

# Newsletter COVID-19

## Numéro 40

**Le mercredi 24 Février 2021**

Dans cette newsletter, nous verrons que l'école n'est pas forcément le lieu le plus favorable à la transmission du virus et que les enseignants jouent probablement un rôle important... L'azythromycine n'a peut-être aucun rôle à jouer dans l'arsenal prophylactique des complications de la COVID-19. Nous verrons aussi qu'une approche multimodale des traitements pourrait améliorer les choses. Enfin les vaccins à ARN ne méritaient pas les inquiétudes qu'ils ont suscitées ! Si le variant anglais B.1.1.7 tient ses promesses de transmissibilité alors l'heure est grave, préviennent les modélisateurs... Traitement par la vitamine D, maintenant cela devrait être clair...

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**

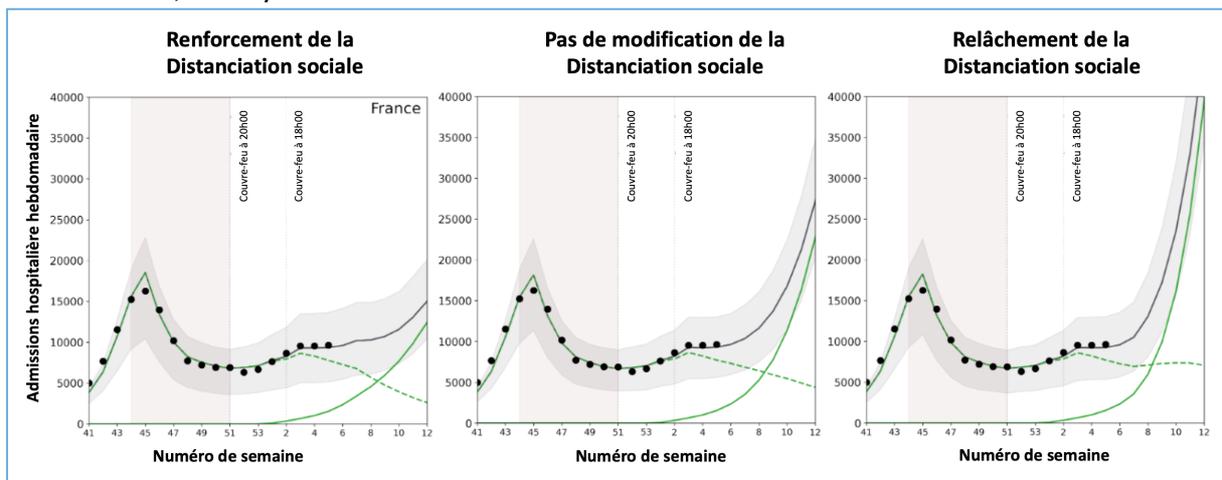
**COVID-19, école, vaccin, ARN, variant, azythromycine, vitamine D**

### **EPIDEMIOLOGIE**

#### ***Prévisions épidémiques avec le variant B.1.1.7 en France : alarmistes...***

Nous savons que le variant anglais (B.1.1.7 ou 201/501Y.V1 ou 202012/01 : ce serait bien de se mettre d'accord une fois pour toute !) est associé à une plus grande transmissibilité car on a constaté l'explosion des cas en Angleterre de manière contemporaine avec l'apparition de ce variant. Cette augmentation de transmissibilité serait due à la mutation N501Y qui renforcerait l'affinité de la protéine S du virus sur le récepteur ACE2 (voir newsletter n°33), porte d'entrée de l'invasion cellulaire. Cette contagiosité accrue avait été confortée par des travaux de modélisation (voir newsletter n°34). Compte-tenu de

cette caractéristique, une équipe internationale (dirigée par la France) vient de publier en « preprint » une étude qui fait froid dans le dos et qui peut alimenter les « alarmistes » (*medRxiv non encore reviewé*; 16 Février 2021). En posant comme hypothèse que l'augmentation de la transmissibilité serait de l'ordre de 50% et en prenant comme autre variable la distanciation sociale (relâchement ou renforcement), les courbes des admissions hospitalières sont effrayantes car deviennent rapidement croissantes et de nature exponentielle à partir de la 7ème-8ème semaine, c'est à dire fin février-début mars 2021. Le seul frein serait, dans cette modélisation, de renforcer les mesures de distanciation sociale (Schéma). Courbes construites si réellement il y a une forte augmentation de la transmissibilité endogène pour ce variant, ce que quelques scientifiques commencent à discuter. Bon, nous y sommes !



