



COVID 19: QUOI DE NEUF DEPUIS LA 1^{ÈRE} VAGUE?

CONSEIL TERRITORIAL DE SANTÉ 78

1/12/2020

Docteur Alix GREDER BELAN
Service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses
Centre Hospitalier de Versailles



LES PROGRÈS RÉALISÉS

- La connaissance de la maladie
- Le diagnostic
 - Les tests
- La prise en charge
 - Les traitements
- Les vaccins



PROTÉGEONS-NOUS LES UNS LES AUTRES



Se laver régulièrement
les mains ou utiliser une solution
hydro-alcoolique



Tousser ou éternuer dans son coude
ou dans un mouchoir



Se moucher dans un mouchoir
à usage unique puis le jeter



Éviter de se toucher
le visage



Respecter une distance d'au moins
un mètre avec les autres



Saluer sans serrer la main
et arrêter les embrassades



Porter un masque quand la distance
d'un mètre ne peut pas être respectée
et dans tous les lieux où cela est obligatoire



Limiter au maximum
ses contacts sociaux
(6 maximum)



Aérer les pièces 10 minutes,
3 fois par jour



Utiliser les outils numériques
(TousAntiCovid)



SIGNES CLINIQUES

• Formes cliniques:

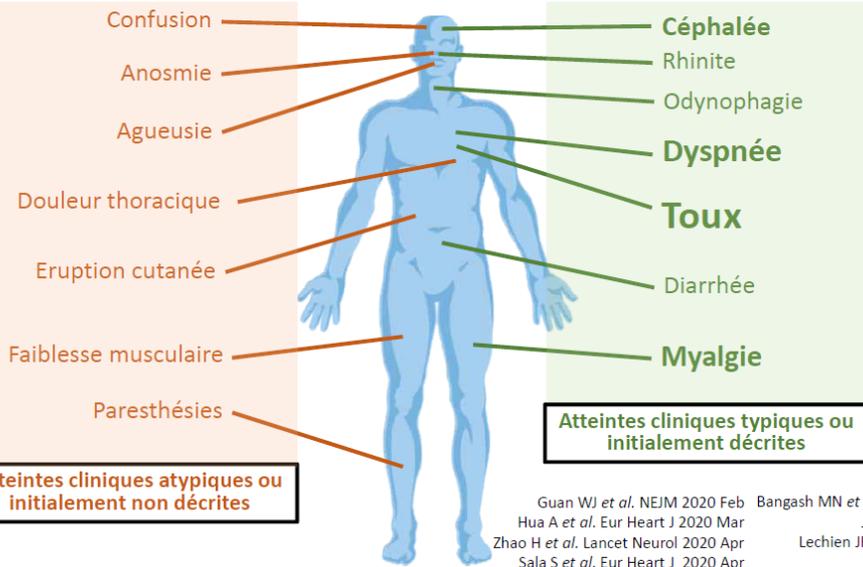
- Asymptomatiques? Nombreux +++
- Formes symptomatiques:
 - 80% symptomatiques sans complications
 - 15% sévères (hospitalisation)
 - 5% réanimation

• Signes cliniques:

- Fièvre 88%
- Respiratoires: toux sèche (68%), dyspnée (19%)
- Anosmie, agueusie sont quasi pathognomoniques dans le contexte épidémique (90%)
- Moins fréquents:
 - Myalgies, pharyngite, céphalées, arthralgies
 - Troubles digestifs, hépatite
 - Atteinte cardiaque (myocardite, EP, Thrombose
 - Atteinte cutanée (engelure, Sd MPB, vascularite)
 - Plus tardive
 - Atteinte neurologique (méningite, encéphalite, GB)



5. Présentation clinique

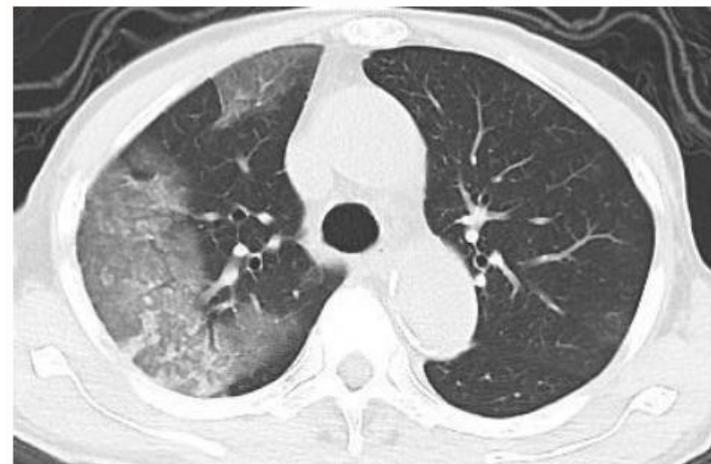


Signes généraux:

- Fièvre
- Asthénie

Age > 80 ans:

