

Newsletter COVID-19

Numéro 17

Le mardi 1er Septembre 2020

Dans cette newsletter, une mise au point complète sur la durée de la maladie, la période de contagiosité et l'interprétation des tests PCR. Une interprétation sur la différence observée entre les sexes pour les formes graves du COVID-19. Nous reviendrons aussi sur le premier cas de réinfection bien documenté. Enfin, cette lettre se termine sur une discussion ayant pour objet le lien entre asthme et forme grave du 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

MOTS CLES DE CETTE LETTRE

COVID-19, contagiosité, sexes, PCR, tests salivaires, réinfections, asthme

SIGNES CLINIQUES

Quelle est la durée de la contagiosité et quand peut-on se considérer comme guéri ?

Les questions sont simples mais les réponses...très difficiles ! Pour l'instant il est admis que le patient peut transmettre le virus environ 48 heures avant le début des symptômes et le transmettre environ 8 jours après. De plus, on sait aussi maintenant que les formes asymptomatiques peuvent transmettre le virus. On exige deux PCR négatives pour déclarer une guérison alors que l'on sait très bien que cet examen peut rester positif 2-3 mois après la destruction du virus vivant (la PCR ne révélant alors que des fragments de virus

détruits). Des auteurs américains (*Université d'Harvard*) ont voulu faire le point en compilant les travaux scientifiques portant sur ces questions (*Clinical Infectious Diseases*; 26 Août 2020). Les conclusions principales révélèrent que la contagiosité était maximale au début de la maladie (premiers symptômes) et décroissait ensuite pour aboutir à un risque négligeable au bout de 10 jours pour les formes mineures de COVID-19 et 15 jours pour les formes sévères. Un virus vivant (et donc contagieux) a été retrouvé jusqu'à 20 jours après les premiers symptômes. D'autre part, les auteurs ont pu affiner les chiffres de l'incubation : 2-7 jours (PCR positives) avec un maximum de 12 jours. L'ensemble des résultats est résumé dans le schéma. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

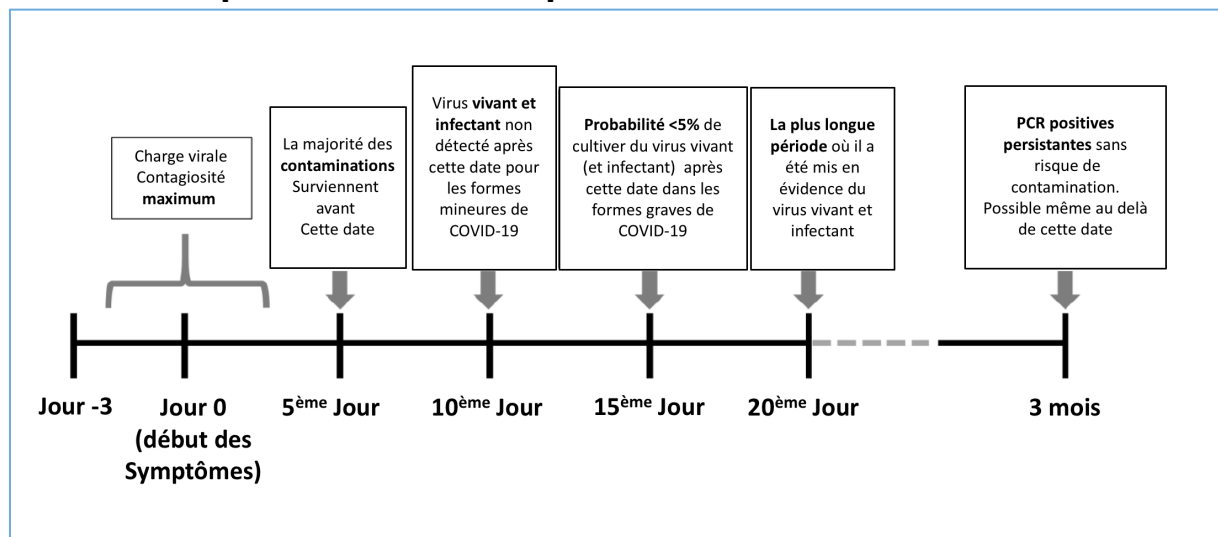


Schéma : durée de contagiosité et de la maladie du COVID-19. On peut raisonnablement considérer que 10 jours après les premiers symptômes et pour les formes mineures, le patient n'est plus contagieux et qu'il est guéri à 20 jours (évidemment sauf complications : pneumopathie, embolisme de la réaction inflammatoire, maladie thromboembolique).

