

**Document de formation et
d'information à destination
des professionnels de santé**

Original disponible sur demande
à la mission COREB nationale

Actualisation le :
10/02/2022

La maladie COVID-19

Etat des connaissances

Contributions :

M Bouscambert Duchamp : Société Française de Microbiologie

D Che : Santé publique France

B Grandbastien - T Lavigne : Société Française d'Hygiène Hospitalière

O Launay – A Bleibtreu - P Tattevin : Société de Pathologie Infectieuse de
Langue Française

Coordination :

Mission COREB Nationale : JM Chapplain – V Masse

AVERTISSEMENT

Ce document n'a pas vocation à être exhaustif de l'ensemble des données publiées dans la littérature mais propose une mise à disposition synthétique des données validées à ce jour, publiées dans des revues scientifiques ou promu par les recommandations nationales



Où trouver les informations ?

www.coreb.infectiologie.com

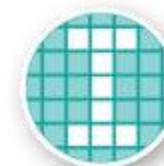
ancesu.fr



Diaporamas
Articles
Tutots



Diaporamas
Fiches pratiques
Articles



INFECTIOLOGIE.com



Recommandations professionnelles



Recommandations professionnelles

- [Haut Conseil de Santé publique : www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)
- [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : www.ansm.fr](http://www.ansm.fr)
- [Haute Autorité de Santé : www.has.fr](http://www.has.fr)

Partager les nouvelles informations ?

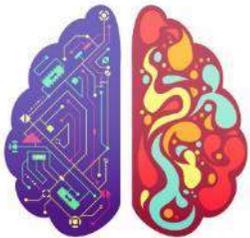
Appréhender le **contexte**



Identifier le **public**



Cibler les **objectifs**



Messages **clairs, factuels, chiffrés**, axés sur les **nouveautés**

Tenir compte de l'**expérience** antérieure

des **connaissances antérieures**

des **méconnaissances** qui se sont créées

Partager les nouvelles informations ?



Revenir aux principes fondamentaux = mesures barrières

Masques
Hygiène des mains
Distance (repas)



