

# Newsletter COVID-19

## Numéro 49

**Le Mardi 27 Avril 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que les infections chez les personnes vaccinées sont préoccupantes. Les incertitudes concernant la vaccination chez les parturientes sont maintenant levées. Une nouvelle preuve de l'efficacité de la vaccination dans la vraie vie sera apportée. Une hypothèse physiopathologique sera développée concernant le rôle des autoanticorps dans la gravité de la maladie. Un premier bilan de l'ECMO en réanimation a été dressé et enfin le rôle du SARS-CoV-2 dans l'augmentation de la durée de la conduction cardiaque sera discuté.

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**

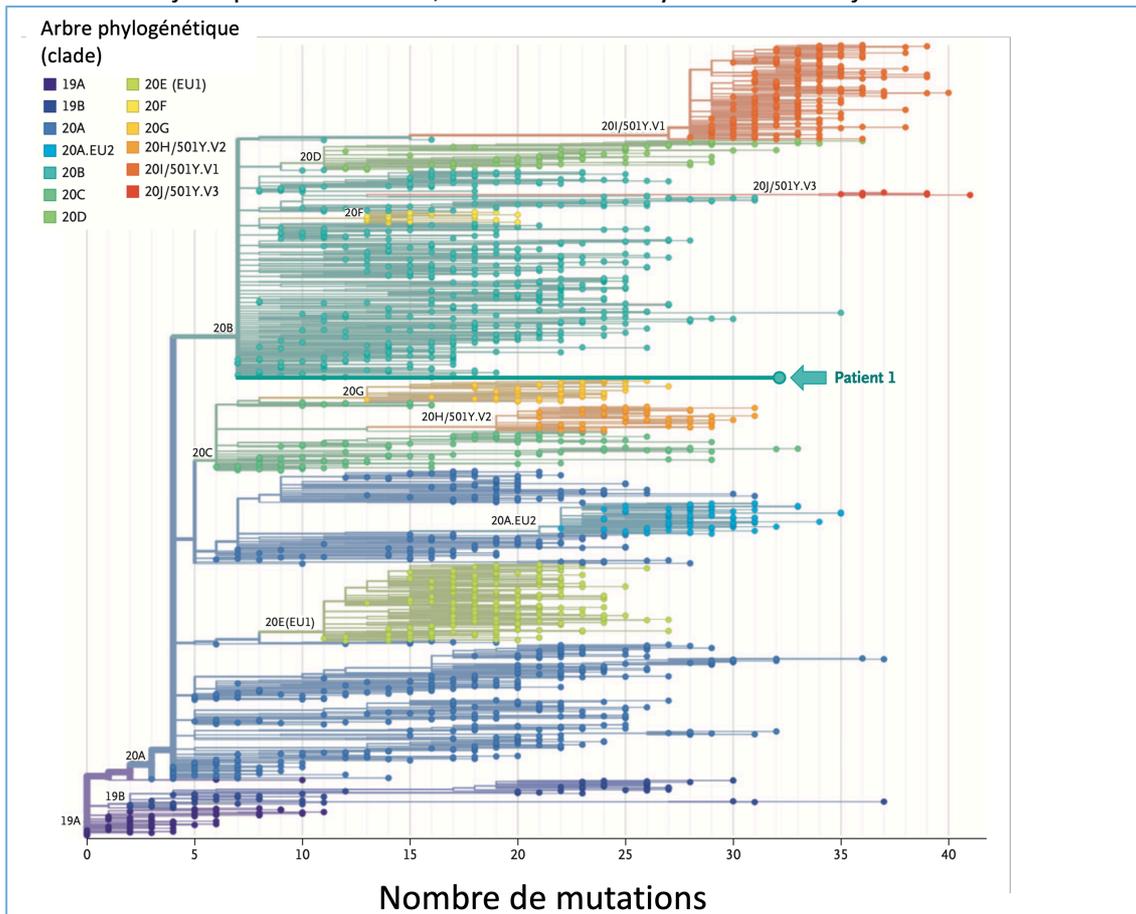
**COVID-19, ECMO, vaccin, soignants, autoanticorps, immunité, parturientes, variants**

