

Newsletter COVID-19

Numéro 59

Le Mardi 21 Septembre 2021

Dans cette newsletter, nous verrons des nouveaux résultats concernant le traitement (mais pas de révolution à attendre !) concernant l'anakinra et la budesonide inhalée. Nous saurons si vraiment cette troisième dose de vaccin sert à quelque chose, et si un vaccin se révèle plus efficace que les autres. Nous verrons aussi que les vaccins n'entraînent pas de risques d'avortements spontanés chez les parturientes. Enfin, nous ferons un petit point sur la transmission du virus chez les personnes vaccinées.

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, anakinra, parturientes, avortement, vaccin, immunité, budesonide,

TRAITEMENT

Anakinra : on l'a enterrée trop tôt ?

En général, les traitements ciblant l'orage cytokinique (c'est à dire la réponse inflammatoire disproportionnée au cours de la COVID-19) ont été décevants. Dans cette optique, beaucoup de traitements anti-cytokines ont été expérimentés. L'anakinra est une molécule anti-interleukine 1 (IL-1 α/β) qui vient de démontrer une certaine efficacité dans un article récemment publié (*Nature Medicine* ; 3 Septembre 2021). Mais nous avons déjà rapporté des résultats pour ce médicament issus d'une étude positive (newsletter n°4) et d'une étude très négative (newsletter n°26). Dans ce nouvel essai randomisé, en double

aveugle, les auteurs ont inclus des patients hospitalisés COVID-19+ avec un risque d'aggravation défini par un taux plasmatique de suPAR (*soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor*) > 6 ng/mL. Le suPAR est une protéine qui a montré une certaine efficacité dans la prédiction d'une évolution vers les formes graves pour diverses pathologies dont la COVID-19. Dans cette étude, le groupe placebo concernait 189 patients et 405 patients recevaient l'anakinra (groupe expérimental). Le critère d'évaluation principal était l'aggravation clinique définie par un score international en 11 points (1 = décès → 11= guéri) et évalué à J28 (Schéma). L'évolution était plus favorable dans le groupe anakinra avec 50,4% des patients considérés comme guéris vs. 26,5% dans le groupe placebo. La mortalité était de 6,9% dans le groupe placebo vs. 3,2% dans le groupe expérimental. Bon, étude intéressante, à haut niveau de preuve, mais qui mérite une confirmation (compte tenu des autres études non convaincantes) en randomisant les patients hospitalisés sans utiliser ce marqueur biologique qui n'a pas encore fait la preuve absolue de sa pertinence, et en étudiant simplement la mortalité. [Merci au Dr Patrick Miroux]