- Chutes répétées
- Troubles cognitifs
- Syndrome confusionnel



Guan WJ *et al.* NEJM 2020 Feb
Hua A *et al.* Eur Heart J 2020 Mar
Zhao H *et al.* Lancet Neurol 2020 Apr
Sala S *et al.* Eur Heart J 2020 Apr

Bangash MN *et al.* Lancet Gastroenterol Hepatol 2020 Mar
Joob B *et al.* J Am Acad Dermatol 2020 Mar
Lechien JR *et al.* Eur Arch Otorhinolaryngol 2020 Apr
Moriguchi T *et al.* Int J Infect Dis 2020 Apr



SIGNES CLINIQUES: EVOLUTION

- **1^{ère} phase: virale**, 1^{ère} semaine = multiplication, diffusion du virus
- **2^{ème} phase: immunologique**, 2^{ème} semaine = orage cytokinique, ou immunitaire ou inflammatoire

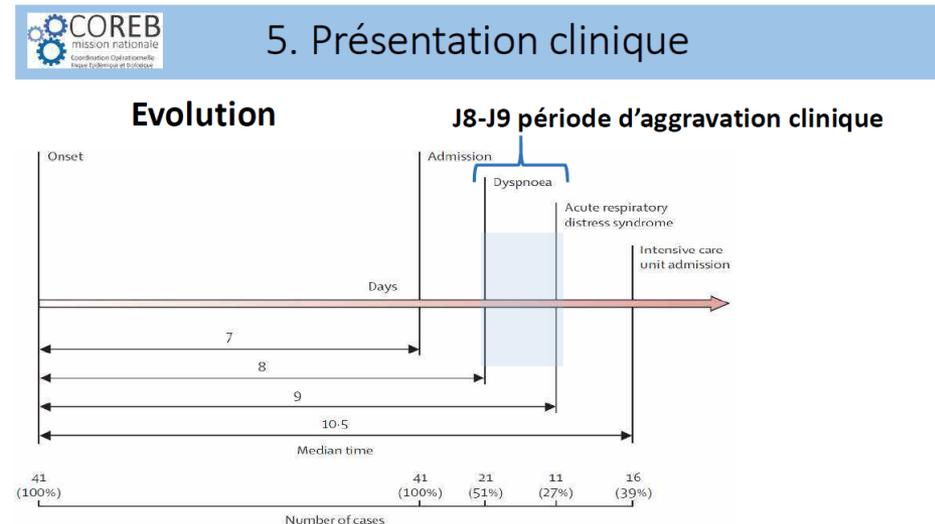
• → **aggravation (entre J5 et J9)**

• Temps de guérison :

- 2 semaines formes peu sévères
- 3 à 6 semaines cas graves (ou +)

• Symptômes persistants:

- Asthénie persistante prolongée ++
- Douleurs thoraciques constrictives
- Syndrome post-Covid ou « Covid long »?
- Complications d'une réanimation longue: neuropathies ...
- Attention: réinfections rares, mais possibles





CE QUE L'ON A APPRIS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE

- **Beaucoup d'inflammation** → intérêt d'un traitement « anti-inflammatoire »
- **Beaucoup de thromboses** → traitement anticoagulant

COVID-19: what the clinician should know about post-mortem findings

Jonigk et al, *Intensive Care Med*, Novembre 2020, <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06302-0>