Guerre des genres : sommes-nous égaux devant la COVID-19 ?

Il est maintenant établi que le sexe masculin constituait un facteur de risque pour les formes graves du COVID-19. Mais... On ne sait pas pourquoi ! Une équipe de chercheurs américains a publié une hypothèse dans la prestigieuse revue *Nature* (*Nature*; 26 Août 2020). Ils ont analysé la réponse immunitaire et les profils biologiques des patients en comparant les garçons (N=17) et les filles (N=22) chez des malades développant une forme initialement non sévère de COVID-19. Cette série de patients a été comparée à un groupe contrôle (N=64) de soignants non malades. Ils trouvèrent que le sexe masculin était associé à un plus haut niveau de cytokines (donc à un orage cytokinique délétère plus important) et à une réponse immunitaire cellulaire moins efficace. Les taux d'anticorps étaient comparables pour les deux sexes. La réponse cellulaire (lymphocytes T) amoindrie chez les hommes était corrélée à la sévérité de la maladie. De manière intéressante, le développement de la forme grave de la maladie en rapport avec les autres facteurs de risques (âge, surpoids) était très

dépendant du statut de l'immunité cellulaire chez les hommes alors que cette corrélation n'existait pas chez les femmes. En conclusion, La différence observée entre les hommes et les femmes aurait donc pour origine une susceptibilité immunitaire différente pour le SARS-CoV-2.

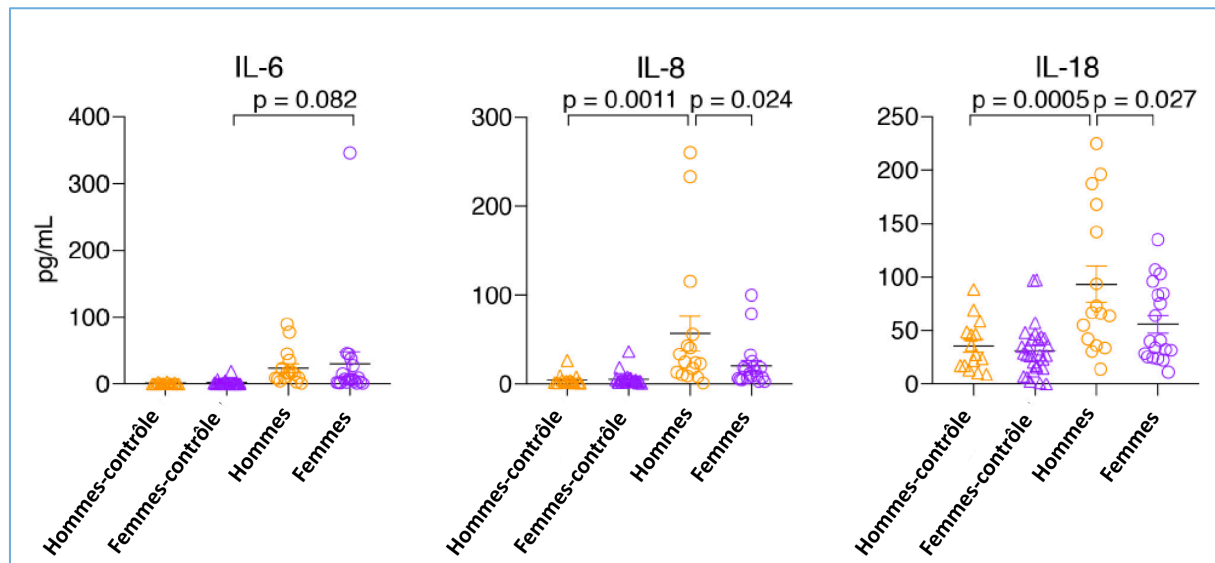


Schéma : distribution des cytokines IL-18, IL-8 et IL-6 entre les hommes et les femmes entre le groupe contrôle et le groupe de patients COVID-19+. On remarque une concentration de cytokine plus élevée chez les hommes COVID-19+.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Comment bien interpréter une PCR positive ?

