

Un plan rationnel de déconfinement

1. La réponse immunitaire et COVID-19 vs. le déconfinement.

L'immunité potentiellement acquise contre SARS-CoV-2, le nouveau coronavirus responsable de la maladie COVID-19 qui taxe nos systèmes hospitaliers, est un facteur absolument essentiel qu'il faut soigneusement considérer lorsque les mesures de déconfinement sont formulées.

L'immunité individuelle et l'immunité collective sont des phénomènes extrêmement complexes, qui dépendent de l'immunité innée et de l'immunité adaptative des individus vis-à-vis de l'agent infectieux considéré.

Ce qu'on peut lire dans la presse aujourd'hui à propos du déconfinement et de l'immunité collective suggère que ni cette complexité, ni toutes les implications de la présence d'anticorps dans la population ne sont suffisamment appréciées par les experts qui se sont prononcés, à l'exception du Pr. Gala <https://tinyurl.com/y7uu3ew9>. Comme j'ai passé toute ma carrière à étudier la réponse immunitaire innée, je me qualifie plus comme un immunologiste qu'un virologiste en fait, j'ai préparé un primer dans le but de vous aider à mieux comprendre cette complexité telle qu'elle s'exprime dans le contexte de SARS-CoV-2 et de la physiopathologie associée à COVID-19. Plus quelques remarques sur les implications de cette complexité sur le déconfinement.

1.1 La réponse immunitaire innée et adaptative, ce que tout le monde sait.

La première réponse immunitaire à une infection virale est la réponse innée, elle est très rapide, puissante et générique, elle n'est pas spécifique au virus responsable de l'infection. Cette réponse antivirale dépend de cytokines, comme les interférons, et de cellules immunitaires, comme des cellules cytotoxiques et les macrophages, qui résident dans les tissus et surveillent l'environnement pour détecter la présence de corps étrangers et les attaquer. Plus lente mais spécifique au virus responsable de l'infection, la réponse immunitaire adaptative conduit à la production d'anticorps et de cellules qui attaquent spécifiquement les cellules infectées pour les éliminer, et ainsi réduire la production de virus.

1.2 La réponse immunitaire adaptative, c'est pas toujours ça.

Les anticorps, quand ils ont les qualités requises, aident le corps à se débarrasser de l'agent infectieux et leur maintien dans la circulation sanguine et sur les muqueuses permet une réponse plus rapide et plus efficace si l'individu devait être à nouveau infecté par ce même virus. *La présence d'anticorps n'est pas indicative d'un statut d'immunité fonctionnelle, c'est un point essentiel.* Pour les infections virales, c'est la réponse immunitaire innée qui doit faire l'essentiel du travail puisque les anticorps n'apparaissent qu'après plusieurs jours. Pour certains virus, comme HIV, ces anticorps ne permettent de contrôler ni la réplication virale, ni la progression de la maladie. Pour d'autres virus, comme le RSV et le virus de la Dengue, la présence d'anticorps au contraire aggrave la maladie et peut entraîner la mort.

1.3 La réponse immunitaire adaptative et les coronavirus humains endémiques.

Les coronavirus humains "bénins" qui sont endémiques à travers le monde (229E, NL63, OC43 et HKU1) *n'induisent que très peu d'immunité naturelle chez les humains !* Alors que les

individus infectés développent des anticorps contre ces coronavirus, l'immunité conférée par ces anticorps est faible et instable. Résultat ? Ces coronavirus humains infectent et réinfectent la population humaine en l'absence de réservoir animal. La faible efficacité de l'immunité naturelle ne s'explique pas par une évolution très rapide des facettes du coronavirus reconnues par notre système immunitaire, car ces virus évoluent plus lentement que d'autres virus respiratoires, comme celui de la grippe.

1.4 La réponse immunitaire adaptative et les coronavirus humains SRAS et MERS.

Les coronavirus humains responsables des épidémies de SRAS et MERS, qui ont émergés plus récemment induisent également des anticorps mais *une fraction importante d'individus n'avait pas ou peu d'anticorps et leur capacité à protéger l'individu n'est pas résolue*. Les tests de traitements de patients SRAS en 2003 en utilisant le sérum de patients convalescents riche en anticorps n'ont aboutis à aucune conclusion claire.

