

Newsletter COVID-19

Numéro 27

Le mardi 10 Novembre 2020

Dans cette newsletter, Nous verrons une enquête épidémiologique des enfants Américains atteints du COVID-19. Nous verrons aussi pourquoi un vaccin pourrait ne pas marcher et aussi pourquoi on est quand même tout prêt du but ! Nos pauvres étudiants supportent mal la COVID-19... Vous verrez l'efficacité (ou non) des mesures de confinement et de la distanciation sociale. Vous saurez comment les cas contacts se contaminent... 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, enfants, distanciation sociale, télétravail, psychiatrie, confinement, cas contacts, visons, vaccin, hydroxychloroquine

EPIDEMIOLOGIE

Les enfants : mise au point

Une vaste enquête épidémiologie Nord-Américaine vient d'être publiée sur les enfants atteints de la COVID-19 dans 49 États d'Amérique (*American Academy of pediatrics ; 29 octobre 2020*). L'âge était compris entre 0 et 14-20 ans selon la définition des différents États. Un total de 853.635 enfants atteints de la COVID-19 (11% de tous les cas de COVID-19) a été analysé. L'incidence de la COVID-19 était de 1.134 cas pour 100.000 enfants dans la population générale (1,1%). Le pourcentage d'hospitalisation se situait entre 0,5% et 6,7% et la mortalité était comprise entre 0% et 0,14%. Ainsi nous avons une confirmation que les enfants constituent une population qui porte le virus (1,1%, ce qui est important) mais que la maladie est associée à une gravité très faible : peu d'hospitalisations et mortalité négligeable.

CONTAGIOSITE

L'isolement social : ça marche ?

Un travail de modélisation intéressant sur l'impact de l'isolement social créé par les mesures de confinement a été publié (*Ann Intern Med* ; 27 Octobre 2020). Les déterminants étudiés par ces auteurs sur la vitesse de propagation de l'épidémie étaient la date de la mise en œuvre des mesures de distanciation sociales (fermeture des bars, confinement, interdiction de rassemblements, masques etc.) et l'adhésion de la population à ces mesures. Les auteurs ont basé leurs calculs en étudiant les interactions (contacts) dans la vie sociale estimée par le relevé des téléphones portables. Les auteurs ont pris 3 villes de densité différente pour leurs calculs (New-York, Milwaukee (Wisconsin) et Dane [ville de faible densité]). Ils ont pu construire leurs calculs à partir des chiffres de l'épidémie et ajuster le modèle pour l'adhésion avec les résultats des réseaux de téléphones cellulaires qui pouvaient donner une idée sur l'évolution des contacts sociaux de la population générale. Les cas importés COVID-19 étaient pris en compte dans le modèle. Le calcul a montré pour New-York, qu'une semaine de gagnée sur la décision de la distanciation faisait passer le nombre de cas diagnostiqués de 203.261 à 41.366 et qu'une semaine de retard augmentait ce nombre pour atteindre 1,4 million (Schéma) ! De même, une baisse d'adhésion à ces mesures augmente drastiquement le nombre de contaminations passant (après deux mois de mise en oeuvre de ces mesures), et pour New-York, de 248.247 patients contaminés (taux d'adhésion à 95%) à 2.097.610 avec un taux de 85%. Les résultats pour les autres villes allaient dans le même sens mais étaient moins spectaculaires à cause de la différence de densité de la population qui réduisant le réseau social dans ces régions moins urbaines. Bon, ces mesures marchent mais il faut que tout le monde s'y mette ! Et on ne parle que peu des conséquences sociétales désastreuses si ces mesures perdurent...

