% respectivement. Attention ce ne sont que des modèles, il conviendra de le vérifier par des études épidémiologiques dans la « vraie vie ».

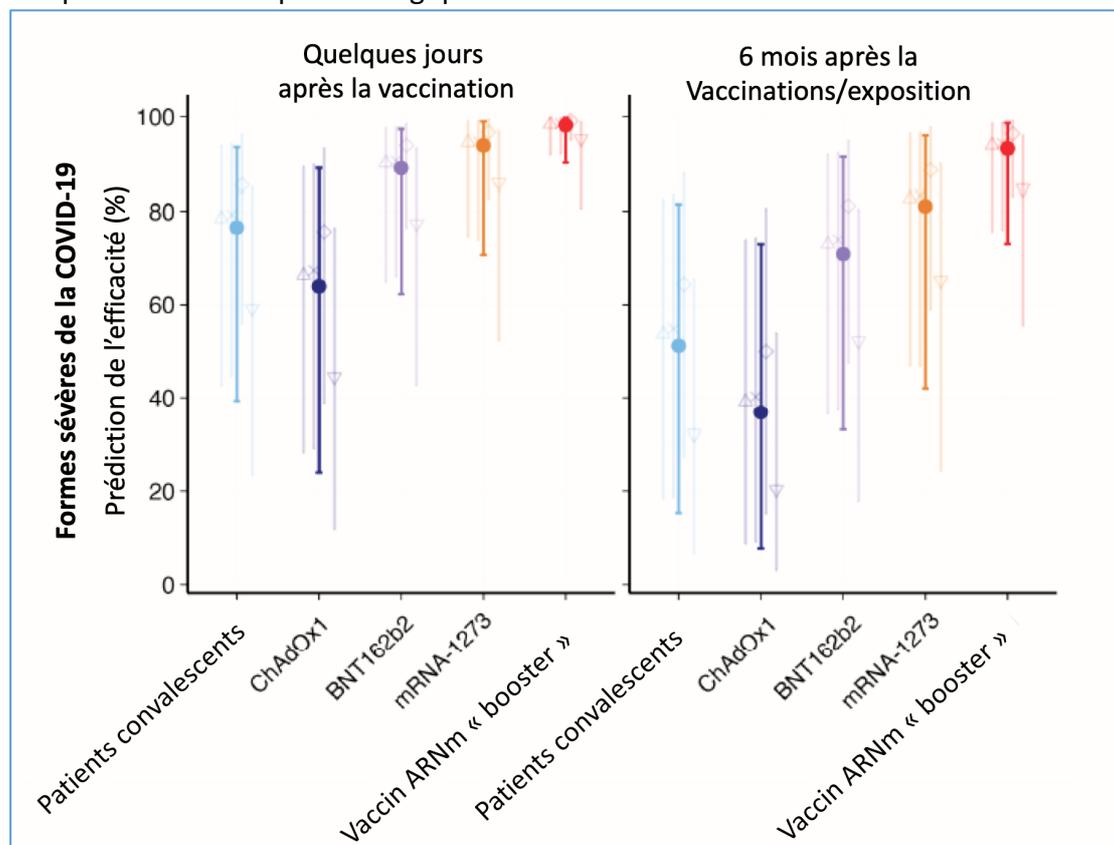


Schéma : modélisation de l'évolution de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères de la COVID-19 en fonction du type de vaccins et du délai depuis l'administration : à **gauche** quelques jours et à **droite** 6 mois. En **bleu clair**, les patients convalescents de la COVID-19, en **bleu foncé**, le vaccin Astra-Zeneca®, en **violet** le vaccin Pfizer®, en **orange** le vaccin Moderna® et en **rouge** un vaccin ARNm en troisième dose (effet « booster »). On constate que l'effet « troisième dose » est très efficace et qu'il existe une perte de l'immunité au 6ème mois pour les autres schémas vaccinaux.

Certains anticorps monoclonaux inactifs !

