



COVID-19: Que retenir en 2021

Guillaume Béraud

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

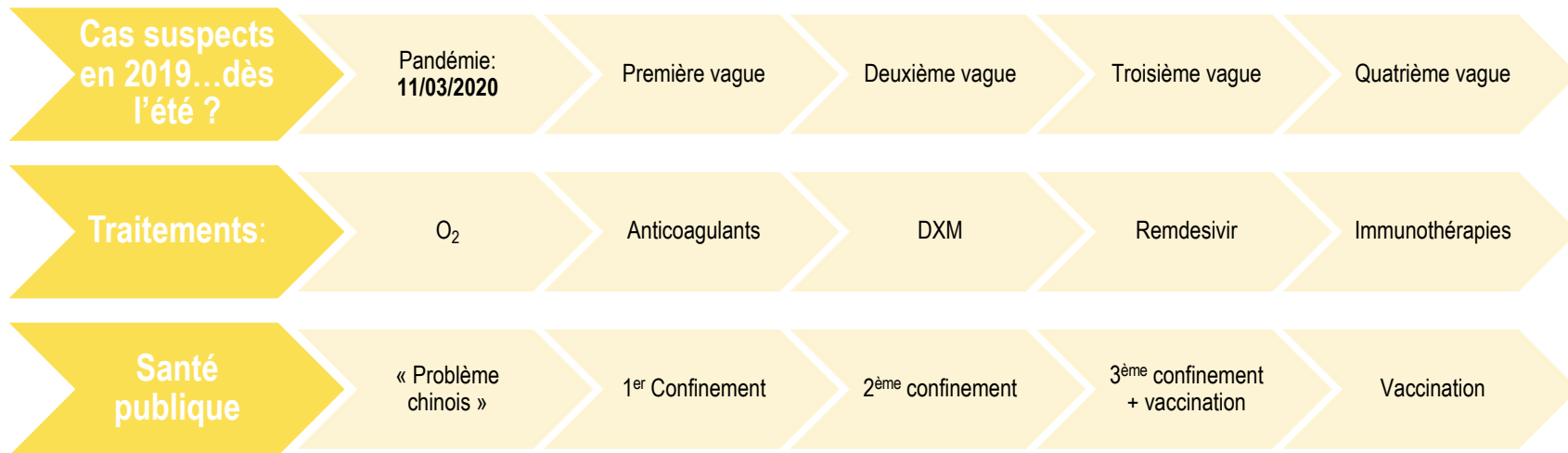
Intervenant : BERAUD Guillaume

Titre : Intitulé de l'intervention

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents => **GILEAD** OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations => **GILEAD** OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique => **GILEAD** OUI NON

Chronologie d'une pandémie



Hyperréactivité: Pubmed « COVID » → 168 699 résultats au 31/08/2021

Origine

Pangolin (ou autre réservoir animal)

- **Hypothèse crédible**
 - SARS-CoV-1 => civette
 - MERS-CoV => dromadaire
- **Enquête de l'OMS sous contrôle chinois:**
 - Désavouée par le directeur de l'OMS le jour de la parution du rapport.
 - Refus des autorités chinoises d'une nouvelle enquête.
- **Biologie moléculaire infirme cette hypothèse: Peu probable**

Laboratoire

- **Hypothèse initialement considérée comme complotiste.**
- **Etienne Decroly & le groupe de Paris:**
 - Explorer toutes les hypothèses, dont la fuite de laboratoire.
- **RaTG-13:**
 - Origine chauve-souris & pneumonie virale avec clinique et radiologie identique à COVID-19.
- **Base de données de séquençage de Wuhan (financement international):**
 - Inaccessible depuis Septembre 2019 !?!



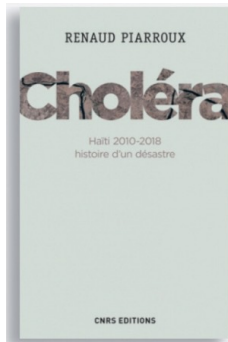
Origine : Une question politique ou scientifique?

