

Newsletter COVID-19

Numéro 22

Le mardi 6 Octobre 2020

Dans cette newsletter, vous saurez tout sur l'implication des bars et restaurants dans la transmission du SARS-CoV-2. Un nouveau point sur l'hydroxychloroquine et le vaccin américain. Une stratégie d'utilisation des tests de dépistage rapide antigéniques est également détaillée. Vous saurez aussi pourquoi il est dangereux de tirer la chasse d'eau en ces temps de pandémie ! 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, bars, restaurants, hydroxychloroquine, PCR, tests antigéniques, TROD, sérothérapie, chasse d'eau

TRANSMISSION

Alors : les restaurants et bars, vraiment dangereux ?

Question oh combien d'actualité ! Nous savons que les deux déterminants importants pour la transmission de ce satané virus sont la densité de population et l'espace confiné. Ces deux facteurs de risque principaux sont prévenus par la distanciation physique et le port *correct* d'un masque homologué. La définition des lieux à risque est importante pour éventuellement inspirer des mesures coercitives. Une équipe de chercheurs américains ont ainsi comparé les habitudes de vie de deux cohortes de patients adultes, l'une COVID-19+ symptomatiques (N=154) et une cohorte de patients non-COVID-19 (N=160) (*Morbidity and Mortality Weekly Report*; 11 Septembre 2020). Les deux groupes de patients

respectaient (en mode déclaratif) les mesures barrières. Les deux groupes, n'étaient pas comparables, et ont du être appariés pour le sexe, l'âge, l'ethnie, les comorbidités et lieu de vie. Comme on pouvait s'y attendre dans la cohorte COVID-19+, les patients avaient une vie sociale plus active incluant des contacts rapprochés avec des malades COVID-19+ plus fréquents (42% vs. 14%). Plus intéressant, la cohorte COVID-19+ allait au restaurant presque trois fois plus que les patients non-COVID-19 (aOR = 2,8 ; IC_{95%}[1,5-3,8]) et allait boire un verre dans un bar presque quatre fois plus (aOR=3,9 ; IC_{95%}[1,5-10,1]). Les autres lieux de contacts rapprochés (habitation, transport, gymnase, lieu de travail) n'apparaissent pas dans le risque d'appartenir à la cohorte COVID-19+ (Schéma). Cette étude est intéressante mais associée à un faible niveau de preuve. Elle devra être confirmée par d'autres car elle possède beaucoup de limitations : l'effectif est faible, les deux groupes n'étaient pas comparables avant appariement et donc un risque majeur de facteurs confondants non détectés, les restaurant et les bars ne sont peut-être que des indicateurs d'un autre mode de vie qui comporte d'autres facteurs de risques pour attraper le COVID-19. Bon, pas bon pour les marseillais et les parisiens... A suivre !

