

Newsletter COVID-19

Numéro 46

Le Mardi 6 Avril 2021

Dans cette newsletter, nous verrons quelles sont les mesures barrières (ou de confinement) les plus efficaces pour freiner la pandémie. Nous verrons aussi si les vaccinés peuvent transmettre ou non le virus. La période de post-COVID reste très morbide... Nous saurons pourquoi l'aération est une mesure fondamentale. Les répercussions en terme de santé mentale de cette pandémie semblent majeures. Enfin un petit point sur les variants français !

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, confinement, école, mesures barrières, vaccin, charge virale, dépression, post-covid, variants, aérosol,

TRANSMISSION

Finally, quelles sont les mesures barrières les plus efficaces ?

Toutes les mesures non pharmacologiques (masques, distanciation, confinement, fermetures d'écoles, etc.) sont plus ou moins efficaces sans qu'une hiérarchie claire ait été établie. Deux études de haut niveau viennent d'être publiées, qui tentent de répondre à cette question d'une actualité brûlante. Le premier travail, en s'appuyant sur les résultats des mesures décrétées dans 114 régions de 7 pays européens (Autriche, Tchéquie, Angleterre, Allemagne, Italie, Suisse, Pays-Bas) pendant les deux premières vagues épidémiques, a pu associer la nature de ces mesures avec leurs efficacités respectives. Les auteurs ont estimé les conséquences de 17 mesures barrières sur le nombre de nouveaux cas et sur la mortalité. Ils en ont déduit une estimation du facteur R (nombre moyen de

patients contaminés par un patient malade au cours la durée de contagiosité) en fonction de la nature de ces mesures non pharmacologiques. Ils ont utilisé un modèle bayésien hiérarchique consolidé par des analyses de sensibilité (*medRxiv non encore reviewé ; 26 Mars 2021*). Constat : les mesures individuelles (masques et distanciation) sont probablement les plus efficaces et rendent plus mineur l'apport des autres mesures collectives. Parmi celles-ci, les plus efficaces semblent être la fermeture des lieux festifs (restaurant, bars, nightclubs, etc.) suivie par la limitation des rassemblements. Le couvre-feu, la fermeture des écoles et le port permanent du masque (à l'extérieur) ont, dans ce travail, une influence plus faible (Schéma). Un deuxième travail, publié dans *Science*, réalisé sur les conséquences des mesures collectives dans 41 pays entre Janvier et fin Mai 2020 (donc en analysant la première vague) et utilisant la même approche mathématique que le premier travail, a pu individualiser les conséquences de chaque intervention. Ils ont pu ainsi estimer la réduction du facteur R pour chacune des interventions (*Science ; 19 février 2021*). Contrairement au premier travail, la fermeture des écoles et la limitation des rassemblements de moins de 10 personnes apparaissent comme un paramètre ayant une très grande influence dans la réduction du R (> 35%). Les facteurs ayant une influence plus limitée (réduction du R entre 17,5% et 35%) étaient la fermeture de commerces non essentiels et le télétravail. Enfin le confinement dur (rester chez soi) avait une influence faible (réduction du R de inférieure à 17,5%). Bon, difficile d'y voir très clair avec ces deux travaux de bonne qualité, mais les mesures simples (masques, distanciation) sont fondamentales, et la limitation des rassemblements semble, dans ces deux études, être la mesure la plus efficace... En ce qui concerne les écoles, le débat continue...