Revenir aux principes fondamentaux = Dépistage

Doute clinique: Collègues, famille

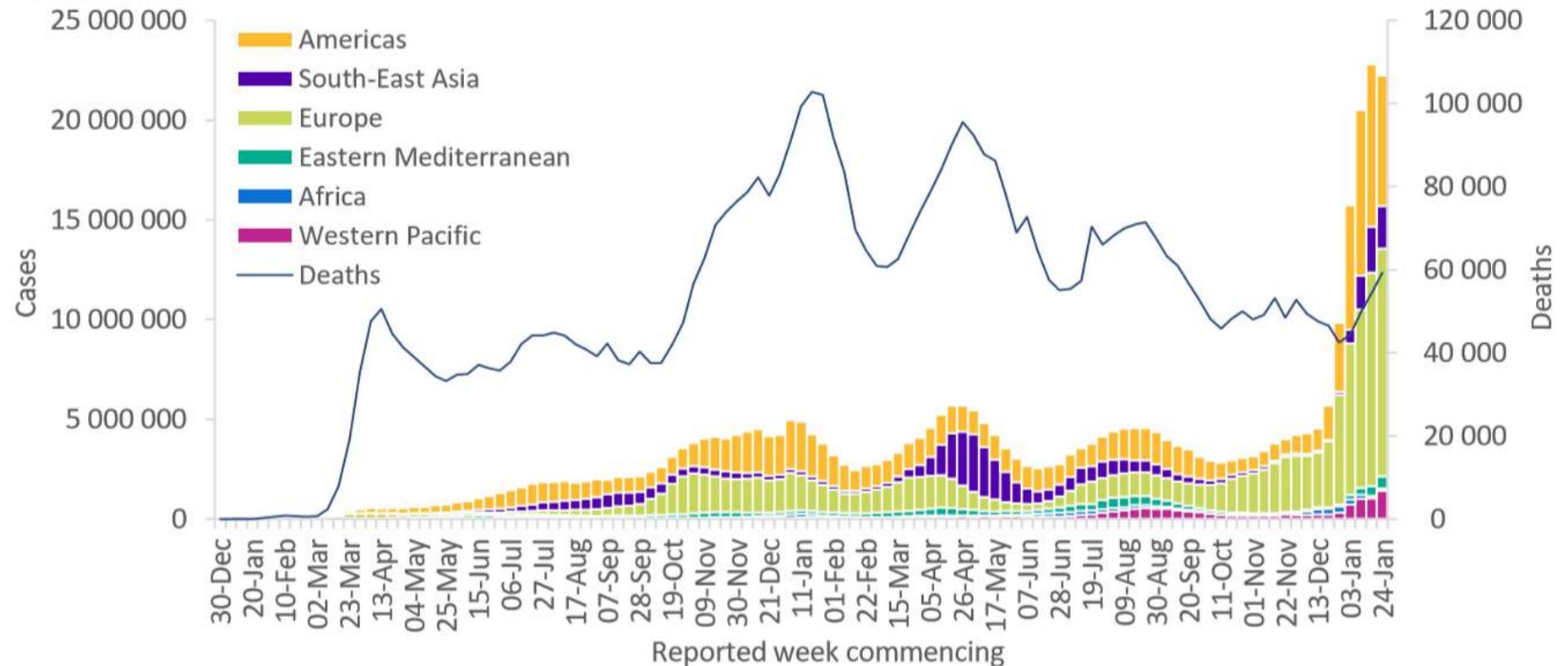


Faciliter le transfert des connaissances du milieu pro → le milieu familial

- 1. Epidémiologie**
- 2. Virologie**
- 3. Transmission**
- 4. Protection**
- 5. Présentation clinique**
- 6. Imagerie**