L'association casirivimab et imdevimab (Ronapreve®) a été trouvée inefficace contre le variant omicron. Pourtant, cette association était largement utilisée en préventif et curatif, chez les patients à risque, pour diminuer la probabilité d'hospitalisation ou de décès

(voir newsletter n°57). En étudiant le pouvoir neutralisant des anticorps, les auteurs ont démontré, *in vitro*, une inefficacité totale de ce cocktail d'anticorps monoclonaux pour inhiber ce variant (Schéma) (*medRxiv non encore reviewé; 13 décembre 2021*). Les auteurs ont trouvé, par ailleurs, une baisse d'efficacité (11,4 fois inférieures) des sérums de patients vaccinés avec une double dose de vaccin à ARNm. Concernant les anticorps monoclonaux, il va falloir abandonner le Ronapreve® ! [Merci au Dr Axel Ellrodt]

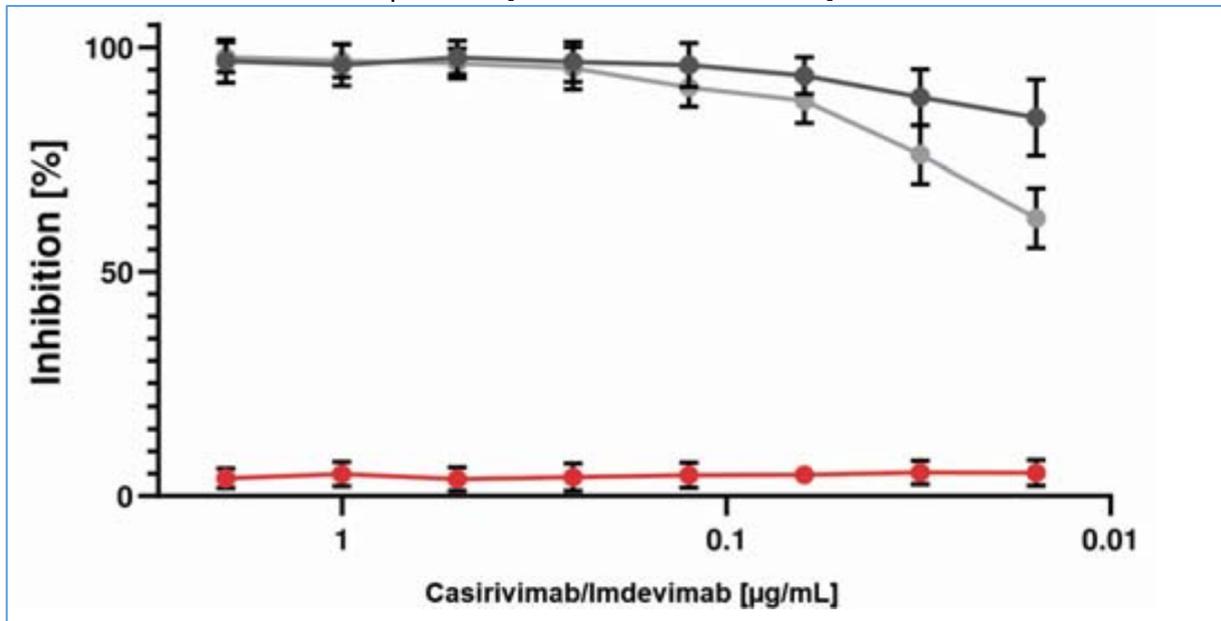


Schéma : pourcentage d'inhibition de l'association casirivimab/imdevimab sur le variant « delta » (gris clair), « beta » (gris foncé) et « omicron » (rouge). Ca ne marche pas pour l'omicron !

Que se passe-t-il en Afrique du Sud ?