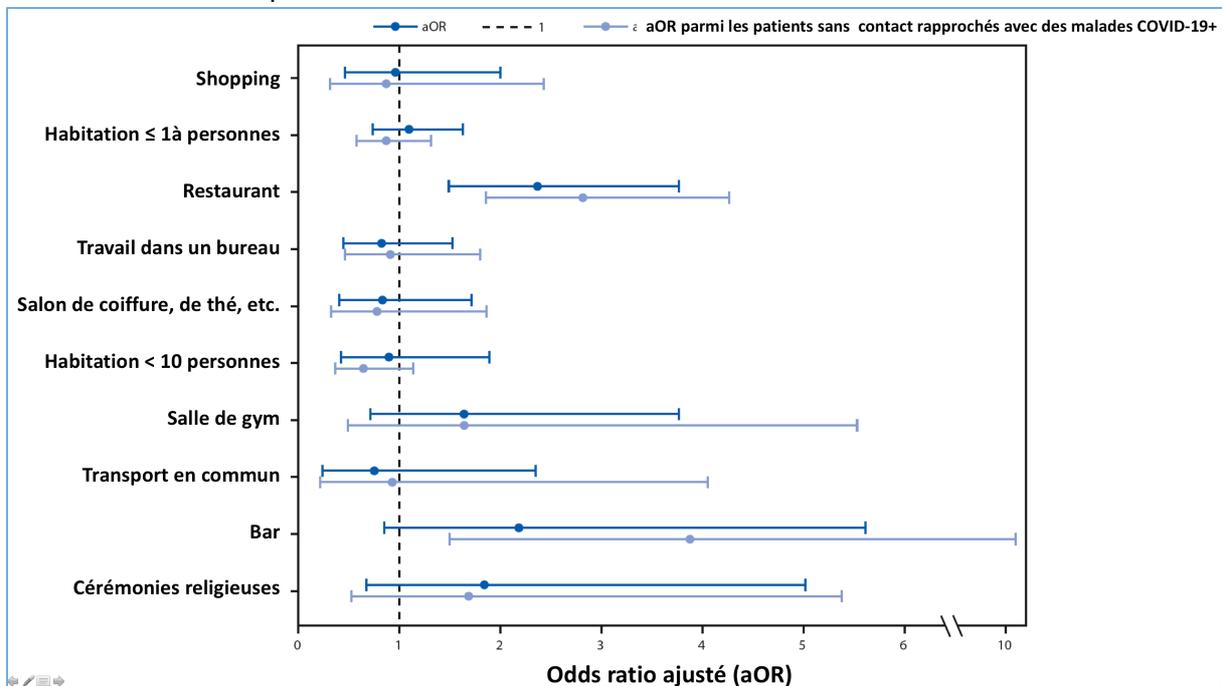


Schéma : odds ratio après ajustement (aOR) ; un odds ratio = 1 (**trait vertical pointillé**) montre qu'il n'y a aucune influence pour appartenir au groupe COVID-19+ pour différentes zones de contacts rapprochés. La couleur **bleu clair** pour le sous-groupe n'ayant pas eu de contacts connus avec des malades COVID-19+ et la couleur **bleu foncé** pour ceux ayant eu des contacts connus avec des malades COVID-19+. Dans ces résultats, seuls, les bars et les restaurants apparaissent comme zones à risque.

Et les bars ?

Bon, peut-on boire un coup sans risquer sa peau ? Nous savons que les lieux confinés et à haute densité populaire sont à risque. De plus, la transmission du virus est hétérogène avec des phénomènes de « supercontaminants (ou « *superspreaders* »). En étudiant le « tracing » de 1.038 patients à Hong-Kong, des chercheurs chinois ont pu remonter aux différents mécanismes des transmissions et déterminer si des lieux de vie sociale pouvaient

être à l'origine de « supercontaminants » (*Nature Medicine* ; 17 Septembre 2020). Parmi les 51 clusters mis en évidence, les auteurs ont isolé près de 7 clusters « supercontaminants ». Ces clusters « supercontaminants » représentaient 19% des contaminations mais ils ont été responsables de 80% des transmissions virales. Le « supercluster » le plus contaminant (106 contaminations documentées) a eu lieu dans 4 bars de Hong-Kong : probablement qu'un client a dû contaminer le premier bar et ce sont ensuite les musiciens qui ont probablement amplifié la contamination en allant jouer dans les trois autres bars. Cette contamination a ainsi été responsable de 10% de l'ensemble des contaminations survenues à Hong-Kong. Le problème c'est qu'en fermant les bars on risque de déplacer ces « superclusters » dans des lieux privés sans contrôle... [Merci au Dr Axel Ellrodt]