## **VACCINS**

### ***Infections après vaccin : quel est le problème ?***

Les quatre vaccins actuellement sur le marché Français ont une très bonne efficacité. Ceci dit, l'analyse des courbes montre qu'une infection COVID-19 est toujours possible et plus particulièrement à cause de l'émergence des variants dont il est prouvé, *in vitro*, qu'ils possèdent une résistance plus importante à l'efficacité de l'immunité vaccinale. Dans un article récent du *New England Journal of Medicine (NEJM ; 21 Avril 2021)*, des auteurs ont suivi une cohorte de 417 patients parfaitement vaccinés avec un vaccin ARNm (Pfizer-BioNTech® ou Moderna®). Il y eut 2 patientes qui ont développé la COVID-19 dans une forme symptomatique et attestée par une PCR positive, 19 et 36 jours après l'injection de la deuxième dose du vaccin. Le séquençage a mis en évidence deux mutations E484K et D614G chez une patiente et deux autres (S477N, D614G) chez la deuxième patiente. Pour la patiente 1 des essais pour tester l'efficacité des anticorps générés par le vaccin ont été

réalisés. Ces expériences ont révélé qu'*in vitro* ces anticorps étaient efficaces pour la souche « historique » mais aussi pour les variants contenant la mutation E484K et un autre variant américain, le B.1.526. Le séquençage du virus a montré qu'il était d'une lignée nouvelle entre le clade 20B et 20C sur l'arborescence phylogénétique (Schéma). Ce travail souligne l'importance de voir émerger de nouveaux variants échappant à l'immunité vaccinale, qui, même efficace *in vitro*, n'empêche pas la maladie. Les réinfections semblent donc être plutôt en rapport avec de nouvelles mutations que d'une absence d'immunité. Il devient ainsi de plus en plus probable que de nouveaux vaccins ciblant les variants les plus dangereux puissent voir le jour prochainement, les laboratoires y travaillant déjà !



**Schéma :** arborescence phylogénétique des clades associés au virus SARS-CoV-2. Le variant du patient 1 possède des mutations qui le positionne entre les clades 20B et 20C. On reconnaît le variant anglais (20I/501Y.V1), le variant sud-africain (20H/501Y.V2) et le variant brésilien (20J/501Y.V3). Ces deux derniers possèdent la mutation E484K, qui confère une résistance aux anticorps.

### ***Vaccins chez les parturiente : on peut y aller ?***

Les parturientes avaient été exclues des phases 3 pour la validation des différents vaccins. On sait par ailleurs que la COVID-19 chez les parturientes est beaucoup plus sévère et ainsi ces femmes auraient un bénéfice important à se faire vacciner (voir newsletter n°45). Les premiers résultats tombent sur la sécurité de la vaccination chez les parturientes. Un registre américain a recensé 3.958 parturientes qui ont été vaccinées avec un vaccin à ARNm (*NEJM* ; 21 Avril 2021). Globalement les effets secondaires étaient moins fréquents, (à part la douleur au site d'injection) que pour la population générale. L'équipe de ce registre a réussi à suivre ces 827 parturientes pendant toute la grossesse. Il y eut 712 naissances (86%), 13% de fausses couches et un mort-né. La très grande majorité des parturientes ayant accouché

ont reçu la deuxième dose de vaccin au troisième trimestre. Le nombre de prématurés (9%), de petits poids à la naissance (3%) ou d'anomalies congénitales (2%) ne différaient pas de la population générale (Schéma). Au total, la vaccination par vaccin à ARNm paraît sûre chez les parturientes et ceci devrait lever les derniers doutes qui substituaient.