**Schéma** : courbes des admissions hospitalières dues au COVID-19 en fonction du temps en France. La **courbe noire** représente l'évolution globale, la **courbe verte (trait plein)** représente le nouveau variant anglais (B.1.1.7 ou 201/501Y.V1), la **courbe verte en pointillée** représente l'ancienne souche. Les **points noirs** sont les données observées. La **zone grise** représente les intervalles de confiance à 95%. **A gauche** : avec un renforcement de la distanciation sociale, **au milieu** : pas de mesure, **à droite** : relâchement de la distanciation sociale.

## CONTAGIOSITE

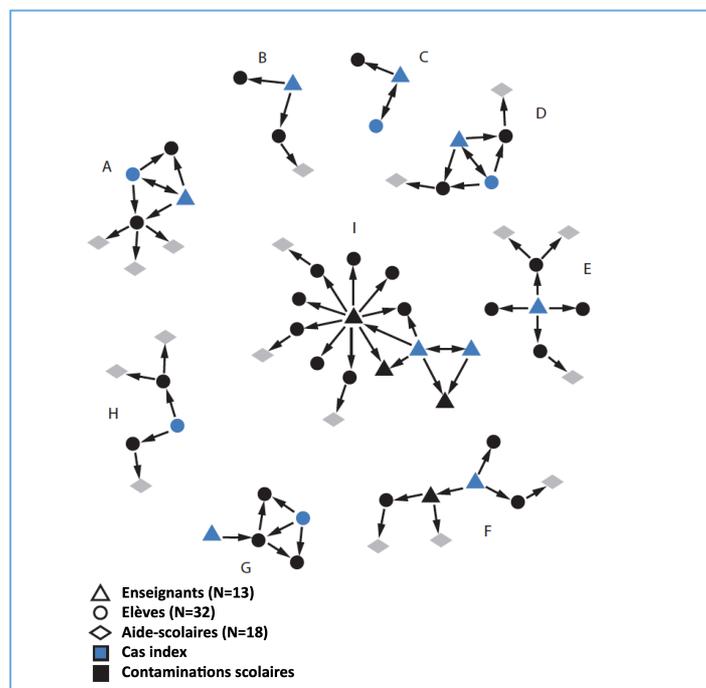
### ***L'école, siège de transmission oui ou non ?***

Le débat sur la place des écoles dans la transmission du virus SARS-CoV-2 fait toujours l'objet de discussions passionnées. Une première vague de travaux était plutôt rassurant, puis d'autres études allaient en sens inverse en montrant l'importance des écoles dans la propagation de l'épidémie (voir newsletters n°29 et n°14). On en est là, dans une incertitude déroutante. Une équipe française s'est attaquée à ce problème en s'intéressant aux garderies créées pour les enfants de personnels indispensables (soignants entre autre) restées ouvertes pendant le premier confinement. Ils ont pu mesurer la séroprévalence des enfants et des équipes d'encadrants de 22 garderies et ils ont comparé ces sérologies à un groupe contrôle d'adultes sans contact avec des enfants ou des malades dans les 4 à 8 semaines après la fin du confinement (*Lancet Child Adolesc Health*; 8 février 2021). L'hypothèse étant que si le regroupement d'enfants pouvait augmenter la transmission du virus, alors la séroprévalence serait plus importante dans le groupe d'enfants en garderie. Ils ont inclus 327 enfants (âge moyen 1,9 ans) et 197 encadrants adultes, le groupe contrôle était composé de 164 adultes. La séroprévalence au COVID-19 était de 4,3% (N=14) chez les

enfants des garderies et de 7,7% (N=14) chez les encadrants. Ce pourcentage était de 5,5% (N=9) dans le groupe témoin (pas de différence significative avec les encadrants des garderies). Une analyse exploratoire a pu déterminer que les enfants séropositifs avaient été exposés de manière beaucoup plus importante à des contacts familiaux que les enfants séronégatifs (RR=7,1 ; IC<sub>95%</sub>[2,2-22,4] suggérant que les contaminations étaient survenues dans le milieu familial. La conclusion des auteurs est que cette séroprévalence au COVID-19 est faible chez les enfants en garderie et que les contaminations surviennent plutôt dans un contexte familial. Ce travail va dans le sens d'un rôle mineur des regroupements d'enfants dans la transmission du virus. [Merci au Pr. Loïc De Pontual]