- **Scientifique:**
 - Bénéfice/risque à la création de virus chimérique
 - USA: Moratoire de 2012 à 2017.
- **Politique:**
 - « Virus chinois »
 - Confrontation USA/Chine et demande de réparation
 - Laboratoire P4 de Wuhan financé en partie par la France

La science n'a pas à satisfaire le politique

Déterminer l'origine d'une épidémie est cruciale!

- **Pour en préciser la dynamique : R_0**
 - COVID-19 R_0 : 2,2 – 6,4 (Rougeole \approx 15 – 18, Grippe saisonnière \approx 1,5 – 2)
- **Pour gagner ne pas perdre de temps dans la gestion de l'épidémie.** (Temps de doublement: 3 à 7 jours) \rightarrow Croissance exponentielle
 - Nécessité d'identifier la dynamique de transmission au plus tôt
 - Type de transmission: gouttelettes, aérosol...
 - Mesure de contrôle de l'épidémie...
- **Pour limiter la stigmatisation, fake news et complotisme.**
- ***Exemple: Epidémie de choléra en Haïti*** (Pr Renaud Piarroux)

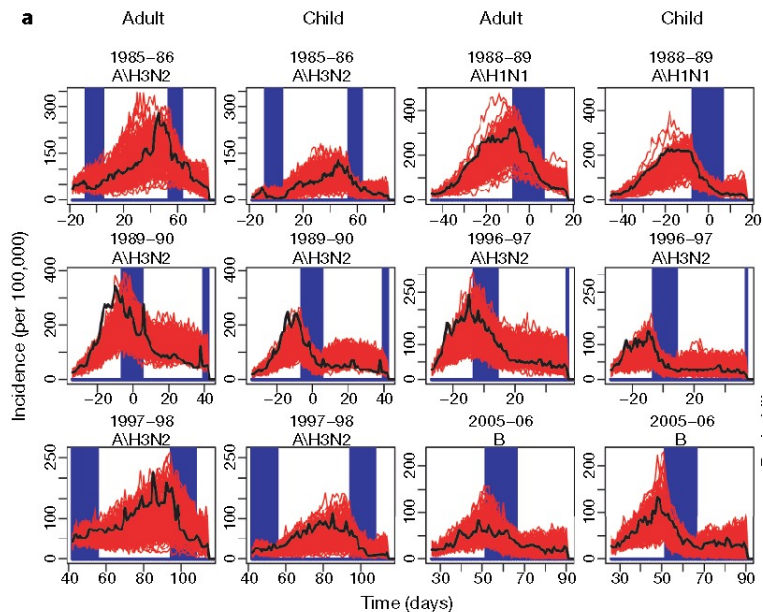


Les interventions non pharmaceutiques

- **Proof of concept:**
 - Les maladies transmissibles sont contagieuses
- **Contrôle de l'épidémie → Contrôle de la transmission**
 - Blocage de la transmission: gestes barrières, masques...
 - Absence de sujet susceptible: confinement, vaccins...