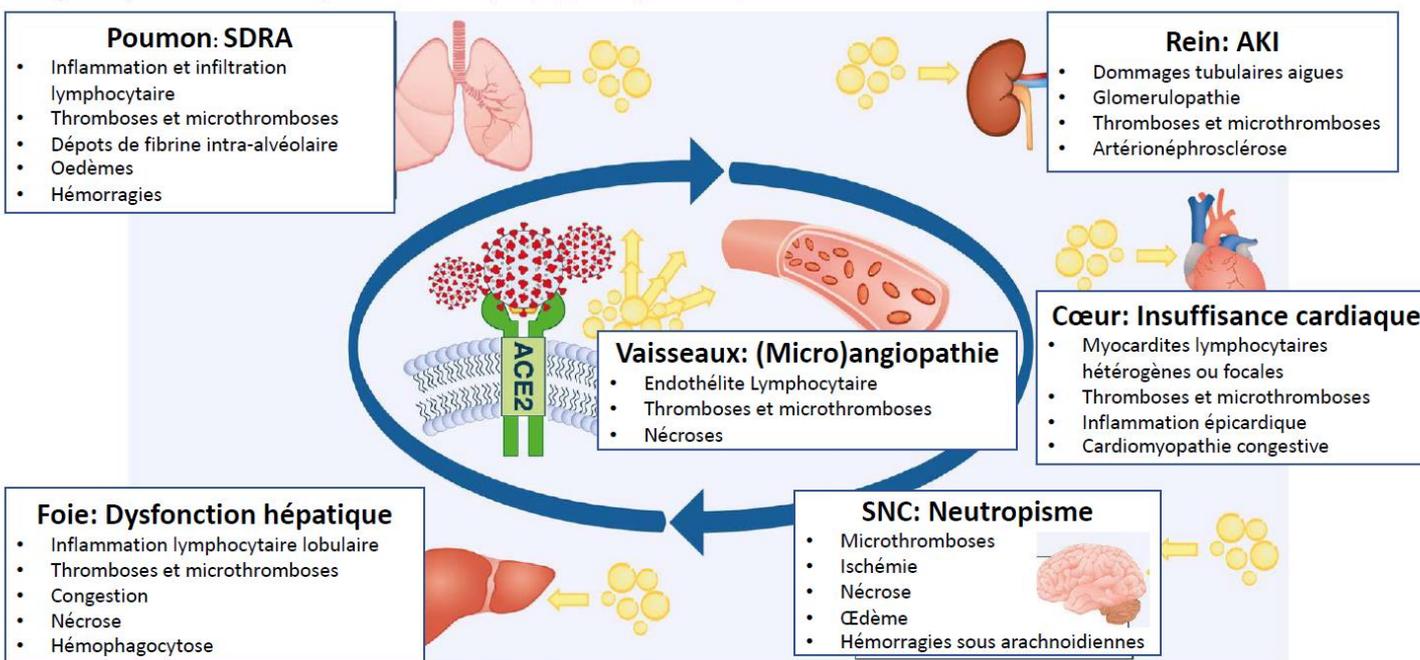


Figure illustrant les différentes atteintes d'organes retrouvées lors des autopsies de patients décédés de la COVID-19



LES TESTS DIAGNOSTIQUES

- **Tests virologiques: détection du virus**

- **RT-PCR:** - Prélèvement naso-pharyngé
- Test salivaires

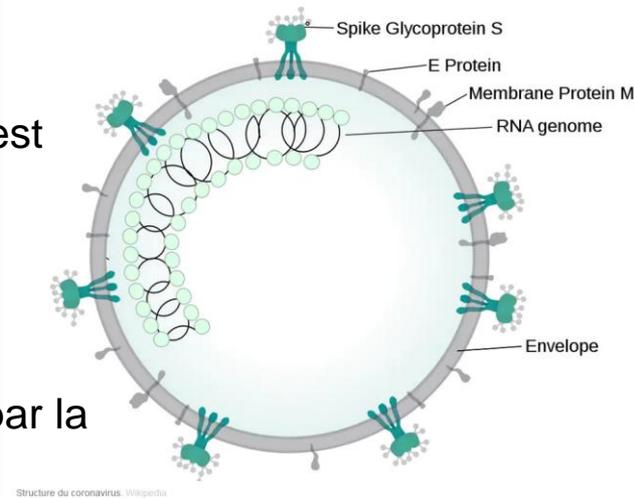
Des sections d'ADN du virus sont amplifiées par une enzyme spécifique. Ils sont ensuite détectés par l'appareil

- **Tests antigéniques:** une protéine de surface du virus est détectée (protéine Spike: accrochage du virus sur les cellules humaines)

- **Tests sérologiques: détection des anticorps** fabriqués par la personne infectée en réaction au virus = immunité

- Prise de sang
- Piqûre en bout de doigt

IMAGE SFM



Structure du coronavirus. Wikipedia



RT-PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) = MÉTHODE DE RÉFÉRENCE

• Technique:

- L'ARN présent dans le prélèvement doit être purifié (par ajout de solvant) = extraction
- Puis PCR: 1) transformation ARN en ADN (reverse transcriptase) et
- 2) amplification par une enzyme spécifique (PCR: dénaturation, hybridation et élongation = 1 cycle) → détection par l'appareil
- 3) Répétition des cycles (45 fois)





RT-PCR

- **Fiabilité:**

- Dépend de la qualité du prélèvement naso-pharyngé +++
- Peut détecter de très faibles quantités de virus (sensibilité élevée)
- Peut être semi-quantitative, et apprécier approximativement la charge virale (10 à 45)
- Peut être négative si prélèvement trop tard (> 10-15 jours) → dans ce cas, nécessité d'un prélèvement pulmonaire (sensibilité estimée à 60-80%)
- Spécificité = 100%

- **Inconvénients:**

- Réactifs coûteux, matériel sophistiqué
- Pénurie (surtout 1^{ère} vague) → délais de rendu de résultats
- Durée = 3h environ (*il existe des tests rapides en 1h*)
- Détection = Contagion ?? Seuil d'excrétion virale significative / contagion ? (33 cycles SFM 7/10/2020)





RT-PCR SUR TESTS SALIVAIRES

- **Avantages:**

- Si contre-indication à un prélèvement naso-pharyngé
 - Déviation cloison nasale, risque saignement...
 - Enfants, handicapés...
- Auto-prélèvement possible

- **Inconvénients:**

- Contraintes pré-analytiques +++
 - prélèvement visqueux → Homogénéisation, fluidification...
 - Pot de recueil grande taille pour stockage et analyse automate, donc transfert et risque infectieux
- Si symptomatique seulement
- Si infection < J5 (donc bcp – sensible)



TESTS ANTIGÉNIQUES

Comment se déroule un test antigénique



1 Prélèvement nasopharyngé avec un coton-tige introduit dans le nez du patient.



2 Le prélèvement est mélangé avec un réactif qui va détruire le virus tout en lui faisant libérer ses constituants, en l'occurrence des protéines spécifiques.