La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) positive signe la présence de matière nucléaire (ARN) issue du virus SARS-CoV-2. Une PCR positive peut correspondre à la présence de virus vivant et infectant ou alors à la présence de débris d'ARN qui peuvent persister bien longtemps (plusieurs mois) après la fin de la maladie. Ainsi, une PCR positive ne veut pas dire que l'on est à la phase active de la maladie et encore moins que l'on est contagieux. C'est pourquoi il faut s'intéresser au chiffre associé à la PCR ; le fameux « Ct » (*Cycle threshold*) qui mesure le nombre de cycles pour amplifier le signal qu'il a fallu produire pour obtenir une PCR positive. Plus ce nombre est élevé, plus le signal est faible et donc moins il y a de virus vivant. Des auteurs ont défini en fonction de la valeur du Ct les interprétations en terme de contagiosité et de stade de la maladie (*Eurosurveillance* ; 13 Août 2020). Ils ont analysé 324 échantillons de patients avec une forme non sévère (symptomatique et asymptomatique) et 20 avec une forme sévère. Ils ont ensuite comparé les valeurs de Ct à la présence de virus vivant (obtenues par culture cellulaire). Résultats : la valeur du Ct augmente (donc la charge virale diminue) avec la durée de la maladie, la valeur minimale (valeur maximale de la charge virale) étant obtenue la première semaine des symptômes (J-2 à J7) avec une valeur moyenne de Ct=28,2 (CI_{95%}[27.8-28.6]). La deuxième semaine, la valeur moyenne était de Ct=30,6 pour se stabiliser autour de Ct=31,6 les autres semaines (Schéma). Ainsi, pour savoir si le patient est contaminant, la mesure du Ct apporte des informations sur la probabilité de trouver du virus vivant (Schéma). La charge virale diminue d'un facteur 1,5 pour chaque augmentation d'une unité de la valeur du Ct. La probabilité de retrouver du

virus vivant (et donc d'être contaminant) est de 8% lorsque la valeur du Ct est supérieure à 35. Conclusion, plus le Ct est bas (< 30), plus la personne est très probablement contaminante, au delà de Ct=35 la probabilité devient très faible. [Merci au Dr Axel Ellrodt]

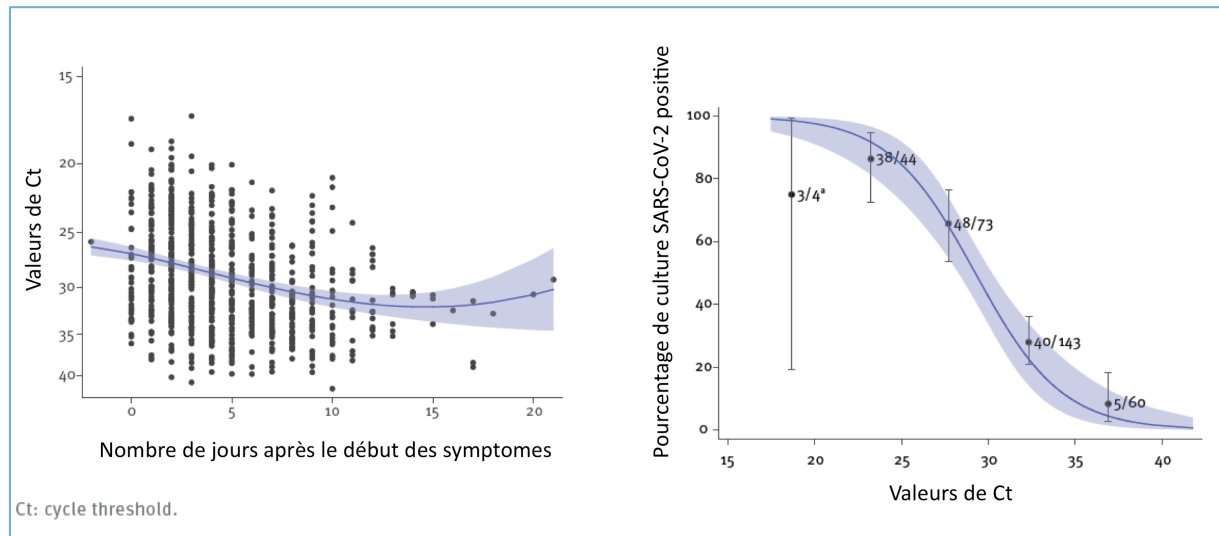


Schéma : à gauche : comparaison des valeurs de Ct en fonction de la durée de la maladie (attention l'axe des ordonnées est en valeurs décroissantes !). La valeur de Ct augmente et donc la charge virale baisse régulièrement pour se stabiliser à une valeur proche de Ct=31. **A droite :** valeurs de Ct en fonction de la probabilité de trouver du virus vivant (et donc contaminant). Au delà de Ct=35, la probabilité de ne plus être contaminant est supérieure à 90%.