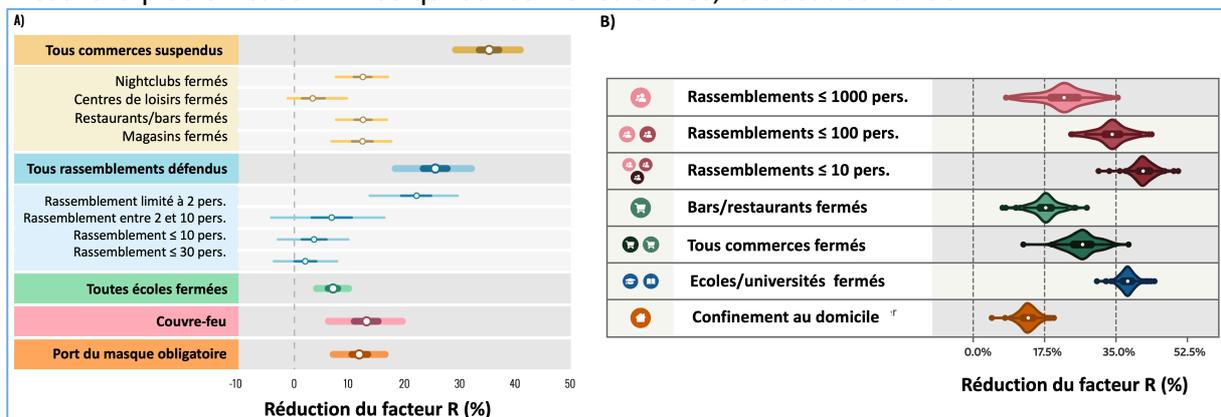


Schéma : diminution relative du facteur R en fonction des diverses mesures collectives visant à freiner l'épidémie. **(A)** modélisation à partir d'une étude européenne de sept pays et **(B)** modélisation à partir d'une étude internationale de 41 pays. L'interdiction des rassemblements et la fermeture des commerces semblent efficaces, par contre l'influence de la fermeture des écoles semble contrastée entre ces deux études !

Aérosols et restaurant, mauvaise association !

Nous savons déjà que les deux voies de contamination essentielles du SARS-CoV-2 sont les postillons (particules de plus de 5 µm) et la diffusion par aérosol (particules de moins de 5 µm). La contamination par aérosol semble de plus en plus prédominante (voir les newsletters n°10 et n°18) et expliquerait la différence observée avec la grippe qui, elle, se transmet principalement par postillons. Signalons que la durée de vie des particules en suspension est inversement proportionnelle à leurs tailles avec des durées de vie de plus de 24 heures pour des tailles inférieures à 1 µm. Dans un travail intéressant de modélisation,

des auteurs nous ont confirmé la nécessité absolue d'aérer les espaces clos afin de provoquer un phénomène de dilution et ainsi diminuer la probabilité de se contaminer par aérosol. Les auteurs ont réalisé une modélisation des flux d'air d'un restaurant où dix personnes de trois familles distinctes disposées sur trois tables différentes se sont contaminées. L'air était renouvelé par 5 appareils à air conditionné et quatre ventilateurs (pas d'entrée d'air extérieur). Les mouvements des portes (cuisines, entrée du restaurant) ont été pris en compte. Résultats : il y avait une très forte corrélation entre les circuits d'air issus de la ventilation du restaurant et la survenue des contaminations (Schéma). Les auteurs, en modélisant des particules contaminantes de 5 μm , ont déterminé que les personnes des 3 tables avaient une durée d'exposition compatible avec la survenue des contaminations (*Build Environ ; 13 Mars 2021*). Ils ont ainsi estimé le besoin de ventilation de la pièce à 38 L/s pour chaque convive alors que la réglementation impose un flux de 5 L/s par personne et que, dans ce restaurant, l'aération était de l'ordre de 0,9 L/s ! Conclusion : il faut A.E.R.E.R. ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