3 Quelques gouttes de la solution obtenue sont déposées sur le test rapide. Si les protéines sont présentes, elles vont interagir avec des anticorps et la bandelette va prendre une couleur rouge.



TEMPS : environ **15 min**
(parfois moins, parfois 30)



LP/INFOGRAPHIE.

• Avantages:

- Rapide, résultat « immédiat » (15-30mn)
- TROD ou TDR (pas de laboratoire)
- Spécifique

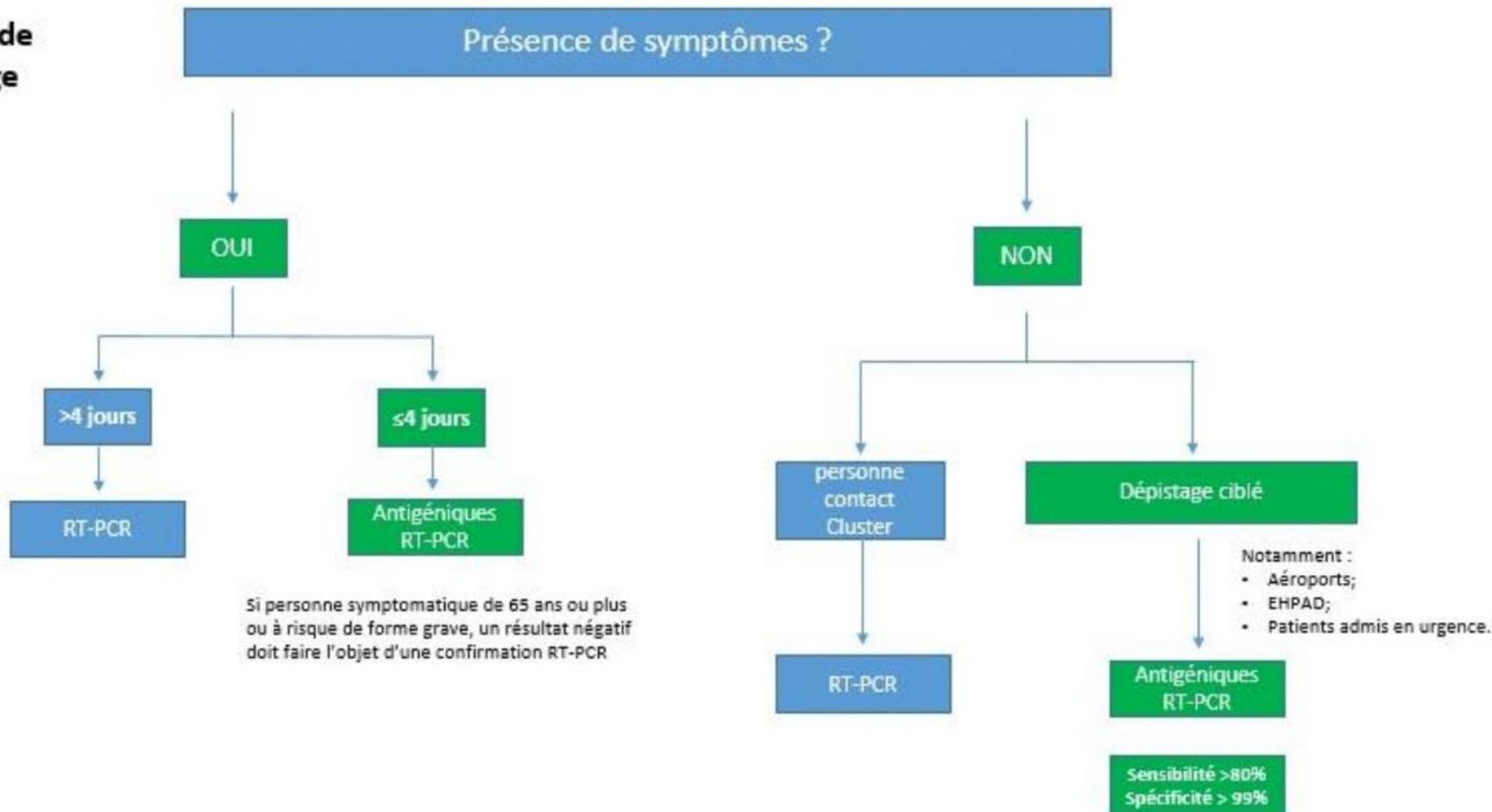
• Inconvénients:

- Il faut forte charge virale, **donc – fiables**
- Svt – si asymptomatique
- Sensibilité: 50 à 80% (PCR)

Schéma: Le Parisien

DOCTRINE ARS IDF 18/11/2020: TEST AG OU PCR?