### **Contamination dans les écoles : les professeurs aussi !**

Éternel débat sur le rôle de l'école dans la propagation de cette épidémie. Le rôle des enfants et des écoles, principalement pour les plus petits, est probablement modeste. Mais qu'en est-il de la transmission prof-élève (et inversement) ? En étudiant 9 clusters survenant dans des écoles aux États-Unis, les chercheurs ont fait une drôle de découverte : la majorité des transmissions se faisait de l'enseignant vers les élèves (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 22 Février 2021*) ! Pour ces clusters survenant dans des écoles élémentaires, il y avait 13 enseignants et 32 élèves. L'élève était le patient « source » pour 1 cluster et l'enseignant pour 4 autres clusters. Pratiquement tous les clusters ont mis en évidence des transmissions enseignants-élèves (Schéma). Les auteurs insistent sur la nécessité de respecter les gestes barrières enseignants-élèves, et, probablement (*et je soutiens cette idée avec force*) d'inclure les enseignants dans les populations à vacciner en priorité au même titre que les soignants. Cette mesure pourrait réellement limiter la responsabilité des écoles dans la transmission de l'épidémie.

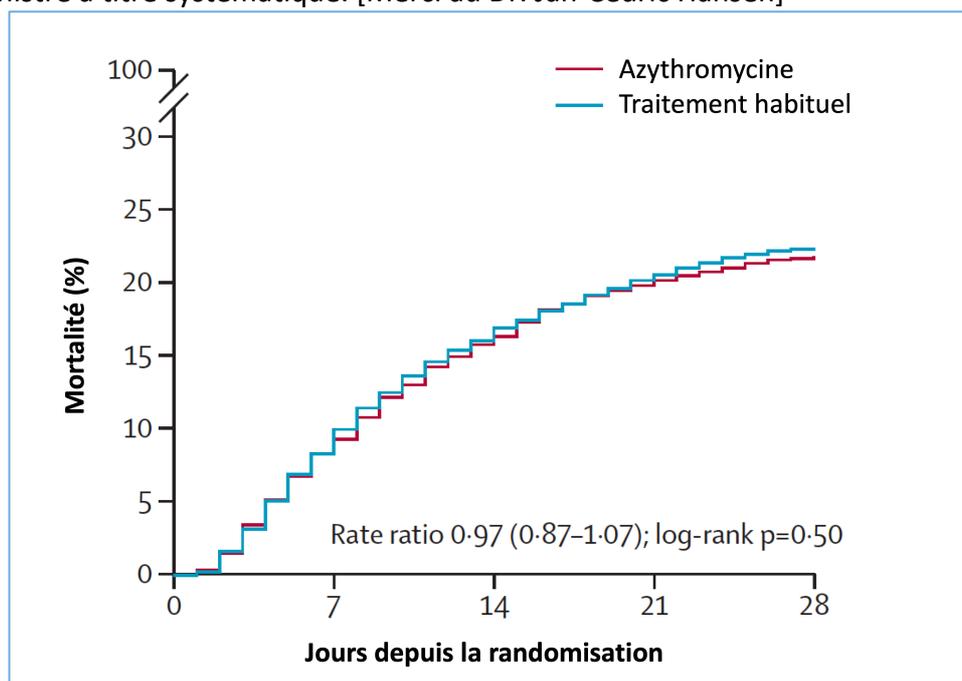


**Schéma :** exemple de 9 clusters scolaires. Les cas index (bleu) sont souvent les enseignants (triangles) qui contaminent les élèves (ronds).