1.5 La réponse immunitaire adaptative et SARS-CoV-2 (COVID-19).

Une première indication d'une faible immunité naturelle contre COVID-19 est le grand nombre de cas d'individus infectés en Chine, au Japon et en Corée du Sud, et maintenant en Europe, apparemment guéris mais qui après quelques semaines retombent malades. Qu'il s'agisse de réinfections ou du virus qui est maintenu dans le corps de manière silencieuse et puis qui se réactive n'est pas clairement établi, mais *c'est un phénomène qui ne se produit pas quand l'immunité naturelle est robuste*. Les individus symptomatiques sont contagieux en moyenne pendant une vingtaine de jours en absence de traitement, *ce qui est beaucoup plus long que pour la majorité des virus*, le seul qui est comparable est le virus de l'hépatite B. Dans un cas COVID-19, un individu est resté contagieux pendant 49 jours, et ces longues périodes de contagiosité sont aussi indicatives d'une faible immunité naturelle. *Ces observations suggèrent que le nouveau coronavirus lui aussi pourrait n'induire qu'une immunité naturelle peu efficace.*

1.6 La présence d'anticorps contre SARS-CoV-2 (COVID-19).

Les premiers rapports suggèrent que l'immunité naturelle contre COVID-19 n'est pas robuste non plus. En effet, parmi les personnes positives pour le virus par PCR et testées après leur guérison, 6% ont un niveau indétectable d'anticorps et 24% ont un niveau faible d'anticorps et 17% un niveau moyennement faible <https://tinyurl.com/t8rp3fj>, des résultats confirmés semi-quantitativement à l'Université de Mons <https://tinyurl.com/ydz29j dj>. À ce propos, il est assez incompréhensible que le gouvernement interdise les tests qui permettraient de quantifier ces anticorps, aucune justification rationnelle ne vient à l'esprit et c'est une disposition qui doit être changée sans plus attendre pour permettre aux chercheurs Belges de travailler sur ce sujet.

1.7 Les anticorps contre COVID-19, protection ou exacerbation de la maladie ?

Un anticorps a priori peut avoir un effet protecteur, un effet délétère, ou pas d'effet. L'effet délétère se produit par exemple quand l'anticorps au lieu de neutraliser le virus en s'y liant, favorise l'introduction du virus dans les cellules sentinelles des poumons, les macrophages, et cette attaque conduit à une exacerbation de la maladie. C'est le cas pour le virus respiratoire syncytial humain contre lequel un vaccin avait été produit mais qui avait conduit à des décès lorsque les enfants vaccinés avaient ensuite été infectés par ce virus ; c'est la cas aussi pour les virus de la Dengue. Il n'y a pas de vaccins pour les coronavirus humains, mais bien pour des coronavirus qui infectent des animaux économiquement importants, et certains de ces vaccins

protègent, d'autres aggravent la maladie ou n'ont pas d'effet. *Il faudra donc bien tester tout candidat vaccin contre COVID-19 pour s'assurer qu'ils ne sont pas dangereux mais efficaces.*

1.8 La quantité d'anticorps contre SARS-CoV-2 (COVID-19) est corrélée avec la sévérité de la maladie, pas avec une protection contre la maladie.

Les anticorps anti-SARS-CoV-2 apparaissent entre 10 et 15 jours après l'apparition de symptômes, ce qui correspond à la période critique dans la progression de la maladie, où la condition de certains patients s'aggrave rapidement. On observe une association entre un haut titre d'anticorps anti-SARS-CoV-2 et un état clinique plus grave ($p=0,006$), et cette augmentation du titre ne s'accompagne pas toujours d'une diminution de la charge virale <https://tinyurl.com/y8t3vavd>. Ces observations suggèrent que non seulement les anticorps ne suffisent pas à éliminer le virus, mais surtout qu'ils pourraient être impliqués dans une exacerbation de la maladie, comme observé pour les patients SRAS en 2003 <https://tinyurl.com/ybxlzspm>. Dans différentes souches de souris mutantes, l'absence de cellules NK, T et B ne conduit pas à une maladie plus sévère, indiquant que la réponse innée cellulaire et la réponse adaptative ne jouent qu'un rôle mineur dans le contrôle de SARS-CoV. Dans un modèle d'infection de souris par SARS-CoV, la présence d'anticorps induit par une vaccination réduit la réplication virale mais conduit à une immunopathologie de type Th2 <https://tinyurl.com/yboauzt3>. De même dans un modèle d'infection de macaques par SARS-CoV, la présence d'anticorps anti-Spike conduit à une inflammation très sévère des poumons liée à la polarisation pro-inflammatoire des macrophages alvéolaires <https://tinyurl.com/yanmfrj9>. ***En conclusion, nous ne pouvons absolument pas compter sur l'immunité naturelle pour contrôler la propagation de COVID-19.***