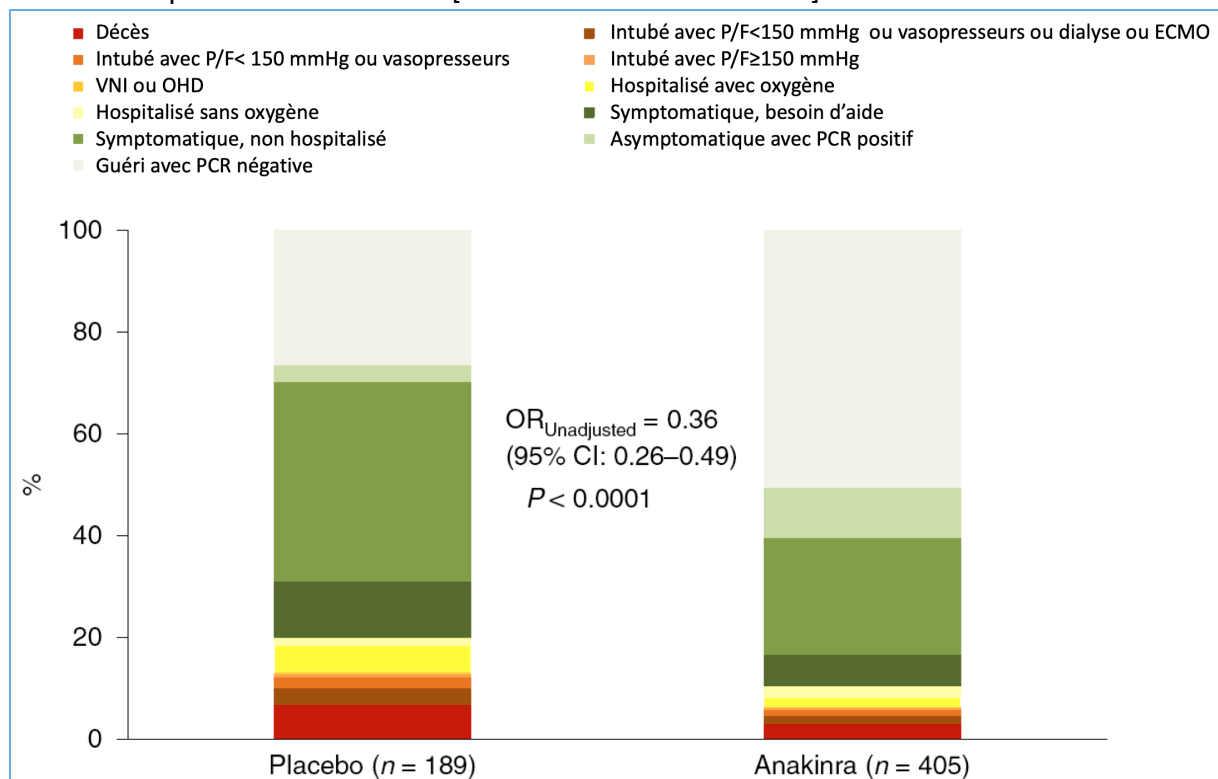


Schéma : comparaison d'un score de gravité en 11 points à J28 entre des patients hospitalisés COVID-19+ et à risque d'aggravation recevant l'anakinra (**colonne de droite**) ou un placebo (**colonne de gauche**). La distribution des scores des patients traités par l'anakinra est significativement moins sévère par rapport aux patients traités par le placebo. P/F = rapport PaO₂/FiO₂, VNI= ventilation non invasive, OHD=oxygénation haut débit, ECMO= *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation*.

Corticoïdes inhalés : une confirmation

On avait vu que l'administration de corticoïdes inhalés (budesonide, Pulmicort®) pouvait avoir un effet bénéfique lors d'une administration précoce (chez des patients ambulatoires) sur le risque d'être hospitalisé dans une étude bien construite (newsletter n°48). Le *Lancet* publie un essai de plus grande taille en testant ce traitement sur une population de patients COVID-19+ de plus de 60 ans ou plus de 50 ans avec comorbidités

afin de sélectionner les patients les plus à risque d'hospitalisation (*Lancet* ; 10 Aout 2021). Dans cet essai randomisé, en ouvert, et en simple aveugle, le groupe intervention recevait en plus du traitement standard, de la budesonide inhalée 800µg x2/jour pendant 14 jours (N=833). Il y avait deux autres groupes pour la comparaison : le groupe traitement standard seul (N=1.126) et un groupe avec d'autres traitements expérimentaux (N =674). Le critère d'évaluation était composite et comprenait le délai pour avoir la sensation d'être guéri (auto-évaluation) et le taux d'hospitalisation ou de mortalité analysé à J28. L'analyse était de type bayésien. Résultats : il y avait une réduction du délai de sensation de guérison dans le groupe expérimental par rapport au groupe contrôle : 11,8 jours (IC_{95%}[10,0-14,1]) vs. 14,7 jours (IC_{95%}[12,3-18,0]) avec une probabilité de supériorité de 0,999 (significatif par rapport aux hypothèses des auteurs qui étaient de 0,990). Pour le critère « décès ou hospitalisation », il y avait une baisse dans le groupe « budesonide » par rapport au groupe contrôle : 6,8% vs. 8,8% avec une probabilité de supériorité de 0,963. Cette valeur n'atteignait pas l'hypothèse de supériorité des auteurs qui était de 0,975. Cette étude met donc en évidence un effet bénéfique de ce traitement avec une tendance vers une amélioration en terme de critères durs comme les hospitalisations ou la survenue de décès. Étude à haut niveau de preuve, mais on aimerait une confirmation sur les critères durs comme la mortalité, l'effet paraissant modeste tout de même...