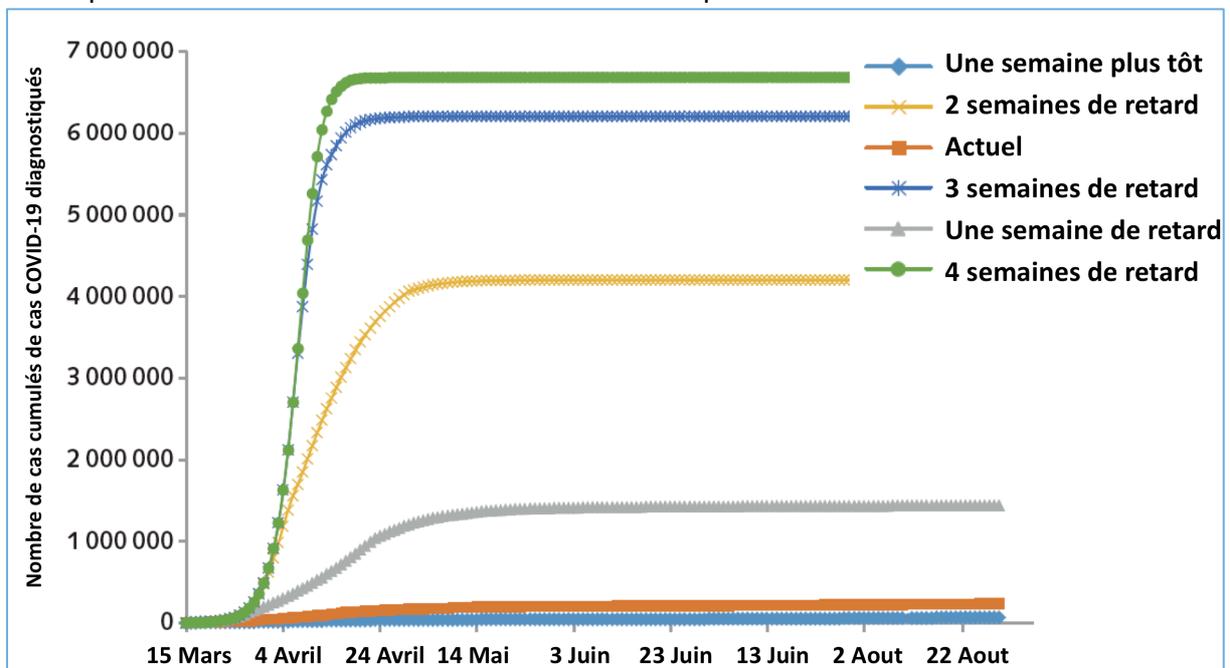


Schéma : évolution du nombre de cas COVID-19 diagnostiqués en fonction de la date des mesures de distanciation sociale (confinement, limitation des rassemblements, etc.). Le retard d'au moins une semaine a un impact majeur en terme de diffusion de l'épidémie sur ce modèle.

Et le télétravail : ça protège ?

On sait que le masque ça marche, que l'isolement social ça marche et le télétravail ? Une étude vient d'être publiée concernant des patients présentant des symptômes faisant évoquer la COVID-19 et venant se faire dépister (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 6 Novembre 2020*). Les auteurs ont analysé 161 de ces patients qui ont eu finalement un test négatif et 153 dont le test est revenu positif (PCR positive au SARS-CoV-2). Parmi les patients ayant déclaré leur travail dans les deux semaines qui précédaient le test, il y avait significativement plus de patients ayant fait du télétravail parmi les tests négatifs par rapport aux patients positifs (53% vs. 35% ; $p < 0,01$). Ce résultat était toujours significatif après ajustement sur des paramètres confondants (aOR=1,8 ; IC_{95%}[1,2-2,7]). Hé bien, le télétravail...ça marche !

Que deviennent les cas contact ?

Il n'existe pas beaucoup de travaux relatant le devenir des cas contacts. Une vaste Étude menée à Singapour vient d'être publiée sur ce thème (*Lancet Infect Dis ; 2 Novembre 2020*). Les auteurs ont suivi 1.863 cas contacts survenant à domicile, 2.319 contacts au travail et 3.588 cas contact survenant dans les interactions sociales hors domicile. Il y eu 188 PCR positives chez des patients contacts devenus symptomatiques, ce qui représentait 5,9% parmi les contacts à domicile, 1,3% pour les contacts au travail et 1,3% pour les contacts dans des relations sociales. Une étude systématique des PCR dans un échantillon de 1.150 cas contacts a permis d'estimer que les PCR réalisées uniquement sur l'apparition de symptômes « oubliaient » environ 62% de patients positifs en estimant le taux de patients contacts positifs mais asymptomatiques à 36%. Les facteurs associés à la contamination des cas contacts au domicile étaient le partage de la chambre à coucher (OR=5,38 ; IC_{95%}[1,82-15,84]) et une conversation de plus de 30 minutes avec le cas index (OR=7,86 ; IC_{95%}[3,86-16,02]). Parmi les contacts hors domicile, partager un véhicule (OR=3,07 ; IC_{95%}[1,55-6,08]) et mener une conversation de plus de trente minutes (OR=2,67 ; IC_{95%}[1,21-5,88]) étaient identifiés comme facteurs de risque. Le partage d'un repas, d'un WC n'était pas associé à un sur-risque de contamination du cas contact.