On le sait le variant « omicron » a commencé sa progression en Afrique du Sud avant d'envahir le monde entier (voir newsletter n°64). Aujourd'hui un rapport issu d'une compagnie d'assurance privée a été publié et il révèle les résultats d'une enquête rassemblant 211.000 tests Covid. Les auteurs ont ainsi pu, en les corrélant avec le statut vaccinal des patients, et grâce à un suivi de plusieurs mois, estimer les premières tendances de l'impact de l'omicron dans la vie réelle (*Discovery Health ; 14 Décembre 2021*). Les principaux résultats montraient que les deux doses du vaccin Pfizer-BioNTech® procuraient une efficacité de 70% pour les formes graves de la COVID-19 dû au variant « omicron » et 33% pour les formes mineures. Concernant le risque de réinfections par le variant omicron, il a été trouvé supérieur au variant delta. De manière intéressante, le variant omicron entraînerait moins d'hospitalisations que le variant D614G qui constitue le premier variant qui a envahi le monde entier (voir newsletter n°9). La baisse des hospitalisations été quantifiée à -29% ; ce qui pourrait faire penser que ce variant serait associé à une moindre dangerosité. Ces résultats sont à prendre avec précaution du fait de leurs caractères très précoces sans contrôle de la population étudiée. En effet, la population d'Afrique du Sud se caractérise par un faible taux de vaccination (30%), une moyenne d'âge très faible et une immunité naturelle importante (70%). Ces données constituent néanmoins une bonne nouvelle sur l'impact hospitalier de cette vague « omicron » qui est d'ailleurs en train de

régresser dans ce pays sans impact majeur sur la mortalité. Cette moindre gravité est contestée par les premières études venant du Danemark et d'Angleterre (*Nature Communication* ; 17 décembre 2021) où les auteurs trouvent un taux d'hospitalisation comparable avec le variant delta. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

Que se passe-t-il en Angleterre ?

Bien observer l'Angleterre est probablement le moyen d'anticiper la « 6^{ème} vague omicron » qui arrive en France. Le *Health Security Agency* a publié une note récente permettant de se faire un opinion dans ce pays où l'omicron est le variant majoritaire avec une flambée du taux d'incidence (*HSA Technical Briefing* ; 10 Décembre 2021). Il est confirmé que l'omicron est plus contagieux que le variant delta d'un facteur 3,2 (estimation). Pour les contagions secondaires à partir des cas contacts, l'augmentation du taux de transmissibilité a été trouvé à près du double ; passant de 10,7% pour le delta à 21,6% pour l'omicron. L'augmentation du risque de réinfection a été estimée entre 3 fois et 8 fois. L'efficacité clinique d'un schéma vaccinal complet avec les trois doses a été estimée entre 70% et 75% contre les formes symptomatiques de la COVID-19 (Schéma). On est à moitié rassuré !