Items chez les participantes	Incidence Population générale	Incidence Registre
	%	no./total no. (%)
<b>Perte de la grossesse</b>		
Avortements spontanés	10–26	104/827 (12.6)
Morts in-utero	<1	1/725 (0.1)
<b>Caractéristiques des enfants nés vivants</b>		
Prématurés	8–15	60/636 (9.4)
Petit poids à la naissance	3.5	23/724 (3.2)
Anomalies congénitales	3	16/724 (2.2)
Décès néonatal	<1	0/724

**Schéma** : comparaison de la morbidité des grossesses de la population générale et du groupe de parturientes vaccinées avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Il n'y a pas de différence.

### ***Vaccination chez les soignants : efficacité confirmé !***

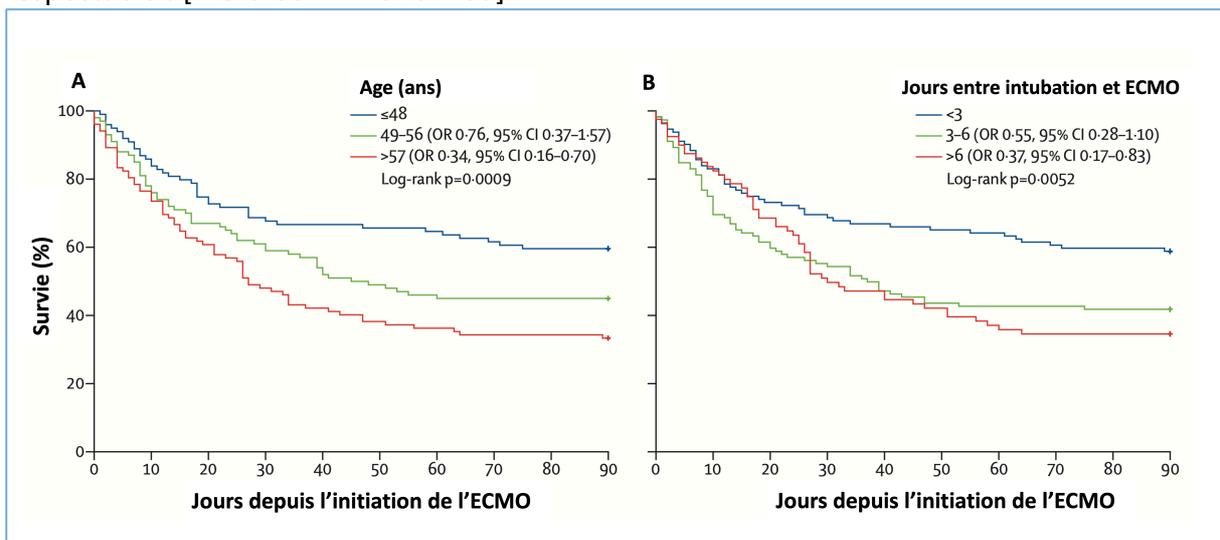
On a vu que la vaccination était efficace chez les soignants (voir newsletter n°45) mais il manquait une grande étude systématique. C'est fait avec un article du *Lancet* : les auteurs ont suivi une cohorte de 23.324 soignants de 104 hôpitaux en Angleterre et en Irlande (*Lancet* ; 23 Avril 2021). Le suivi était de deux mois avec une campagne de vaccination progressive. L'exposition au Covid était comptée en personne.jours (nombre de jours de suivi multiplié par le nombre de personnes incluses). Il y avait au total 396.318 personne.jours vaccinés et 710.587 personne.jours non vaccinés. La grande majorité (94%) était vaccinée avec le vaccin à ARNm. Il y eut 977 infections COVID-19 dans le groupe non vaccinés (incidence 14/10.000 personne.jours) comparée à 71 dans le groupe vaccinés (incidence 8/10.000 personne.jours). Dans le groupe des non vaccinés il y avait 14% (N=140) de formes asymptomatiques et dans le groupe ayant bénéficié du vaccin, les formes asymptomatiques représentaient 19% (N=15). L'efficacité globale du vaccin était calculée à 70%, 21 jours après la première dose et de 85% après 7 jours suivant l'injection de la deuxième dose. Ainsi, la vaccination semble protéger les soignants des formes symptomatiques et asymptomatiques de la COVID-19. Sachant que la grande majorité des infections était due au variant anglais B.1.1.7, on peut être rassuré en France !