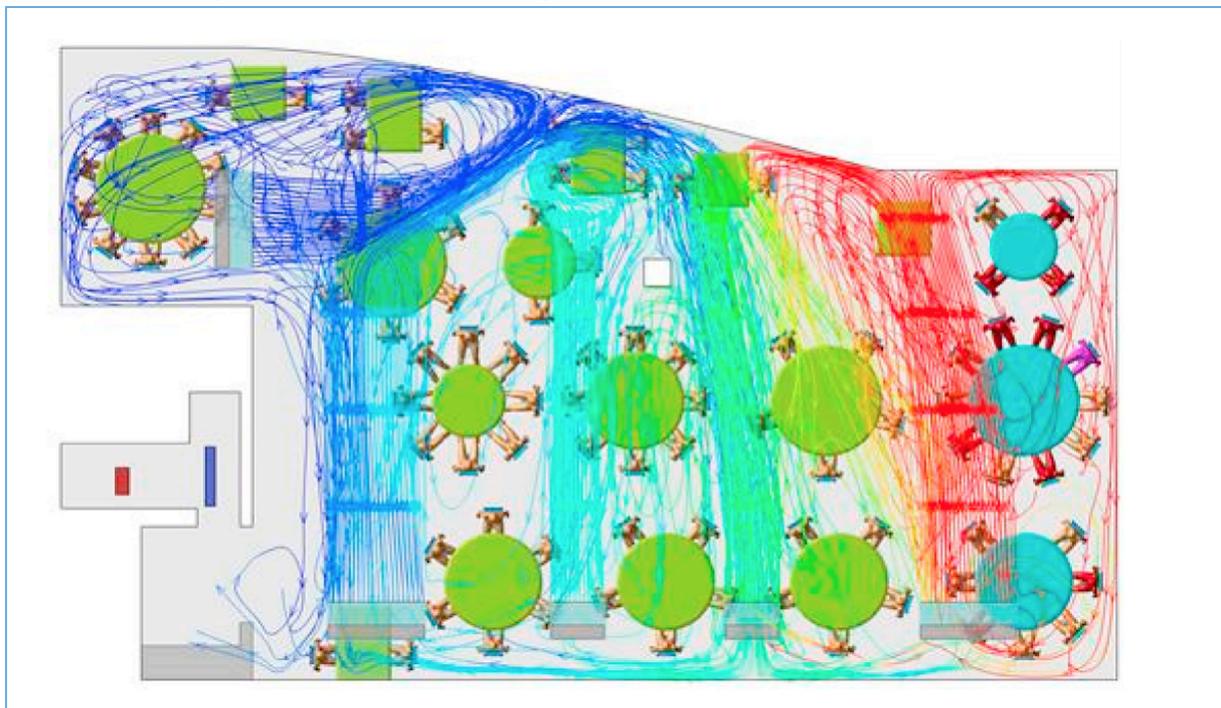


Schéma : mouvements des flux d'air délivrés par l'air conditionné. En **trait rouge**, flux d'air du quatrième ventilateur dont on remarque qu'il dessert largement les trois tables de patients contaminés (**en rouge**) à partir du cas index (**violet**). Les patients indemnes sont en **jaune-or**.

VACCIN

Vaccin protège-t-il de la transmission du virus ?

On sait que le vaccin est efficace pour prévenir les COVID-19 symptomatiques et plus particulièrement les formes graves. Il existe un doute concernant les patients vaccinés pour contamination d'autres personnes car ces patients vaccinés, au contact du virus, pourraient garder une charge virale dans les voies aériennes, malgré l'immunisation, et donc être potentiellement contaminants. On sait par ailleurs que le pouvoir de contamination est directement lié à la quantité de charge virale qui peut être quantifiée par le résultat de la PCR et le Ct (*Cycle threshold*) dont la valeur est inversement proportionnelle à la charge

virale (voir newsletters n°17 et n°20). Une valeur supérieure à 30 est considérée comme étant associée à une faible contagiosité. Des auteurs ont suivi la charge virale après vaccination (vaccin à ARNm Pfizer-BioNTech®) dans la population israélienne (*Nature Medicine* ; 29 Mars 2021). Des PCR ont été effectuées systématiquement après la première injection du vaccin chez 4.938 volontaires. Les chercheurs ont constaté une diminution significative de la charge virale (et donc une augmentation de la valeur du Ct) 12 jours après l'injection de la première dose, ce qui coïncidait avec le début de l'efficacité clinique du vaccin (Schéma). Lorsque l'on comparait ces valeurs à une population de sujets non vaccinés appariée en âge et en sexe (N=3.050), les valeurs de Ct n'étaient pas différentes avant le 12ème jour après la première dose, mais les valeurs de Ct du groupe vacciné étaient significativement plus élevées après le 13ème jour. Ceci signifie que la charge virale diminue fortement chez les patients vaccinés après le 12ème jour s'ils rencontrent le virus SARS-CoV-2 et donc que la probabilité de transmettre le virus est très abaissée. Hé bien en voilà une bonne nouvelle ! [Merci au Dr. Axel Ellrodt]

