Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 08, octobre, 2021 à Poitiers
par MABILLE Amélie

Bain de bouche, gargarisme et spray nasal à la povidone iodée pour réduire la charge virale nasopharyngée chez les patients porteurs de SARS-CoV-2

COMPOSITION DU JURY

Président :
Professeur Olivier MIMOZ, médecine d'urgence

Membre :
Professeur Nicolas LEVEQUE, laboratoire de bactériologie-virologie
Docteur Nicolas DEBOEVERE, médecine d'urgence

Directeur de thèse :
Docteur Jérémy GUENEZAN, médecine d'urgence

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 25 novembre 2016)

présentée et soutenue publiquement
le 08, octobre, 2021 à Poitiers
par MABILLE Amélie

Bain de bouche, gargarisme et spray nasal à la povidone iodée pour réduire la charge virale nasopharyngée chez les patients porteurs de SARS-CoV-2

COMPOSITION DU JURY

Président :
Professeur Olivier MIMOZ, médecine d'urgence

Membre :
Professeur Nicolas LEVEQUE, laboratoire de bactériologie-virologie
Docteur Nicolas DEBOEVERE, médecine d'urgence

Directeur de thèse :
Docteur Jérémy GUENEZAN, médecine d'urgence

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2021 - 2022

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie-virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- COUDROY Rémi, médecine intensive-réanimation
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en disponibilité)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie viscérale et digestive **(retraite au 01/01/2022)**
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile **(retraite au 01/11/2021)**
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, médecine d'urgence
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, médecine intensive-réanimation **(retraite au 01/12/2021)**
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, médecine intensive-réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an jusqu'à fin octobre 2021**)
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- CREMNITER Julie, bactériologie-virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- GUENEZAN Jérémy, médecine d'urgence
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie **(en mission 1an a/c du 12/07/2021)**
- JUTANT Etienne-Marie, pneumologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 3 ans à/c du 01/07/2020**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- PICHON Maxime, bactériologie-virologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeur associé des universités des disciplines médicales

- FRAT Jean-Pierre, médecine intensive-réanimation

Maître de Conférences associé des universités des disciplines médicales

- HARIKA-GERMANEAU Ghina, psychiatrie d'adultes

Professeurs associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignant d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2023)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CARRETIER Michel, chirurgie viscérale et digestive (ex-émérite)
- CASTEL Olivier, bactériologie-virologie ; hygiène
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (ex-émérite)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier le Professeur Olivier MIMOZ et le Docteur Jérémy GUENEZAN de m'avoir proposé de participer à ce projet et de m'avoir accordé leur confiance. Merci à toi Jérémy de m'avoir accompagnée pendant tout ce travail de thèse. Merci pour tes conseils, ta disponibilité, ta gentillesse et tes nombreuses relectures.

Je remercie le Docteur Deirdre Strasters pour son aide, sa bienveillance et ses conseils pendant toute la durée de l'étude.

Je remercie également l'ensemble des personnes qui ont contribué à ce travail, et qui se sont investies jusque sur leur temps libre pour nous aider.

A vous Papa et Maman. Merci d'avoir toujours cru en moi, même quand je doutais de pouvoir y arriver. Que ce soit pour m'épauler ou me mettre un coup de pied aux fesses, vous avez toujours été là quand c'était nécessaire. Vous m'avez toujours poussée à donner le meilleur de moi-même et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

A toi Gaëtan, mon « doudou ». Tu connais mieux que personne les difficultés rencontrées depuis l'entrée à la faculté. Merci d'avoir été pendant toutes ces années mon collègue de travail, mon confident et mon soutien de chaque instant. Merci de faire semblant de m'écouter parler de mes journées pendant des heures le soir, de me faire rire pour me changer les idées et de toujours faire en sorte de rendre le quotidien plus agréable. J'ai hâte de te voir briller à ton tour en tant que Docteur.

A toute ma famille. Même si les études et le travail nous ont parfois éloignés et privés de retrouvailles tant attendues, vous avez toujours su m'apporter le soutien dont j'avais besoin. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon parcours depuis le début.
Une pensée particulière pour mamie Gigi. Je sais que tu aurais été très fière de me voir devenir docteur. Le temps nous aura manqué pour que tu sois présente avec nous pour ma soutenance, mais je suis sûre que de là-haut tu dois sourire en nous regardant.

A tous mes amis, rencontrés depuis le début de mes études et qui ont rendu toutes ces années de travail beaucoup plus douces. Aux copines de Tours d'abord : Céline, Cyrielle, Alexia, Bénédicte. De la PACES à l'ECN, vous m'avez accompagnée au rythme des cours, des pauses café, et des soirées « révisions » qui finissaient en karaoké. Merci à tous mes co-internes rencontrés aux urgences, en pédiatrie, ou à La Rochelle pour votre bonne humeur et pour tous ces souvenirs créés au travail et en dehors.

Table des matières

Liste des tableaux et figures 7

Liste des abréviations 8

1. Introduction 9

2. Matériel et méthodes 11

2.1 Sélection

2.2 Intervention

2.3 Evaluation

2.4 Méthodes statistiques

3. Résultats 15

4. Discussion 19

5. Conclusion 23

Références bibliographiques 24

Annexes 26

Serment d'Hippocrate 41

Résumé 43

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (N=24)

Tableau 2. Suivi des symptômes, sécurité et satisfaction des patients

Figure 1. Evolution de la charge virale (exprimée en copies d'ARN/ml) au cours du suivi

Figure 2. Evolution de la quantité de particules infectantes entre l'inclusion et J1

Liste des abréviations

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARN : Acide ribonucléique

AVC : accident vasculaire cérébral

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Covid-19 : Maladie à Coronavirus 2019

CPP : Comité de protection des personnes

HTA : Hypertension artérielle

IQR : écart interquantile

MERS-CoV : Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus

Nbre : Nombre

ORL : Oto-rhino-laryngologique

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

PVI : Povidone iodée

SARS-CoV-1 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TCID 50 : Median Tissue Culture Infectious Dose

TSH : Thyreostimuline hormone

1. INTRODUCTION

Le SARS-CoV-2 est un virus émergent responsable de la maladie Covid-19, et dont les premiers cas ont été détectés à Wuhan en Chine en novembre 2019. L'infection est responsable principalement de symptômes grippaux et respiratoires, souvent associés à une anosmie et une agueusie. Dans les formes les plus graves, elle est responsable de pneumopathies majeures, de syndromes de détresse respiratoire aigue et s'accompagne de complications thrombo-emboliques sévères. Depuis novembre 2019, les cas dénombrés de patients atteints par le SARS-CoV-2 ne cessent d'augmenter et le virus se propage dans de nombreux pays. Le 11 mars 2020, devant la présence de plus de 100 000 contaminations dans le monde et une extension de la maladie dans de nombreux pays européens et asiatiques, l'Organisation Mondiale de la Santé a déclaré l'état de pandémie.
La progression de cette pandémie est principalement liée à un taux de contamination important. Lors de la deuxième vague épidémique d'octobre 2020 en France, le virus a été responsable au maximum d'environ 50 000 nouvelles contaminations par jour et 1200 décès. Le taux d'incidence était alors d'environ 500 nouveaux cas par semaine pour 100 000 habitants (1).