Doctrine de dépistage





TESTS SÉROLOGIQUES

- **Technique: sur du sang (détection d'anticorps)**
 - Test Elisa: par prise de sang
 - Ou test rapide en bout de doigt (fiabilité?)
- **Les anticorps apparaissent à partir de 10 à 20 jours après le début de l'infection**
- **Pas d'intérêt diagnostic, sauf « *a posteriori* »**
- **Réponse immunitaire variable selon les individus**
- **Durée de la réponse immunitaire encore inconnue**



LES TRAITEMENTS

- **Les traitements antiviraux**
 - Remdesivir, hydroxychloroquine, Lopinavir-Ritonavir
- **Les traitements de la phase inflammatoire (ou immunomodulateurs)**
 - Corticoïdes +++
 - Anti-IL6 Tocilizumab,
 - Immunothérapie par Ac monoclonaux IL1: Anakinra
- **Les traitements de l'immunité passive**
 - Plasma thérapeutique (ou de convalescents)
- **Les autres traitements qui améliorent la prise en charge:**
 - L'oxygénation et techniques de réanimation
 - Les anticoagulants
- **Pas d'intérêt pour les antibiotiques (y compris Azithromycine)**



SFAR 21/11/2020

Molécules avec faible niveau de preuve d'efficacité

Faible niveau de preuve d'efficacité.

Remdesivir (analogue d' ladénosine)

Beigel et al: Diminution de 5 jours du temps avant guérison en prenant toutes les formes.
Semble moins efficace sur les formes graves : VNI, OHD, IOT, ECMO.

Spinner et al: Pas de différence cliniquement relevante sur l'évolution clinique dans les formes modérées.

SOLIDARITY: Absence efficacité du Remdesivir sur la mortalité (2750 patients vs 2708 traitements usuels).

Modes d'utilisation

Début dans les 10 jours après le début des symptômes.

5 ou 10 jours de traitement pas de différence dans les formes modérées (Simple 2, Goldman NEJM).

Surveillance fonction hépatique

Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report, Beigel et al., NEJM. 2020.

Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. A Randomized Clinical Trial, Spinner et al, JAMA 2020

*Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results
WHO Solidarity trial consortium Pan et al.
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>*

Hydroxy chloroquine

Pas de bénéfice sur la survie des patients hospitalisés pour COVID-19

Tous patients hospitalisés pour COVID-19, administré dès randomisation

Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19, RECOVERY study group, NEJM octobre 2020, DOI 10.1056/NEJMoa2022926

Tang W, Cao Z, Han M, et al (2020) Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 369:m1849. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1849>

Lopinavir-Ritonavir

Pas de différence sur la mortalité, durée d'hospitalisation ou initiation d'une ventilation.

SOLIDARITY: 1399 Lopinavir vs 1372 traitement usuel, 651 INF + Lopinavir vs 679 traitement usuel.

*Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results
WHO Solidarity trial consortium Pan et al.
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>*



SFAR 21/11/2020

Traitements expérimentaux / En cours d'évaluation

Anti-IL6: Tocilizumab

Pas d'effet sur le risque d'intubation ou de décès à J28, pas d'effet sur la progression de la maladie (BACC Bay)

Aucune différence de mortalité sur les patients non ventilés avec au moins 3L d'O2

Aucune différence sur critère composite admissions soins intensifs, recours VM, aggravation oxygénation ou décès chez les patients avec P/F entre 200 et 300mmHg.

J1 +/- J3

Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia A Randomized Clinical Trial CORIMUNO-19 Collaborative Group, JAMA Intern Med, October 2020.

Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19, BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators, NEJM 21 October 2020,

Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al (2020) Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>

Immunothérapie par anticorps monoclonaux ciblant la voie de l'IL1: Anakinra

29/10/2020 Arrêt des essais par l'ANSM évaluant l'Anakinra au cours de la COVID-19.

ANACONDA COVID-19 Suspension des inclusions en France dans les essais cliniques évaluant l'Anakinra dans la prise en charge de la COVID-19- ANSM Point d'information 29/10/2020

Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. Huet et al. Lancet rheumatology, May 2020



SFAR 21/11/2020

Traitements expérimentaux / En cours d'évaluation

Plasma thérapeutique

Utilisation compassionnelle de
dernier recours après
inefficacité cortico +/-
Rivavirine -> Durée
hospitalisation + courte et
baisse de la mortalité.

NS mortalité ou évolution vers
forme grave dans la COVID-19
de gravité modérée

Interêt chez les patients
incapables de développer une
réponse immunitaire humorale
spécifique du SARS-CoV2?