## TRAITEMENTS

### ***Azythromycine seul, ça sert à quelque chose ?***

La place des antibiotiques dans le traitement de la COVID-19 est toujours discutée et les recommandations sont assez empiriques, notamment dans une stratégie prophylactique. Le but est de lutter contre la surinfection bactérienne mais il est difficile de faire la preuve de cette surinfection notamment chez les patients les plus graves. Parmi les antibiotiques proposés, l'azythromycine est un des plus cités à cause de ses effets sur la modulation de la réponse inflammatoire. Les résultats de l'essai RECOVERY pour cette molécule viennent d'être publiés (*Lancet*; 2 février 2021). C'était un essai randomisé, contre placebo, multicentrique, réalisé en Angleterre (176 hôpitaux inclus) et concernait les patients hospitalisés pour COVID-19. Le groupe traité (N=2.582) recevait 500 mg d'azythromycine par jour pendant 10 jours, le groupe contrôle (N=5.181) recevait le traitement standard. Le critère principal d'évaluation était le décès à 28 jours. Résultats : il n'y eut aucune différence de mortalité : 22% dans les deux groupes (Schéma) et les autres critères ne différaient pas entre les deux traitements : durée d'hospitalisation, pourcentage de patients avec une ventilation mécanique. Bon, encore un médicament qui ne sert pas à grand-chose lorsqu'il est administré à titre systématique. [Merci au Dr. Jan-Cédric Hansen]

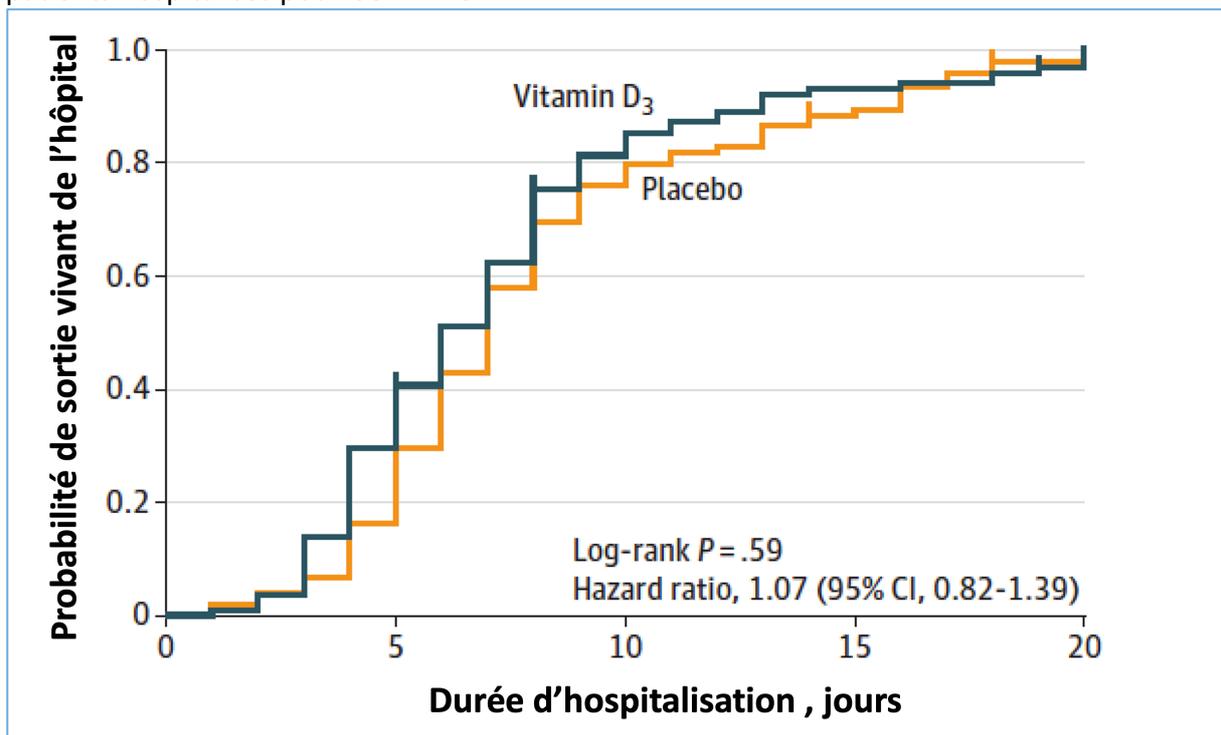


**Schéma** : évolution de la mortalité entre les patients COVID-19+ traités systématiquement par l'azythromycine (**rouge**) et ceux ne recevant que le traitement standard (**bleu**).