- 7. Facteurs de risques de décès**
- 8. Prélèvements**
- 9. Examens biologiques**
- 10. Traitements**
- 11. Vaccins**

MONDE

Figure 1. COVID-19 cases reported weekly by WHO Region, and global deaths, as of 30 January 2022**



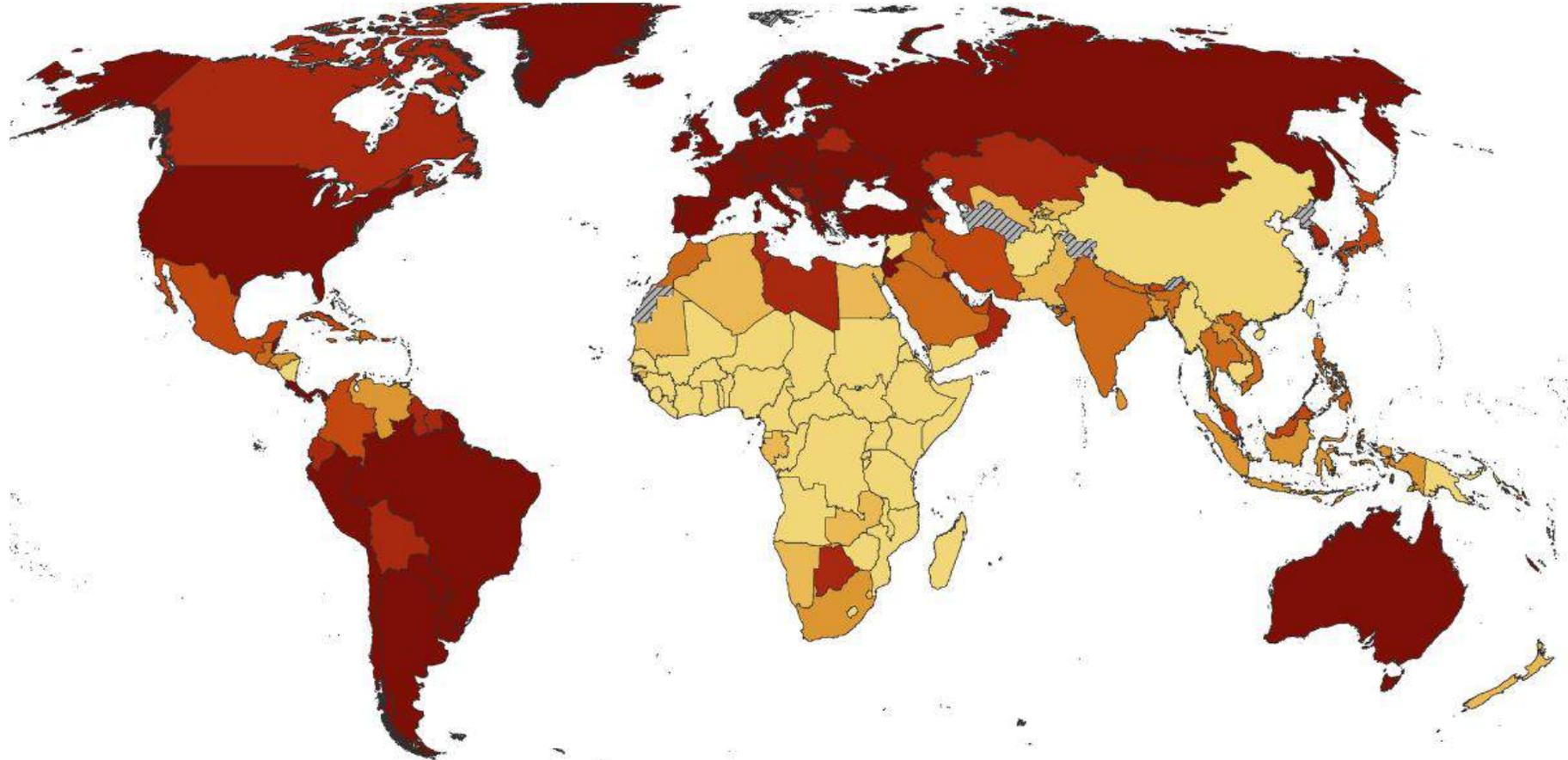
Actualisation permanente de la dynamique épidémique