Effets secondaires < 1%
(décès, TACO, TRALI, allergie)

Lai ST (2005) Treatment of severe acute respiratory syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 24:583–591. <https://doi.org/10.1007/s10096-005-0004-z>

Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al (2020) Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest* 130:4791–4797. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>

Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al (2020) Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 95:1888–1897. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.028>

Hueso T, Pouderoux C, Péré H, et al (2020) Convalescent plasma therapy for B-cell depleted patients with protracted COVID-19 disease. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008423>

Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, et al (2020) Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1548>

Dexaméthasone

Diminution Mortalité J28 et J60
notamment chez patients les
plus graves (VM ou O2)
Diminution du recours à la
ventilation mécanique

6mg/j

Pendant 10 jours.

Il semble qu'une administration
après 7 jours du début des
symptômes soit la plus
bénéfique.

Evènements indésirables les
plus fréquents: Hyperglycémie,
ILS, Barotraumatismes sans
différence entre contrôle et
DXM.

RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al (2020) Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1307–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>

Villar J, Ferrando C, Martínez D, et al (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8:267–276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5)

WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al (2020) Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 324:1330–1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>



TRAITEMENT DES PATIENTS HOSPITALISÉS



- **Oxygène** (on intube moins)
- **Corticoïdes: si O2**
 - HCSP 19/10/2020
 - > J7
 - Sat O2 \leq 94% AA
 - Risqué si pas O2 +++
- **Anticoagulants** (risque de thrombose très élevé, embolies pulmonaires)
- **Pas d'antibiotique si PCR SARS Cov +** (car risque surinfection très faible, < 2%)
- ➔ **Amélioration de la PEC**

POUR TOUS LES PATIENTS

Traitements associés

Limiter les apports hydrosodés : Glucose 5% + 4gNaCl /l +2 g KCl /l (=B26) : 500cc par 24h

Respecter la fièvre dans la mesure du possible. Si mauvaise tolérance ou confusion : Paracétamol (1g x 3 /j) per os de préférence ou IV

Pas d'AINS +++

Poursuite des corticoïdes en cas de traitement au long cours, pour les immunosuppresseurs : avis spécialisé (médecin référent)

Diabète : STOP METFORMINE (prévention de l'acidose lactique)
Insulinothérapie (cf protocoles PHARMA)

Si anxiété : Atarax : 25 mg x 3 /j, si contexte gériatrique ou contre-indication à l'Atarax : Séresta® 10mg

Prise en charge nutritionnelle systématique : compléments alimentaires oraux, avis diététicienne

Si diarrhée : Pas de recherche de *Clostridium difficile* systématique sauf si facteurs de risque

Traitement : lopéramide (ou racécadotril = Tiorfan® si infection confirmée à *C. difficile*)

