

# Newsletter COVID-19

## Numéro 64

**Le Lundi 6 Décembre 2021**

Dans cette newsletter, nous ferons un point complet sur le fameux omicron... Nous verrons aussi que même vaccinés et malades, le vaccin améliore le pronostic. La période post-COVID pour les formes sévères n'est pas de tout repos ! Manger du chewing-gum (une gomme spéciale) peut lutter contre la COVID-19.

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](mailto:frederic.adnet@aphp.fr)

### **MOTS CLES DE CETTE LETTRE**

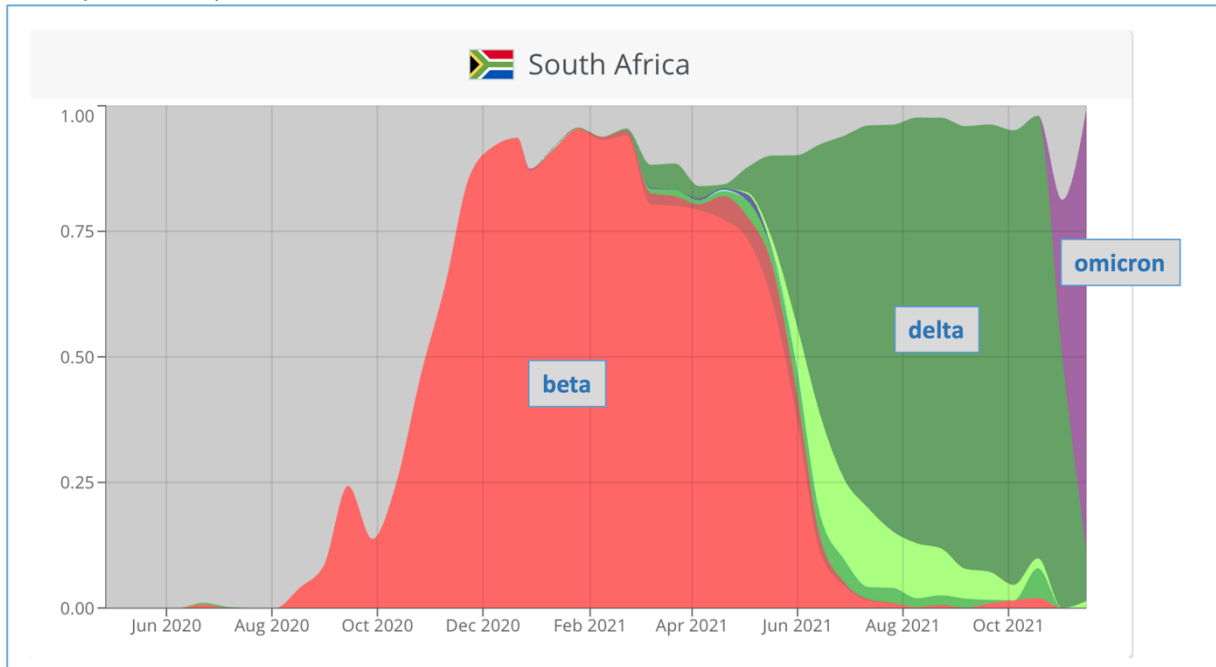
**COVID-19, variants, omicron, vaccins, mortalité, post-COVID, Chewing-gum**