Tests salivaires : premiers résultats (très) encourageants !

Une première évaluation des tests salivaires a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM ; 30 Août 2020). Le test salivaire a le même rôle que la PCR sauf que c'est plus simple, plus rapide et surtout nous pouvons nous prélever soi-même évitant ainsi l'interaction avec un soignant. Une étude sur 70 patients COVID-19+ hospitalisés et 495 soignants asymptomatiques a démontré des performances au moins égales à la méthode de référence (PCR). Il y eut 3 faux négatifs pour les PCR et un seul pour les tests salivaires. La décroissance de la charge virale mesurée par ces deux types de tests était du même ordre. Ce test a pu mettre en évidence la maladie chez 13 soignants asymptomatiques. Cinq tests ont été homologués aux USA et en France on attend toujours...

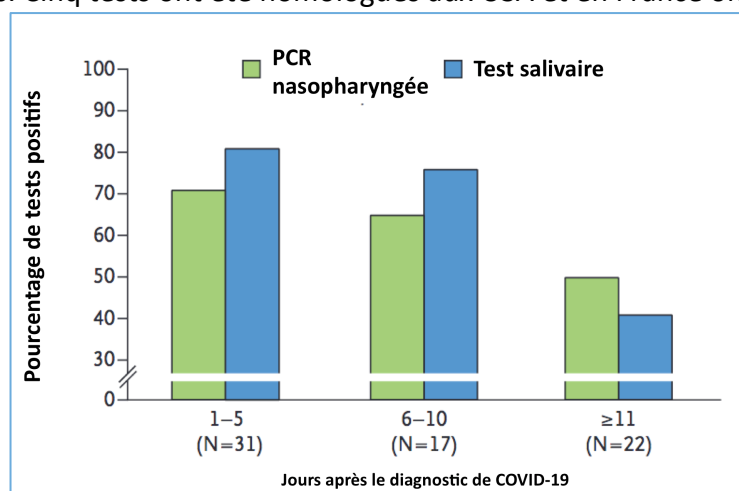


Schéma : comparaison des résultats entre la PCR et le test salivaire chez 70 patients malades du COVID-19.

IMMUNITÉ

Réinfection : une bien mauvaise nouvelle

On considérait jusqu'ici que l'immunité provoquée par une première infection était efficace. Les études biologiques concernant l'immunité humorale (taux d'anticorps) et cellulaires (lymphocyte T tueurs de cellules infectées) étaient plutôt rassurantes quant à l'efficacité de cette protection. La meilleure preuve résidait dans le fait qu'aucun cas de réinfection n'a été sérieusement signalé depuis le début de l'épidémie avec plus de 24 millions de malades du COVID-19 dans 180 pays. Patatras ! Des cas bien documentés de réinfection sont signalés depuis quelques jours en Europe, USA et celui-ci, à Hong-Kong (*Clinical Infectious Diseases* ; 26 Avril 2020). Il s'agit d'un homme de 33 ans, résidant à Hong-Kong ayant été diagnostiqué COVID-19 une première fois, le 26 Mars 2020, avec une forme symptomatique mais mineure. Le deuxième épisode, survenant 142 jours après le premier, détecté au cours d'un dépistage systématique à l'aéroport, était une forme asymptomatique. Les analyses génétiques ont démontré qu'il s'agissait de deux variantes génétiquement différentes du même virus SARS-CoV-2. Cette observation nous rend pessimiste : la durée de la protection immunitaire serait transitoire et/ou cette protection ne serait plus valable pour des variations génétiques mineures de ce virus. La problématique de l'efficacité d'un vaccin est donc de nouveau sur le tapis ! Un élément rassurant est que le deuxième épisode a été moins grave que le premier et donc nous laisserait penser que la réponse immunitaire, même affaiblie, protégerait d'une forme sévère. Mais, bon, on vient de signaler (*Université du Nevada* ; 30 Aout 2020) un cas de réinfection avec un deuxième épisode plus sévère que le premier... Désespérant !