Il est désormais montré que le principal réservoir du virus est la muqueuse naso-pharyngée (2). Le virus se propage d'une personne à l'autre à travers l'aérosolisation des gouttelettes respiratoires infectées par le virus (3). A ce jour, aucun traitement curatif du SARS-CoV-2 n'a fait preuve de son efficacité. Les mesures barrières telles que le lavage régulier des mains, le port de masques, et l'utilisation de solution hydro alcoolique ne semblent pas suffisantes pour limiter la contagion. Les structures hospitalières de nombreux pays ont dû faire face à un afflux massif de patients lié à la pandémie de COVID. L'ampleur des ressources humaines et techniques nécessaires à la prise en charge de ces patients ont mis les systèmes de soins en grande difficulté. Il apparait donc que la limitation de la transmission du virus est un élément important dans la prise en charge de cette pandémie.

La povidone iodée (PVI) est un antiseptique utilisé depuis de nombreuses années. Son activité anti microbienne résulte de l'action de l'iode libre qui pénètre dans la structure des virus et bactéries,

rompt les protéines et oxyde la structure des acides nucléiques. Elle a montré une efficacité virucide plus importante que d'autres antiseptiques, notamment que la chlorexidine, sur de nombreuses familles de virus (4). Elle est efficace in vitro sur des coronavirus dont la structure est proche de celle du SARS-CoV-2, dont le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (5) (6). La concentration minimale efficace permettant une activité virucide de la Povidone iodée in vitro sur le MERS-CoV est de 1%, avec un temps d'application de 30 secondes. Sur d'autres virus de la famille des coronavirus, la concentration minimale efficace est de 0,23% (7).

Récemment, il a été montré que la povidone iodée à une concentration de 0,5% inactive rapidement le SARS-CoV-2 in vitro avec un temps de contact de 15 secondes (8). L'utilisation de Povidone à cette concentration a également montré une sécurité d'utilisation avec l'absence de dysfonction thyroïdienne, ou de dysfonction olfactive ou ciliaire des muqueuses respiratoires (9).

Toutes ces données font donc de la Povidone iodée un antiseptique largement utilisé, à des fins médicales ou chirurgicales. Actuellement, elle est utilisée chez les patients devant subir des chirurgies de la sphère ORL à haut risque d'aérosolisation, afin d'éviter une potentielle transmission du SARS-CoV-2. Certains protocoles recommandent une utilisation de la Povidone iodée à une concentration de 0,5% en spray nasal et en bain de bouche (10). Cependant, aucune étude in vivo n'a été réalisée à ce jour pour évaluer l'efficacité d'une désinfection de la sphère ORL par la Povidone iodée.

Notre hypothèse était que la povidone iodée était efficace in vivo sur le SARS-CoV-2.

Le but de cette étude était de montrer que la désinfection régulière de la sphère nasopharyngée par de la Povidone iodée permettait de réduire la charge virale des patients atteints par le virus.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1 Sélection

Cette étude était un essai randomisé, réalisé en ouvert, à l'hôpital de Poitiers.

Elle a été approuvée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et par le comité de protection des personnes (CPP) Sud Méditerranée.

S'agissant d'une étude pilote, il était prévu d'inclure 24 patients au total.

Tout patient âgé d'au moins 18 ans, avec une infection confirmée à SARS-CoV-2 par RT-PCR suite à un prélèvement nasopharyngé, était éligible pour l'étude.

Les mineurs, les adultes sous mesure de protection administrative ou légale, les femmes enceintes, allaitantes, ou en âge de procréer sans contraception efficace n'étaient pas éligibles.
Les autres critères de non-inclusion étaient une charge virale trop faible (Threshold cycle [Ct] > 25 en RT-PCR), une incapacité physique ou intellectuelle à réaliser le protocole de désinfection, l'absence de couverture sociale, la participation à une autre étude visant à réduire la charge virale des patients porteurs de SARS-CoV-2, et la présence d'antécédents gênant la réalisation du protocole comme une allergie à la povidone iodée, une déviation marquée de la cloison nasale, une blessure ou une chirurgie nasale récente, une coagulopathie ou une dysthyroidie.

Une exclusion de l'étude était prévue en cas d'effet indésirable grave, de survenue d'une modification rendant impossible les investigations à effectuer ou la prise du traitement, ou modifiant la réponse au traitement à l'étude.

Le laboratoire du CHU de Poitiers centralisait tous les prélèvements naso-pharyngés réalisés dans le département de la Vienne. Les patients éligibles étaient contactés par téléphone par un médecin des urgences dans le but d'obtenir un accord oral à la venue d'un des investigateurs de l'étude, afin de lui expliquer le déroulement de cette dernière puis de recueillir un consentement écrit en cas d'acceptation.

2.2 Intervention

Après la signature du consentement écrit, les patients ont été randomisés de façon aléatoire selon un ratio 1 :1 dans le bras expérimental ou le bras contrôle.

La randomisation était centralisée et générée par le logiciel ENNOV. La liste de randomisation a été établie par le biostatisticien avant le commencement de l'étude.
Une stratification a été réalisée selon le caractère symptomatique ou non à l'inclusion.
Toutes les données concernant les patients ont été anonymisées.