## **PHYSIOPATHOLOGIE**

### **Variant omicron : le point**

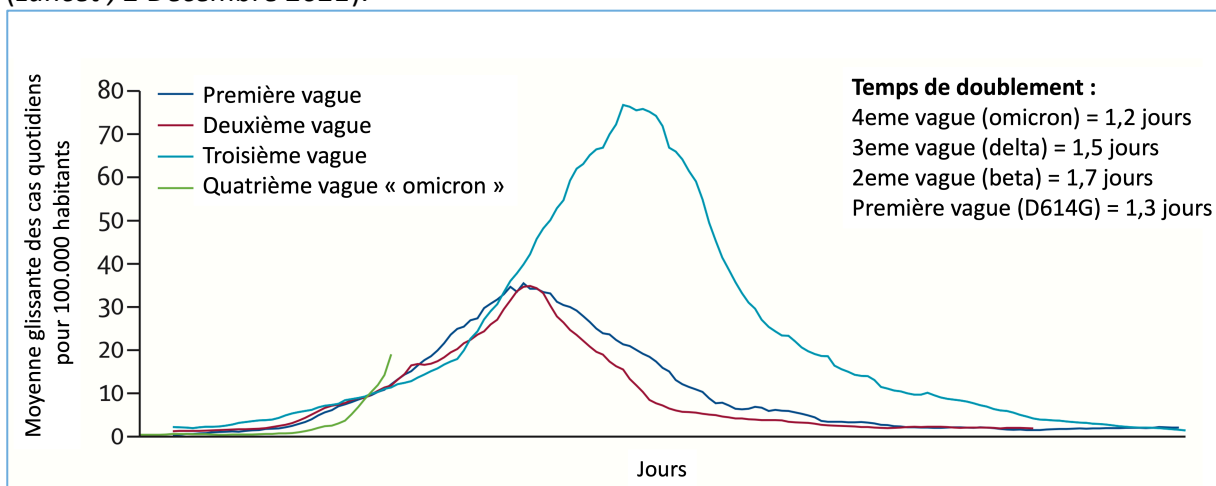
Le variant nouveau est arrivé, le 11 Novembre 2021, un peu en avance par rapport au beaujolais (qui date, lui, du 18 novembre 2021), mais il semble bien s'implanter un peu partout. Il a été classé comme 5<sup>ème</sup> V.O.C. (*Variant Of Concern*), c'est à dire variant potentiellement dangereux pour la santé mondiale. D'abord pourquoi omicron ? Ben parce que presque toutes les lettres de l'alphabet grec avant omicron étaient prises par d'autres variants sauf qu'il restait logiquement nu ( $\nu$ ) jugé trop proche de l'anglais « new » et Xi ( $\xi$ ) jugé trop diplomatiquement sensible (allez voir le nom du président de la Chine). Ainsi, l'OMS, dans sa grande sagesse, a pris le suivant c'est à dire le « omicron » ( $\omicron$ ). Son nom plus

scientifique est représenté par la lignée phylogénétique B.1.1.529 issue de la clade 21K. Détecté mi-novembre 2021 en Afrique du Sud, Botswana et Hong-Kong, ce variant semble s'étendre progressivement au reste du monde puisque retrouvé en Europe (France, Italie, Belgique, Angleterre, Espagne, Italie, Pays Bas, Danemark) mais aussi en Israël et au Canada. Il semble aussi devenir dominant en Afrique du Sud et ainsi supplanter le variant delta (Schéma 1).



**Schéma 1 :** incidence des différents variants au cours du temps en Afrique du Sud. Remarquez la rapidité de la substitution du beta (**orange**) par le delta (**vert**) puis par l'omicron (**violet**).

La vitesse de progression de ce variant est rapide, en tous les cas plus rapide que les autres vagues, avec un temps de doublement estimé dans la phase initiale à 1,2 jours (Schéma 2) (*Lancet ; 2 Décembre 2021*).



**Schéma 2 :** évolution comparée des différents variants en Afrique du Sud entre les variants D614G (**bleu foncé**), beta (**violet**), delta (**bleu clair**) et omicron (**vert**). On remarque un « démarrage » rapide lié au variant omicron.