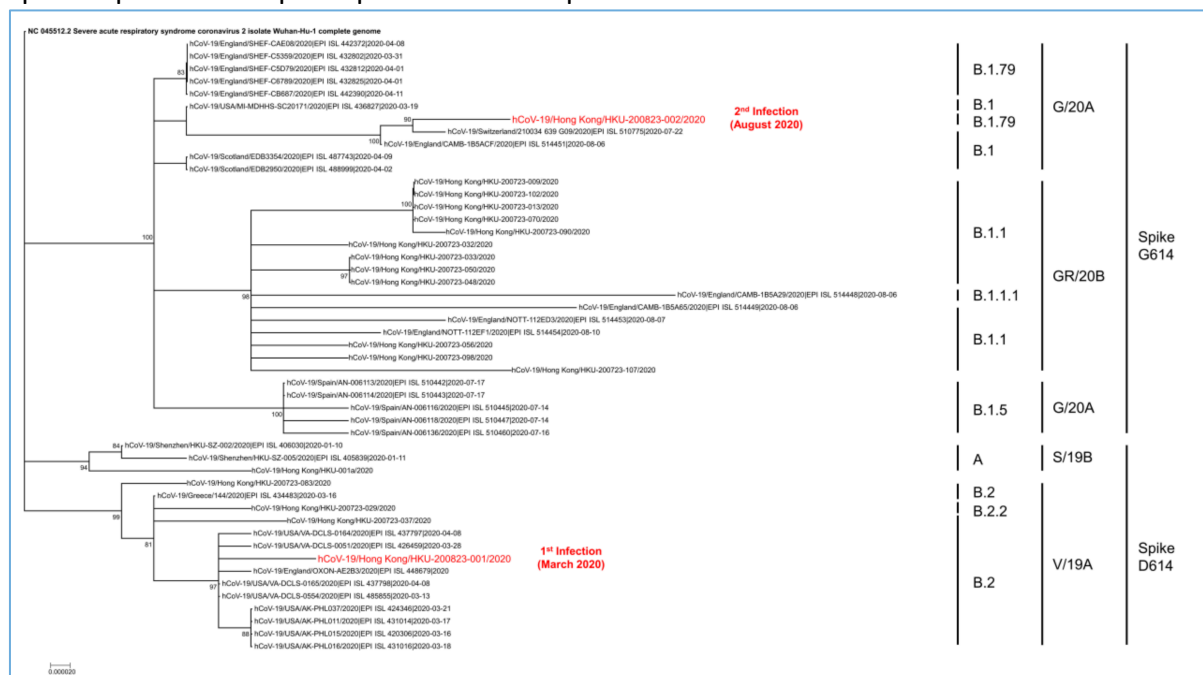


Schéma : analyse phylogénétique de la souche virale démontrant que ce sont deux variantes génétiquement différentes qui ont infecté notre patient.

EPIDEMIOLOGIE

Asthme : facteur de risque ?

Jusqu'à présent, les asthmatiques figuraient parmi les patients ayant une probabilité plus importante de faire une forme grave de la COVID-19. Un travail systématique de revue de la littérature et la publication d'une cohorte démontrent le contraire (*Annals of the American Thoracic Society*; 30 Août 2020). Les auteurs, en analysant leur cohorte de 436 patients COVID-19+ hospitalisés, n'ont pas trouvé d'association entre la forme grave et le fait d'être asthmatique. Le pourcentage d'intubations n'était pas significativement différent (34% chez les asthmatiques vs. 29%) et même chose pour les passages en réanimation (40% vs. 34%). Ils ont ensuite procédé à une analyse de 15 publications qui colligeaient l'incidence des asthmatiques dans le COVID-19 et l'ont comparée à la population générale. Pas de différence (Schéma) ! Il est à noter que la prévalence de l'asthme dans la COVID-19 est inférieure à celle observée au cours de la grippe classique. Explication avancée : les corticoïdes au long court réduiraient l'expression du récepteur ACE2 nécessaire à l'entrée du virus... Bon, un facteur de risque en moins mais n'oublions pas que les bronchopneumopathies chroniques (surtout post-tabagiques) figurent toujours parmi les facteurs de risque !