1.9 De l'absence de symptômes aux soins intensifs, le spectre des manifestations de COVID-19.

SARS-CoV-2 peut infecter tous les âges, et pour la maladie qui en résulte, COVID-19, la sévérité des symptômes augmente avec l'âge et avec la présence de comorbidités, comme c'est le cas de la plupart des infections respiratoires, la pandémie de grippe de 1918-1919 étant une des exceptions notoires. Le virus initie sa réplication dans les sinus, la gorge, les voies aériennes (bronches et bronchioles), ou dans le parenchyme respiratoire où les échanges gazeux entre le sang et l'air prennent place. La première semaine est typique des infections respiratoires avec un ou plusieurs symptômes grippaux, mais c'est la progression vers une pneumonie atypique qui peut survenir ensuite et qui normalement nécessite une hospitalisation. Dans une pneumonie atypique, c'est l'épithélium respiratoire qui est atteint, et s'il est compromis l'échange gazeux en souffre et le niveau d'oxygène transporté par le sang diminue, ce qui met la vie du patient en danger. Le virus affecte également les capillaires sanguins, ce qui diminue encore plus l'échange gazeux, augmente le risque de thromboembolie pulmonaire, que la présence d'anticorps peut aggraver par activation du complément, et conduit le virus aux autres organes, notamment les intestins, les reins, le cœur et le système nerveux. C'est une inflammation trop importante des poumons qui peut nécessiter une intubation, et même amener à un arrêt respiratoire et un décès. Même pour les patients qui survivent sans nécessiter d'intubation, ***les séquelles respiratoires, cardiaques, hépatiques et neurologiques peuvent être sérieuses, et imposent un coût individuel et collectif important.***

1.10 L'immunité collective nécessite une bonne immunité individuelle.

Une des implications du taux élevé de reproduction de base R_0 du COVID-19, c'est qu'il faut qu'une grande proportion de la population soit bien immunisée individuellement pour assurer l'immunité collective, à savoir 85% pour un $R_0 \sim 7$ <https://tinyurl.com/srmx5fd> <https://tinyurl.com/sjjfpdn> <https://tinyurl.com/ycgu3qgm>. Comme l'immunité naturelle dépend de la quantité d'anticorps présents, il semble improbable que les 85% d'immunité individuelle efficace nécessaire à l'immunité collective puissent être atteints quand 30% de la population n'a pas ou trop peu d'anticorps anti-COVID-19. Un $R_0 \sim 7$ est l'estimation la plus grande dans la littérature, choisie selon le principe de précaution. Même avec une valeur de seulement 4 pour le R_0 , il faudrait 75% d'immunité individuelle efficace. ***Il semble clair qu'on ne peut pas compter sur l'immunité collective pour contrer la propagation de COVID-19 quand le niveau individuel d'anticorps est souvent faible et quand un haut niveau d'anticorps est associé à une exacerbation de la maladie.***

1.11 Il n'est pas toujours possible de faire un vaccin efficace et sans danger.

En l'absence d'une immunité naturelle suffisamment robuste contre COVID-19, la vaccination est une option, mais pas une garantie. Ainsi, l'immunité naturelle contre le virus de l'immunodéficience humaine est quasi inexistante, et aucun vaccin n'a pu être développé contre ce virus qui soit suffisamment efficace. En effet, il ne suffit pas d'avoir assez d'anticorps contre un virus, il faut aussi qu'ils soient de bonne qualité et qu'ils puissent suivre l'évolution du virus. Alors qu'il est possible que dans l'évolution naturelle de la maladie, les anticorps anti-SARS-CoV-2 soient un facteur aggravant, il est aussi possible qu'une immunité protectrice soit induite par un vaccin, si et seulement si les anticorps peuvent empêcher la progression vers la deuxième phase de la maladie où ils seraient toxiques.

Il faudra donc bien tester tout candidat vaccin contre COVID-19 pour s'assurer qu'ils ne sont pas dangereux mais efficaces.

2. La transmission de COVID-19, implication pour le déconfinement

2.1 La transmission aérosol de COVID-19 : le monde doit faire face à la réalité.

J'ai une dispute avec l'OMS et Sciensano à propos du mode de transmission de SARS-CoV-2 et cela doit être résolu car ***cette question conditionne complètement la stratégie de déconfinement.***

Un article publié dans la revue scientifique *Environnement International* vient de paraître et son titre est très inhabituel pour un article scientifique : « la transmission aérosol de COVID-19 : le monde doit faire face à la réalité » <https://tinyurl.com/y7tndf24>. Quand les auteurs parlent du monde, ils spécifient en l'occurrence l'OMS et les gouvernements à travers le monde, et ils soulignent l'importance extrême de la reconnaissance par les autorités nationales de la réalité de la transmission aérosol : ***il faut qu'elles mettent en place les mesures de contrôle adéquates pour prévenir la transmission de COVID-19 par aérosol.***