Dans le bras expérimental, les patients ont réalisé le protocole de désinfection de la sphère oro- naso pharyngée quatre fois par jour pendant cinq jours. Les horaires de désinfection suggérés étaient 7, 13, 18 et 23 heures mais ces horaires étaient ajustables selon les horaires de coucher et de réveil. Le protocole consistait en une désinfection de la sphère ORL par une solution de Povidone iodée à 1% obtenue après dilution dans l'eau minérale. Après un brossage de dents et un mouchage de nez, les patients devaient réaliser un bain de bouche et des gargarismes avec 20ml de solution diluée. L'ensemble de la manœuvre devait durer au moins trente secondes. Puis une pulvérisation de 2,5ml de solution diluée devait être appliquée successivement dans chaque narine à l'aide d'une seringue et d'un dispositif à pulvérisation MAD nasal ®. La solution devait être gardée également trente secondes dans la narine avant d'être évacuée. Le mouchage après l'application de la solution était déconseillé. Enfin, les patients devaient appliquer une noisette de gel de PVI à 10% dans chaque narine à l'aide de leur petit doigt et masser pour disperser le gel.
Un protocole papier (***Annexe I***) a été remis à chaque patient lors de la visite d'inclusion pour aider à la réalisation du protocole. Aucune intervention à visée thérapeutique n'a été réalisée dans le groupe protocole.

Pour tous les patients (groupe contrôle et expérimental), la durée de suivi était de sept jours. Les visites étaient réalisées à J1, J3, J5 et J7. Lors de la visite d'inclusion (J0), un consentement écrit a été signé par chaque patient. Lors de chaque visite, y compris la visite d'inclusion, un prélèvement naso

pharyngé devait être réalisé. Dans le groupe expérimental, celui-ci devait être réalisé au moins 3h après la dernière désinfection. Chaque prélèvement était protégé par un triple emballage et acheminé au laboratoire du CHU de Poitiers pour analyse. Dans le bras expérimental, des prélèvements sanguins ont été réalisés à J0 et J7 pour surveiller les fonctions rénales et thyroidiennes.
Un carnet de suivi « patient » (***Annexe II***) mentionnant les symptômes et éventuels désagréments rencontrés devait être complété quotidiennement par tous les patients. Lors de chaque visite de suivi, un contrôle des constantes vitales et une auscultation pulmonaire ont été réalisés et consignés dans un carnet de suivi « médecin » (***Annexe III***).

2.3 Évaluation

Le critère de jugement principal était la charge virale naso-pharyngée estimée par RT-PCR à J0, J1 puis tous les deux jours jusqu'à 7 jours après l'inclusion. La RT-PCR a permis de quantifier l'ARN viral exprimé en copies par millilitre extrait.

Les critères de jugement secondaires étaient le délai entre l'inclusion et la négativation du portage naso-pharyngé de SARS-CoV-2 estimé par RT-PCR et le délai entre l'inclusion et la négativation des cultures cellulaires naso-pharyngées de SARS-CoV-2. Les cultures cellulaires ont été réalisées sur cellules Vero. La méthode de dilution limite a été utilisée pour le calcul de la dose infectieuse 50 en culture tissulaire ($TCID_{50}$/ml) en utilisant la méthode Spearman-Karber's avec une limite de détection de $10^{2.5.}$

La présence de symptômes durant le suivi et la nécessité d'une hospitalisation ont également été mesurés. Enfin, la sécurité d'utilisation du protocole a été évaluée par des prélèvements sanguins avec mesure des fonctions rénales et thyroïdiennes chez les patients du groupe expérimental.

2.4 Méthodes statistiques

Les patients inclus dans l'analyse étaient ceux ayant reçu au moins une journée de traitement dans le groupe expérimental, et n'ayant pas reçu d'autres médicaments ou stratégies visant à diminuer la charge virale.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et écart interquartile, et comparées par un test U de Mann-Whitney. Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et pourcentage et comparées par un test du chi2 ou test de Fisher.

L'évolution de la charge virale entre les deux groupes de traitement dans le temps a été comparée en utilisant un test de Wilcoxon et un modèle linéaire mixte pour les mesures répétées.

Les résultats biologiques à l'inclusion et à la fin du traitement ont été comparés par un test des rangs de Wilcoxon pour séries appariées.

Les analyses statistiques ont été réalisées en situation bilatérale, avec un seuil de significativité de 5%.

3. RESULTATS

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion (N=24)

	GROUPE EXPERIMENTAL (N=12)	GROUPE CONTROLE (N=12)
Age, médiane (IQR)	33 (22 - 46)	57 (45 – 68)
Sexe masculin, Nbre (%)	4 (33)	4 (33)
Index de masse corporelle, médiane (IQR), kg/m²	22,5 (20,3 - 24,3)	24,7 (19,9 – 27,4)
Température, médiane (IQR), °C	37,3 (36,5 – 37,5)	36,7 (36,2 – 37,4)
Fréquence respiratoire, médiane (IQR), cycles/min	16 (14 – 16)	16 (14 – 20)
Saturation en oxygène, médiane (IQR), %	98 (97-99)	98 (97 – 99)
Tension artérielle, médiane (IQR), mmHg	117/71 (110/70 – 129/77)	118/77 (110/68 – 130/80)
Antécédents médicaux, Nbre (%)		
Diabète	1 (8)	0
Dyslipidémie	0	4 (33)
BPCO	0	0
Insuffisance cardiaque	0	0
Hypertension	0	3 (25)
AVC	0	0
Maladie coronarienne	0	0
Chirurgie cardiaque	0	0
Insuffisance rénale chronique	0	0
Corticothérapie	0	0
Fumeurs, Nbre (%)	2 (17)	0
Symptomes, Nbre (%)		
Dyspnée	2 (17)	1 (8)
NYHA 1	2	0
NYHA 2	0	0
NYHA 3	0	1
NYHA 4	0	0
Douleur thoracique	2 (17)	0
Anosmie	4 (33)	5 (42)
Agueusie	2 (17)	5 (42)
Asthénie	10 (83)	10 (83)
Toux	4 (33)	6 (50)
Courbatures	4 (33)	6 (50)
Diarrhée	0	2 (17)
Congestion nasale	7 (58)	7 (58)
Dysphagie	2 (17)	1 (8)

Abréviations : IQR : écart interquantile ; Nbre : Nombre

Les inclusions se sont déroulées du 9 septembre au 9 octobre 2020.
Les caractéristiques des patients et leurs données à l'inclusion sont résumées dans le **tableau 1.**
Les patients du groupe contrôle étaient plus âgés et ont rapporté plus de facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, dyslipidémie). Les symptômes les plus souvent rapportés dans les deux groupes sont l'asthénie, la congestion nasale, l'anosmie-agueusie et la toux.
Plus de 95% des prélèvements naso-pharyngés ont été réalisés par la même infirmière entrainée. Tous les patients ont complété le suivi malgré les désagréments rapportés par la réalisation du protocole. Aucun n'a nécessité d'hospitalisation.

La quantité d'ARN extraite au cours du suivi n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (**figure 1**).