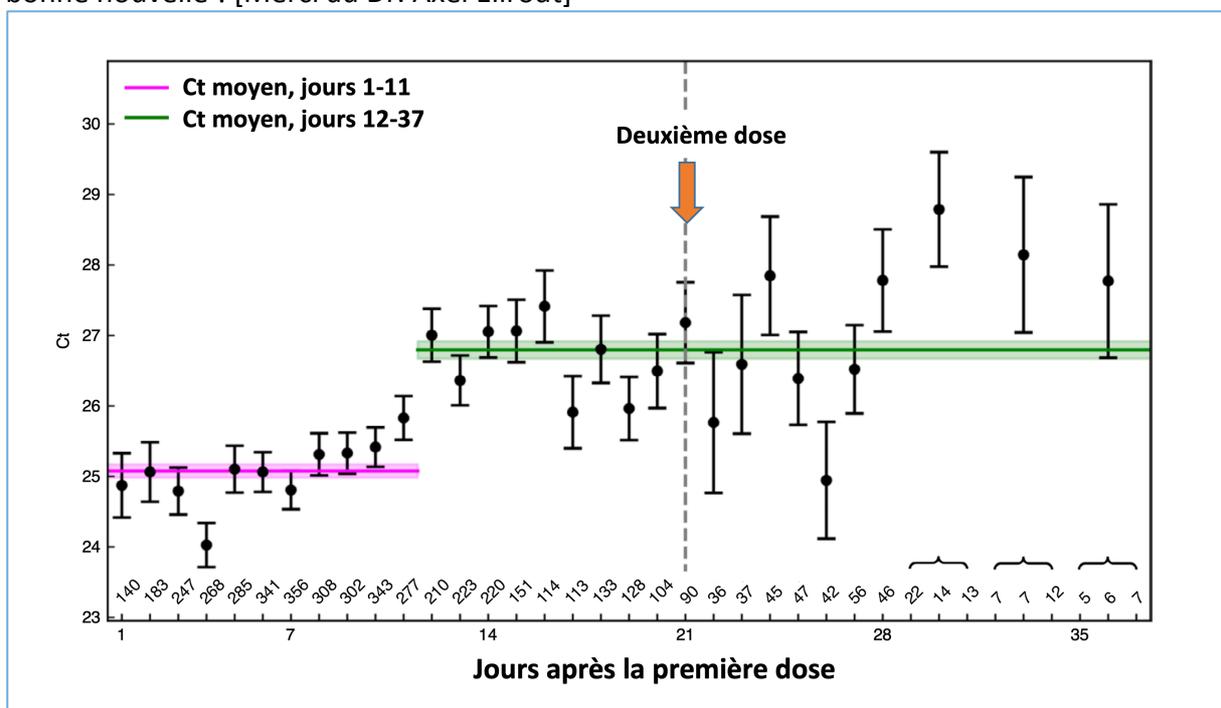


Schéma : Résultat des PCR systématiques réalisées dans une population vaccinée par le vaccin Pfizer-BioNTech®. On constate que les valeurs de Ct sont significativement plus élevées (**trait vert**) à partir du 12ème jour par rapport aux valeurs de Ct entre le premier et onzième jour (**trait violet**). Cela signifie que la contagiosité des patients vaccinés qui ont rencontré le virus diminue lorsque le vaccin est efficace.

Astra-Zeneca® contre variant anglais : rassurant !