2.2 Qu'est-ce qu'est un aérosol ? Et pourquoi ce mode est-il tellement important ?

La surface interne des poumons, les alvéoles où les échanges gazeux se produisent, correspond à celle d'un terrain de tennis. Cette surface est humide de sorte qu'à chaque respiration l'air expiré comporte des microgouttelettes provenant de cette surface, c'est l'effet Venturi comme pour un carburateur. Ces microgouttelettes restent en suspension dans l'air, et leur existence peut être

vérifiée facilement en soufflant sur une vitre froide : la buée qui se forme est le résultat de la condensation de ces microgouttelettes ; si on passe le doigt sur cette buée, des gouttes deviennent visibles. Comme pour un carburateur, plus le mouvement d'air est important, plus le liquide est entraîné, et donc parler, chanter, crier, tousser, éternuer augmente progressivement la production de cet aérosol, de ces microgouttelettes, indépendamment de la production de gouttelettes qui peuvent accompagner la parole et qui accompagnent l'éternuement.

Ces microgouttelettes expirées forment un nuage qui est normalement invisible, sauf s'il fait suffisamment froid pour que les microgouttelettes se condensent en brouillard. Quand une personne est contagieuse, ces microgouttelettes sont infectieuses et peuvent rester infectieuses longtemps (heures), flottant dans l'air et pouvant se déplacer sur de longues distances, très largement supérieures à la distance de séparation recommandée aujourd'hui en Belgique (dans le cas de la fièvre aphteuse en Angleterre, des transmissions par aérosol sur des dizaines de kilomètres ont été observées).

On pourrait penser que ces nuages de particules infectieuses se dispersent rapidement, mais en l'absence de turbulence, la mécanique des fluides nous dit que non, et l'observation de nuages dans le ciel nous confirme que s'ils peuvent se déformer, les nuages ne sont pas rapidement dilués dans l'air par du vent mais se déplacent avec le vent (les nuages dans le ciel étant des aérosols, eux-aussi). De même des aérosols de cuisson, quelqu'un qui fait un barbecue dans son jardin par exemple, peuvent être perçus sur de longues distance si l'observateur est sous le vent. Et bien sûr la transmission aérosol est beaucoup plus problématique dans des espaces confinés.

2.3 La transmission asymptomatique implique la transmission par aérosol.

Une étude indique que 79% des cas de transmissions de COVID-19 ne sont pas documentés (personnes asymptomatiques ou dont le symptôme est tellement mineur qu'il n'est pas reconnu) <https://tinyurl.com/tpx4css>. J'entends qu'une étude Belge indique que 50% des transmissions sont asymptomatiques <https://tinyurl.com/yc3r3592>.

L'implication est indéniable : la transmission asymptomatique, où, par définition, l'individu contagieux n'a pas de symptôme, et donc notamment pas un nez qui coule, pas d'éternuement, pas de toux, et donc pas de possibilité de produire les gouttelettes susceptibles de contaminer un individu physiquement proche ou une surface, les seuls modes de transmission reconnus par l'OMS et Sciensano, **ne peut se produire que par aérosol !**

Et comme même la transmission symptomatique implique aussi la transmission par aérosol, ***il est indéniable que le mode dominant de transmission de COVID-19 est par aérosol.***

2.4 Les conséquences sur les mesures de santé publique de la transmission par aérosol.

L'OMS et Sciensano continuent de recommander des mesures de distanciation sociale et de protection personnelle qui ne sont pas adaptées à la réalité de la transmission de COVID-19 par aérosol. Je ne critique pas Sciensano pour le plaisir, et je défends leur point de vue quand ils ont raison, par exemple sur la question de la mortalité en Belgique <https://tinyurl.com/yb8tj6qq>. Mais sur la question aérosol ils se trompent. Pour les spécialistes de la biologie des aérosols infectieux, il ne fait aucun doute que COVID-19 se transmette par aérosol : "it is a no-brainer" <https://tinyurl.com/w2tt7rx>. Pour le Pr. Gala, "La distanciation de 1m50, c'est de la foutaise. On sait bien que c'est une distance qui est absolument minimale et qui ne correspond à rien." <https://tinyurl.com/y7wk52ha>.

La distanciation sociale est tout simplement inefficace pour les virus qui se transmettent par aérosol. Seul les masques permettent une densité de foule compatible avec une activité économique quasi-normale.

2.5 Les conséquences sur les systèmes de ventilation de la transmission par aérosol.

Le confinement de l'air favorise la transmission par aérosol. Les systèmes de ventilation sont complexes et spécifiques à chaque building, et ils doivent être reconsidérés individuellement dans tous les buildings d'accès public ou d'entreprise pour éviter qu'ils ne favorisent et amplifient la transmission par aérosol. Si l'air est mis en circulation dans le building, il est impératif qu'il passe par une décontamination (UV, filtres HEPA) avant d'être redistribué, et que la séquence de distribution ne transporte pas l'air de pièces en pièces.

2.6 La contagiosité de COVID-19 est mesurée par son taux de reproduction de base, R_0 , et la rapidité de sa propagation par le temps de doublement.