EFFETS COLLATERAUX

L'isolement social : ça déprime ?

Nous savons que le confinement induit une part de risque sociétal caractérisée par le ralentissement économique, l'augmentation du chômage, la déscolarisation, la pauvreté, et finalement une dégradation des indicateurs de santé publique pour les autres pathologies que la COVID-19. Un travail Français vient de mettre l'accent sur les conséquences pour la santé mentale des étudiants affectés par le confinement lors de la première vague (17 Avril-4 Mai) et subissant les restrictions drastiques pour l'enseignement (*JAMA Network ;*

23 Octobre 2020). Un questionnaire a été envoyé à 1.600.000 étudiants et 69.054 réponses ont été analysées. Ces réponses font froid dans le dos ! Ils révélèrent une prévalence anormalement élevée d'idées suicidaires (11,4%), de présence d'un stress post-traumatique (22,4%), d'un haut niveau de stress (24,7%), des idées dépressives (16,1%) et de l'anxiété (27,5%) (Schéma). Une visite avec un professionnel spécialisé a été nécessaire pour 3.675 étudiants (12,4% des réponses). La précarité, le sexe féminin, les personnes non-binaires, les antécédents psychiatriques, l'isolement social et le défaut d'information étaient indépendamment associés à la survenue de ces troubles psychologiques. A ajouter dans la balance bénéfices/risques pour la décision des mesures de confinement plus ou moins durs.

Items	Etudiant N (%)				P value
	Tous (N = 69 054)	Hommes (n = 18 019)	Femmes (n = 50 251)	Non-binaire (n = 784)	
≥ 1 items	29 564 (42.8)	5534 (30.7)	23 467 (46.7)	563 (71.8)	<.001
Pensées suicidaires	7891 (11.4)	1783 (9.9)	5745 (11.4)	363 (46.3)	<.001
IES-R score					
Median (IQR)	20 (10-35)	14 (6-27)	22 (12-36)	28 (13-44)	<.001
Normal	39 173 (56.7)	12 493 (69.3)	26 343 (52.4)	337 (43.0)	
Mild	10 477 (15.2)	2145 (11.9)	8220 (16.4)	112 (14.3)	<.001
Moderate	3941 (5.7)	751 (4.2)	3131 (6.2)	59 (7.5)	
Severe	15 463 (22.4)	2630 (14.6)	12 557 (25.0)	276 (35.2)	
PSS-10 score					
Median (IQR)	20 (14-26)	17 (11-23)	22 (16-27)	26 (20-31)	<.001
Low	15 754 (22.8)	6559 (36.4)	9131 (18.2)	64 (8.2)	
Moderate	36 207 (52.4)	8820 (48.9)	27 039 (53.8)	348 (44.4)	<.001
High	17 093 (24.7)	2640 (14.6)	14 081 (28.0)	372 (47.4)	
BDI-13 score					
Median (IQR)	7 (3-13)	6 (2-11)	8 (4-13)	13 (8-20)	<.001
Normal	17 625 (25.5)	6326 (35.1)	11 241 (22.4)	58 (7.4)	
Mild	17 356 (25.1)	4621 (25.6)	12 619 (25.1)	116 (14.8)	<.001
Moderate	22 940 (33.2)	4988 (27.7)	17 674 (35.2)	278 (35.5)	
Severe	11 133 (16.1)	2084 (11.6)	8717 (17.3)	332 (42.3)	
STAI Y-2 score					
Median (IQR)	45 (34-57)	38 (29-51)	47 (36-58)	55 (44-65)	<.001
Low	35 456 (51.3)	11 877 (65.9)	23 354 (46.5)	225 (28.7)	
Moderate	14 628 (21.2)	3061 (17.0)	11 400 (22.7)	167 (21.3)	<.001
High	18 970 (27.5)	3081 (17.1)	15 497 (30.8)	392 (50.0)	

Schéma : distribution des scores de stress post-traumatique (IES-R), de stress (PSS)-10, de dépression (BDI-13) et d'anxiété (STAI Y-2) dans une population d'étudiants ayant vécu le confinement. Les valeurs seuils de ces scores sont de > 36 pour l'IES-R, > 26 pour le PSS-10, > 15 pour le BDI-13 et > 55 pour le STAI-Y2.