On a vu que le sérum de patients vaccinés était associé *in vitro* à une efficacité moindre contre les variants (voir les newsletters n° 27, n°33, n°35, n°38 et n°42). Qu'en est-il dans la vraie vie ? C'était la problématique de chercheurs anglais qui, en ré-analysant les résultats de la phase 2/3 ayant validé le vaccin Astra-Zeneca® et en s'intéressant seulement au variant anglais (B.1.1.7), ont pu déterminer l'efficacité du vaccin sur le variant anglais. Il s'agissait d'un essai randomisé contrôlé avec un groupe contrôle recevant un vaccin contre la méningite. Le critère d'évaluation était l'apparition de la COVID-19 symptomatique après 14 jours suivant la deuxième injection (*Lancet* ; 30 Mars 2021). Il y eut 6.636 volontaires et 401 prélèvements de virus provenant de 311 patients qui ont pu être séquencés. Les

résultats montrèrent qu'effectivement *in vitro*, le sérum de patients vaccinés avait une activité neutralisante plus faible pour le variant anglais comparée à la souche non-B.1.1.7, mais que l'efficacité clinique était tout à fait satisfaisante : 12 cas de COVID-19 pour le variant anglais dans le groupe vacciné et 40 cas dans le groupe contrôle d'où une efficacité de 70,4% (IC_{95%}[43,6-84,5]) et pour le non-B.1.1.7 : 15 cas dans le groupe vacciné et 80 cas dans le groupe contrôle (efficacité de 81,5%). Conclusion, l'Astra-Zeneca® est efficace contre le variant anglais ! Ce qui tombe bien puisque la majorité des vaccinations en Angleterre était avec ce vaccin !

POST-COVID

Post-COVID ou COVID long : morbidité confirmée!

On sait que les patients ayant présenté une COVID-19 peuvent garder des séquelles et même une forme « chronique » de la maladie, augmentant la morbidité mais aussi la mortalité de cette pandémie (voir les newsletters n°11, n°32 et n°35). L'ensemble de ces symptômes est appelé le syndrome de « COVID long » ou « post-COVID ». Un travail de suivi (140 jours) de 47.780 patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 et en les comparant avec un groupe de patients apparié (âge, sexe, lieu de vie, ethnie, etc.) issu de la population générale, des auteurs ont mis en évidence une sur-morbidité dans le groupe des patients COVID : augmentation des réadmissions à l'hôpital (29%), des complications respiratoires (30%) et des décès (12%). Ces taux étaient 4, 6 et 8 fois supérieures respectivement par rapport au groupe contrôle de patients n'ayant pas eu la COVID-19 (*BMJ* ; 31 Mars 2021). Plus précisément, les auteurs trouvèrent une augmentation significative des défaillances d'organe : poumons, diabète et système cardiovasculaire (Schéma). Curieusement – et c'est inquiétant en terme de santé publique- cette morbidité est plus importante chez les sujets jeunes (< 70 ans) par rapport aux personnes âgées. Bon, il va falloir construire des hôpitaux !