Fermeture d'école

Grippe et vacances scolaires



S. Cauchemez et al Nature 2008

Impact théorique sur le R

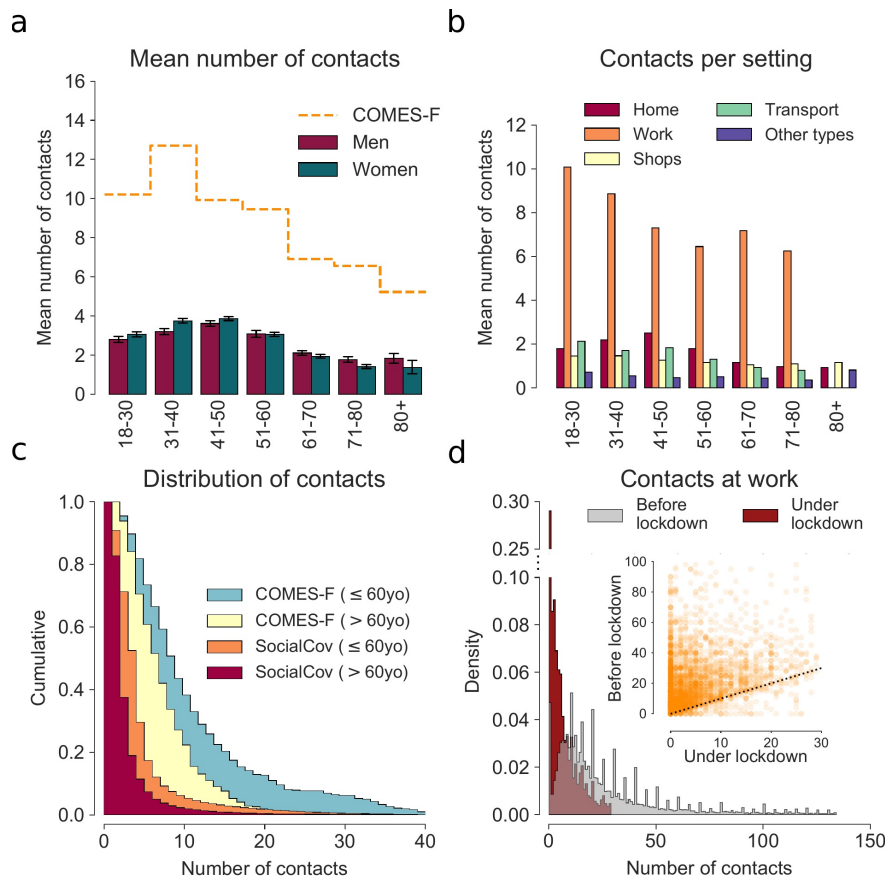
- **France:**
 - Weekends : $R \searrow 28\%$ [10%-44%]
 - Vacances : $R \searrow 33\%$ [25%-41%]
- **Belgique:**
 - Weekends : $R \searrow 22\%$ [6%-36%]
 - Vacances : $R \searrow 17\%$ [13%-24%]

Beraud et al Plos One 2015
Hens et al BMC ID 2009

Impact du confinement: en vie réelle

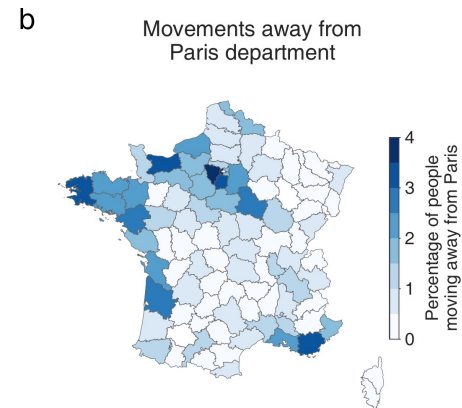
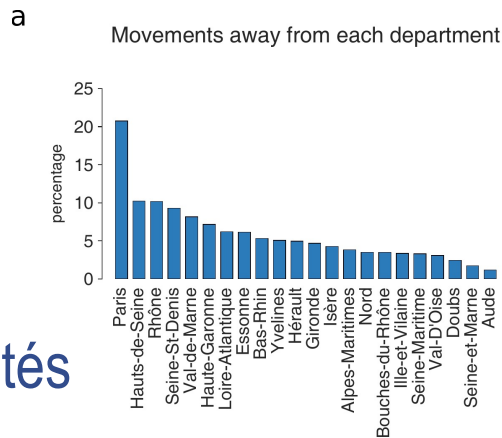
- Le confinement réduit le nombre des contacts, donc la transmission.

Bosetti et al, accepté dans Eurosurveillance.