- [Page web dédiée COVID-19 de l'ECDC et page OMS](#)
- [Cartographie de la John Hopkins University](#)
- [Page web dédiée COVID-19 de SpF](#)

<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---1-february-2022>

MONDE

Taux Incidence du 24/01/2022 au 07/02/2022 (données ECDC du 10/02/2022)



14-day COVID-19 case notification rate per 100 000, 2022-w04 to 2022-w05

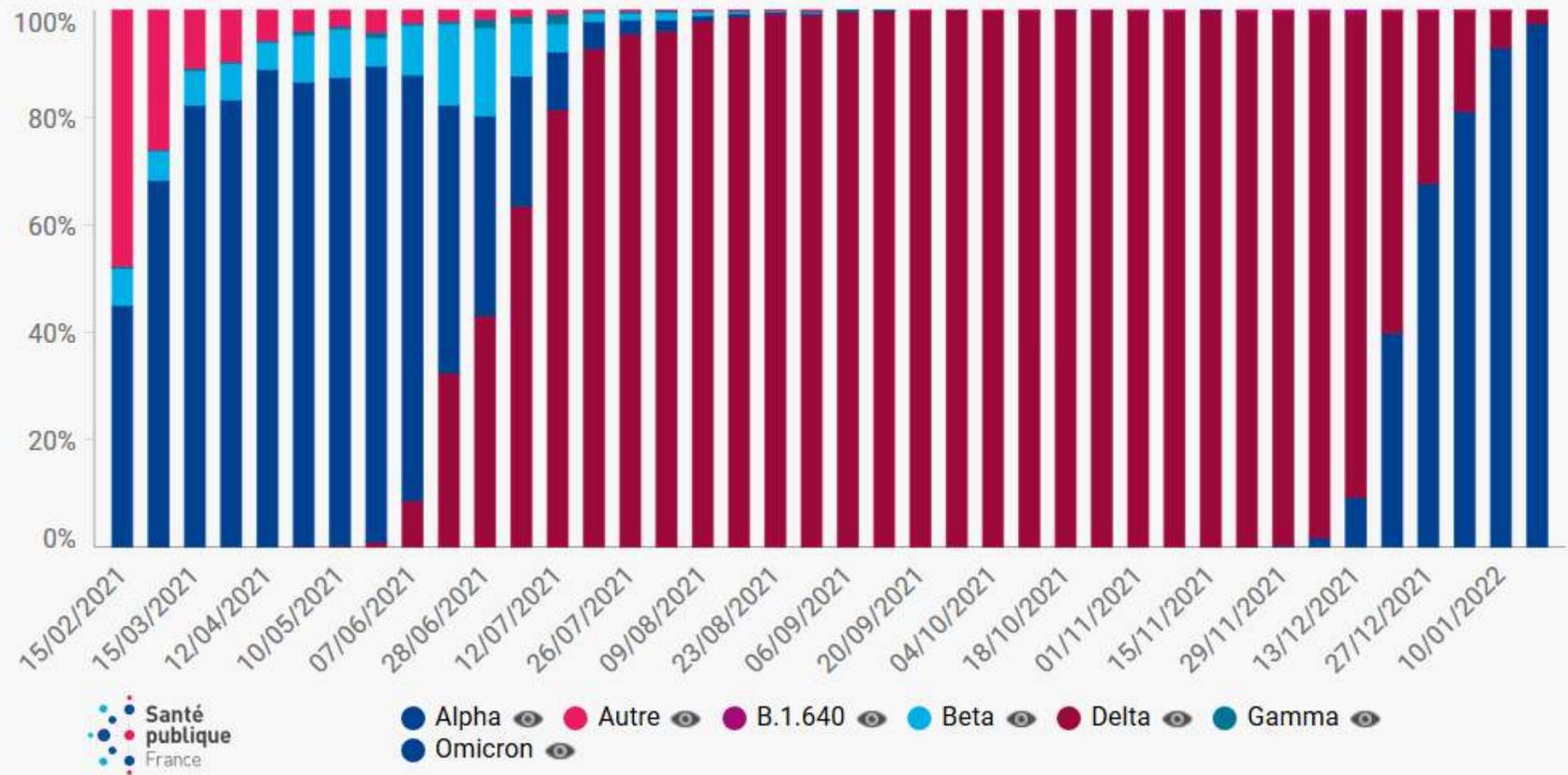


<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>

Dénomination OMS	Lignée Pango	Mutations Spike d'intérêt	Premiers échantillons répertoriés
Alpha	B.1.1.7	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Royaume-Uni septembre 2020
Bêta	B.1.351	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Afrique du Sud septembre 2020
Gamma	P.1	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	Brésil décembre 2020
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	Inde décembre 2020
Omicron	B.1.1.529	A67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	Afrique du Sud et Botswana novembre 2021