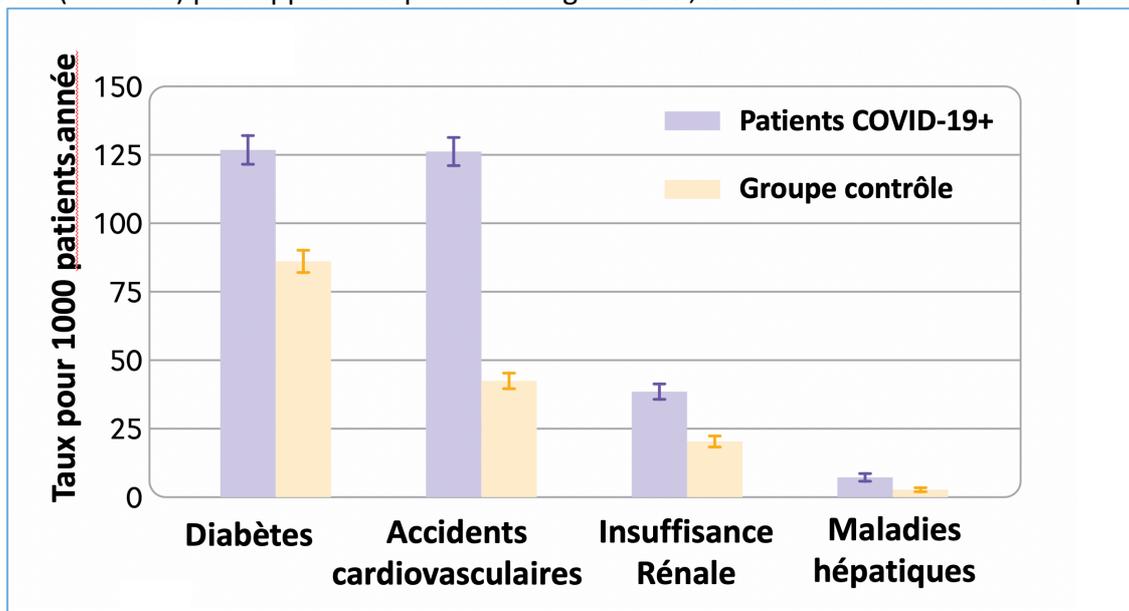


Schéma : comparaison des défaillances d'organes dans une population ayant été hospitalisée pour COVID-19 (violet) et la population générale (orange). On constate une augmentation significative du taux de défaillance endocrinienne, cardiovasculaire, hépatique et rénale dans la population post-COVID par rapport à la population générale sur un suivi de 140 jours.

EPIDEMIOLOGIE

Conséquences psychiatriques de la pandémie

On sait que cette pandémie va laisser des traces psychologiques dans la population liées aux restrictions, à l'appauvrissement, et aux peurs de ce virus. Nous avons vu que les problèmes psychologiques avaient augmenté chez les jeunes et que la consommation d'alcool avait largement augmenté (voir les newsletters n°2 et n°27). Dans un travail épidémiologique de grande envergure concernant le suivi psychologique de la population adulte américaine (N=790.633 personnes interrogées) par la réalisation d'un questionnaire téléphonique menée du 19 août 2019 à début Février 2021. Les résultats ont montré une augmentation de syndromes de dépression et d'anxiété passant de 36,4% à 41,5% (*Morbidity and Mortality Weekly Report ; 26 mars 2021*). Cette augmentation concerne essentiellement les jeunes entre 18 et 29 ans. Parallèlement il y a eu une progression de la consommation de médicaments psychotropes passant de 22,4% à 25,0% et de consultations avec un professionnel de la santé qui passait de 9,2% à 12,4%. L'impact sur la santé mentale de cette pandémie se confirme donc...