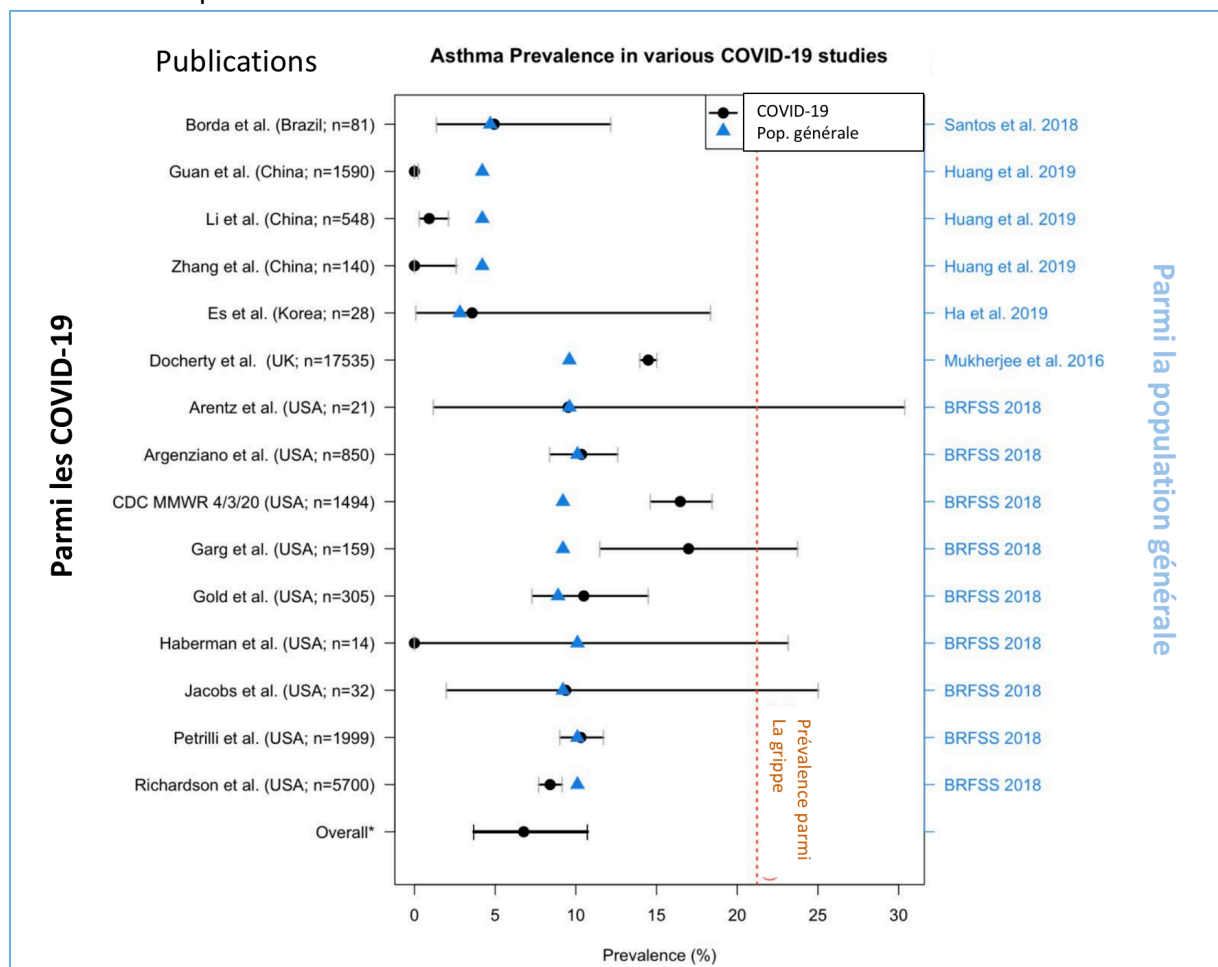


Schéma : incidence de l'asthme dans une population de COVID-19 (noir) comparée à la population générale (bleu). Le trait pointillé révèle l'incidence des asthmatiques dans une population de grippe classique aux USA.