Evolution des variants en France depuis février 2021

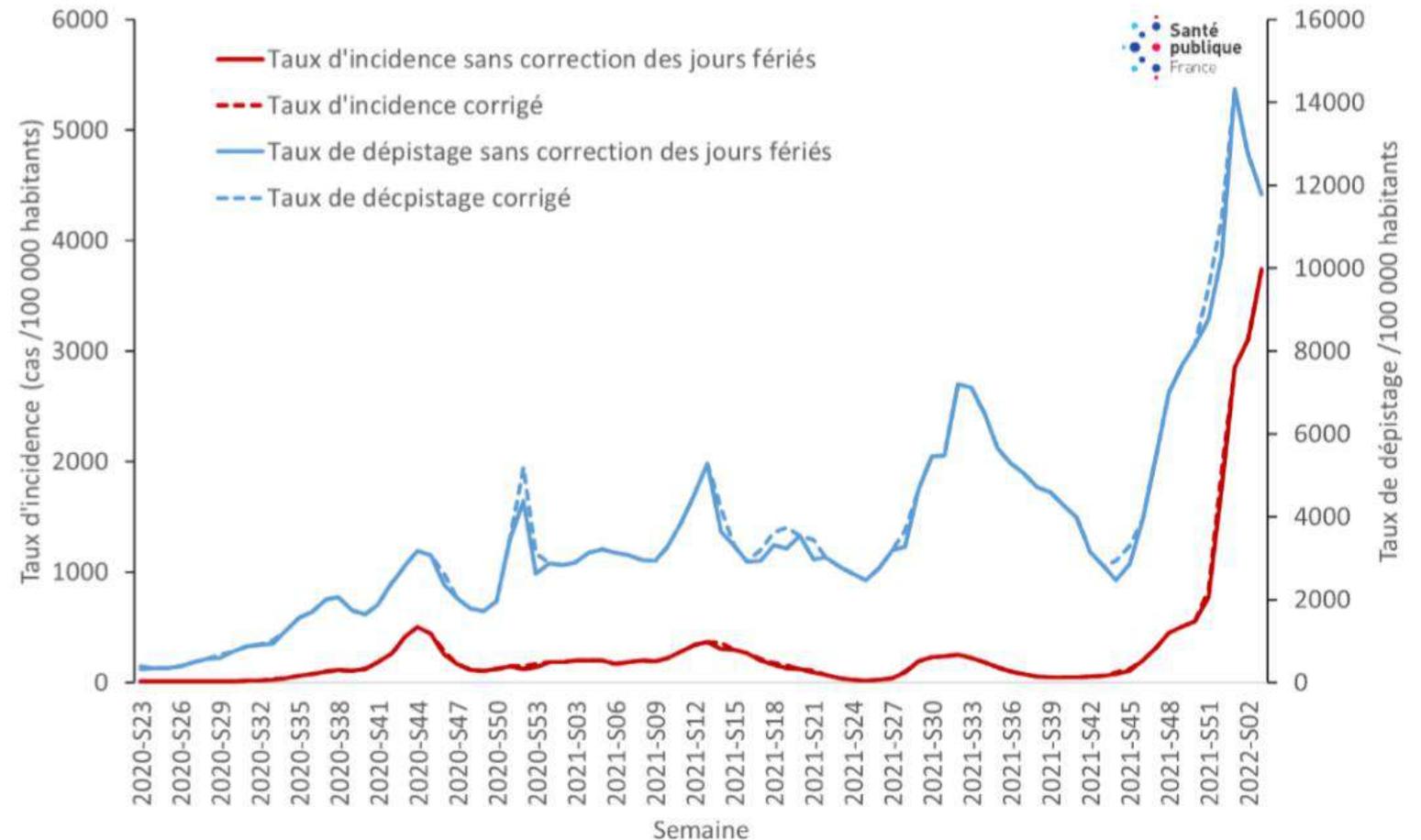
97,4%
de variant Omicron
parmi les virus
séquencés
semaine du 17/01/2022



FRANCE



Incidence et dépistage avec correction pour les jours fériés (données au 26 janvier 2022)