L'OMS nous indique dans son premier rapport que le taux de reproduction de base R_0 de COVID-19 est de 2,5 comme lors de l'épidémie de SRAS en 2003, et un temps de doublement de 6,7 jours ; cette information est reprise dans la littérature scientifique. La première publication indépendante estime le R_0 est entre 4,4 et 6,7 avec un doublement tous les 2,4 jours <https://tinyurl.com/sjifpdn>, la deuxième estime un R_0 de 7,05 <https://tinyurl.com/srmx5fd>, et la troisième de 6,22 <https://tinyurl.com/ycgu3qgm>. La première implication est que ***le virus est beaucoup plus contagieux qu'annoncé par l'OMS*** et les observations en Europe le confirment, avec des temps de doublement avant le confinement de 3,3 jours pour l'Italie et 3,2 jours pour la Belgique par exemple. Alors que je critique l'OMS pour de nombreux aspects de sa réponse à COVID-19, je note qu'un virus mute et que différentes souches auront chacune un certain R_0 et que *in vitro* on peut observer des différences prononcées dans la vitesse de réplication du virus <https://tinyurl.com/y7bgzvse>.

2.7 Les différences dans la présentation de SRAS et COVID-19.

Alors que toutes les recommandations de l'OMS sont essentiellement un copié-collé de celles pour SRAS en 2003, *SRAS et COVID-19 sont deux maladies très différentes*. Dans une étude, les premiers écouvillonnages revenus positifs pour SARS-CoV-2 l'ont été le lendemain des premiers symptômes qui étaient légers ou annonciateurs de la maladie. Tous les tests diagnostiques ont été positifs entre J1 et J5. Il s'agit d'une différence notable avec ce que l'on observe dans le SRAS où le pic de la charge virale est observé entre J7 et J10. Cette étude montre aussi que la charge virale dans la maladie COVID-19 peut atteindre un pic avant J5 et que de surcroît, elle est plus de 1000 fois plus importante <https://tinyurl.com/y92tpc79>. Ces observations sont en accord avec l'épidémiologie qui indique que pour SRAS, la transmission n'était observée qu'à partir de J5, tandis que pour COVID-19, la transmission se fait majoritairement avant l'apparition des symptômes. Aussi, l'observation que la majorité de la transmission de SRAS se faisait vers les proches et le personnel médical, tandis que la majorité de la transmission de COVID-19 est non documentées et dans la communauté, ne peut que s'expliquer par des modes de transmission très différents. Avec une charge virale beaucoup plus importante pour COVID-19, ***ces observations expliquent la différence énorme dans la propagation de SARS-CoV-1, quelques 8.000 cas en 6 mois, vs. plus de deux millions pour SARS-CoV-2 dans le même laps de temps.***

2.7 Les différences dans la transmission de SRAS et COVID-19 chez les enfants.

Le fait que pour SRAS la transmission dans les écoles n'était pas un phénomène important s'explique très bien par les différences de transmission de cette maladie. Un enfant qui ne serait contagieux que 5 jours après l'apparition des symptômes ne sera tout simplement pas présent à l'école ! Par contre pour la grippe, qui se transmet comme COVID-19 de manière asymptomatique, les évidences accumulées indiquent que la transmission dans les écoles est un phénomène qui est très important quantitativement quand la transmission du virus peut se faire de manière asymptomatique et par aérosol. ***Les évidences scientifiques indiquent que la plus grande prudence est de mise avant la réouverture des écoles, et que l'absence de moyen pour empêcher la transmission par aérosol ne peut que conduire à une deuxième vague.***

Au niveau de la communication du gouvernement, après avoir insisté que les enfants étaient un grand risque d'infecter leurs grands-parents, le message est maintenant pas de soucis à ce sujet ? Outre le fait que c'est une mauvaise lecture de la science, la réponse sur les réseaux sociaux est que c'est une répétition du « les masques sont inutiles pour le public », pour qui le gouvernement nous prend-il ?

3. Masques et autres pour limiter la transmission aérosol.

La distanciation de 1 à 2 m selon les pays conviendrait pour un virus qui ne se transmet pas ou peu par aérosol, comme SRAS en 2003 et MERS en 2012, mais pas du tout pour les virus qui se transmettent par aérosol et de manière asymptomatique, surtout quand ce mode de transmission est responsable de la majorité des cas, comme pour COVID-19. Pour le Pr. Gala, il faut imposer le port du masque, "*parce que le port du masque est le deuxième pilier essentiel pour éviter une transmission accrue dans la population et un effet de rebond*". Car, pour lui, la distanciation sociale d'1m50, ça ne fonctionne pas <https://tinyurl.com/y7wk52ha>. L'Académie royale de Médecine de Belgique recommande le port du masque pour la population en cette période de COVID-19 et pendant celle du déconfinement.