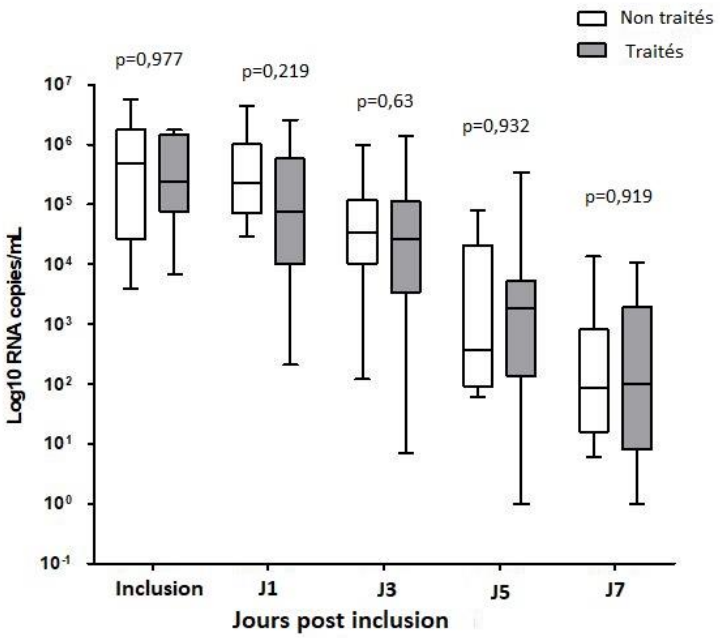

Figure 1. Evolution de la charge virale (exprimée en copies d'ARN/ml) au cours du suivi

L'évolution de la charge virale exprimée en dose infectieuse sur cultures cellulaires au cours du suivi est présentée dans la **figure 2**. Tous les patients sauf un avaient une charge virale indétectable à J3. A l'inclusion, une charge virale dans le groupe protocole et trois dans le groupe témoin étaient indétectables. De même à J1, quatre charges virales dans le groupe protocole et cinq dans le groupe témoin étaient indétectables.

La réduction relative moyenne (intervalle de confiance à 95%) des titrages viraux entre l'inclusion et J1 était de 75,0% (42,8-94,5 ; ***p=0,028***) dans le groupe protocole et de 31,5% (9,9-65,1 *; p= 0,438*) dans le groupe contrôle.

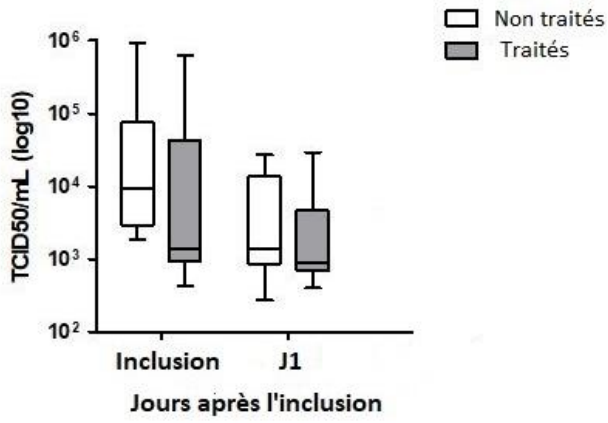

Figure 2. Evolution de la quantité de particules infectantes entre l'inclusion et J1

Les éléments de suivi et de sécurité du protocole sont exposés dans le **tableau 2**.

Tableau 2. Suivi des symptômes, sécurité et satisfaction des patients

	Groupe Expérimental (N=12)		**Groupe Controle (N=12)**
Nombre de symptômes par jour (médiane ; IQR)			
J0	3 (2-4)		4 (2-5)
J1	3 (2-4)		4 (2-5)
J3	3 (2-3)		3 (2-3)
J5	2 (2-2)		3 (1-3)
J7	2 (1-2)		2 (1-2)
SÉCURITÉ	**J0**	**J7**	
Fonction Thyroidienne			
TSH (moyenne, mui/l)	2,14	3,61	
T3 (moyenne, pmol/l)	4,19	4,63	
T4 (moyenne, pmol/l)	13,9	15	
Fonction Rénale			
Créatinine (médiane, IQR, µmol/l)	67 (60-81)	64 (58-79)	
Echelle d'insatisfaction de 0 à 10 (médiane, IQR)	3 (2-3)		0 (0-2)

Sur le plan biologique, une élévation moyenne de la TSH de 1,47 mUI/l a été observée dans le groupe protocole entre l'inclusion et J7 (p=0,016). La TSH est revenue à une valeur de base entre 7 et 12 jours après arrêt de l'exposition à la povidone iodée. Une élévation de 1,06 pmol/l de l'hormone thyroïdienne T4 a également été observée (*p=0,037*). En revanche, aucune modification de l'hormone thyroïdienne T3 ou de la créatinine n'a été remarquée.

Une échelle d'insatisfaction a été complétée par tous les patients à la fin du suivi. L'échelle était croissante de 0 à 10 en fonction du degré d'insatisfaction. Dans le groupe protocole, le niveau d'insatisfaction médian était coté à 3, contre 0 dans le groupe contrôle.

4. DISCUSSION

Dans notre étude randomisée, monocentrique et réalisée en ouvert, la quantité d'ARN extraite sur les prélèvements nasopharyngés n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. En revanche, une diminution de la charge virale a été observée sur les cultures cellulaires entre J0 et J1. La réalisation du protocole a entrainé une modification significative mais transitoire de la fonction thyroïdienne avec une élévation de la TSH et de la T4 mais pas de modification de la fonction rénale. Un désagrément modéré a été mentionné par les patients ayant réalisé le protocole, principalement dû à une irritation nasale.

À ce jour, plusieurs études in vitro ont montré une efficacité de la Povidone iodée sur le SARS-CoV-2. Dans l'étude de Danielle E Anderson (11), différentes solutions de PVP-I à 10%, 7.5%, 1%, et 0.45% ont toutes montré une activité virucide supérieure à 99.99% après 30 secondes de contact. Dans une autre étude, des solutions de Povidone iodée à 0.5%, 1% et 1.5% ont toutes provoquées une inactivation complète du virus après 15 secondes de contact (12).