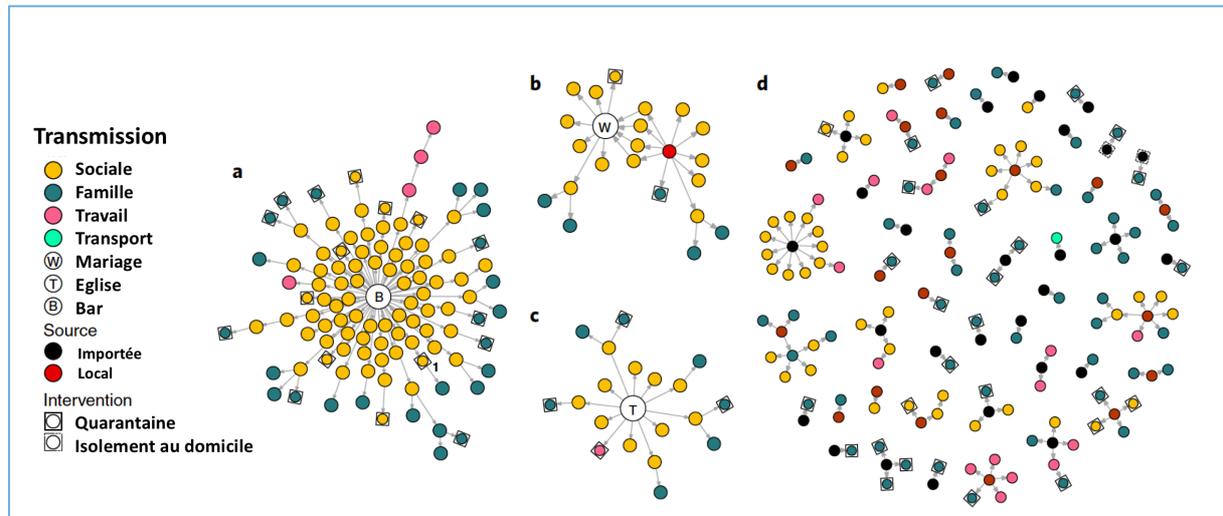


Schéma : modes de transmission des clusters mis en évidence à Hong-Kong. (a) : supercluster d'un bar ; (b) cluster mis en évidence à partir d'un mariage ; (c) cluster mis en évidence à partir d'une cérémonie religieuse ; (d) autres clusters

TRAITEMENT

Hydroxychloroquine : saison 67, épisode 342

Bon, on a vu que l'hydroxychloroquine n'avait plus le vent en poupe puisque cette molécule s'est révélée inactive sur un modèle cellulaire d'épithélium respiratoire, inactive dans un modèle animal de référence et sans efficacité pour les patients COVID-19 graves ou peu symptomatiques. Une nouvelle étude décevante vient d'être publiée. Les auteurs ont testé cette molécule en traitement prophylactique chez des soignants exposés (*JAMA Internal Medicine* ; 30 Septembre 2020). Les chercheurs, dans un essai randomisé contre placebo, ont testé 64 soignants qui ont reçu de manière prophylactique 600 mg par jour d'hydroxychloroquine pendant 8 semaines versus un groupe contrôle de 61 soignants qui recevaient le placebo. L'essai, initialement prévu pour inclure 200 patients a été stoppé pour futilité. En effet, il y eu 4 soignants atteints de la COVID-19 dans chaque groupe (6,3% vs.

6,4%). Il y eut plus d'effets secondaires dans le groupe hydroxychloroquine (45% vs. 26%). Il n'y a pas eu de morbidité cardiaque dans le groupe hydroxychloroquine. En particulier, il n'y avait pas d'augmentation du QTc dans aucun des groupes (Schéma). Etude dont la méthodologie est associée à un fort niveau de preuve. Le faible effectif est une limitation importante, mais on ne décèle même pas une tendance...