Incidence par classe d'âge au cours des dernières semaines

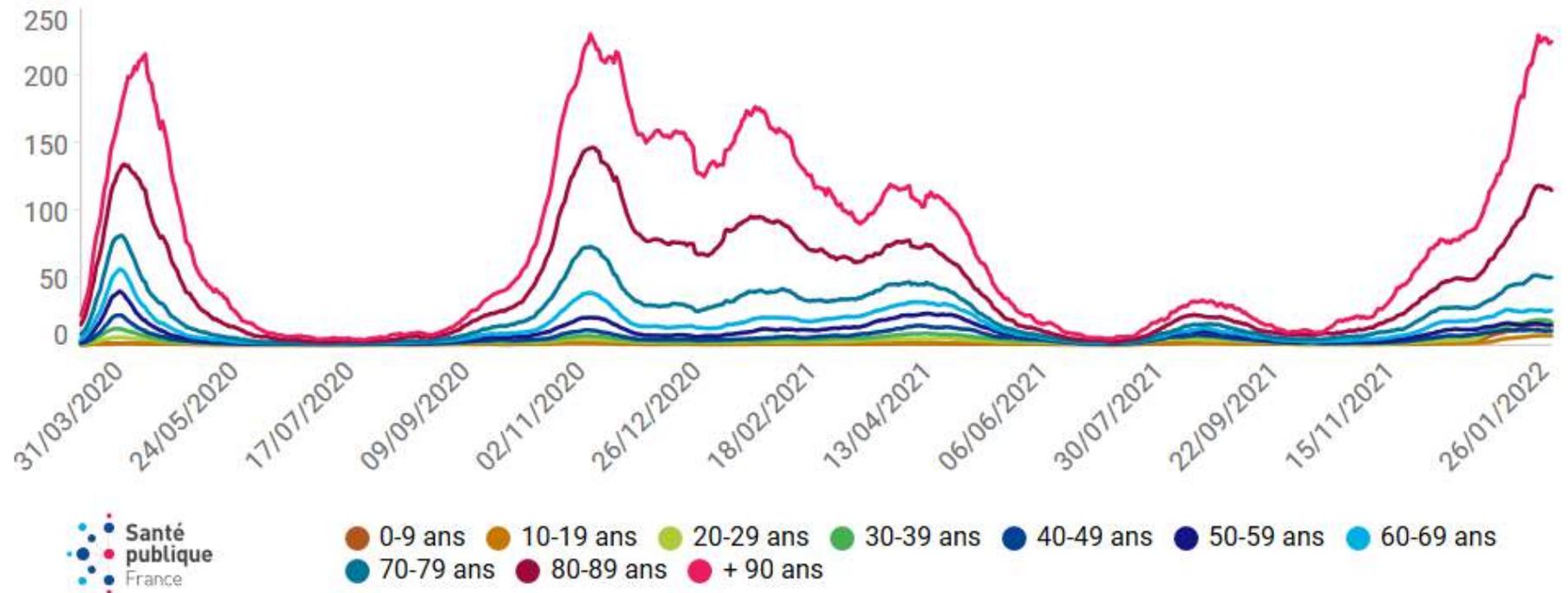


Classe d'âges	25/10/2021	01/11/2021	08/11/2021	15/11/2021	22/11/2021	29/11/2021	06/12/2021	semaine du 13/12/2021	semaine du 20/12/2021	semaine du 27/12/2021	semaine du 03/01/2022	semaine du 10/01/2022	semaine du 17/01/2022	semaine du 24/01/2022
0-9 ans	35,9	55,6	90,9	210,8	391,2	579,5	634,3	581,4	488,7	1 009,5	2 573,5	4 027,1	4 872,5	4 371,1
10-19 ans	47,9	68,2	95,7	195,1	345,1	530,6	634,3	670,5	837,5	2 052,4	4 606,5	5 524,7	6 820,2	6 212,3
20-29 ans	57	88,8	129	218,2	321,1	456,4	550,4	792,9	1 640,6	3 349,8	5 304,8	4 167,2	4 531,3	3 826
30-39 ans	70,1	111,7	155,1	269,7	422,6	630,3	729	844,6	1 266,7	2 704,7	3 838,8	4 290,2	5 265,1	4 795,3
40-49 ans	59	93,3	124,6	225,5	375,1	548,5	631,7	677,1	904,1	2 105,4	3 086,6	3 521	4 368,7	4 132
50-59 ans	47,3	70,6	99,2	178,2	277,9	390,9	429,6	459,4	618,2	1 623	2 126,6	2 088,5	2 427,4	2 339,7
60-69 ans	45,8	68,7	92,8	155,2	238,2	312,7	323,3	318,3	367,8	990,8	1 186,8	1 094,7	1 341,6	1 390,2
70-79 ans	51	67,7	84,6	133,6	183,6	223,2	212,5	204,2	233,5	724,1	852,7	760	969,8	1 073,2
80-89 ans	34,4	47,1	57	85,7	118,2	147,2	152,3	155,2	184,8	585,7	686,8	662,1	859,8	988,1
+ 90 ans	40,7	46,7	68,2	109,4	142,7	214	224,4	229,1	266,8	655,7	872	1 057,7	1 405,9	1 666,8

Taux hebdomadaire de nouvelles hospitalisations de patients Covid19 par classe d'âge