Il nous préoccupe car omicron présente un record de 62 mutations dont 29 mutations non-synonymes sur la protéine S et 6 délétions sur cette même protéine et plus particulièrement dans la région responsable de l'interaction avec le récepteur ACE2 cellulaire. Ce nombre

anormalement élevé de mutations représente une espèce de bond entre deux variants et non une évolution plutôt progressive de l'arborescence des variants du SARS-CoV-2 (Schéma 3). Ces mutations font ainsi craindre une modification du profil de contagiosité du SARS-CoV-2 (*CoVariants from GISAID ; 1<sup>er</sup> décembre 2021*). En particulier, les mutations H655Y, N679K et P681H, sont responsables du clivage des deux sous-unités de la protéine S, étape indispensable pour l'entrée du virus dans la cellule. Ces mutations ont ainsi été incriminées dans une augmentation de la transmissibilité. L'augmentation de l'affinité pour le récepteur ACE2 est compatible avec les mutations Q498R et N501Y retrouvées chez ce variant. Enfin, des mutations de la protéine N (R203K et G204R) seraient responsables d'une augmentation de la charge virale. Voilà pour la contagiosité qui serait donc plus importante que le delta. Il est donc à prévoir que cet omicron devienne progressivement dominant. Autres soucis, le changement structural de la protéine S pourrait modifier l'efficacité de l'immunité vaccinale ou naturelle, les anticorps pourraient avoir du mal à reconnaître cette protéine qui est la cible de tous les vaccins. Une diminution de l'efficacité des vaccins et l'apparition de réinfections sont donc prévisibles .

View data generation scripts

20I (Alpha, V1) (B.1.1.7)	20H (Beta, V2) (B.1.351)	20J (Gamma, V3) (P.1)	21A (Delta) (B.1.617.2)	21B (Kappa) (B.1.617.1)	21K (Omicron) (B.1.1.529)	21D (Eta) (B.1.525)	21F (Iota) (B.1.526)	21G (Lambda) (C.37)	21H (Mu) (B.1.621)	20A/S:126A (B.1.620)
Shared mutations										
Sort by: Commonness <input type="radio"/> Position <input type="radio"/>										
	S: L18 E	S: L18 F								S: P26 S
		S: P26 S								
					S: A67 V	S: A67 V				
	S: H69 G				S: H69 G	S: H69 G				S: H69 G
	S: V70 G				S: V70 G	S: V70 G				S: V70 G
					S: T95 L		S: T95 L			S: T95 L
					S: Y144 G	S: Y144 G			S: Y144 G	S: Y144 G
					S: Y145 D				S: Y145 R	
	S: L241 G									S: L241 G
	S: L242 G									S: L242 G
	S: A243 G									S: A243 G
							S: E253 G	S: D253 N		
	S: K417 N	S: K417 T			S: K417 N			S: L452 Q		
			S: L452 R	S: L452 R						S: E477 R
					S: S477 M					
			S: T478 K		S: T478 K					
	S: E484 K	S: E484 K		S: E484 Q	S: E484 A	S: E484 K	S: E484 K	S: E484 K	S: E484 K	S: E484 K
	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y	S: N501 Y
	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G	S: D614 G
	S: H655 Y				S: H655 Y					
	S: P681 H		S: P681 R	S: P681 R	S: P681 H				S: P681 H	S: P681 H
		S: A701 V					S: A701 V			
			S: R950 R						S: R950 R	
		S: T1027 L								S: T1027 L
	S: D1118 H									S: D1118 H
Other mutations										
S: A570 D	S: D80 A	S: T20 N	S: T19 R	S: E154 K	S: G142 D	S: Q52 R	S: L5 F	S: G75 V	S: R346 K	S: V126 A
S: T716 L	S: D215 G	S: D138 N	S: E156 G	S: Q1071 H	S: V143 L	S: Q677 H		S: T76 L		S: H245 Y
S: S982 A		S: R190 N	S: E157 G		S: N211 I	S: F888 L		S: R246 G		
	S: V1176 F	S: R158 G			S: L212 T			S: S247 G		
					S: G339 D			S: Y248 G		
					S: S371 L			S: L249 G		
					S: S373 P			S: T250 G		
					S: S375 F			S: P251 G		
					S: N440 K			S: G252 D		
					S: G446 S			S: F490 S		
					S: Q493 R			S: T859 N		
					S: G496 S					
					S: Q498 R					
					S: Y505 H					
					S: T547 K					
					S: N679 K					
					S: N764 K					
					S: D796 Y					
					S: N856 K					
					S: Q954 H					
					S: N969 K					
					S: L981 F					