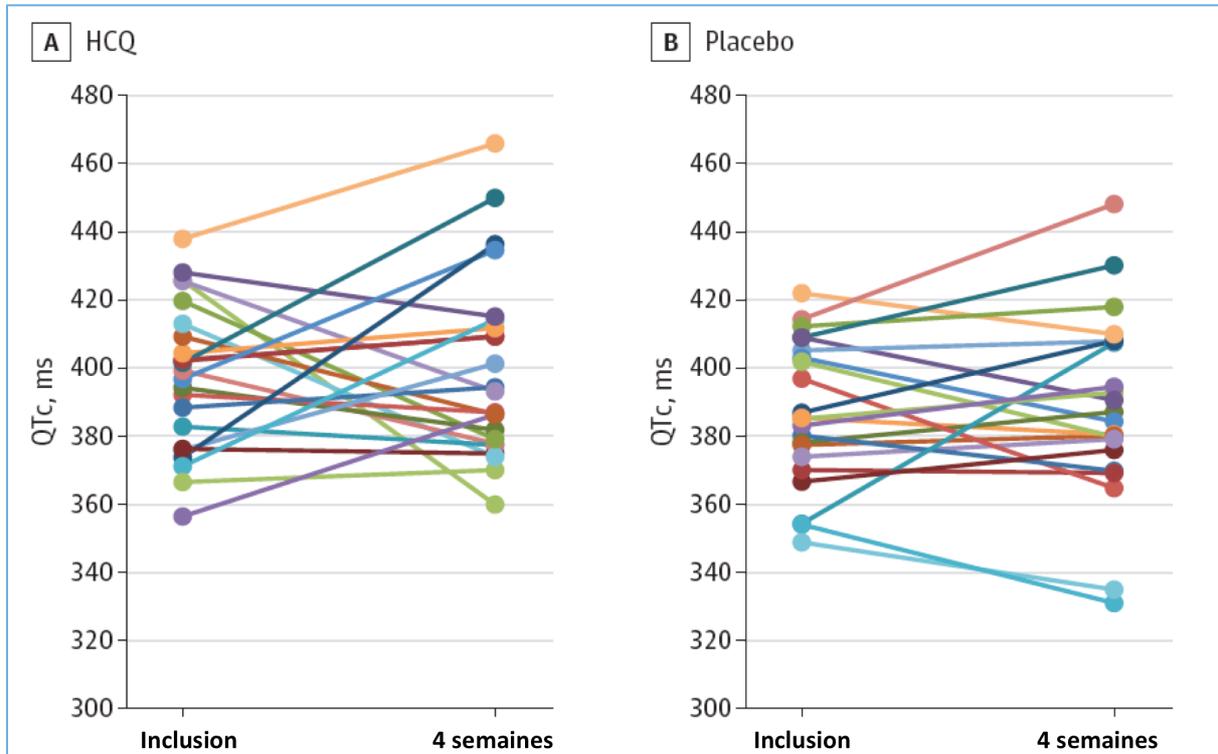


Schéma : comparaison des QTc dans les deux groupes de patients : (A) groupe hydroxychloroquine, (B) groupe placebo

EPIDEMIOLOGIE

Les nouveaux tests de détection du SARS-CoV-2, quelle stratégie ?

Le « *gold standard* » pour la détection du SARS-CoV-2 est la PCR qui détecte d'infimes quantités d'ARN de ce virus. Le problème c'est que ce test est tellement sensible qu'il est positif lorsque le patient n'est plus contagieux et que la lenteur pour l'obtention du résultat fait perdre un temps précieux. De nouveaux tests arrivent sur le marché ; ce sont les fameux tests antigéniques de type « *TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique)* » qui ont l'avantage de donner une réponse beaucoup plus rapide (35 minutes) mais ils sont moins sensibles. Une nouvelle stratégie d'utilisation de ces tests a été proposée dans le *New England Journal of Medicine (NEJM ; 20 Septembre 2020)*. Cette stratégie repose sur une fréquence plus élevée de tests TROD de moindre sensibilité qui, au final, ne se positiveront que pendant la période de contagiosité (maximum de charge virale) alors que les tests plus sensibles, comme la PCR effectuée moins fréquemment, détectent des patients contagieux

mais aussi non contagieux (périodes pré-contagieuses et post-contagieuses (Schéma). Le protocole proposé est de faire le test plusieurs fois par semaine, la rapidité des résultats font que la personne sera plus rapidement prise en charge et surtout isolée avec un « *tracing* » plus efficace en cas de test positif. Les chaînes de contamination seront donc plus facilement accessibles pour être détruites. [Merci au Pr Nicolas Javaud]