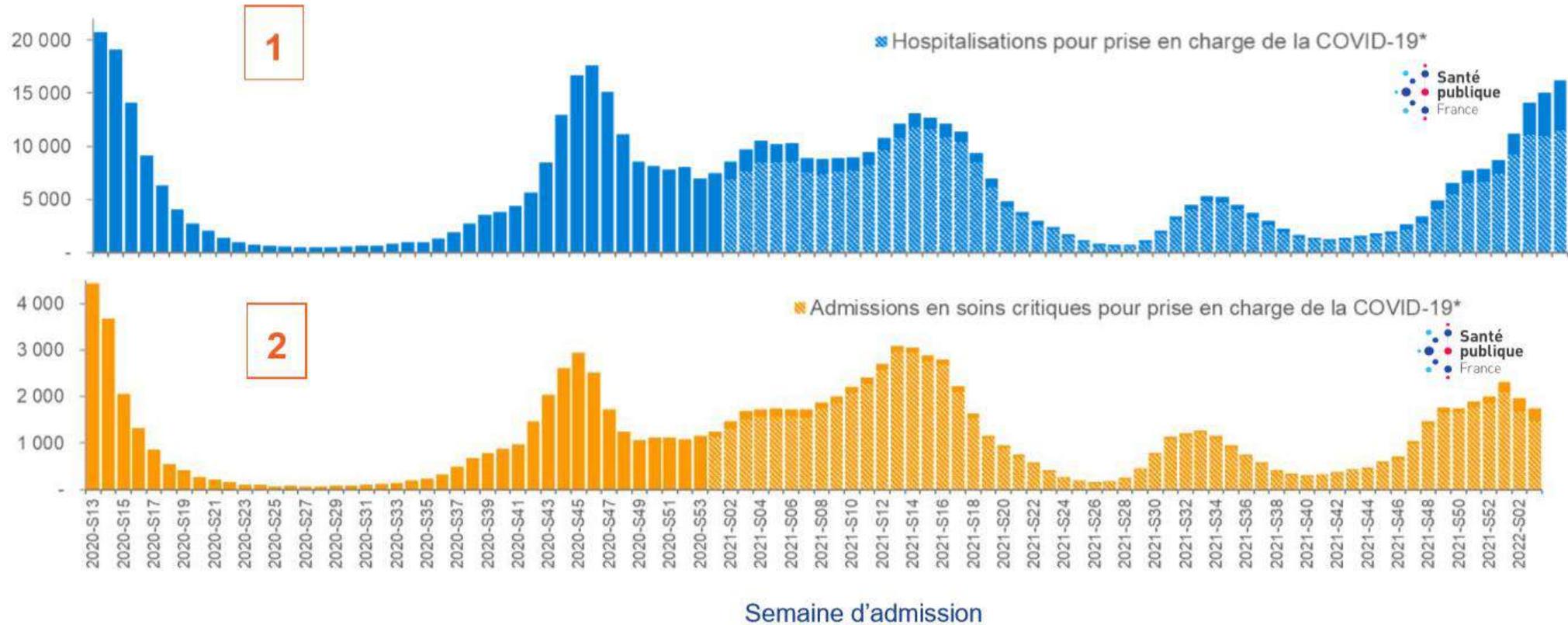
225
taux
d'hospitalisation
pour la classe d'âge
+ 90 ans

au 29/01/2022



Nombre hebdomadaire de patients COVID-19 nouvellement hospitalisés (1) et de nouvelles admissions en services de soins critiques (2) depuis le 23 mars 2020, France (données au 25 janvier 2022)

Nombre de nouvelles hospitalisations



Nombre de nouvelles admissions en soins critiques

S03 : données non consolidées

*Données disponibles depuis le 1^{er} janvier 2021

Couverture Vaccinale en France, et par région

53,3%

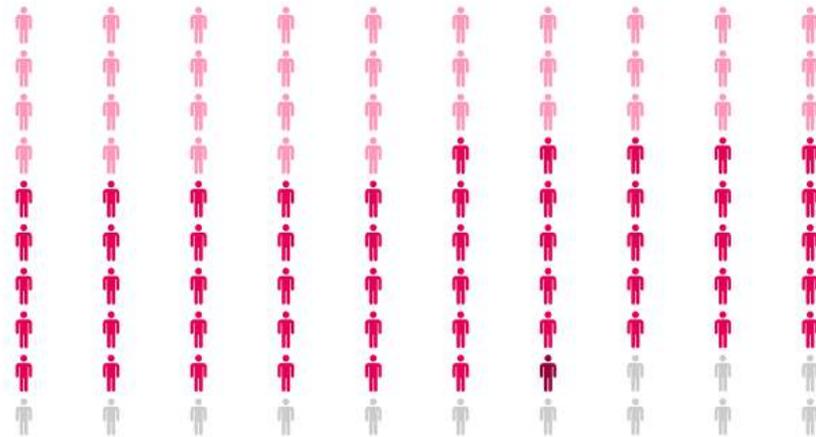
de la population a
reçu une primo-
vaccination
complète et une
dose de rappel