## **TRAITEMENT**

### ***ECMO : où en est-on ?***

On a vu que l'ECMO (*ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*) constituait le traitement très invasif et de dernier recours en réanimation des patients les plus graves (voir newsletter n°21). Le principe est d'assurer l'oxygénation du sang par une technique

extracorporelle, court-circuitant le poumon. Une enquête française multicentrique fait un état des lieux de cette technique de réanimation d'exception (*Lancet Respir Med* ; 19 Avril 2021). Les auteurs ont analysé 302 patients ayant bénéficié de cette technique dont 212 ont été canulés par une équipe mobile d'ECMO. Les patients étaient très hypoxémiques avec un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian de 61 mmHg (IQR[54-70]). Les complications étaient fréquentes : 43% d'hémorragies majeures, 43% de dialyses rénales, 18% d'embolies pulmonaires. La survie à J90 était de 46% alors que les survies avec cette technique sont de l'ordre de 30%. Les facteurs prédictifs indépendants d'une survie améliorée étaient un délai court entre l'intubation et l'initiation de l'ECMO, le jeune âge, l'expérience des centres d'ECMO et une bonne fonction rénale (Schéma). Technique d'ultime recours, associée dans cette étude, et malgré l'incidence importante de complications majeures, à une survie tout à fait respectable ! [Merci au Pr Bruno Riou]



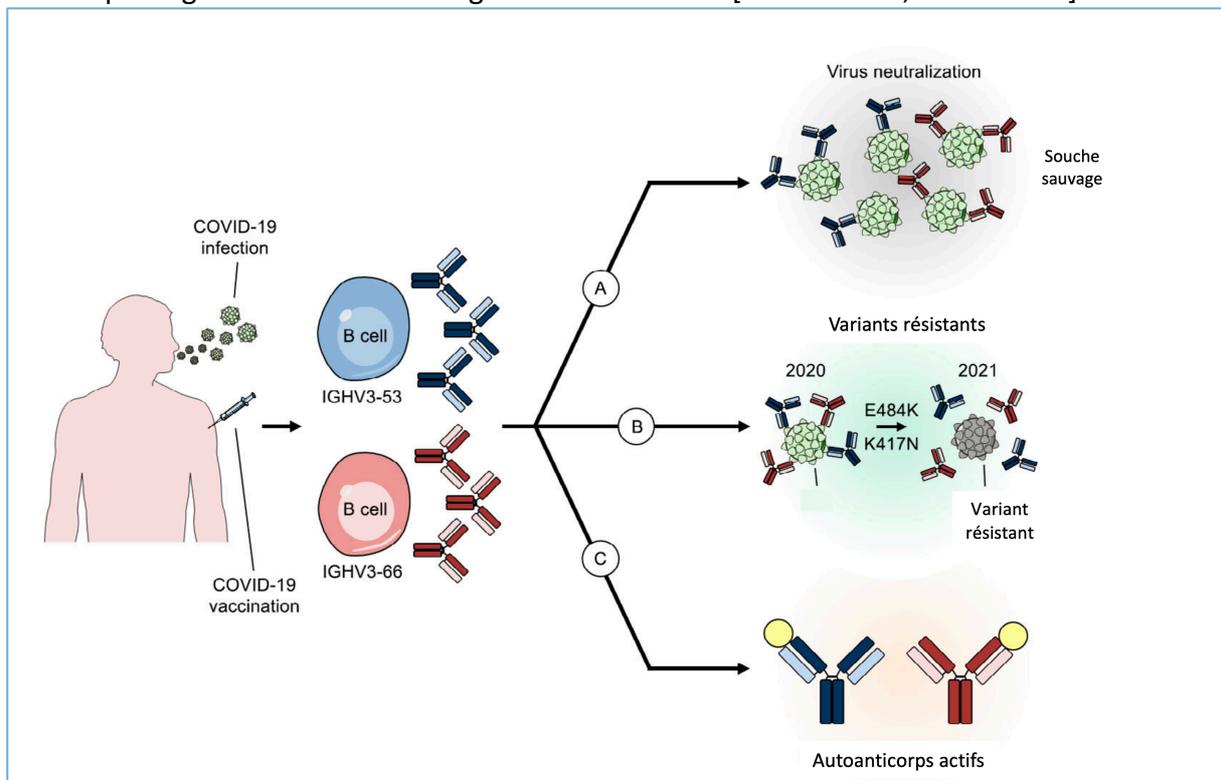
**Schéma :** (A) courbes de survie des patients sous ECMO en fonction de groupes d'âges ; les patients les plus jeunes ont le meilleur pronostic. (B) courbes de survie des patients sous ECMO en fonction des délais entre l'intubation et la mise sous ECMO. Plus ce délai est court, meilleur est le pronostic !