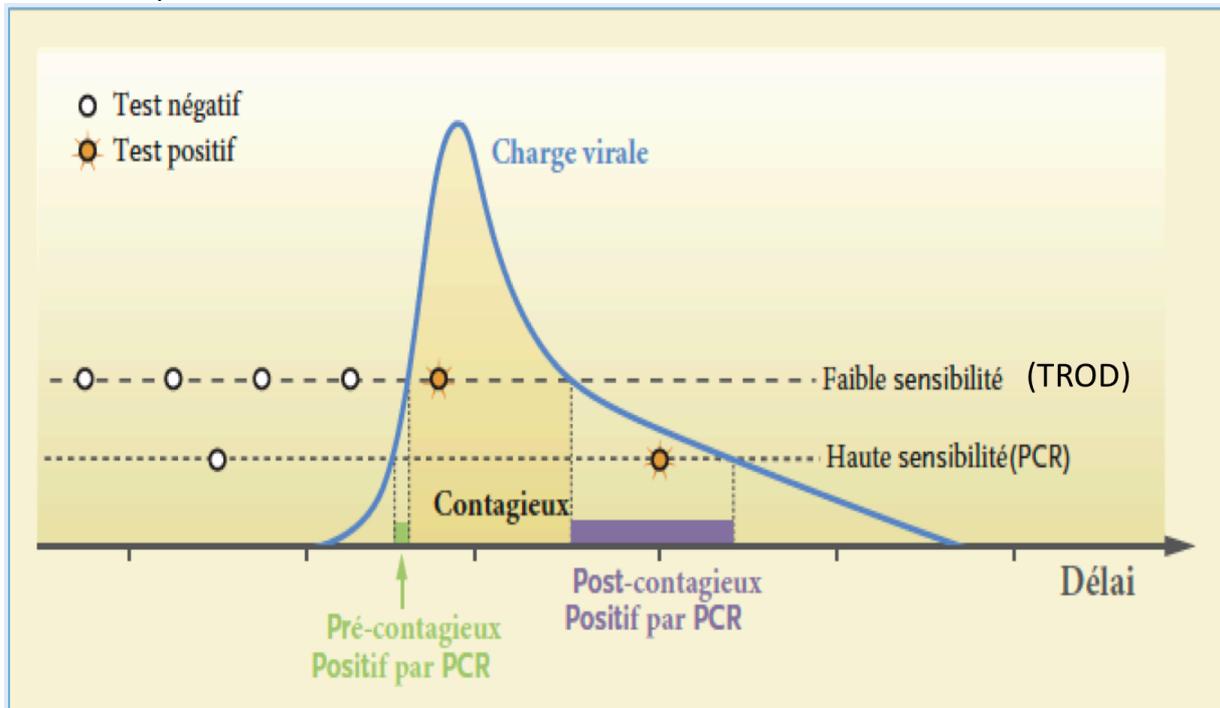


Schéma : stratégie d'utilisation des tests de faible sensibilité comme les tests antigéniques type « TROD ». La **ligne bleue** représente la charge virale. La multiplication des tests de faible sensibilité (TROD) permet de détecter la zone de contagiosité, et la rapidité des résultats facilitera les actions de « *tracing* ». La PCR, plus sensible, reste positive (**couleur verte**) en pré-contagiosité et en post-contagiosité (**couleur violette**)...

PREVENTION

Le vaccin américain entre en course...

Un article du *New England Journal of Medicine* nous informe qu'un candidat vaccin américain (le mRNA-1273) a franchi l'étape de la phase 1 visant à déterminer la bonne dose et à détecter d'éventuels effets indésirables (*NEJM* ; 29 Septembre 2020). La particularité de cet essai était qu'il a été effectué chez des patients âgés (plus de 40 ans), principale cible du COVID-19 grave. Le vaccin, un morceau d'ARN viral qui encode pour la protéine S du SARS-CoV-2 (protéine clé dans l'entrée du virus dans la cellule) a déjà démontré une réaction immunitaire et l'absence d'effets secondaires dans une population standard. Le protocole

prévoyait deux injections à 28 jours d'intervalle d'une solution à 25 µg ou 100 µg (10 volontaires dans chaque groupe). La réponse immunitaire a été plus importante dans les deux cohortes stratifiées par l'âge (56-70 ans et plus de 71 ans) pour la dose de 100 µg (Schéma). Cette réponse était semblable à celle précédemment décrite chez des volontaires âgés de 18 à 55 ans. Les effets secondaires se partageaient en asthénie, frissons, céphalées, myalgie et douleur au site d'injection. On croise les doigts !