3.1 Quels masques pour le citoyen Belge, tissus vs. chirurgicaux ?

Il semble que le GEES va recommander le port du masque en tissus pour la population, comme complément à l'hygiène et la distanciation sociale, et cette recommandation est tout à fait insuffisante. À l'heure où de nombreux pays moins riches que la Belgique distribuent gratuitement ou à très faible coût des masques chirurgicaux à leur population, pourquoi devrions nous nous contenter de masques en tissus, alors que les masques chirurgicaux sont 4 fois plus efficaces, et donc réduiraient la transmission entre ceux qui les portent d'un facteur 16 (4 x 4) par rapport à des masques en tissus ? Nous aurons une deuxième vague, inévitablement, et des masques chirurgicaux pour toute la population ne peuvent que contribuer massivement à l'aplatissement de la courbe.

3.2 Quels masques pour le citoyen Belge, chirurgicaux vs. FFP2 ?

Il me semble que le gouvernement serait particulièrement inspiré de recommander le port de masques capables de limiter la transmission par aérosol pour tous les publics, ainsi non seulement nous pourrions aplatir la courbe mais de fait l'écrabouiller. En effet, les masques chirurgicaux sont d'une efficacité limitée pour arrêter la transmission par aérosol. Ce sont ceux qui équipaient le personnel soignant à Wuhan et 3.000 d'entre eux ont été infectés. Par contre, les 42.000 personnels envoyés en renforts mais équipés de FFP2 n'ont eu à déplorer aucune contamination. Le port du masque FFP2 est en particulier bénéfique pour les personnes à risque,

mais tous le monde peut contribuer à protéger ces personnes en ne devenant pas un maillon dans la chaîne de transmission et le meilleur moyen est que tous le monde soit équipé de FFP2. N'imposons pas le port du FFP2, mais expliquons que tout le monde en bénéficierait, directement et indirectement.

Un autre avantage, considérable, du port généralisé de masque FFP2 est la protection contre la pollution par des particules fines, qui a un coût socio-économique important. La norme est de 35 à 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en fonction de leurs tailles et elle est dépassée dans les agglomérations Belge où des concentrations au-dessus de 50 à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ sont régulièrement observées. L'impact des particules fines sur la santé est considérable en Europe, et en conséquence l'impact sur les budgets de santé. Le port généralisé de masques FFP2 lorsque les personnes se déplacent en ville est une mesure qui réduira ces coûts et améliorera l'état de santé du public.

3.3 Quels masques pour le citoyen Belge, l'innovation belge ?

Les masques FFP2 peuvent sembler trop coûteux pour le citoyen lambda s'ils doivent être remplacés quotidiennement. Ce n'est pas nécessaire, il faut des masques avec de bons élastiques comme certains modèles en vente certes, mais ils peuvent être réutilisés sans danger et une stérilisation n'est même pas indispensable pour le particulier (dans des expériences, il est très difficile d'isoler du virus infectieux à partir de N95 (FFP2) exposé à un aérosol de virus enveloppé, car le virus va se coller contre les fibres du filtre et seul l'acide nucléique peut-être récupéré). Ces masques FFP2 sont une solution intermédiaire, comme les masques en tissus avant eux.

Deux entreprises Belges m'ont consulté pour le design de masques qui seraient plus efficaces que les FFP2, les masques NanOx : deux modèles pour le personnel médical et un pour le grand public, dans toutes les tailles. Ils sont à base de silicone et d'une cartouche filtre, et épousent le visage beaucoup mieux que des FFP2, non seulement à l'inspiration, mais aussi à l'expiration. NanOx me parle d'une capacité de production de 50.000 masques par jours qui pourrait être augmentée à 200.000 jours. Ma consultation était gratuite et je n'ai aucun intérêt financier. Je pense que c'est une très bonne approche et certainement qu'ils ne seront pas les seuls sur ce marché, beaucoup de masques confortables et réutilisables pour protéger de la poussière FFP2/3 existent déjà. Il me semble que le gouvernement serait inspiré de poursuivre la voie de NanOx et autres fabricants capables de produire des masques confortables qui protègent des aérosols et des particules fines.

D'une manière générale, les masques permettent le retour au travail, la prise des transports en commun, un accès sûr aux commerces, et la reprise de l'éducation publique. Plus la qualité de ces masques sera efficace dans le contrôle des aérosols, moins il y aura de transmission du virus et donc ainsi un moindre risque d'une deuxième vague nécessitant de reconfiner une partie de la population.