Cette différence entre l'efficacité rapide de la PVI in vitro sur le SARS-CoV-2 et les résultats plus mitigés de notre étude in vivo peuvent être expliqués par plusieurs facteurs. Premièrement, le respect de la bonne réalisation du protocole au quotidien n'était pas contrôlé. Malgré le suivi régulier et la prise en compte des effets secondaires rapportés, il est possible que les désagréments liés au protocole aient provoqué une diminution de l'observance. Deuxièmement, l'architecture particulière des cavités nasales, avec des variations individuelles, a pour effet une mauvaise distribution du volume de la solution antiseptique. Or, la charge virale en SARS-CoV-2 est plus importante dans la muqueuse nasale que dans la muqueuse pharyngée (2). Dans une étude de Benjamin S. Bleier qui visait à comparer la surface couverte et l'intensité de fluorescence d'une solution de Fluorescéine appliquée avec différentes textures ou dispositifs, l'irrigation nasale en utilisant un flacon compressible avec un applicateur était la méthode qui a permis la couverture la plus profonde jusqu'à l'oropharynx. L'utilisation de gel a permis une couverture plus importante de la

région des cornets moyen, et le spray nasal des cornets inférieurs (13). Dans l'étude de Harvey RJ, seulement 2,5% de la solution est retenue au niveau de la muqueuse nasale en utilisant pour l'application un pot Neti ou un flacon compressible (14). Dans notre étude, malgré l'emploi de différents formes galéniques de PVI (dispositif MAD nasal avec solution aqueuse diluée de PVI et gel de PVI), il est possible qu'une partie de la muqueuse naso pharyngée n'ait pas été couverte par la Povidone iodée.

D'autre part, le flux de mucus nasal entraine une dilution d'une solution antiseptique à 0,5% de la plus de la moitié en 5 minutes, ce qui entraine une diminution du temps de contact entre la solution et la muqueuse (15). On peut également penser que le flux salivaire au niveau de l'oropharynx induit une dilution de la solution antiseptique. De ce fait, le temps de contact entre la solution antiseptique et la muqueuse oropharyngée se réduit considérablement, ce qui pourrait expliquer un manque d'efficacité. La réplication du virus étant intracellulaire (16), augmenter le temps de contact entre la solution antiseptique et la muqueuse respiratoire permettrait d'obtenir une efficacité supérieure.

Peu d'études in vivo ont été réalisées pour étudier l'effet de la povidone iodée sur la charge virale de SARS-CoV-2. Contrairement à notre étude, LM Lamas a montré une diminution de la quantité d'ARN viral extraite par RT-PCR chez 2 patients sur 4 soumis à un bain de bouche de PVI à 1% pendant 1 minute. Cette réduction de charge virale était persistante au moins 3 heures après le bain de bouche, et concernait les deux patients qui avaient initialement la charge virale la plus élevée (17). Dans l'étude de MK Arefin (18), la clairance virale du SARS-CoV-2 mesurée sur prélèvement naso pharyngé était supérieure chez les personnes qui avaient reçu un spray ou une irrigation nasale de PVP-I à toutes les concentrations testées (0.4%, 0.5%, 0.6%). De plus, la clairance la plus élevée a été mesurée chez les personnes traitées par l'irrigation nasale à 0,5%. Seulement 2 patients qui avaient reçu le protocole se sont plaints d'une irritation nasale liée au protocole.

L'absence de diminution du portage viral nasopharyngé retrouvé dans notre étude pourrait être expliqué par la réplication intra cellulaire du virus. Ce constat pourrait également être expliqué par le

délai nécessaire à l'inclusion des patients dans l'étude, qui a eu pour effet de retarder les prélèvements naso pharyngés par rapport à la date de début des symptômes.

Une des forces de notre étude a été l'étude des cultures virales pour déterminer le caractère infectieux du virus, même si les cultures n'étaient pas analysables au-delà de J1. En effet, des dilutions successives des prélèvements ont été nécessaires du fait de contaminations des prélèvements rendant impossible l'analyse sans dilution. De ce fait, le seuil de significativité de la formule utilisée pour déterminer le TCID 50 a été atteint dès J1 pour la majorité des patients. La diminution significative des titrages viraux en culture, et donc de l'effet cytopathogène lié au SARS-CoV-2, pourrait signifier une activité antivirale in vivo. Ces résultats sont cependant à nuancer par le faible effectif étudié dans notre étude, et devront être confirmés par des études de plus grande ampleur.

La modification de la fonction thyroïdienne observée dans notre étude diffère de ce qui était attendu par rapport aux données de la littérature existantes. Bien que l'hypothyroidie induite par l'iode soit un phénomène connu suite à la prise prolongée d'Amiodarone ou l'injection de produit de contraste, de tels effets suite à l'administration de PVI ont été très peu rapportés. Dans la littérature, un passage systémique de l'iode n'est retrouvé que pour des durées d'utilisation longues de la PVI et n'entraine habituellement pas de dysfonction thyroidienne. L'étude de AW Ader a montré que la PVI à 5%, utilisée quotidiennement en bain de bouche, a provoqué à 6 mois une élévation significative de la TSH mais restant dans des valeurs normales. Par ailleurs, les valeurs des hormones T3 et T4 sont restées inchangées (19). Cette élévation de la TSH est en réalité un phénomène adaptatif normal en réponse à l'augmentation de la quantité d'iode sanguine, la thyroide stoppant la métabolisation de l'iode. Seulement quelques cas de réelles hypothyroidies induites par la PVI ont été rapportés. Dans un case report publié par Kanji Sato, une diminution des hormones thyroidiennes T3 et T4 ainsi qu'une élévation de la TSH ont été retrouvé chez un patient exposé à des bains de bouche de PVI 3 à 5 fois par jour pendant plus de 10 ans. Douze jours après arrêt de l'exposition, les hormones thyroidiennes T3 et T4 sont revenues à une valeur normale et la TSH avait diminué de façon significative (20). Dans notre

étude, le passage systémique de l'iode sur une période d'exposition courte peut être expliquée par l'utilisation du dispositif MAD nasal qui atomise la solution et favorise l'absorption par les capillaires de la muqueuse respiratoire. Le caractère transitoire de cette dysfonction thyroïdienne est concordant avec les résultats des précédentes études sus citées.

Depuis la réalisation de notre étude, l'usage de la povidone s'est de plus en plus répandu dans la pratique courante pour les soins dentaires et les chirurgies de la sphère ORL en se basant sur les résultats des études in vitro. Si les résultats de cette étude venaient à être confirmés, les implications en termes de santé publique dans la lutte contre la propagation du virus SARS-CoV-2 seraient importantes. Malgré l'essor récent des campagnes de vaccination, la multiplication des nouveaux variants entraine de nouveaux foyers de contamination. Ce type de protocole, associé à la poursuite de la prévention par la vaccination, pourrait permettre de limiter la contagiosité des patients atteints et donc d'éviter la formation de clusters.