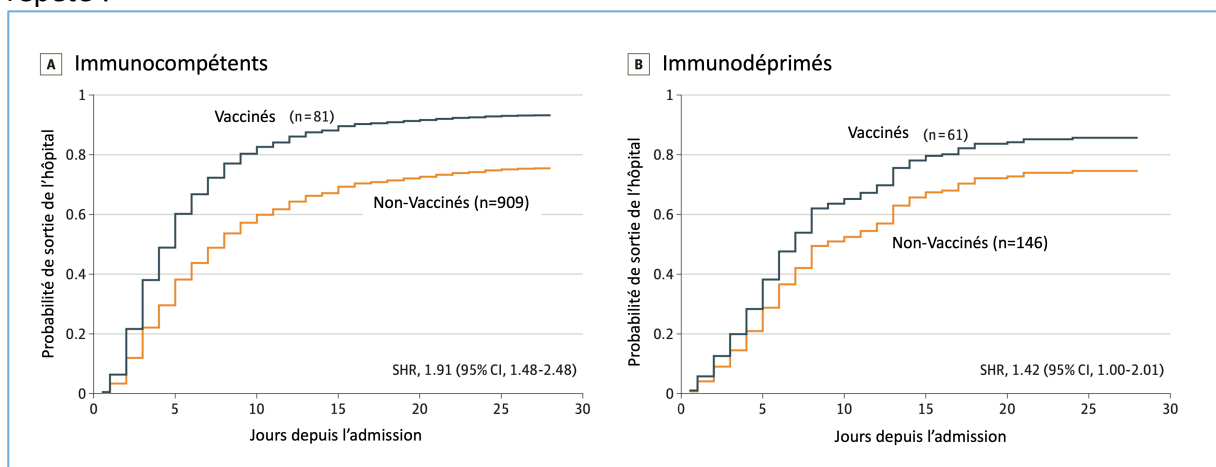
**Schéma 3** : comparaison du nombre et des types de mutations entre les principaux variants du SARS CoV-2. Le « omicron » possède un nombre anormalement élevé de mutations dont certaines sont « partagées » par d'autres variants et d'autres très « originales ».

Ainsi, cet « omicron » est un bon candidat pour remplacer notre delta et ce n'est que l'histoire naturelle de cette épidémie qui continue, un variant en supplantant un autre. La préoccupation majeure demeure dans l'efficacité des vaccins (réponse dans quelques semaines) et la dangerosité intrinsèque de ce virus qui n'a rien à voir avec son pouvoir de transmission. A ce jour, aucune forme grave de la COVID-19 liée à l'omicron n'a été décrite. Un scénario sympa serait que cette nouvelle souche soit moins dangereuse que les précédentes...