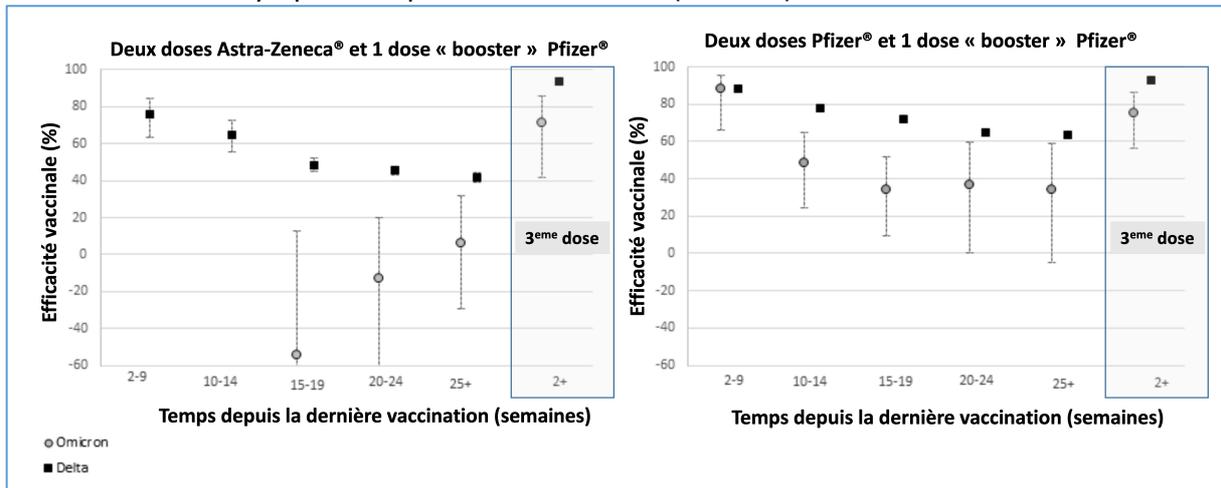


Schéma : efficacité vaccinale après deux doses et après la troisième dose entre deux premières injections du vaccin Astra-Zeneca® (à gauche) et deux vaccins Pfizer® (à droite) pour le variant delta (carrés noirs) et omicron (ronds gris). On remarque une très nette amélioration de l'efficacité vaccinale après la troisième dose.

VACCINS

L'effet « booster » : ça marche ?

La « troisième dose » n'a pas été inventée pour l'omicron. Ce sont les israéliens qui l'ont rapidement imposée devant la constatation d'une baisse de l'efficacité de l'immunité vaccinale contre la vague « delta » (voir newsletter n°62). Ce qui est un peu normal car ce pays a été un des plus précoces pour mener avec succès une campagne vaccinale de masse et ainsi ce pays est aussi le premier pour observer une baisse de l'efficacité des dits-vaccins. Une équipe d'épidémiologistes d'Israël a suivi les patients de plus de 50 ans avec les deux doses de vaccins à ARNm datant de plus de 5 mois (*NEJM* ; 8 Décembre 2021). Ils ont ainsi pu

comparer l'efficacité clinique de ceux ayant reçu une troisième dose pendant la période d'observation (groupe « booster », N=758.118) et ceux qui n'ont pas reçu cette troisième dose (groupe « deux doses », N=85.090). Pendant les 57 jours d'observation le résultat est clair, le nombre de décès dû au COVID-19 est significativement supérieur dans le groupe « deux doses » avec une incidence de 2,98 décès pour 100.000 (N=137 morts) alors que dans le groupe « booster » l'incidence était de 0,16 décès pour 100.000 (N=65 morts). Après ajustement, cette différence était encore significative : baisse de 90% de la probabilité de mourir dans le groupe « booster » ! (aHR=0,10 ; IC_{95%}[0,07-0,14]) (Schéma). Les autres critères étaient aussi intéressants à analyser : il y avait beaucoup moins d'infections au SARS-CoV-2 dans le groupe « booster » (baisse de 93%, aHR=0,17 ; IC_{95%}[0,16-0,18]. Bon, l'effet « booster » pour le delta n'est pas un mythe !