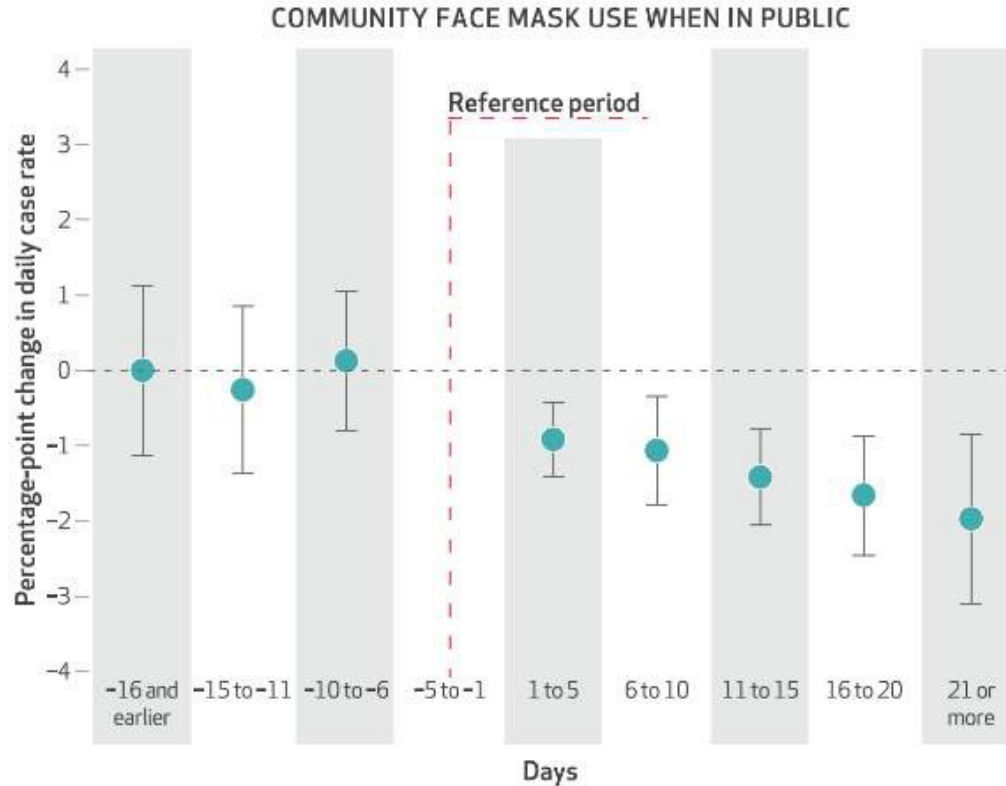
Mais avec un coût

- **Economique:**
 - ↘ ↘ Croissance...
- **Social:**
 - Accentuation des inégalités
- **Sanitaire:**
 - Santé mentale (jeunes+++)



- Bosetti et al accepté dans Eurosurveillance
- Santé Publique France: Santé mentale et COVID

Les masques... stoppent la transmission!



Sous réserve d'avoir des masques...

- **2010:** Bachelot critiquée pour la constitution du stock de masque
- **2013:** Réduction des stocks → « Achat en Chine en cas de besoin »
- **Mai 2019:** Santé Publique France – JP Stahl:
 - *La constitution d'un stock devrait être considérée comme le paiement d'une assurance[...]. Sa constitution ne saurait ainsi être assimilée à une dépense indue.*
- **2020:** *Stratégie de gestion de pénurie:*
 - *Les masques n'ont aucun intérêt pour le grand public*
 - *Il n'y a pas aujourd'hui de consensus scientifique en la matière*