### ***Et revoilà la vitamine D !***

La vitamine D est toujours débattue comme traitement d'appoint dans la COVID-19 grâce à son activité anti-infectieuse et stimulante de système immunitaire. Des études observationnelles ont été publiées donnant des résultats contrastés (voir newsletters n°19

et n°30). Enfin une étude randomisée, en double aveugle, vient d'être publiée (*JAMA ; 17 Février 2021*)! Elle a évalué l'administration d'une dose de charge de vitamine D (200.000 UI) sur l'évolution de la maladie COVID-19. Le groupe traité (N=120) recevait lors de l'admission hospitalière, la vitamine D et le groupe contrôle, le placebo (N=120). Les patients avaient une COVID-19 modérée à sévère. Le critère d'évaluation principal était le temps pour lequel le patient sortait vivant de l'hôpital. Les résultats ne montrèrent aucune différence sur la durée de séjour à l'hôpital : 7 jours dans les deux groupes (Schéma). La mortalité hospitalière ne différait pas significativement : 7,6% dans le groupe traité et 5,1% dans le groupe placebo. Pour les autres critères (recours à la ventilation mécanique, admission en réanimation) il n'y avait pas non plus de différence significative. Ainsi, avec cette étude à haut niveau de preuve, la vitamine D ne peut être recommandée chez des patients hospitalisés pour COVID-19.



**Schéma** : probabilité de sortie vivante de l'hôpital en fonction du temps pour le groupe ayant eu une supplémentation en vitamine D (trait bleu) et le groupe recevant le placebo (trait orange)

## BREVES DE COMPTOIR

### ***Association médicamenteuse prometteuse ?***

Dans la lutte contre le HIV, ce sont finalement des combinaisons d'antiviraux qui ont réussi à vaincre cette maladie. Une équipe française a expérimenté cette approche en testant l'efficacité d'un corticoïde (prednisolone 1 mg/kg/j) associé au furosémide (80 mg/j), à l'aspirine (75 mg/j), à la colchicine (0,5 mg/8 heures) et à une anticoagulation efficace chez des patients COVID-19+ oxygénodépendants (*Journal of Infection ; 8 Février 2021*). Dans une étude observationnelle de cohortes, les patients recevant ce traitement multimodal (N=28) étaient comparés à un groupe contrôle recevant le traitement habituel (N=40). Les auteurs

ont constaté une baisse significative du recours à la ventilation invasive ou de la survenue d'un décès à J28 dans le groupe traité : 2/28 (7%) vs. 18/40 (45%) (OR=0,097 ; IC<sub>95%</sub>[0,001-0,48]. Étude à faible niveau de preuve, monocentrique, non randomisée mais qui devrait susciter des essais de plus grande ampleur... [Merci au Dr. Jean-Philippe Kekorvian]

### ***Vaccins à ARNm : pas de problème de sécurité !***

Nous nous posons beaucoup de questions à propos de la sécurité des vaccins à ARN messenger. Les américains viennent de publier les premiers résultats après l'injection de 13.794.904 doses de vaccins Pfizer-BioNTech® ou Moderna® (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 19 Février 2021*). Il y eut 6.994 (5%) effets secondaires rapportés. Ils étaient classés comme bénins dans 90,8% des cas. Il y eut 113 décès (1,6% des effets secondaires déclarés). Les deux-tiers de ces décès sont survenus dans des maisons de retraite et l'imputabilité des décès au vaccin n'a jamais été formellement établie. Les effets mineurs se répartissaient en céphalées, asthénie et vertiges. Il y a eu 62 réactions anaphylactiques (0,8% des effets secondaires et 0,0004% des vaccins administrés). Le profil de sécurité de ces vaccins à ARN semble donc excellent. [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

### ***Aux États-Unis aussi, l'espérance de vie est impactée !***

On a vu que la COVID-19 avait réduit l'espérance de vie en France d'environ une demie année (voir newsletter n°37). Dans une étude récente, les américains semblent encore plus impactés. C'est la pire diminution de l'espérance de vie observée depuis la seconde guerre mondiale ; elle passe de 78,8 ans à 77,8 ans (-1 an) ! (*National Vital Statistics System ; février 2021*). Les hommes payent le plus lourd tribut (passage de 74,7 ans à 72,0ans soit -2,7 ans). Au niveau mondial, on estime à 21 millions d'années de vie perdues à cause de la pandémie COVID-19, ce qui représente 2 à 9 fois le coût humain d'une grippe saisonnière.