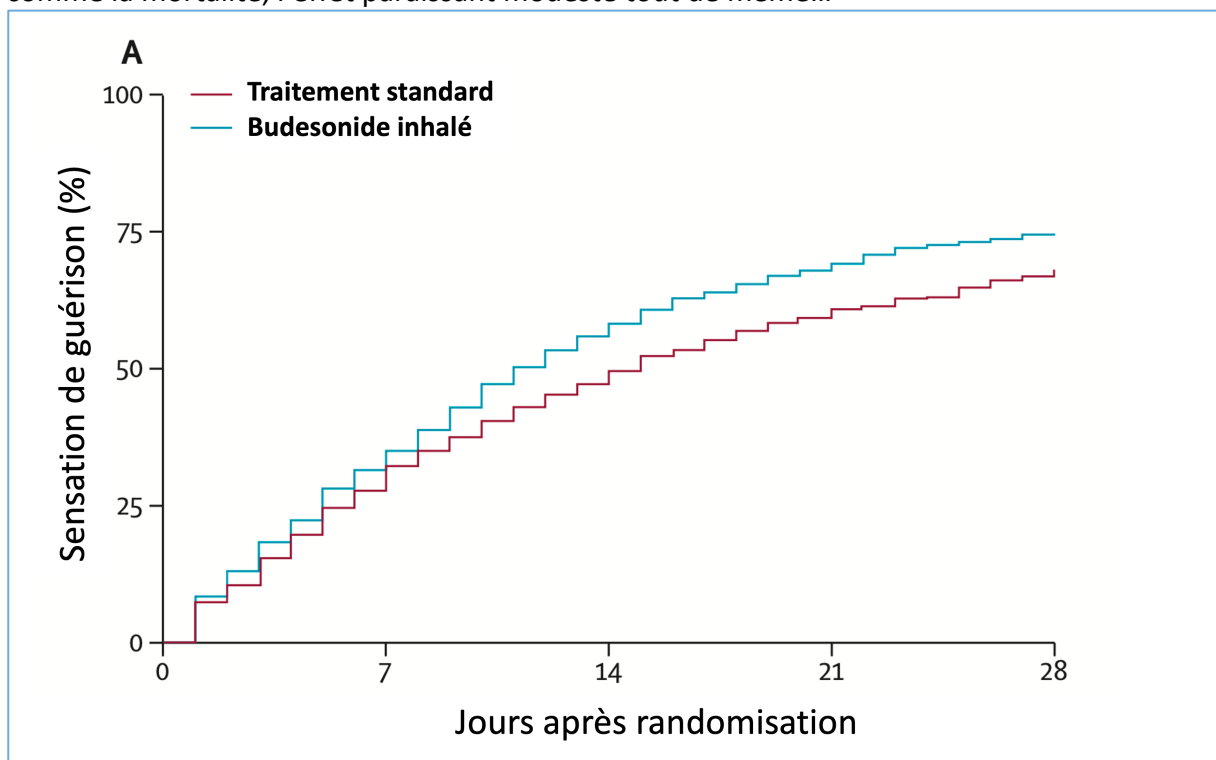


Schéma : Comparaison du pourcentage de sensation de guérison de la COVID-19 par auto-évaluation en fonction du temps pour des patients COVID-19+ ambulatoires entre un groupe traité par de la budesonide inhalée (**trait bleu**) et un traitement standard (**trait rouge**). Il y avait un délai plus court pour les patients traités par budesonide.

VACCIN

La troisième dose : c'est efficace ?