## VACCIN

### Même en cas de forme grave, le vaccin est efficace !

Nous savons que le vaccin protège des formes graves de la COVID-19 (voir newsletters n°56, n°58 et n°60). Néanmoins, en cas d'hospitalisation pour COVID-19, les patients vaccinés et non-vaccinés sont-ils à égalité ? C'est la problématique de ce joli travail : les auteurs ont regardé, dans une étude cas-témoins, 4.513 patients et ils ont observé l'évolution de la maladie en fonction du statut vaccinal (vaccin ARNm). Il y avait 1.983 patients COVID-19+ et 2.530 contrôle (COVID-19-). Les non-vaccinés étaient surreprésentés chez les patients COVID-19+ hospitalisés (84,2%) alors que ceux-ci représentaient seulement 45,2% des patients COVID-19- hospitalisés (*JAMA*, 4 Novembre 2021). Ainsi, l'hospitalisation pour COVID-19 était associée à une diminution de la probabilité d'être vacciné de 85% (aOR=0,15 ; IC<sub>95%</sub>[0,13-0,18]). Cette association diminuait chez les patients immunodéprimés et chez les patients vaccinés depuis plus de 120 jours. Parmi les 1.983 patients COVID-19+ hospitalisés, il existait une forte association entre une mauvaise évolution de la maladie (décès ou ventilation mécanique) et le statut vaccinal : 12,0% chez les vaccinés et 24,7% chez les non-vaccinés (aOR=0,33 ; IC<sub>95%</sub>[0,19-0,58]). Les patients sortis vivants de l'hôpital (avant J28) représentaient 88% des vaccinés et 77,2% des non-vaccinés (Schéma). Au total, ce travail suggère fortement un effet protecteur de la vaccination sur la probabilité d'être hospitalisé pour la COVID-19 et surtout, chez les vaccinés et hospitalisés pour COVID-19, une probabilité plus faible d'une mauvaise évolution de la maladie. Bon, on vous l'aura assez répété !

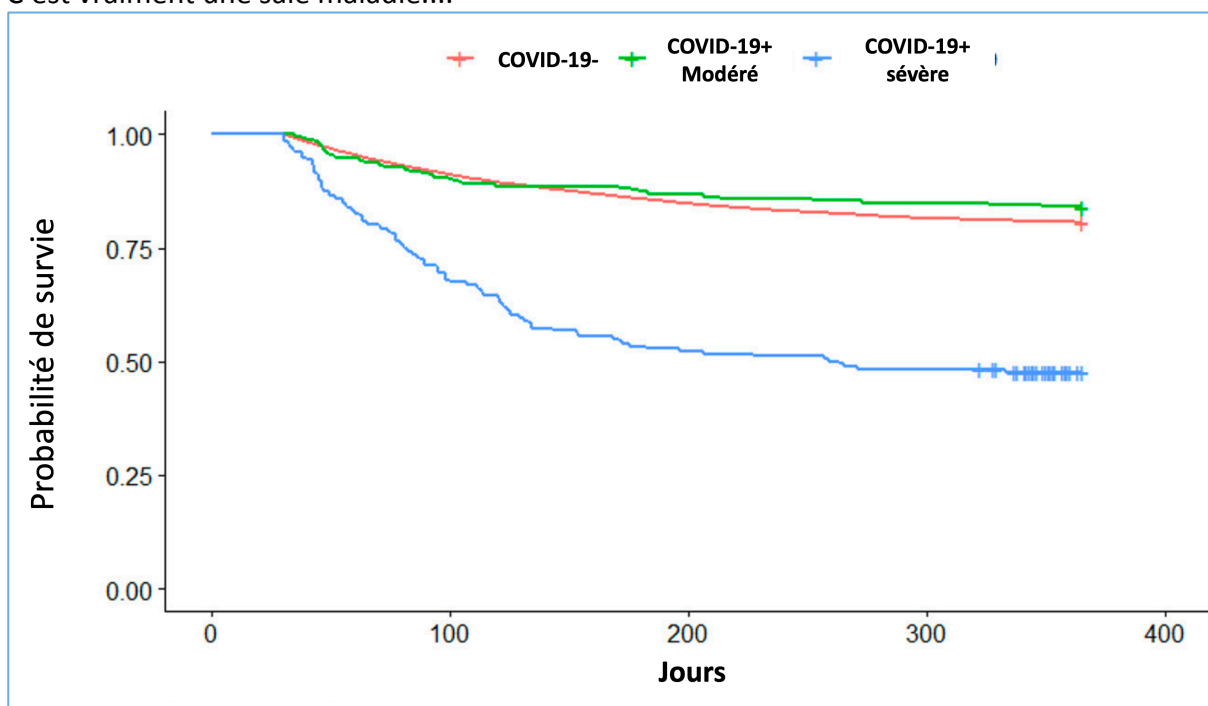


**Schéma** : Probabilité de sortir vivant de l'hôpital en fonction du temps dans une population de patients hospitalisés pour COVID-19 entre les patients vaccinés (**bleu**) et les patients non-vaccinés (**orange**). **A gauche** : patients immunocompétents, **à droite** : patients immunodéprimés. On remarque que les patients vaccinés ont une durée de séjour plus faible que les non-vaccinés.