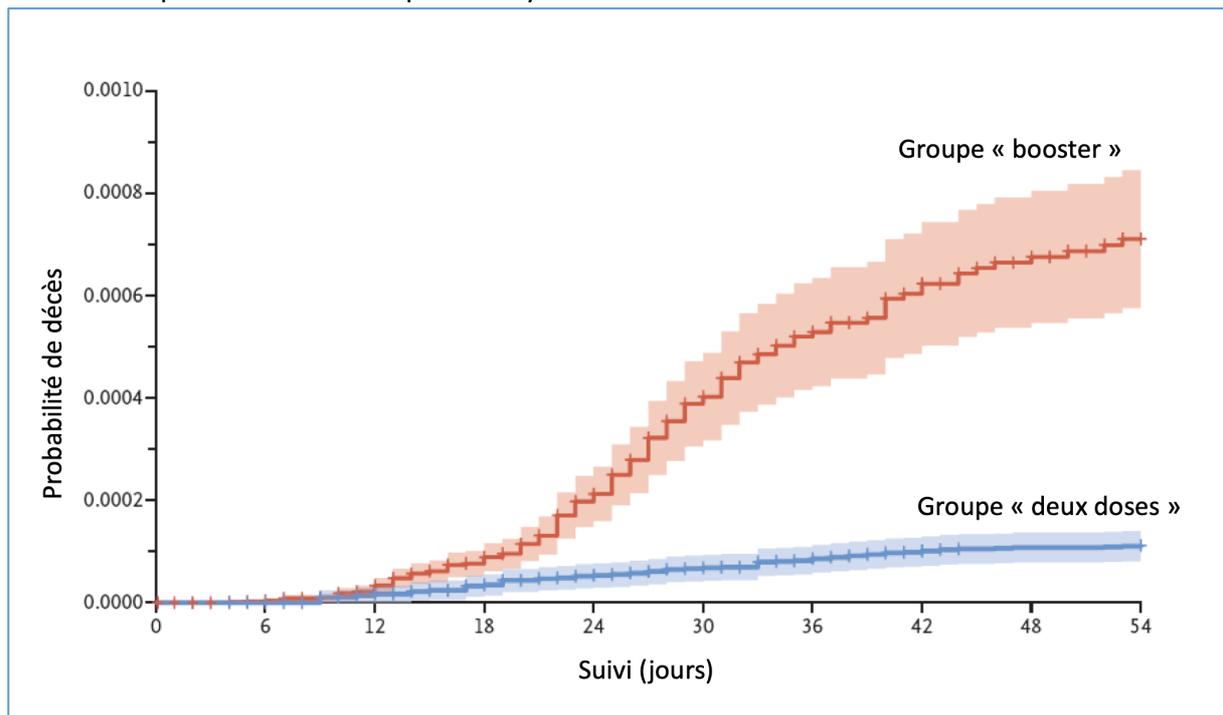


Schéma : évolution de la probabilité de décéder entre un groupe ayant reçu une troisième dose de vaccins ARNm (**trait orange**) et un groupe sans la troisième dose (**trait bleu**). Les zones grisées représentent les intervalles de confiance à 95% (IC_{95%}). On constate un effet protecteur franc de la troisième dose.

TRAITEMENT

L'oxygène à haut débit : ça sert à quelque chose ?

La COVID-19 a permis de faire découvrir au plus grand nombre une technique d'oxygénation qui n'avait pas encore fait clairement ses preuves. C'est l'oxygénothérapie à haut débit (OHD) qui consiste à administrer de l'oxygène réchauffé et humidifié avec un très haut débit afin d'obtenir une fraction inspirée en oxygène de près de 100%, de provoquer une pression positive dans les voies aériennes, le tout favorisant l'oxygénation tissulaire. Après des débuts timides dans la COVID-19 (peur de contamination des soignants), c'est devenu un véritable « *gold-standard* » pour les patients COVID-19+ en détresse respiratoire,

en espérant que cette technique puisse éviter au patient la ventilation mécanique après intubation trachéale. C'est ce qu'on tenté de démontrer une équipe de chercheurs en randomisant dans trois hôpitaux colombiens un groupe de patients avec de l'OHD (N=99) et un groupe qui recevait de l'oxygène au masque (N=100) (*JAMA* ; 7 Décembre 2021). Dans cet essai, il y avait deux critères d'évaluation principaux : (1) la nécessité d'intuber le patient et (2) le délai pour une amélioration clinique quantifiée par un score variant de 1 (sorti vivant de l'hôpital) à 7 (décès). Résultats (Schéma) : l'OHD semble efficace puisque la nécessité d'intuber était significativement réduite (baisse de 38%) dans le groupe OHD (34,3% d'intubations dans le groupe OHD vs. 51,0% dans le groupe oxygène au masque; HR=0,62, IC_{95%}[0,39-0,96]), le délai pour l'amélioration clinique était aussi significativement réduit (11 jours vs. 14 jours ; HR=1,39, IC_{95%}[1,00-1,92]). De plus, en critère secondaire, on observe une baisse importante de la mortalité à J28 mais non significative dans le groupe OHD : 8,1% vs. 16,0%. Etude bien conduite, avec une bonne méthodologie sauf qu'il faut toujours se méfier des études sur des techniques nouvelles qui ne permettent pas l'aveugle... Il y a souvent un « aveuglement positif » des réanimateurs en faveur des techniques nouvelles qui pollue l'objectivité de la conduite de l'essai.. Bref, encourageant mais à confirmer par d'autres travaux quand nous serons plus au calme avec le SARS-CoV-2... En attendant (en fait, maintenant, tout le monde le fait), vive l'OHD !