Mise au fauteuil dès que possible pour limiter les atélectasies pulmonaires



LES VACCINS

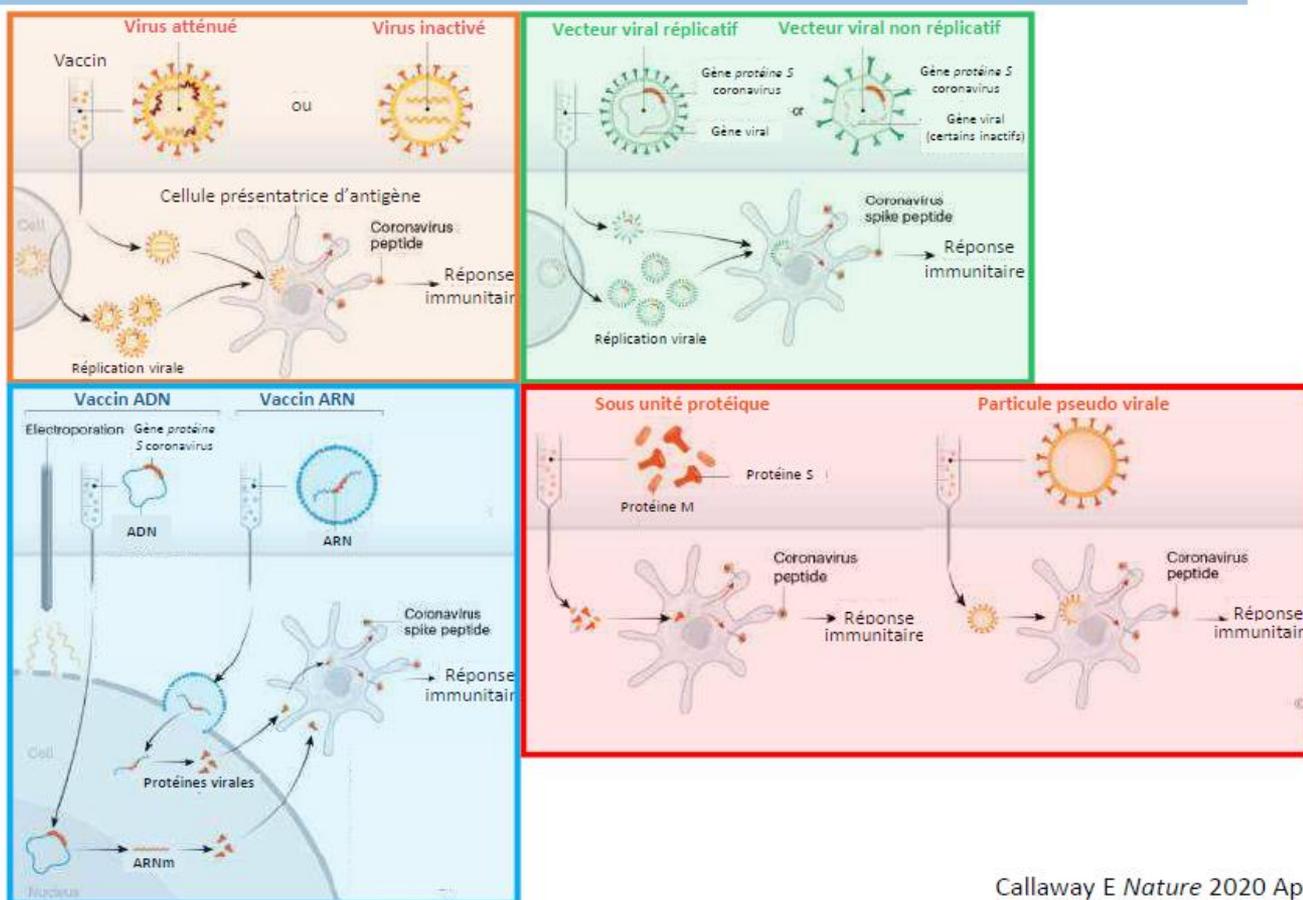


10. Vaccins

- **But:** exposer le système immunitaire à un antigène qui ne causera pas de maladie, mais sera capable de provoquer une réponse immunitaire (bloquer / tuer le virus)

- **Huit types de vaccins:**

- **Virus** (inactivité, atténué)
- **Vecteur viral** (réplicatif, non réplicatif)
- **Acide nucléique** (ADN, ARN)
- **Protéines recombinantes** (sous unité protéique, pseudo particule virale)





VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS OU INACTIVÉS

- **Vaccins vivants atténués**

- Germes (virus, bactérie) vivants qui ont été modifiés afin qu'ils perdent leur pouvoir infectieux
- Induisent une réponse immunitaire → protection chez la personne vaccinée
- Très efficace
- CI chez femme enceinte ou immunodéprimés

- **Vaccins inactivés**

- Les plus utilisés
- Pas d'agent infectieux vivant
- Parfois adjuvant (pour augmenter réponse immunitaire et/ou conservation)
- Sinopharm, Sinovac...



VACCIN ARN MESSAGEUR: TECHNOLOGIE INNOVANTE

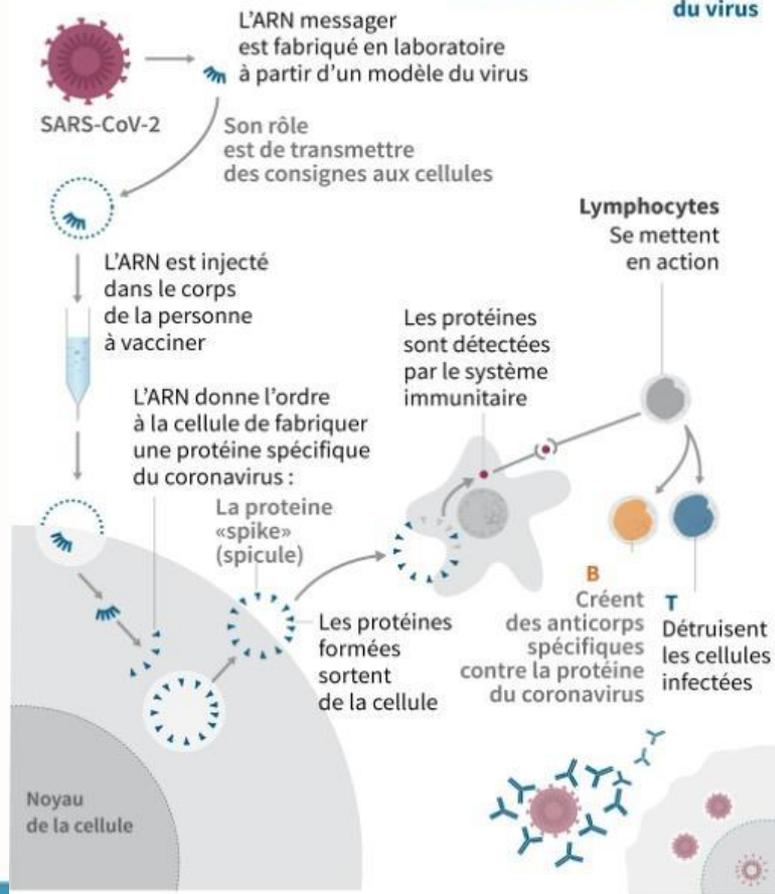
- On injecte dans l'organisme des brins d'instructions génétiques appelées « ARN messageur », fabriqués en laboratoire
- L'ARN messageur du vaccin a été programmé pour faire fabriquer des protéines ou "antigènes" spécifiques du coronavirus par l'organisme (protéine Spike)
- ➔ reconnus comme « étrangers » ➔ déclenchement d'une réponse immunitaire
- Facile à fabriquer (les 1^{er} prêts)
- Fragile ➔ stockage à très basse température.
- Jamais commercialisé chez l'homme auparavant
- Pfizer BioNTech et Moderna
(> 10 ans: maladies génétiques rares, cancers)

Des vaccins via instruction génétique

Les vaccins de Moderna et Pfizer sont tous deux des vaccins à ARN messageur.