Même si les résultats de cette étude sont encourageants, il reste beaucoup de questions en suspens. Dans cette étude nous avons choisi de proposer le protocole 4 fois par jour aux patients, mais la durée d'action de la povidone sur les muqueuses n'est pas connue. Le choix de l'intervalle le plus adapté pour assurer une efficacité suffisante et limiter les effets secondaires a donc été empirique. De même, les données pour déterminer la concentration minimale efficace in vivo sont insuffisantes. Le choix des formulations thérapeutiques de Povidone pourra être discuté dans des études ultérieures afin d'augmenter l'efficacité du traitement, de limiter les désagréments ressentis par les patients et d'améliorer l'observance.

De par son spectre antimicrobien important, la povidone pourrait également limiter la transmission de nombreux virus respiratoires et notamment celui de la grippe responsable d'épidémies saisonnières.

5. CONCLUSION

La décolonisation régulière de la sphère ORL par la PVI pourrait permettre de diminuer la charge virale nasopharyngée des patients porteurs d'une infection à SARS-CoV-2 légère à modérée. Cependant, des études futures seront nécessaires pour confirmer ces résultats, en adaptant le protocole pour réduire les effets secondaires.

Le Doyen de l'UFR de Médecine
Marc PACCALIN

Le Président du Jury,
Olivier MIMOZ

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees?xtor=SEC-3-GOO-[]-[511792644139]-S-[gouvernement%20coronavirus]

2. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. N Engl J Med. 19 mars 2020;382(12):1177-9.

3. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Ann Intern Med. 19 janv 2021;174(1):69-79.

4. Kawana R, Kitamura T, Nakagomi O, Matsumoto I, Arita M, Yoshihara N, et al. Inactivation of human viruses by povidone-iodine in comparison with other antiseptics. Dermatol Basel Switz. 1997;195 Suppl 2:29-35.

5. Kariwa H, Fujii N, Takashima I. Inactivation of SARS Coronavirus by Means of Povidone-Iodine, Physical Conditions and Chemical Reagents. Dermatology. 2006;212(Suppl. 1):119-23.

6. Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and Effective Virucidal Activity of Povidone-Iodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). Infect Dis Ther. déc 2015;4(4):491-501.

7. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In Vitro Bactericidal and Virucidal Efficacy of Povidone-Iodine Gargle/Mouthwash Against Respiratory and Oral Tract Pathogens. Infect Dis Ther. 1 juin 2018;7(2):249-59.

8. Frank S, Brown SM, Capriotti JA, Westover JB, Pelletier JS, Tessema B. In Vitro Efficacy of a Povidone-Iodine Nasal Antiseptic for Rapid Inactivation of SARS-CoV-2. JAMA Otolaryngol Neck Surg. 1 nov 2020;146(11):1054-8.

9. Gluck U, Martin U, Bosse B, Reimer K, Mueller S. A clinical study on the tolerability of a liposomal povidone-iodine nasal spray: implications for further development. ORL J Oto-Rhino-Laryngol Its Relat Spec. 2007;69(2):92-9.

10. Kirk-Bayley J, Challacombe S, Sunkaraneni V, Combes J. The Use of Povidone Iodine Nasal Spray and Mouthwash During the Current COVID-19 Pandemic May Protect Healthcare Workers and Reduce Cross Infection. SSRN Electron J. 1 janv 2020;

11. Anderson DE, Sivalingam V, Kang AEZ, Ananthanarayanan A, Arumugam H, Jenkins TM, et al. Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. Infect Dis Ther. 1 sept 2020;9(3):669-75.

12. Bidra AS, Pelletier JS, Westover JB, Frank S, Brown SM, Tessema B. Rapid In-Vitro Inactivation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Using Povidone-Iodine Oral Antiseptic Rinse. J Prosthodont. 2020;29(6):529-33.

13. Bleier BS, Debnath I, Harvey RJ, Schlosser RJ. Temporospatial quantification of fluorescein-labeled sinonasal irrigation delivery. Int Forum Allergy Rhinol. oct 2011;1(5):361-5.

14. Harvey RJ, Debnath N, Srubiski A, Bleier B, Schlosser RJ. Fluid Residuals and Drug Exposure in Nasal Irrigation. Otolaryngol Neck Surg. 1 déc 2009;141(6):757-61.

15. Frank S, Capriotti J, Brown SM, Tessema B. Povidone-Iodine Use in Sinonasal and Oral Cavities: A Review of Safety in the COVID-19 Era. Ear Nose Throat J. 1 nov 2020;99(9):586-93.

16. Kumar V. Understanding the complexities of SARS-CoV2 infection and its immunology: A road to immune-based therapeutics. Int Immunopharmacol. 1 nov 2020;88:106980.

17. Is povidone iodine mouthwash effective against SARS-CoV-2? First in vivo tests - Martínez Lamas - - Oral Diseases - Wiley Online Library [Internet]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.13526

18. Arefin MK, Rumi SKNF, Uddin AKMN, Banu SS, Khan M, Kaiser A, et al. Virucidal effect of povidone iodine on COVID-19 in the nasopharynx: an open-label randomized clinical trial. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 18 mai 2021; Disponible sur: https://doi.org/10.1007/s12070-021-02616-7

19. ADER AW, PAUL TL, REINHARDT W, SAFRAN M, PINO S, McARTHUR W, et al. Effect of Mouth Rinsing With Two Polyvinylpyrrolidone-Iodine Mixtures on Iodine Absorption and Thyroid Function*. J Clin Endocrinol Metab. 1 mars 1988;66(3):632-5.

20. Sato K, Ohmori T, Shiratori K, Yamazaki K, Yamada E, Kimura H, et al. Povidone Iodine-induced Overt Hypothyroidism in a Patient with Prolonged Habitual Gargling: Urinary Excretion of Iodine after Gargling in Normal Subjects. Intern Med. 2007;46(7):391-5.

ANNEXES

Annexe I. Protocole de désinfection oro-nasale

Protocole de désinfection oro-nasale

ETUDE KILLER

La procédure ci-dessous est à réaliser 4 fois par jour. Les horaires proposés sont 7 heures, 13 heures, 18 heures et 23 heures.

1- Brossez- vous les dents efficacement, et rincez-vous la bouche abondamment à l'eau claire. Lavez-vous les mains à l'eau et au savon.

2- Verser dans le gobelet une dose de BETADINE (10 mL) puis compléter jusqu'au trait avec de l'eau (bouteilles fournies).

Conserver l'emballage vide de la dosette de Bétadine dans le sac jaune fourni.

3- Remplir deux seringues fournies à moitié (jusqu'au trait équivalent à 2,5 mL). Et laissez-les de côté.