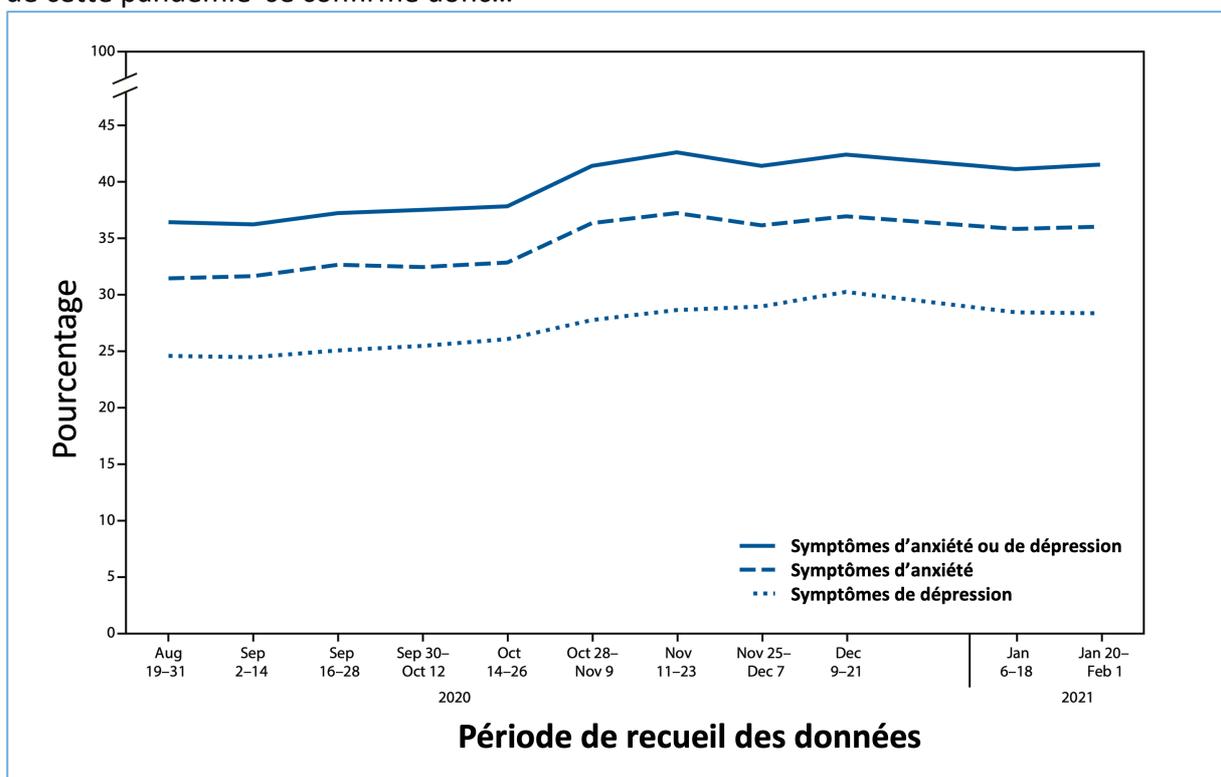


Schéma : évolution du pourcentage de syndromes d'anxiété ou de dépression entre Août 2019 et Janvier 2021. On constate une augmentation significative de ces symptômes pour la population américaine.

Vaccin Pfizer-BioNTech® : bon pour les enfants !

Dans l'optique de l'immunité collective post-vaccinale, il va bien falloir se poser la question de la vaccination des enfants. Hé bien les études ont commencé et c'est plutôt rassurant ! Dans un communiqué de presse, le laboratoire Pfizer-BioNTech® donne les résultats d'un essai concernant les adolescents de 12 à 15 ans (*Conférence de Presse Pfizer ; 31 Mars 2021*). Les résultats préliminaires de cette phase 3 sur 2.260 adolescents montrent une efficacité de 100% avec 18 cas de COVID-19 observée dans le groupe placebo (N=1.131) et zéro dans le groupe vacciné ! Il n'y a pas eu plus d'effets secondaires que ceux déjà décrits dans la phase 3 concernant les adultes (*voir newsletter n°32*). Un essai sur les enfants de 6 mois à 11 ans est en cours... Prometteur !

Les variants français : qu'est-ce qu'ils deviennent ?

Le variant breton (voir newsletter n°44), indétectable aux PCR classiques, a reçu le nom provisoire de 20C/H655Y et se trouve sur l'embranchement phylogénétique (clade) B.1.616. Il est classé comme variant à suivre (*VOI – Variant Of Interest*). Il doit être soupçonné devant des signes évocateurs, une PCR négative et un lien épidémiologique avec la région de Côtes-d'Armor et/ou du Finistère (*MARS n°2021_21 ; 30 Mars 2021*). Un autre variant banlieusard a aussi fait son apparition (clade 19B ou HMN.19B), isolé à partir de 33 patients COVID-19+ hospitalisés à Henri Mondor à Créteil (d'où l'acronyme HMN !). Il est caractérisé par 8 mutations de substitution sur la protéine Spike et deux délétions (*Emerg Infect Dis ; 30 Mars 2021*). Dans les quatre semaines après cette première détection, il a été retrouvé chez 12 patients dans la banlieue de Paris. Le clade 19B étant antérieur (2019) aux clades 20A, 20B, 20C (avec la mutation D614G, voir newsletter n°9) qui ont supplanté cette ancienne variété (le 19B), les auteurs évoquent d'autres mutations dans le HMN.19B qui pourraient accroître la transmissibilité, et ainsi expliquer sa résurgence. A suivre !