La problématique de l'injection de rappel (troisième dose) a été évoquée et appliquée sans que, réellement, il existe un rationnel fort permettant de le justifier. On sait par contre que l'immunité vaccinale décline au cours du temps et qu'elle est moins efficace chez les patients immunodéprimés. Ces données pourraient justifier la dose de rappel, afin de permettre un effet « booster » sur la réponse immunitaire. Une équipe de chercheurs israéliens a pu étudier dans la vraie vie, l'effet d'une troisième dose de vaccin Pfizer-BioNTech®. Ils ont pu comparer (après ajustement) une population de patients de plus de 60 ans vaccinés avec deux doses (« groupe nonbooster », N=5,2 millions personne.jours) et ceux vaccinés avec trois doses administrées après au moins 6 mois suivant la deuxième dose (« groupe booster », N=10,6 personne.jours). L'unité « personne.jours » est le produit du nombre de personnes avec la durée d'observation (en jours). Dans le groupe « booster », le taux d'infections COVID-19 a baissé d'un facteur 11,3 par rapport au groupe « nonbooster » ($IC_{95\%}[10,4-12,3]$) et le taux de COVID-19 sévères était diminué d'un facteur 19,5, $IC_{95\%}[12,9-29,5]$ (NEJM ; 15 Septembre 2021). L'effet était nettement plus important après le 12 jours suivant la vaccination de rappel (Schéma). Un bon argument en faveur du rappel vaccinal !

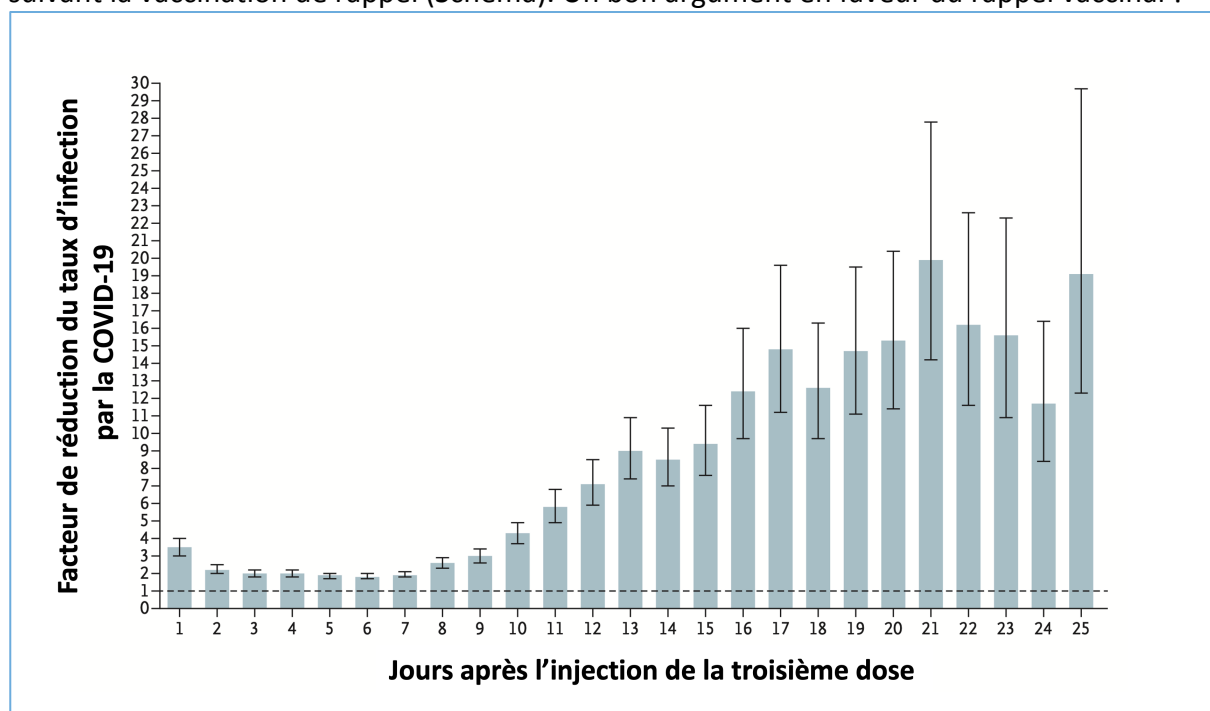


Schéma : évolution du taux de réduction de l'infection par la COVID-19 après l'injection de la troisième dose de vaccin ARNm. On constate que ce taux est maximum après environ 12 jours.

Les vaccins ne sont pas tous égaux !