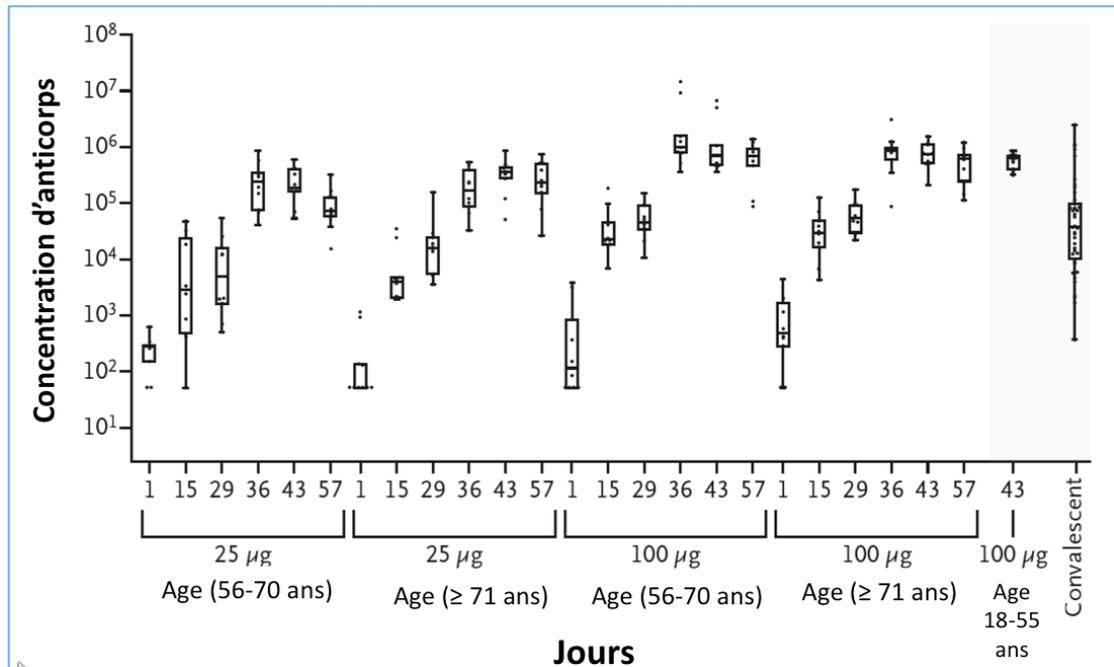


Schéma : concentration d'anticorps induits par la vaccination pour différents groupes d'âge et à différentes concentrations. La concentration de 100 µg semble la plus efficace quelque soit le groupe d'âge.

BREVES DE COMPTOIR

Lilly annonce des essais encourageants pour un anticorps

La stratégie d'utiliser des anticorps purifiés contre le SARS-CoV-2 n'a pas encore fait la preuve de son efficacité. Lilly annonce que son anticorps, un IgG purifié dirigé contre la protéine S du SARS-CoV-2, le LY-CoV555, a montré des résultats préliminaires encourageants dans l'analyse intermédiaire de l'essai BLAZE-1 (*Lilly, communiqué de presse, 16 Septembre 2020*). L'essai randomisé en double-aveugle contre placebo a révélé que cet anticorps diminuait significativement la charge virale à J11 à la dose de 2800 mg chez des patients COVID-19+ symptomatiques mais non graves. Il y a avait 1,7% d'hospitalisations dans le groupe expérimental (302 patients) contre 6% dans le groupe contrôle (150 patients).

Il ne manquait plus que ça : même là on n'est plus tranquille !