En tant que soignant

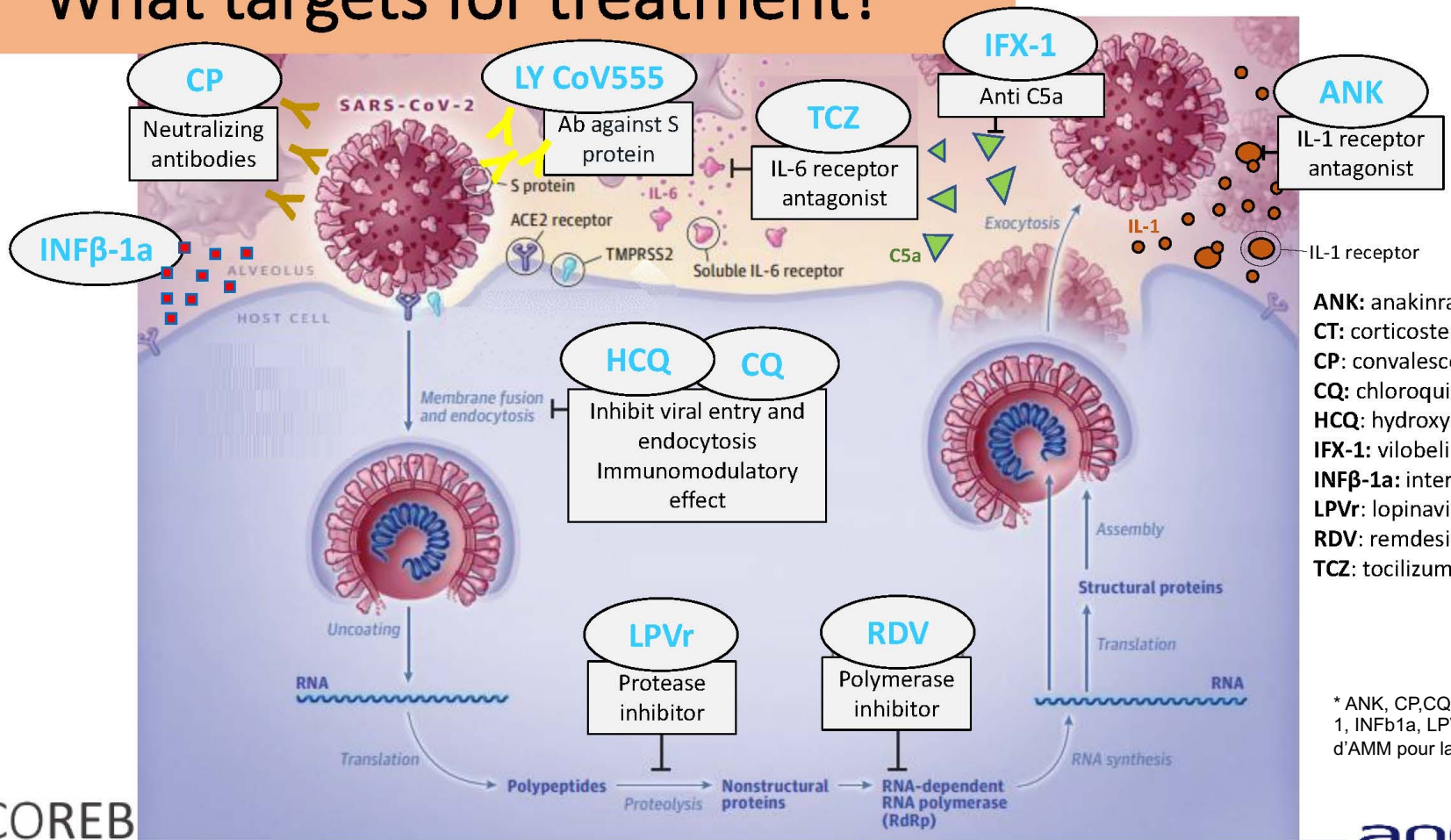
- Notre compétence est scientifique avant tout (≠ politique)
- Communication...
 - On a des progrès à faire !
 - Les anti-tout sont bons en communication.



Les traitements

- **La dexaméthasone diminue la mortalité**
- **Un anti-viral a une AMM:**
 - Remdesivir
- **Les autres traitements ciblent les conséquences:**
 - L'inflammation
 - Les thromboses
 - L'hypoxie
 - ...

What targets for treatment?

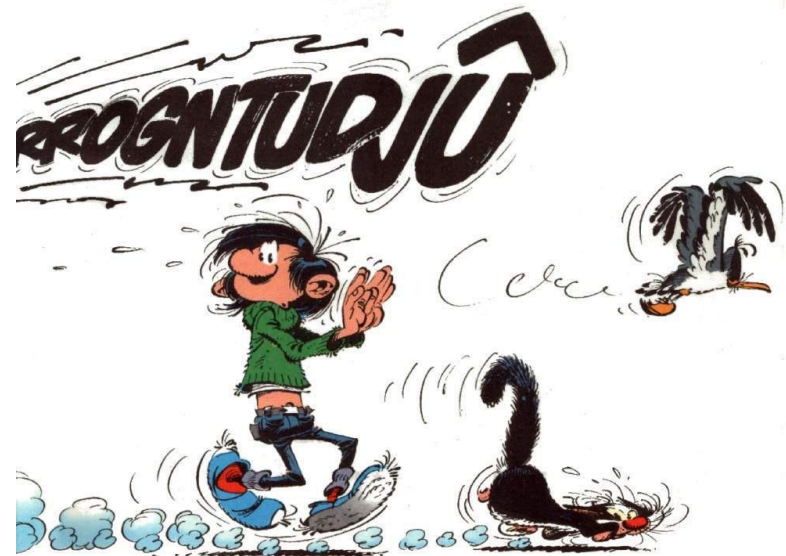


ANK: anakinra
CT: corticosteroids
CP: convalescent plasma
CQ: chloroquine
HCCQ: hydroxychloroquine
IFX-1: vilobelimab
IFNβ-1a: interferon beta
LPVr: lopinavir/ritonavir
RDV: remdesivir
TCZ: tocilizumab