3.4 Dépistage et traçage.

Les bénéfices d'un dépistage rapide de cas présentant un seul symptôme grippal et l'identification et le dépistage de ceux avec qui ils ont été en contact récemment me semblent bien compris par le gouvernement quand j'entends les déclarations de Philippe De Backer à ce sujet. La mobilisation de 2.000 personnes pour le traçage est nécessaire et il reste à voir si elle est

suffisante en fonction de l'intensité de la deuxième vague, mais j'ai confiance que nous nous adapterons. Je souhaite néanmoins faire deux suggestions pratiques. La première concerne le prélèvement d'échantillons pour PCR chez les patients présentant un symptôme grippal, qui souffre d'une proportion importante de faux négatifs (30-50%), une situation qui limite sérieusement l'efficacité de l'approche dépistage/traçage.

Je propose en complément aux frottis nez ou gorge d'aussi récolter un échantillon respiratoire en faisant souffler l'individu dans un tube terminé par un filtre pour collecter l'aérosol, filtre qui est ensuite transféré dans du Trizol ou autre stabilisant d'acide nucléique pour une extraction ultérieure. Le temps nécessaire pour souffler dans le tube et collecter suffisamment de matériel pour détecter le virus peut être déterminé dans des tests préliminaires avec des patients positifs à COVID-19. C'est une méthode utilisée au Lovelace Respiratory Research Institute où j'ai travaillé sept ans ; nous utilisons une technique commune de PCR pour augmenter la sensibilité (nested PCR).

Je propose aussi, en plus de la levée de l'interdiction de tests sérologiques pour les laboratoires de recherche, le dépistage sérologique systématique de la population quand des individus ont une prise de sang pour une autre raison, car alors le coût est minimum et cette information est importante pour la santé de l'individu au vu des séquelles possible à COVID-19.

3.5 Décontamination des lieux publics à grande échelle.

L'utilisation de canons à neige a été proposée pour désinfecter des lieux publics, mais le choix de l'agent à utiliser est important. Le gaz dioxyde de chlore (ClO_2) est le désinfectant pour les lieux publics que je préconise, il est très bien compris et ne laisse aucune pollution après usage. Il doit être produit sur place à cause de l'instabilité de ce gaz, et la réaction la plus propre pour l'obtenir est un mélange de chlorite de sodium et d'acide chlorhydrique :

$5\text{NaClO}_2 + 4\text{HCl} \rightarrow 4\text{ClO}_2\uparrow + 5\text{NaCl} + 2\text{H}_2\text{O}$. (on peut aussi partir de chlorate de sodium qui est meilleur marché : $5\text{NaClO}_3 + 6\text{HCl} \rightarrow 6\text{ClO}_2\uparrow + 5\text{NaCl} + 3\text{H}_2\text{O}$).

4. Interventions médicales et déconfinement.

COVID-19 est une nouvelle maladie et de nouvelles informations émergent tous les jours sur les approches les plus prometteuses pour la traiter. De nombreux essais cliniques sont en cours et leurs résultats en voie d'être analysés. La situation de pandémie complique sérieusement ces études cliniques mais il est probable que des molécules antivirales efficaces finiront par être identifiées parmi les candidats étudiés : l'hydroxychloroquine, le remdesivir, l'ivermectine, les interférons, des macrolides, le zinc (cation), et la vitamine C en haute dose par intraveineuse, par exemples.

La situation de pandémie a conduit à une intervention trop tardive pour la plupart des patients, seuls les cas sévères ont été admis à l'hôpital, un moment où les interventions antivirales ne font plus de différence. Pourtant, un certain nombre de médecins généralistes ont développé des approches qui semblent être bénéfiques pour leurs patients présumés COVID-19, même si c'est dans des conditions qui ne satisfont pas les demandes d'une médecine basée sur des évidences strictes, vu l'urgence de la situation.

Je propose qu'au lieu d'interdire tout traitement de cas COVID-19 par les médecins généralistes, comme par exemple l'interdiction de l'hydroxychloroquine hors du contexte hospitalier au début de la pandémie, *on laisse à ces médecins la liberté de prescrire ce que leur expérience et conscience dictent et en consentement éclairé avec le patient*, avec un cadre de suivi au niveau national pour que les résultats soient utilisables. Les effets secondaires de ces médicaments sont bien compris et contrôlés. Cette approche permettra de réduire la pression sur le système hospitalier et d'ainsi faciliter le déconfinement.