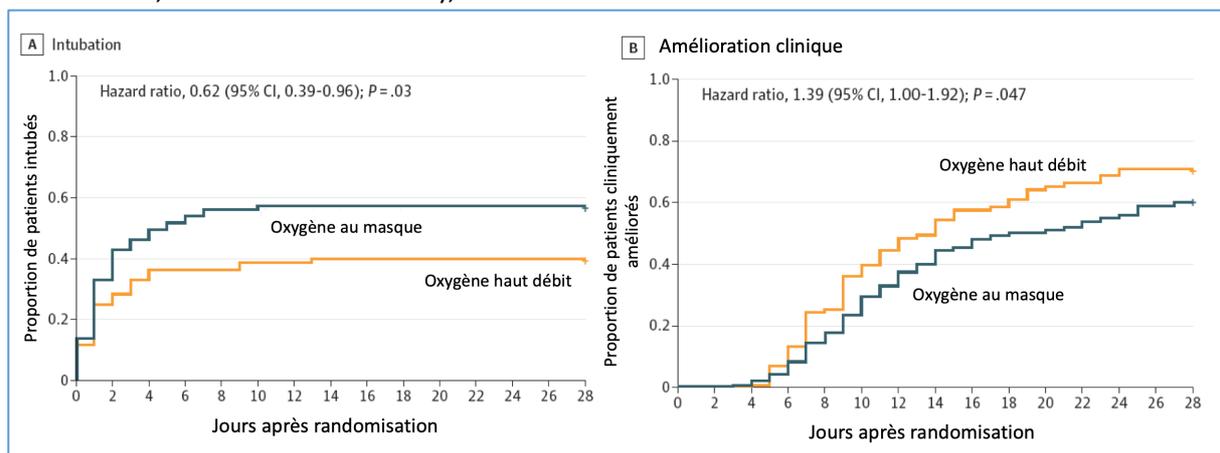


Schéma : Évolution de la proportion d'intubations (A) et d'amélioration clinique (B) en fonction du temps entre une population de patients COVID-19+ sévères bénéficiant d'une oxygénothérapie à haut débit (**trait orange**) et un groupe avec une oxygénation au masque (**trait bleu**). Il existe une baisse des intubations et une amélioration clinique plus rapide dans le groupe traité avec de l'oxygène à haut débit.

BREVES DE COMPTOIR

La pilule de Pfizer, encore un communiqué de presse ?

Nous avons vus que le médicament (molnupiravir) de Merk® (Newsletter n°64) ne marchait pas si bien que ça à l'énoncé des résultats finaux mais sans publication des résultats dans une revue scientifique. Pfizer®, publie quant à elle des résultats définitifs dans un autre communiqué de presse (*Press release Pfizer* ; 14 décembre 2021), pour son comprimé, le Paxlovid® (association du ritonavir et du PF-07321332). Eh bien, ça a l'air de

marcher ! Ce médicament est une anti-protéase (voir newsletter n°62), administré en comprimés. L'étude principale concernait des patients COVID-19+ à haut risque de développer une forme grave (non vaccinés plus au moins une comorbidité) de la COVID-19, le traitement était administré dans les 5 jours suivant le début des symptômes. Il y avait 5/697 (0,7%) décès dans le groupe traité et 44/682 (6,4%) dans le groupe placebo, l'efficacité calculée était ainsi de 89%. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les effets indésirables. On attend les résultats complets et publiés !

REFERENCES

Immunité vaccins contre omicron

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.13.21267748v2>

Ronapreve®

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.07.21267432v4>

Afrique du Sud

<https://www.discovery.co.za/corporate/news-room>

Danemark et Angleterre

<https://www.nature.com/articles/d41586-021-03794-8>

Effet booster

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115624>

Oxygène haut débit

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786830?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.20714

Pilule Pfizer

<https://www.statnews.com/2021/12/14/pfizers-covid-pill-remains-89-effective-in-final-analysis-company-says/>