PREVENTION

Le vaccin : ça se complique !

La plupart des stratégies vaccinales sont basées sur une cible : la protéine S (Spike) du virus SARS-CoV-2 qui s'accroche au récepteur membranaire ACE2 de la cellule pour envahir les cellules et opérer sa funeste mission. Plus précisément, une région de cette protéine (sous-unité S1) appelée le « domaine RBD (*Receptor Binding Domain*) » se lie et reconnaît le récepteur ACE2. Ce domaine est la cible prioritaire des anticorps naturels et de la plupart des futurs vaccins. Ces types de vaccins seront donc très efficaces à la condition que ce domaine soit stable et qu'il ne varie pas lors des mutations de ce virus qui malheureusement surviennent régulièrement au cours de son évolution naturelle. Hé bien mauvaise nouvelle ! On sait que le nouveau variant du SARS-CoV-2 actuellement majoritaire est le D614G (*Newsletter numéro 9*). Ce variant ne modifie pas de manière significative le domaine RBD. Ouf ! Des chercheurs ont voulu savoir si de nouveaux variants pouvant atténuer la réponse immunitaire par modification de la région contenant le RBD : le RBM (*Receptor Binding Motif*). Une équipe de biologistes a étudié le variant N439K (variant de la souche sauvage N439), une mutation observée dans 12 pays et qui constitue le deuxième variant le plus fréquent du SARS-CoV-2. Ils ont observé la même virulence (provoque les mêmes formes graves) et une association à des charges virales plus faibles que le variant dominant ; le D614G (*bioRxiv ; non encore reviewé ; 4 Novembre 2020*). Par contre – et c'est là le problème- il modifie de manière significative le RBM, provoquant une baisse importante de la réponse immunitaire efficace des anticorps dirigés contre la protéine S du virus « sauvage » (Schéma). C'est très embêtant à deux titres : un vaccin pourrait ne plus être efficace contre ces types de mutations et, en cas de vaccination de masse, une sélection naturelle des mutants résistants se produirait inexorablement, réduisant à néant le bénéfice de la dite vaccination ! Pfff ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