* ANK, CP, CQ, HCCQ, IFX-1, IFNβ1a, LPVr, TCZ : Pas d'AMM pour la Covid-19

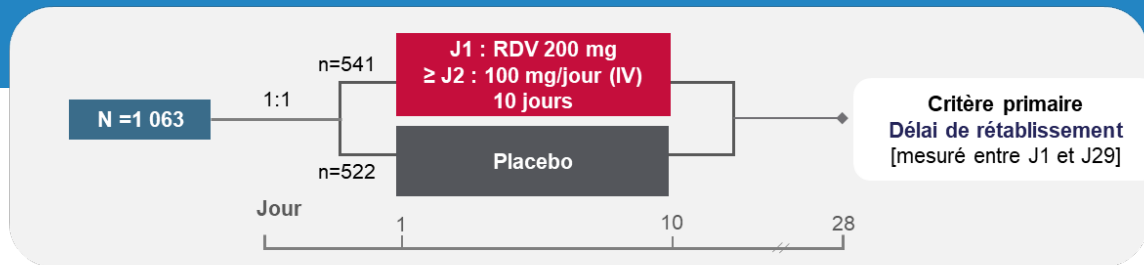
La science en temps de crise

- Etudes de qualité possible en temps de crise:
 - De Crescenzo F: 96 RCT (< 1 an!!!)
- Nécessite des débats constructifs
 - ⇔ scientifique
 - ≠ toxique



De Crescenzo F et al Frontiers in Pharmacology 2021

Remdesivir



Léger à modéré
Patients hospitalisés
Sans besoin en O₂ n=138

Sévère (86 % des patients inclus dans l'essai)
Patients hospitalisés
O₂ faible débit, n=435

Patients hospitalisés, O₂ haut débit + patients
sous ventilation mécanique invasive n=478

Délai de rétablissement
(critère principal)

Réduction du délai de rétablissement clinique de 5 jours (p<0,001)

Statut clinique et progression de la maladie
(critères secondaires)

Réduction de 5 jours de la durée d'hospitalisation

Fréquence du recours à une assistance respiratoire invasive diminuée de 43 %

Amélioration clinique augmentée de 50 % (p<0,001)

Impact sur la mortalité
(critère secondaire)

Réduction non significative de 27 % de la mortalité globale (p=0,07)

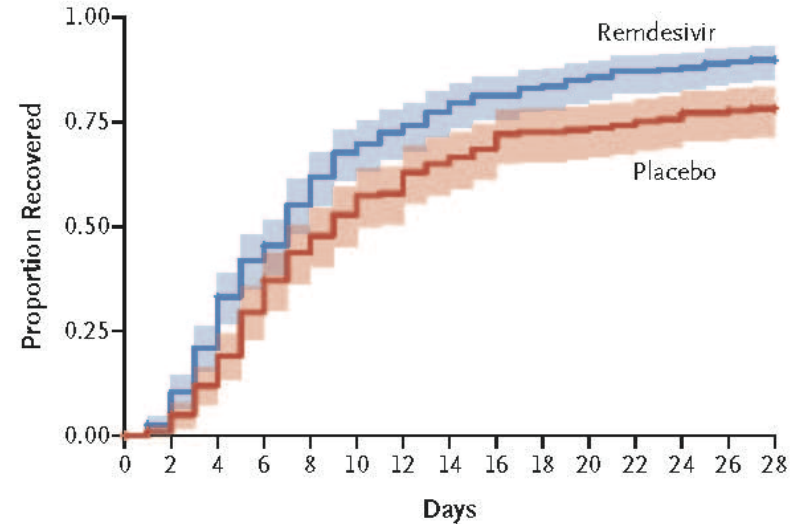
Réduction significative de la mortalité de 70 %
chez les patients avec une oxygénothérapie à faible débit

Beigel, John H., et al. "Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report." New England Journal of Medicine, Oct. 2020

Remdesivir

- Réduction de la durée de séjour chez les patients sous O₂ (& moins de transfert en réanimation)
- Mais:
 - Discovery: NS !!!!!