## PHYSIOPATHOLOGIE

### Attention aux autoanticorps

La réponse immunitaire humorale contre l'infection au SARS-CoV-2 (ou à la vaccination) comporte la production d'anticorps neutralisant par les lymphocytes B dirigés en particulier contre la protéine S du virus. Cette réponse est efficace, mais une dysfonction inflammatoire mal comprise fait évoluer la maladie vers sa forme sévère et est responsable de sa morbi-mortalité. À côté des explications plus ou moins controversées comme la responsabilité du fameux « orage cytokinique » figure probablement un degré d'auto-immunité, c'est à dire que les anticorps produits se retourneraient contre notre propre organisme. Cette production a été mise en évidence dans le sérum de 101 patients atteints d'une COVID sévère parmi 987 testés (*Science* ; 24 Septembre 2020). La présence, au cours de la COVID-19, des autoanticorps anti-phospholipides, anti-annexin A2, anti-interféron semble corrélée à la gravité et la mortalité de la maladie. Un article récent nous met en

garde contre cette production d'autoanticorps générée par la syntse d'anticorps de type immunoglobulines G dérivant des lignées IGHV3-53 et IGHV3-66 caractérisant la partie variable des chaînes lourdes (IGHV) (*J Exp Med* ; 25 Avril 2021). Ces anticorps constituent plus de 10% de la réponse humorale post-vaccin alors qu'elle ne constitue qu'entre 0,5% et 2,6% de la réponse humorale naturelle après la maladie. Ces immunoglobulines ont une efficacité diminuée par les mutations (E484K et K417N) de la protéine S des variants sud-africains (20H/501HY.V2) et brésiliens (20J/501H.V3). L'autre problème c'est que les immunoglobulines IGHV3-53 et IGHV3-66 semblent associées la formation d'autoanticorps. Les auteurs concluent en préconisant, pour la nouvelle génération de vaccins à venir, d'éviter de cibler une réponse immunitaire produisant ces lignées d'immunoglobulines. La piste des autoanticorps est aussi évoquée dans la genèse des complications thrombotiques des vaccins (voir newsletter n°47), c'est donc une piste extrêmement sérieuse à explorer dans la pathogénèse des COVID-19 graves. On avance ! [Merci au Dr ; Axel Ellrodt]



**Schéma** : l'infection ou la vaccination contre la COVID-19 produit des anticorps des lignées IGHV3-53 et IGHV3-66 synthétisés par les lymphocytes B. Ces anticorps auraient trois destinations : **(A)** neutralisation du SARS-CoV-2 sauvage, c'est à dire de la souche « historique » ; **(B)** neutralisation inefficace des variants contenant les mutations E484K et/ou K417N ; **(C)** seraient associés à la formation d'autoanticorps responsables - en partie - des formes graves de la maladie.