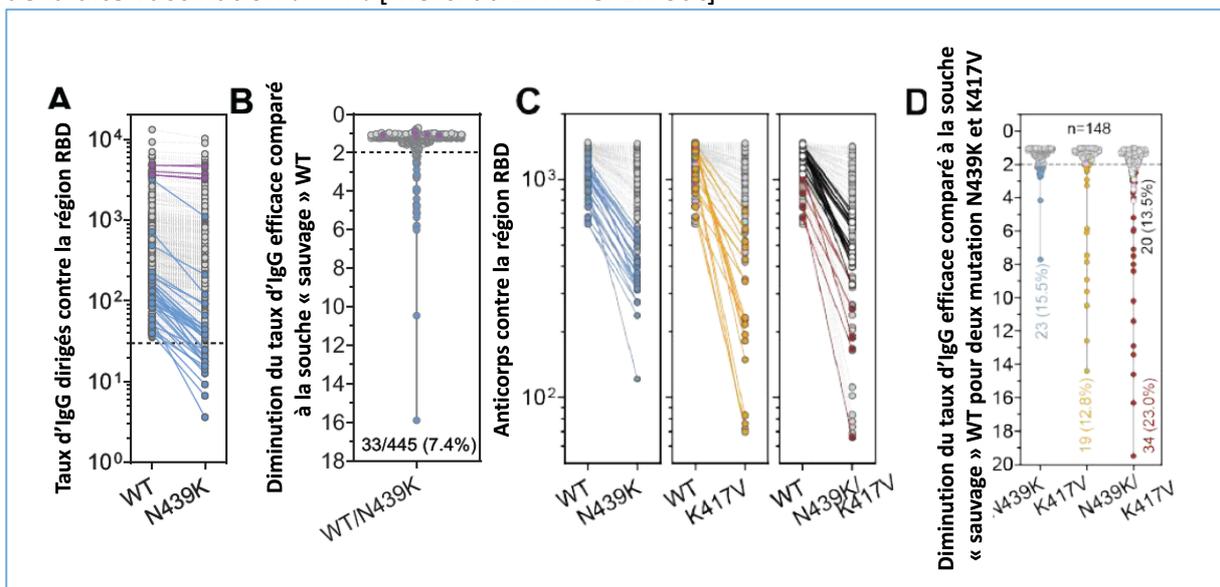


Schéma : (A) diminution de la concentration d'immunoglobuline (IgG) « efficace » contre la région RBD de la protéine S du SARS-CoV-2. On observe avec la mutation N439K, une diminution de ces anticorps et donc une réponse immunitaire moins efficace (**bleu**). Il n'y a pas de différence avec les anticorps dirigés contre le N439K (**gris**) (B) 7,4% des sérums testés avaient plus de deux fois moins d'IgG efficace. (C) évolution de la concentration des anticorps « efficaces » avec d'autres variants (K417V, double mutation N439K/K417V). (D) diminution du taux des anticorps « efficaces » contre la région RBD en fonction de ces mutations (N439K, K417V et N439K/K417V).

BREVES DE COMPTOIR

Un vaccin bientôt prêt ?

Les laboratoires Pfizer et BioNTech annoncent les résultats préliminaires d'une phase 3 de leur vaccin : le BNT162b2 à base d'ARN messager (*Communiqué de Presse ; 9 Novembre 2020*). Ce vaccin induit une réponse immunitaire dirigée contre la protéine S du SARS-CoV-2. La phase 3 constitue l'essai clinique contre placebo qui statue en « grandeur nature » l'efficacité et la sécurité de médicament. L'essai a déjà inclus 43.543 patients. Il y a eu 94 cas COVID acquis dans cette cohorte et aucun effet secondaire sérieux n'ont été déplorés. Dans l'analyse intermédiaire, et avec un recul de 7 jour après la deuxième dose (38.995 patients), les auteurs ont évalué l'efficacité à 90%, une protection acquise à J28 après la première injection. Des résultats plus définitifs seront connus dans la troisième semaine de Novembre (il faut au moins 164 cas de COVID-19 acquis pour statuer définitivement). Ils espèrent produire 50 millions de vaccins en 2020 et 1,3 milliard en 2021. Ces résultats révèlent une immunité très précoce, on ne connaît toujours pas sa durée ! Bon, on croise les doigts ! [Merci au Dr Axell Ellrodt]

Et les visons, pourquoi on leur veut du mal ?

Le SARS-CoV-2 infecte aussi le monde animal non-humain et non-chauve-souris ! Les chats, les chiens, les tigres, les macaques, les furets sont des animaux qui peuvent être infectés. Des transmissions humains-animaux (et dans les deux sens) ont été décrites. Au Danemark, il y a plus de 1.000 fermes d'élevage de visons qui représentent plus de 15 millions d'animaux. Le problème c'est que l'on a mis en évidence une contamination de ces visons par le SARS-CoV-2 qui aurait muté dans ce nouveau réservoir animal et a re-contaminé des éleveurs (N=12). Cette mutation aurait rendu le virus moins sensible à la réponse immunitaire (voir paragraphe précédent dans cette newsletter). Le danger est la propagation de ce variant qui apparaît ainsi plus résistant à l'immunité naturelle et surtout à un futur vaccin... L'OMS a donc recommandé l'euthanasie de ces pauvres visons... !

Hydroxychloroquine : bon, on arrête !

Dernier billet concernant l'hydroxychloroquine. De nouvelles études à haut niveaux de preuves viennent d'être publiées, soulignant l'absence d'efficacité de cette molécule (*JAMA ; 9 Novembre 2020, Lancet Rheumatol ; 5 Novembre 2020, NEJM ; 8 Octobre 2020*). La *Food and Drug Association* (FDA) a supprimé l'autorisation d'administration de l'hydroxychloroquine pour la COVID-19, *L'Organisation Mondiale de la Santé* et la *National Institutes of Health* (NIH) ont stoppé toutes les recherches cliniques sur l'hydroxychloroquine en constatant la moindre absence d'efficacité. Bon, on arrête d'en parler.