C Patients Receiving Oxygen



No. at Risk

Remdesivir	232	223	181	132	101	73	62	51	42	38	34	29	28	24	13
Placebo	203	199	175	140	111	93	83	69	62	54	53	51	48	44	28

- Beigel et al ACCT-1 NEJM 2020
- Discovery Lancet ID *in press*

Remdesivir: Utile ou pas?

- **HCSP (France) 25/11/2020:** Pas d'indication au Remdesivir
- **NICE (Avril 2021)(UK):**
 - *Consider Remdesivir for up to 5 days for COVID-19 pneumonia in adults, and young people 12 years and over weighing 40 kg or more, in hospital and needing low-flow supplemental oxygen.*
- **ISQWIH (↔HAS allemande)(Juillet 2021):**
 - *COVID-19 patients with pneumonia who do not yet require high-flow oxygen therapy benefit from remdesivir: they recover more quickly and the risk of dying is reduced.*

Remdesivir: The French paradox

- **Données de consommation:**
 - 400 patients (ATU) en France*
 - 7 millions dans le reste du monde*
- **Discussion close en France**
- **Echaudés par les débats toxiques ?**

Bon usage



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

Commentary

COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles!

B.D. Huttner^{1,2,*}, G. Catho², J.R. Pano-Pardo⁴, C. Pulcini^{5,6}, J. Schouten³

1. Les surinfections bactériennes d'une pneumonie à SARS-CoV2 sont rares

2. Pourtant, la prescription d'antibiotique est fréquente (>50%)

1. Hors COVID, les virus ≈ 30% des causes de pneumonies.
2. COVID-19: Deux phases, dont une phase hyperinflammatoire (CRP, leucocytes élevés) vers 7-9j (≠ d'une surinfection bactérienne)
3. Peu d'options thérapeutiques

3. Lors d'une pneumonie à SARS-CoV2: CRP ↗ & PCT ↘

4. Proposition: *PCT normale* → *Pas d'antibiotique*

Guan W et al NEJM 28 févr 2020

Bhatraju PK et al NEJM 30 mars 2020

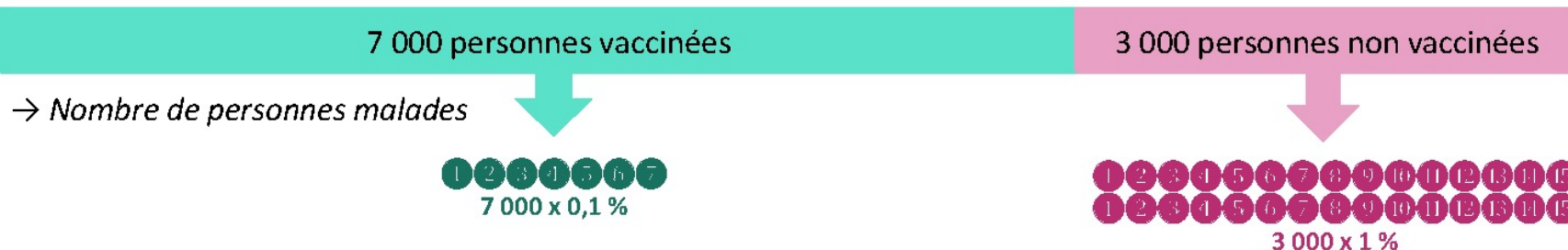
Huang C et al The Lancet. 15 févr 2020

Blanquer J et al Thorax 1991

Lippi G & Plebani M Clin Chem Lab Med 2020

Vaccins: Réviser les %

Sur 10 000 personnes, pour une couverture vaccinale de 70 % et une efficacité vaccinale de 90 %
Pour une probabilité d'1 % d'être infecté en l'absence de vaccination
Et donc une probabilité de 0,1 % chez les personnes vaccinées



Parmi les 37 personnes malades, 7 (19 %) sont des personnes vaccinées

Si l'on fait le même calcul pour une couverture vaccinale de 90 %, la part des vaccinés parmi les personnes malades montera à 47 % (9 personnes malades parmi 9 000 vaccinés et 10 parmi 1 000 non vaccinés)

Par ailleurs, une personne non vaccinée a 12 fois plus de risque de transmettre le SARS-CoV-2 qu'une personne vaccinée.