Acide ribonucléique (ARN)

Les vaccins à ARN messageur ne nécessitent pas l'injection du virus



Sources : Vaccine pipeline, Nature, pfizer.co.uk, modernatx.com



LES VACCINS À VECTEURS VIRAUX NON RÉPLIQUANTS

- **Vecteur viral non répliquant de chimpanzé**, basé sur une version atténuée d'un virus commun du rhume (adénovirus) qui contient le matériel génétique de la protéine Spike caractéristique du virus SRAS-CoV-2
- **Après la vaccination, cette protéine spike est produite, amorçant le système immunitaire du sujet vacciné**, lui permettant de se défendre contre le virus SARS-CoV-2 s'il est infecté par la suite.
- **Ce vaccin est plus long à produire mais plus facile à stocker.**
- **Technique utilisée pour vaccin contre Ebola en 2014**
- **Vaccin Astra Zeneca...**



LES QUESTIONS SUR LES VACCINS

- **L'efficacité et les effets secondaires**
(bonne tolérance dans les essais)
- **La durée de l'immunité?**
- **Combien d'injections?**
- **Transport et conservation**
- **Distribution et organisation**
- **Indications**
(personnes fragiles et personnel de santé?)
- **Adhésion de la population?**

COVID-19 LA COURSE AU VACCIN

Les vaccins en phase de test (au 18 novembre 2020)

■ Phase 1 : test de sécurité sur un petit groupe d'individus.
 ■ Phase 2 : essais d'efficacité plus importants.
 ■ Phase 3 : essais d'efficacité et d'innocuité à grande échelle.
 ● Autorisation limitée accordée.



Laboratoires pharmaceutiques	Tests en cours	Injection(s)	Volontaires testés	Effets secondaires	Efficacité annoncée	Pré-commandes, en millions de doses
BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma	Phase 3	2	43 538	Fatigue, maux de tête, fièvre.	95%	410 (+ 650 en option)
Moderna	Phase 3	2	30 000	Maux de tête, fièvre, douleurs musculaires.	94,5%	180 (+ 480 en option)
Oxford University, AstraZeneca	Phase 3	2	30 000	Légers		920 (+ 138 en option)
Sinopharm*	Phase 3 ●	2	50 000	Fièvre, maux de tête, malaise (6 cas /10).		
Sinovac Biotech*	Phase 3 ●	2	33 620	Légers.		160
CanSino Biologics*	Phase 3 ●	1	40 000	Importants (9% des cas)		35
Gamaleya Research Institute**	Phase 3 ●	2	40 000	Légers.		245
Inovio Pharmaceuticals Inc.	Phase 1	1	40			
Novavax	Phase 3	2	39 000	Légers.		350 (+76 en option)
CureVac	Phase 2	2	691			405 (+ 180 en option)
Clover, Dynavax, GSK	Phase 1	2	150			
Johnson & Johnson	Phase 3	2	60 000	Légers. 1 cas grave inexpliqué.		860 (+500 en option)
Imperial College London	Phase 1	2	105			
Arcturus, Duke NUS	Phase 2	1	92			
Sanofi, Pasteur GSK	Phase 2	2	440			532 (+500 en option)
Merck & Co. (Themis Acquisition)	Phase 1	1	250			
Bharat Biotech (Themis Acquisition)	Phase 3	2	26 000			

*La Chine a autorisé l'utilisation du vaccin CanSino chez le personnel militaire et le vaccin Sinovac chez les travailleurs de première ligne (médecins...). **La Russie a approuvé le vaccin Gamaleya avant les essais de la phase 3. Sources: OMS, ONU, médias, sociétés.



EN CONCLUSION, PAR RAPPORT À LA 1^{ÈRE} VAGUE

- Maladie mieux connue
- Meilleure organisation des soins: ville et ambulatoire, hôpitaux, SSR et MPR...
- Amélioration de la PEC hospitalière
- Diminution mortalité en Réanimation
- Seul traitement ayant fait preuve d'une certaine efficacité: corticoïdes
- L'avenir: les vaccins ...

- Mais encore beaucoup de questions ...
- ... pour reprendre une vie normale!





BIBLIOGRAPHIE ET ICONOGRAPHIE

- COREB



- Reacting (bibliographie)



- « Le masque et la plume » revue de presse de la SFAR (Société Française d'Anesthésie et Réanimation)