4.1 Interventions médicales : hydroxychloroquine + azithromycine + Zinc.

Le Dr. Raoult a proposé un traitement controversé. Les études qui utilisent ce traitement trop tard ne peuvent que conclure à son inefficacité, et les autres manquent de contrôles. Cependant une étude au Brésil sur 636 patients symptomatiques ambulants a testé la combinaison hydroxychloroquine et azithromycine: 412 ont commencé le traitement et les 224 qui l'ont refusé ont servi de groupe contrôle. La nécessité d'hospitalisation était de 1,9% pour les traités et 5,4% pour le groupe contrôle; pour ceux qui ont commencé le traitement avant, au lieu d'après, 7 jours depuis l'apparition des symptômes, ces chiffres étaient de 1,17 et 3,2% ($p < 0,001$)

<https://tinyurl.com/ycef2we4>. De même une étude sur 699 patients conclue à l'efficacité de la combinaison hydroxychloroquine + azithromycine + Zinc <https://tinyurl.com/qtl1lj1>.

4.2 Interventions médicales : azithromycine ou autre macrolide + Zinc.

Des médecins dans le nord de la France ont utilisé azithromycine, ou autre macrolide, + Zinc vu l'indisponibilité de l'hydroxychloroquine, avec de bons résultats qui restent à valider plus rigoureusement. Le Zinc interfère avec la réplication virale et l'azithromycine, un antibiotique, a une activité antivirale intrinsèque qui pourrait être liée à sa toxicité pour la mitochondrie. En effet, la réplication virale dépend de l'inhibition de l'apoptose et le stress de la mitochondrie peut promouvoir cette apoptose, et donc l'élimination de cellules infectées. Il est possible aussi que l'effet de la réplication du virus dans les poumons influence la flore, le microbiome, présent dans les poumons et que les antibiotiques préviennent l'émergence de souches néfastes. Quelque soit le mécanisme, l'effet des macrolides et de Zinc a conduit à une amélioration clinique nette, la limitation principale de ces études est que les cas étaient présumés COVID-19, non confirmés.

4.3 Interventions médicales : ivermectine.

L'ivermectine cause un influx d'ion chlore et exerce ainsi une action anti-parasitaire large. L'ivermectine traite l'onchocercose (cécité des rivières), un problème de santé publique en Afrique, ainsi que de la filariose lymphatique. *In vitro*, l'ivermectine supprime très efficacement la réplication de SARS-CoV-2 avec une dose unique <https://tinyurl.com/ya4vmnhz>.

Le gouvernement malgache a annoncé de très bons résultats à base de plantes, artemisia et ravensara, (dont l'une contient l'artémisinine, qui comme l'hydroxychloroquine est un traitement antipaludique).

5. Conclusions

5.1 On ne peut pas compter sur l'immunité collective

Il semble clair qu'on ne peut absolument pas compter sur l'immunité collective pour contrer la propagation de COVID-19 quand le niveau individuel d'anticorps est souvent faible et quand un haut niveau d'anticorps est associé à une exacerbation de la maladie.

5.2 Le mode dominant de transmission de COVID-19 est par aérosol.

On ne peut pas concevoir un plan de déconfinement sérieux qui n'accepte pas cette réalité.

5.3 La distanciation sociale est tout simplement ineffective pour les virus qui se transmettent par aérosol.

Seuls les masques efficaces permettent une densité de foule compatible avec une activité économique quasi-normale.

5.4 Les propriétés de SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 sont fort différentes.

Ces différences épidémiologique et de mode de transmission expliquent la différence *énorme* dans la propagation de SARS-CoV-1, seulement quelques 8.000 cas en 6 mois, *vs.* plus de deux millions pour SARS-CoV-2 dans le même laps de temps.

5.5 La transmission de SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 sont fort différentes – les écoles.

Les évidences scientifiques indiquent que la plus grande prudence est de mise avant la réouverture des écoles, et que l'absence de moyens pour empêcher la transmission par aérosol ne peut que conduire à une deuxième vague. Il faut des masques pour prendre le bus et retourner à l'école.

5.6 Le coût d'une deuxième vague peut être très important, à court et long termes.

En plus du coût important associé à une hospitalisation, les patients ne sortent pas toujours indemnes de COVID-19. Outre une rééducation longue et coûteuse pour ceux qui ont survécu une intubation en soins intensifs, les patients hospitalisés peuvent avoir des séquelles respiratoires, cardiaques, hépatiques et neurologiques. Ces séquelles peuvent être sérieuses, et imposent un coût individuel et collectif important.

5.7 Rendre aux médecins la liberté d'exercer leur profession sans ingérence.

Il faut laisser aux médecins la liberté de prescrire ce que leur expérience et conscience dictent et en consentement éclairé avec le patient, ce qui devrait réduire les hospitalisations, les décès et les coûts.

5.8 Au niveau de la population générale, il faut faire une transition des masques en tissus, vers des masques chirurgicaux, puis vers des FFP2 ou mieux.

La manière la plus simple et la moins coûteuse d'écraser la deuxième vague est de fournir des masques progressivement de plus en plus efficaces, en fonction de leur disponibilité, au grand public. Plus on écrase la deuxième vague, plus les coûts humains et économiques seront réduits.