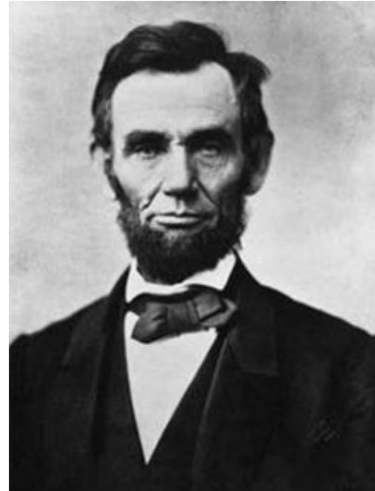
Les vaccins à ARNm

- Technologie déjà utilisée ailleurs
- Développement d'un vaccin <6mois !!!!!!!!!!!
- Possibilité d'adaptation aux variants
- Emma Pritchard et al, Nature 2021:
 - *Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the UK*
 - Vaccin ↘ transmission (y compris en cas d'échec vaccinal)
- Début d'application pour le VIH



Conclusion

- **Cette pandémie :**
 - Confirme et améliore nos connaissances
 - Stimule l'innovation
 - Révèle les failles de nos systèmes
- **Cette pandémie doit être un entraînement pour les crises futures.**
- **Si on accepte de s'en souvenir.**



« Ne croyez pas tout ce que vous voyez sur Internet simplement parce qu'il y a des guillemets et une signature! »

- Abraham Lincoln

Mon choix arbitraire

- I. Connaître l'origine d'une épidémie est nécessaire.
- II. Contrôler une épidémie → contrôler la transmission infectieuse.
- III. Les interventions non pharmaceutiques sont efficaces.
- IV. Mais certaines sont moins « couteuses » (e.g. les masques).
- V. Notre compétence de soignant est d'abord « scientifique » (≠politique).
- VI. Les antibiotiques sont inefficaces sur les virus.
- VII. Notre arsenal antiviral est encore plus limité que notre arsenal antibactérien.
- VIII. Les vaccins sont le plus grand progrès de la médecine. Et les vaccins à ARNm aussi
- IX. Les pourcentages (niveau 6^{ème}) sont un concept utile à maîtriser.
- X. Cette pandémie stimule l'innovation: sachons la rendre utile

Merci pour votre attention

immunosupprimés
évaluation
TTIV
l'impact mutations générale
vaccinales première
circulation thromboses
vacciné l'étude
L'efficacité rapports
anglais myocardite
jusqu'à 2020
de l'Asie l'Europe
indésirables
protège schémas
pouvoirs
différents sud-africain
cella COVID
paragraphe recommande
nombre millions
total
trimesstre
neutralisant
M/P
post l'infection
hospitalisations injection
cliniques protection sévères
majorité NEWSLETTER
infectées hétérologues
moindre événements
disponibilité certains
analyses efficacité
complètement symptomatiques
d'hospitalisation
l'administration prévention
médicaments

prochaines études partir
avril totale
décès adultes
anticoorps
vaccinal
doses
reçu
lien
infection
d'infection
fonction et/ou
signal
symptômes
santé

enceintes mois graves survenue administrées personne rsi maladie faire populations
IC95 risque Moderna myocardite
selon groupe couverture
données Alpha
vaccinées
schéma 1er mai dit Delta
vaccines USA
France résultats patients
symptômes

transmission
variantes
l'infection
juin rapport
taux Covid-19
Pfizer
Janssen effets
vaccinale
pharmacovigilance
français
antécédent
favorable sécurité
montrent charge
grossesse d'efficacité anticorps
syndrome grande
survenant péricardite
HCS protéine transmembranaires
Royaume-Uni rasm
montre réactogénicité