## BREVES DE COMPTOIR

### **Le COVID-19 semble allonger le QTc !**

La durée de l'intervalle QT mesurée par l'électrocardiogramme (ou du QTc qui est la durée du QT corrigé de la fréquence cardiaque) définit la conduction cardiaque au cours d'un cycle et son allongement expose à un risque de trouble de rythme grave voire d'arrêt cardiaque. La première cause de son allongement est d'ordre iatrogène avec des

médicaments qui peuvent avoir ce type de toxicité. On a vu que l'hydroxychloroquine et l'azythromycine avaient cette toxicité. Des chercheurs ont voulu savoir si la maladie elle-même (la COVID-19) pouvait allonger ce fameux QT il existe une atteinte cardiaque inflammatoire lors de cette infection. En suivant une cohorte de 965 patients subissant le test de détection du SARS-CoV-2, les auteurs ont réalisé plusieurs électrocardiogrammes. Ils ont pu ainsi mesurer le QTc à J0, J2 et J5 (*JAMA Network Open* ; 23 Avril 2021). Plus des trois-quarts des sujets (76%) avaient la COVID-19. Les patients COVID-19+ avaient, à J2 et J5, un intervalle QTc significativement allongé par rapport à l'ECG réalisé à J0: +20,81 msec. à J5 (IC<sub>95%</sub>[15,29-26,33]). Il était aussi mis en évidence une augmentation du QTc par rapport aux patients sans COVID-19: 450,45 msec. vs. 423,13 msec. Cette augmentation était conservée même chez les patients malades non traités par l'association hydroxychloroquine-azythromycine. Les auteurs concluaient en l'augmentation spécifique du QTc par l'infection au SARS-CoV-2. Ce fait souligne le danger potentiel et peut être la surmortalité observée par les traitements cardiotoxiques chez les patients présentant une COVID-19.

### **Vaccin Janssen® : les résultats définitifs de la phase 3 !**

Nous vous avons présenté les résultats de la phase trois du vaccin Janssen® (*Johnson & Johnson*®) dans la newsletter n°43. Ils sont maintenant officiellement publiés dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 21 Avril 2021)*. Pour rappel, il s'agit d'un vaccin à adénovirus qui nécessite une seule injection. Dans l'essai contre placebo de phase trois, il y avait 19.630 patients vaccinés et 19.691 dans le groupe placebo. Il y eut 348 cas de COVID-19 symptomatiques dans le groupe placebo et 116 dans le groupe vacciné à partir de 14 jours après l'injection. L'efficacité globale était de 66,9% (IC<sub>95%</sub>[59,0-73,4]). Pour les formes graves, l'efficacité était de 76,7%. L'efficacité contre le variant sud-africain était de 52,0% et pour le brésilien : 66,2%. Les effets secondaires étaient mineurs et ressemblaient aux autres effets des autres vaccins. Malgré tout ce vaccin a été la cause de rare cas de thrombose atypique (signalé en pharmacovigilance). Il est bon pour le service mais une méfiance de la population est prévisible par analogie avec le vaccin Astra-Zeneca®.

## **REFERENCES**

### ***Infection après vaccin***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2105000?articleTools=true>

### ***ECMO***

<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930328-3>

### ***vaccins Parturientes***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2104983?articleTools=true>

***Vaccins soignants***

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S014067362100790X?token=C84FF89E60F9B9DDC1606A928E36DA9CACC19C84AA1A3520FD2964A4C285EFB7B718E0F4449662A7ADFCE680F89A480D&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210425205454>

***Autoanticorps***

<https://rupress.org/jem/article/218/5/e20210281/211848/Immunodominant-antibody-germlines-in-COVID>

***QTc et COVID-19***

<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2779053>

***Vaccins Johnson & Johnson***

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2101544?articleTools=true>