La très sérieuse revue *Physics of Fluids* met en garde les utilisateurs des WC ! Lorsque l'on tire la chasse d'eau, il y a un risque de nébulisation par aérosol du SARS-CoV-2 contenu dans les selles (*Phys Fluids* ; 16 Juin 2020) ! On sait que l'élimination du SARS-CoV-2 dans les

$$\frac{\partial(\rho\varepsilon)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho\varepsilon u_i)}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\left(\mu + \frac{\mu_t}{\sigma_\varepsilon} \right) \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} \right] + \rho c_1 S_\varepsilon - \rho c_2 \frac{\varepsilon^2}{k + \sqrt{v\varepsilon}} + c_{1\varepsilon} \frac{\varepsilon}{k} c_{3\varepsilon} G_b,$$

$$\frac{\partial(\rho\varepsilon)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho\varepsilon u_i)}{\partial x_i} = \frac{\partial}{\partial x_i} \left[\left(\mu + \frac{\mu_t}{\sigma_\varepsilon} \right) \frac{\partial \varepsilon}{\partial x_i} \right] + \rho c_1 S_\varepsilon - \rho c_2 \frac{\varepsilon^2}{k + \sqrt{v\varepsilon}} + c_{1\varepsilon} \frac{\varepsilon}{k} c_{3\varepsilon} G_b.$$

selles a été démontrée et que cette élimination peut durer longtemps après la fin des signes cliniques. Muni d'équations à faire pâlir Albert Einstein (Schéma 1), les auteurs ont modélisé la dynamique des fluides lorsque l'on tire la chasse d'eau. Deux types de chasse d'eau ont été modélisés : la chasse d'eau circulaire (courant d'eau circulaire dans la cuvette) et la chasse d'eau à évacuation verticale (courant d'eau de haut en bas) (Schéma 2). La modélisation est catastrophique : 40 à 60 % des particules virales seraient aérosolisées en dehors de la

Schéma 1 : équations de dynamique de fluides (modèle permettant de modéliser la nébulisation de matières fécales lors de la vidange des WC

cuvette, et jusqu'à 106 cm de hauteur au dessus de la cuvette ! Bon, il suffit de se retenir... [Merci au Dr. Tomislav Petrovic]

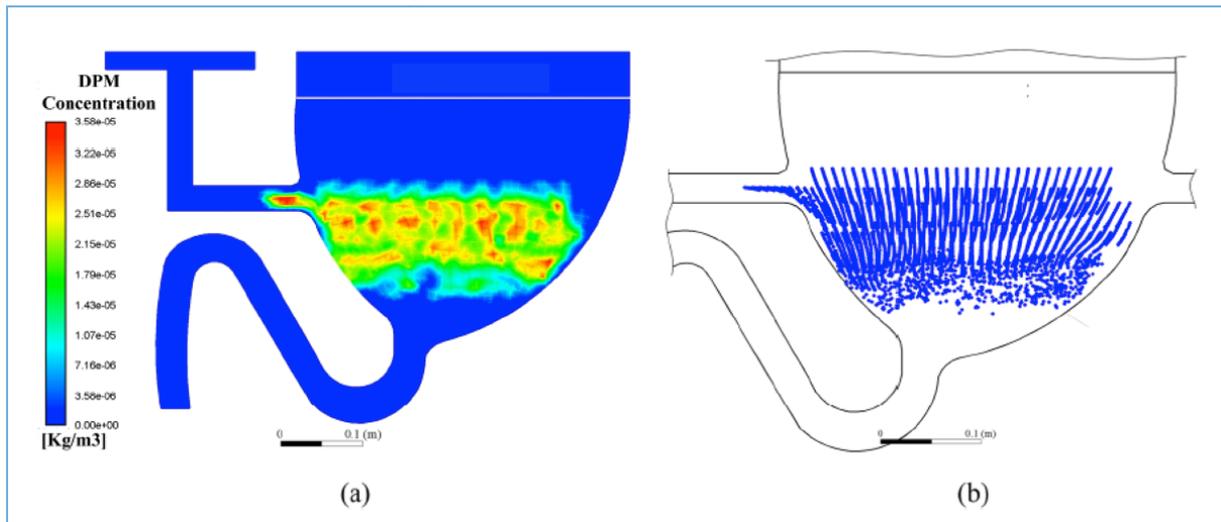


Schéma : modélisation des particules virales pour les deux types de chasses d'eau.