## MORBIDITE

### La COVID-19 augmente le risque de décès après la phase aiguë !

Il ne manquait plus que ça ! Même si les patients s'en sortent vivants après une forme grave, il ne sont pas tirés d'affaire ! Dans une étude rétrospective sur dossiers, et en suivant les patients sortant de l'hôpital, les auteurs ont comparé la morbi-mortalité des patients COVID-19+ hospitalisés et ils l'ont comparé à une cohorte de patients non-COVID hospitalisés (*Frontiers in Medicine*, 1<sup>er</sup> Décembre 2021). Le suivi a duré 12 mois et les comparaisons ont été ajustées en tenant compte des comorbidités, de l'âge, du sexe et de l'ethnie. Les auteurs ont inclus 13.638 patients, 178 avaient une forme sévère de la COVID-19, 246 avaient une forme mineure, et 13.214 n'étaient pas malades. La mortalité à 12 mois toutes causes était significativement plus importante chez les patients ayant eu une COVID-19 sévère comparée aux patients non-COVID-19: +250%, (HR=2,50 ; IC<sub>95%</sub>[2,02-3,09]) et comparée aux patients COVID-19+ modérée : 187%, (HR=1,87 ; IC<sub>95%</sub>[1,28-2,74]) (Schéma). Cette différence était plus marquée chez les patients jeunes de moins de 65 ans : +333% !! C'est vraiment une sale maladie....



**Schéma** : courbes de survie après hospitalisation de patients admis non-COVID (COVID-19-, rouge), COVID-19+ modéré (vert) et COVID+ sévère (bleu). On constate une surmortalité évidente chez les patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 sévère.

## BREVES DE COMPTOIR

### **Diminuer la transmission grâce au Chewing-gum !**

Pour sourire... Nous savons que la principale porte d'entrée du virus est l'inhalation de particules provenant de patients malades, et que cette contamination est maximum avec des postillons, particulièrement lors des efforts de toux. La concentration du virus est en effet importante dans la salive lors de la phase initiale de la maladie. Des chercheurs ont développé un chewing-gum piègeur de SARS-CoV-2. En intégrant des protéines végétales ayant une forte affinité pour le récepteur ACE2 (CTB-ACE2) et une poudre insoluble d'origine végétale présentant un site analogue au site ACE2, ce chewing-gum empêche l'entrée du virus SARS-CoV-2 par saturation des sites cellulaires ACE2, ou alors par « piégeage » du virus qui vient se fixer sur cette poudre mélangée à la pâte du chewing-gum (*Molecular Therapy* ; 11 Novembre 2021). Cette diminution, observée en quelques minutes, a été mesurée supérieure à 95% pour le SARS-CoV-2 en testant de la salive de patients malades. Les auteurs entament une demande d'autorisation à la *Food and Drug Administration*.... A suivre !

## REFERENCES

### *Omicron*

<https://covariants.org/variants/21K.Omicron>

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902758-6>

### *Vaccins et COVID-19*

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039?utm\\_campaign=articlePDF&utm\\_medium=articlePDFlink&utm\\_source=articlePDF&utm\\_content=jama.2021.19499](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2786039?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.19499)

### *Covid et mortalité post-hospitalisation*

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.778434/full>

### *Chewing-gum*

[https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016\(21\)00579-7](https://www.cell.com/molecular-therapy-family/molecular-therapy/fulltext/S1525-0016(21)00579-7)