4- Avec la solution restante dans le gobelet, réaliser les bains de bouche :
- Mettre une partie du volume de la solution en bouche et la faire bien circuler.
- Puis, faites un gargarisme avant de le recracher.
- Répéter l'opération jusqu'à épuisement du volume de liquide préparé.
- La totalité de la procédure doit faire plus de 30 secondes
- Bien recracher le produit et éviter de l'avaler

Dans les minutes suivant votre bain de bouche, quelques désagréments momentanés peuvent survenir comme une coloration de la surface des dents ou des lèvres, une altération du goût ; comme après l'utilisation de certains dentifrices. Ces effets sont passagers, sans aucune gravité, et disparaissent rapidement.

5- Mouchez-vous efficacement dans un mouchoir à usage unique.

6- Adapter le dispositif nasal sur la première seringue remplie de la solution.

7- Introduire dans une des narines, boucher l'autre narine et **inspirer profondément** tout en vaporisant le contenu de la seringue.

Conserver le produit dans la narine au moins 30 secondes, en inclinant légèrement la tête vers l'arrière. Récupérer l'excès de liquide dans un mouchoir **sans se moucher**.

8- Répéter cette étape pour l'autre narine en adaptant le dispositif nasal sur la deuxième seringue.

Penser à bien conserver le gobelet pour les prochaines désinfections de la journée.

9- Avec votre petit doigt, recueillir une noisette de Bétadine gel, et appliquez-la dans une narine, le plus loin possible. Retirer votre doigt puis masser votre narine pendant au moins 30 secondes.

10- Répéter cette étape avec l'autre narine

Ne pas se moucher, dans la mesure du possible, après l'application du gel. Essuyer le surplus de gel avec un mouchoir en papier.
ATTENTION : Si une visite de contrôle est prévue, n'appliquez pas le gel lors de la désinfection précédant la visite, mais effectuez les bains de bouche et l'application du liquide dans les narines comme expliqué plus haut.

Annexe II. Extrait du Carnet de suivi patient du groupe expérimental à J0

Les données à compléter étaient identiques pour tous les jours de suivi. Dans le groupe contrôle, seuls les symptômes et la température ont été contrôlés.

LIVRET PATIENT

KILLER

Bain de bouche, gargarisme et spray nasal à la povidone iodée pour réduire la charge virale naso-pharyngée chez les patients porteurs de SARS-CoV-2 (COVID-19)

Groupe Décolonisation

N°Patient : |__|__| / |__|__|

CHU de Poitiers	**KILLER**

RAPPELS DES GESTES BARRIERES

Il est très important de respecter ces gestes et notamment pendant toute la durée de l'étude

Contacts de l'étude

Pour tout renseignement/questionnement, vous pouvez contacter un membre de l'équipe médicale en charge de cette étude :

Dr Jérémy GUENEZAN

Dr Alexandre RAHOUI

Dr Camille RAYNAUD

Dr Deirdre STRASTERS

Ou l'attachée de Recherche Clinique : Mme Sabrina SEGUIN

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J0

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

Décolonisations (Suivre les consignes pages 3 et 4)

1ère Décolonisation **heure** |__|__| : |__|__|

☐ Bain de bouche et gargarisme

☐ Pulvérisation nasale

☐ Gel nasal

2ème Décolonisation **heure** |__|__| : |__|__|

☐ Bain de bouche et gargarisme

☐ Pulvérisation nasale

☐ Gel nasal

3ème Décolonisation **heure** |__|__| : |__|__|

☐ Bain de bouche et gargarisme

☐ Pulvérisation nasale

☐ Gel nasal

4ème Décolonisation **heure** |__|__| : |__|__|

☐ Bain de bouche et gargarisme

☐ Pulvérisation nasale

☐ Gel nasal

CHU de Poitiers	**KILLER**

Merci de cocher les symptômes présents

Symptômes

☐ Dyspnée = Difficulté à respirer.

Si présente, cocher l'une des 4 cases :

- ☐ Aucune limitation des activités ordinaires
- ☐ Limitation légère des activités ordinaires
- ☐ Limitation marquée de l'activité ordinaire, mais aucune gêne respiratoire au repos
- ☐ Gêne respiratoire même au repos

☐ Douleur thoracique

☐ Anosmie = perte de l'odorat

☐ Agueusie = perte du goût

☐ Fatigue

☐ Toux

☐ Courbatures

☐ Congestion nasale

☐ Dysphagie = Difficulté à avaler

☐ Diarrhées

Température

Matin = |__|__| , |__|°C

Soir = |__|__| , |__|°C

KILLER

DECOLONISATIONS

1) <u>Bain de Bouche et gargarisme avec la solution de Povidone Iodée à 1%</u> :

Faire circuler la solution dans toute la cavité buccale puis gargariser pendant au moins 30 secondes, avant de la cracher.

<u>A Renouveler</u>
4 fois par jour toutes les 6 heures
Suggestions :
7 h, 12 h, 18 h et 23 h

2) <u>Pulvérisation dans chaque narine de 2,5mL de la solution de Povidone Iodée à 1%</u> :

Utiliser le dispositif d'atomisation pour muqueuse nasale fourni et conserver la pulvérisation pendant au moins 30 secondes (pas de mouchage si possible).

<u>Puis Application dans chaque narine d'une noisette de gel de Povidone Iodée à 10%</u>

Insérer une noisette de gel le plus loin possible dans la narine puis masser la narine pendant 30 secondes pour favoriser l'étalage du gel

<u>ATTENTION !!!</u>
L'application du gel ne sera pas réalisée lors d'une décolonisation précédant la réalisation d'un prélèvement viral.