Nous avons sur le marché français quatre vaccins avec des principes différents (ARNm ou vectorisation par adénovirus). Les résultats *in vitro* montraient des efficacités importantes mais légèrement différentes ; qu'en est-il dans la vraie vie ? Une étude populationnelle a quantifié l'efficacité des deux vaccins à ARNm et du vaccin à adénovirus

Janssen®. En réalisant une étude cas-témoins à partir d'un échantillon de 3.689 patients COVID-19+ hospitalisés aux États-Unis (1.692 cas COVID-19 et 2.007 contrôles), des auteurs ont pu déterminer l'efficacité clinique (critère : COVID-19 nécessitant une hospitalisation) de ces trois vaccins (*Morbidity and Mortality Weekly Report* ; 15 Septembre 2021). Globalement 64% des patients étaient non vaccinés, 12,9% vaccinés avec le Moderna®, 20,0% vaccinés avec le Pfizer-BioNTech et 3,1% avec le Janssen®. Après ajustement l'efficacité était de 93%, (IC_{95%}[91%-95%]) pour le Moderna®, 88% (IC_{95%}[85%-91%]) pour le Pfizer-BioNTech et de 71% pour le Janssen® (IC_{95%}[56-81]). Ces différences étaient significatives. Cette efficacité clinique était retrouvée sur le taux d'IgG anti-Protéine S (Schéma). Les taux d'anticorps déclinaient aussi après quatre mois suivant la deuxième dose pour le vaccin Pfizer-BioNTech. Bon, ben vive le Moderna® ! (Merci au Dr. Axel Ellrodt)

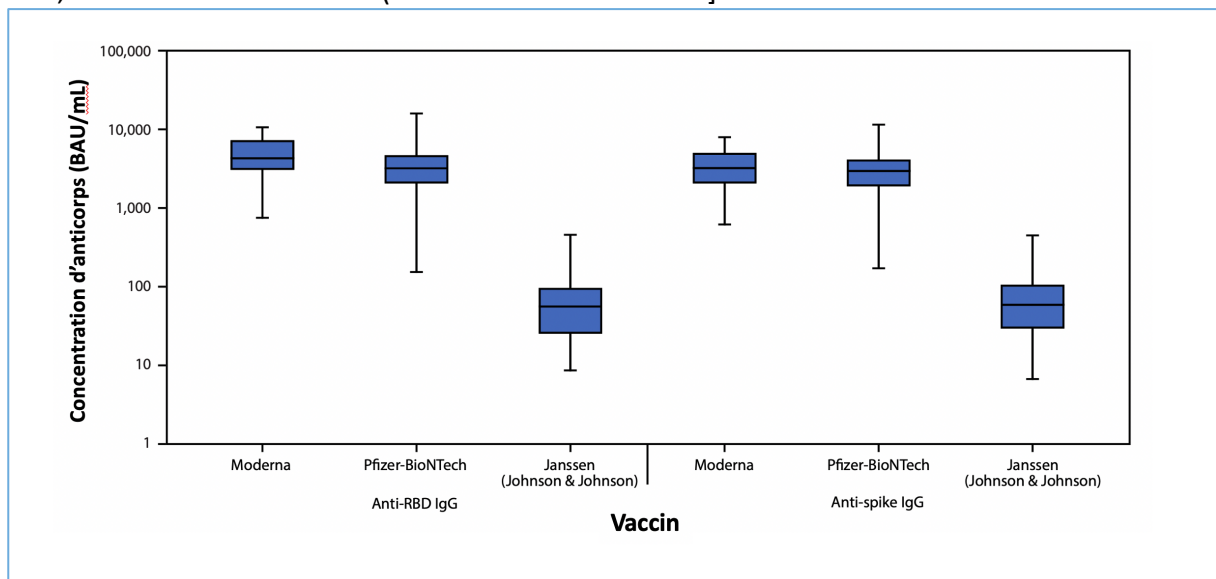


Schéma : concentration d'anticorps anti *Receptor Binding Domain* (RBD) et anti-protéine S après 2-6 semaines suivant une vaccination complète. La réponse humorale du vaccin Janssen® est plus faible que les vaccins ARNm.