Annexe III. Carnet de suivi médecin

LIVRET MEDECIN

KILLER

Bain de bouche, gargarisme et spray nasal à la povidone iodée pour réduire la charge virale naso-pharyngée chez les patients porteurs de SARS-CoV-2

Groupe Décolonisation

N°Patient : |__|__| / |__|__|

Version n°1 du 24/04/2020

1

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J0

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Date de naissance : |__|__|mois |__|__|__|__|année

Sexe : ❍ 1-Homme ❍ 2-Femme

Poids : |__|__|__| Kg

Taille : |__|__|__| cm

ANTECEDENTS SIGNIFICATIFS :

- ☐ Diabète de Type II
- ☐ Hypercholestérolémie
- ☐ BPCO
- ☐ Insuffisance cardiaque
- ☐ Hypertension artérielle
- ☐ Antécédent d'accident vasculaire cérébral
- ☐ Coronaropathie
- ☐ Antécédents de chirurgie cardiaque
- ☐ Insuffisance rénale chronique
- ☐ Corticothérapie au long cours
- ☐ Traitement par immunosuppresseur ou Immunomodulateur
- ☐ Fumeur
- ☐ Non connu
- ☐ Aucun

CHU de Poitiers	**KILLER**

SYMPTOMATOLOGIE

Le patient présente-t-il au moins un symptôme ? ❍ 0-Non ❍ 1-Oui

Si oui, **date de début** *(si plusieurs symptômes, merci de noter la date de début du 1er symptôme)* |__|__|/|__|__|/|__|__|__|__|

Si oui, le(s)quel(s)

☐ Dyspnée. Si oui, cocher l'1 des 4 cases suivantes :

- ☐ Classe I Aucune limitation des activités ordinaires
- ☐ Classe II Limitation légère des activités ordinaires
- ☐ Classe III Limitation marquée de l'activité ordinaire, mais aucune gêne respiratoire au repos
- ☐ Classe IV Gêne respiratoire même au repos

☐ Douleur thoracique

☐ Anosmie

☐ Agueusie

☐ Fatigue

☐ Toux

☐ Courbatures

☐ Congestion nasale

☐ Dysphagie

☐ Diarrhées

EXAMEN CLINIQUE

Fréquence respiratoire	|__|__|cycles/min
Fréquence cardiaque	|__|__|bat.min
Tension artérielle	|__|__|__|/|__|__|__|mm/Hg
Sat O2	|__|__|__| %
Température	|__|__|,|__| °C

LIEU

Le patient est-il

☐ Lieu de vie habituel

☐ Hôpital : Service de soins ordinaires

☐ Hôpital : Service de soins intensifs

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J1

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

EXAMEN CLINIQUE

Fréquence respiratoire	|__|__|cycles/min
Fréquence cardiaque	|__|__|bat.min
Tension artérielle	|__|__|__|/|__|__|__|mm/Hg
Sat O2	|__|__|__| %

LIEU

Le patient est-il

- ☐ Lieu de vie habituel
- ☐ Hôpital : Service de soins ordinaires
- ☐ Hôpital : Service de soins intensifs

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J3

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

EXAMEN CLINIQUE

Fréquence respiratoire	|__|__|cycles/min
Fréquence cardiaque	|__|__|bat.min
Tension artérielle	|__|__|__|/|__|__|__|mm/Hg
Sat O2	|__|__|__| %

LIEU

Le patient est-il

- ☐ Lieu de vie habituel
- ☐ Hôpital : Service de soins ordinaires
- ☐ Hôpital : Service de soins intensifs

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J5

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

EXAMEN CLINIQUE

Fréquence respiratoire	|__|__|cycles/min
Fréquence cardiaque	|__|__|bat.min
Tension artérielle	|__|__|__|/|__|__|__|mm/Hg
Sat O2	|__|__|__| %

LIEU

Le patient est-il

- ☐ Lieu de vie habituel
- ☐ Hôpital : Service de soins ordinaires
- ☐ Hôpital : Service de soins intensifs

CHU de Poitiers	**KILLER**

Suivi J7

Date |__|__| / |__|__| / |__|__|

EXAMEN CLINIQUE

Fréquence respiratoire |__|__|cycles/min

Fréquence cardiaque |__|__|bat.min

Tension artérielle |__|__|__|/|__|__|__|mm/Hg

Sat O2 |__|__|__| %

LIEU

Le patient est-il

- ☐ Lieu de vie habituel
- ☐ Hôpital : Service de soins ordinaires
- ☐ Hôpital : Service de soins intensifs

SATISFACTION PATIENT

Echelle numérique |__|__|

Commentaire libre du patient sur son impression générale :

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RESUME

Introduction :

Le SARS-CoV-2 est un virus émergent responsable de la pandémie à Covid-19. La Povidone iodée est un antiseptique efficace in vitro sur le SARS-CoV-2 à une concentration de 0,5% et après 15 secondes de contact. Le but de notre étude a été de tester l'efficacité in vivo de la PVI, et de voir si une désinfection régulière de la sphère ORL permettait de réduire la charge virale naso pharyngée des patients positifs au SARS-CoV-2.

Méthode :
24 patients ont été randomisés dans les deux groupes protocole et contrôle. Le protocole de désinfection devait être réalisé 4 fois par jour et consistait en un bain de bouche avec de la PVI diluée à 1%, puis à une pulvérisation de 2,5 ml de cette même solution et à l'application d'une noisette de gel de PVI à 10% dans chaque narine. Le suivi a comporté des prélèvements naso-pharyngés répétés à J1, J3, J5 et J7 dans les 2 groupes et des prélèvements sanguins à J0 et J7 dans le groupe protocole pour l'étude des fonctions rénales et thyroidiennes. Le critère de jugement principal était la mesure de la charge virale naso pharyngée par RT-PCR. Les objectifs secondaires étaient l'étude du délai pour obtenir la négativation du portage et des cultures virales et de la tolérance du protocole.

Résultats :
La quantité d'ARN virale détectée par PCR n'était pas statistiquement différente au cours du suivi entre les 2 groupes du protocole. La réduction relative moyenne (intervalle de confiance à 95%) des titrages viraux entre l'inclusion et J1 était de 75,0% (42,8-94,5 ; ***p=0,028***) dans le groupe protocole et de 31,5% (9,9-65,1 *; p= 0,438*) dans le groupe contrôle.
Une élévation moyenne de la TSH de 1,47 mUI/l a été observée dans le groupe protocole entre l'inclusion et J7 (***p=0,016***), mais celle-ci est revenue à une valeur de base entre 7 et 12 jours après arrêt du protocole. Un désagrément a été rapporté dans le groupe protocole en rapport avec une irritation nasale avec un niveau d'insatisfaction médian à 3/10.

Discussion
Aucune modification du portage nasopharyngé du SARS-CoV-2 n'a été observée, probablement en lien avec une réplication intracellulaire du virus et à une mauvaise répartition des solutions de PVI dans les muqueuses respiratoires. En revanche, la PVI pourrait permettre de diminuer l'effet cytopathogène du virus SARS-CoV-2. Une dysfonction thyroïdienne n'est habituellement pas rencontrée pour des concentrations de PVI aussi basse, mais dans notre étude ce résultat pourrait être expliqué par l'utilisation d'un dispositif de pulvérisation nasale qui favorise l'absorption muqueuse de l'iode.

Mots clés

- COVID-19
- Povidone iodée
- Désinfection
- Virucide
- In vivo
- SARS-CoV-2