Transmission du SARS-CoV-2 par les vaccinés

L'échec de l'immunité collective pour arrêter la diffusion de l'épidémie vient du fait que les personnes vaccinées peuvent transmettre le virus. Il est quand même important de savoir si ce pouvoir de transmission est atténué ou pas par le vaccin. C'est ce qu'ont déterminé des auteurs américains en comparant des soignants et leur entourage entre des périodes où ils étaient vaccinés et une période sans vaccination. Ils ont étudié 194.362 proches de 144.525 soignants entre Mars 2020 et Novembre 2020 (*NEJM* ; 8 Septembre 2021). Parmi les soignants, 78,4% avaient reçu au moins une dose de vaccin et 25,1% les deux doses. La période « non-vaccin » était la période où les personnels n'étaient pas vaccinés et la période « vaccin » débutait 14 jours après l'administration de la première dose. Résultat : il y avait environ deux fois moins de transmission de la maladie lorsque les soignants étaient vaccinés comparé à la période « non-vaccin » : 5,93 contaminations par 100 personnes-année vs. 9,40). Ce taux tombait à 2,98 contaminations par personnes-année lorsque les soignants étaient complètement vaccinés (deux doses). Après ajustement la probabilité de transmettre le virus à son entourage diminuait d'un facteur supérieur à deux lorsque l'on était complètement vacciné (aHR=0,46 ; IC_{95%}[0,30-0,70]). Ce vaccin permet donc d'atténuer la propagation du virus.

BREVES DE COMPTOIR

Vaccin et grossesse : quel est le risque d'avortement ?

On sait que la vaccination au cours de la grossesse est toujours un débat d'actualité alors que nous avons largement rapporté les preuves de son innocuité chez la femme enceinte (newsletter n°49) et que la COVID-19 expose à des risques importants chez les parturientes (newsletters n°20 et n°45). Des auteurs ont étudié une cohorte de parturientes vaccinées qui représentait 8,0% de la population des parturientes (N=250.944) (*JAMA* ; 8 Septembre 2021). Dans la cohorte des patientes ayant subi un avortement spontané (N=13.160), les auteurs retrouvaient la même distribution vaccinés/non-vaccinés avec 8,6% de parturientes vaccinées (aOR=1,02, IC_{95%}[0,96-1,08]). Cette absence de différence se retrouvait quelque que soit la classe d'âge gestationnel. Le vaccins n'entraînent donc pas un risque supplémentaire d'avortement spontané au cours de la grossesse !

Immunité naturelle vs. immunité vaccinale

Quelle est l'immunité la plus efface ? Celle du vaccin ou l'immunité créée par une infection du SARS-CoV-2 ? On avait vu que la vaccination des patients séropositifs permettait de booster la réponse immunitaire (newsletters n°38 et n°42). C'est à cette question qu'ont tenté de répondre une équipe de chercheurs israéliens en comparant des patients vaccinés mais naïfs de la COVID-19 (N=673.676) avec des patients vaccinés (1 dose) mais ayant été infectés auparavant par le SARS-CoV-2 (N=42.099) et des patients non vaccinés ayant été infectés la COVID-19 (N=62.883) (*medRxiv non encore reviewé* ; 25 Aout 2021). Divers modèles d'appariement entre ces trois cohortes convergent tous vers le même résultat : l'immunité procurée par le virus semble plus robuste que celle induite par le vaccin. Les patients vaccinés sans avoir été infectés ont 13,06 fois plus chance (IC_{95%}[8,08-21,11] de présenter une COVID-19 comparés aux patients infectés et non vaccinés. Ce rapport était retrouvé à 5,96 (IC_{95%}[4,85-7,33] lorsque ces patients naïfs étaient comparés aux infectés-vaccinés. Le risque d'une hospitalisation en rapport avec la COVID-19 était aussi retrouvé plus important dans le groupe des patients naïfs de toute infection. Ceci est assez logique, l'immunité naturelle contre le virus provoque l'apparition d'un « cocktail » d'anticorps alors que le vaccin ne cible que la protéine S virale...

REFERENCES

Anakinra

<https://www.nature.com/articles/s41591-021-01499-z>

Budesonide

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01744-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01744-X/fulltext)

Troisième dose

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2114255?articleTools=true>

Comparaison vaccins

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e1.htm>

Transmission chez les vaccinés

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2106757>

Vaccin et avortement

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2784193?utm_campaign=articlePDF&utm_medium=articlePDFlink&utm_source=articlePDF&utm_content=jama.2021.15494

Immunité vaccinale vs. immunité naturelle

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262415v1>