au 01/02/2022

19,5%

de la population
n'est pas vaccinée

au 01/02/2022



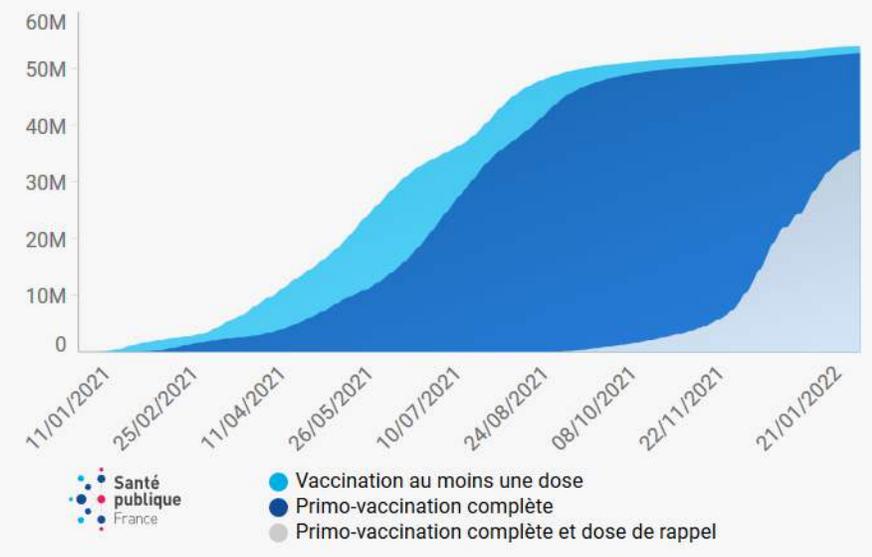
**Santé
publique
France**

- Primo-vaccination complète et dose de rappel
- Primo-vaccination complète
- Primo-vaccination incomplète
- Absence de vaccination

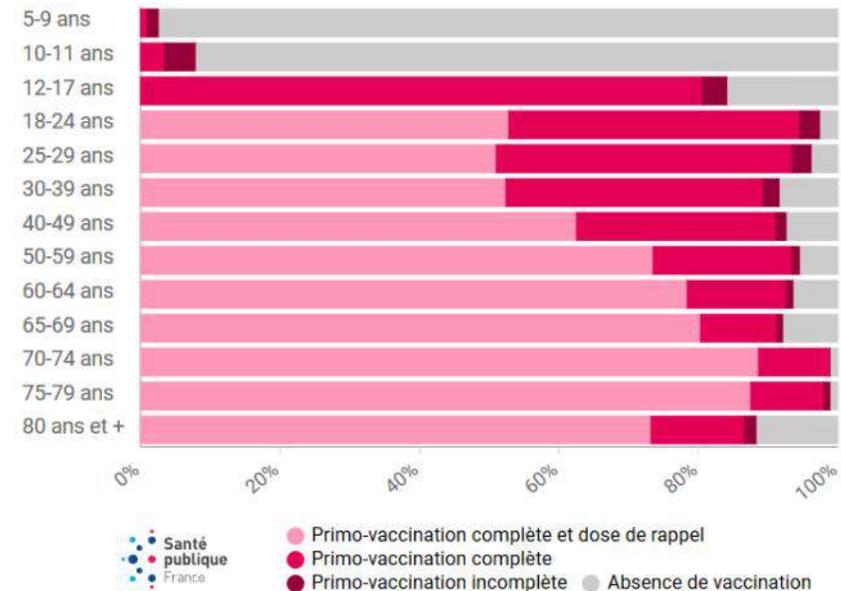


Couverture vaccinale de la primo-vaccination complète suivie d'une dose de rappel

Vaccination en France



Couverture vaccinale selon la classe d'âge



COVID-19 : POINT VIROLOGIQUE

LES TESTS DE VIROLOGIE : DU DÉPISTAGE AU SÉQUENÇAGE

LES DIFFÉRENTS TYPES DE PRÉLÈVEMENTS

LE POINT ÉPIDÉMIOLOGIQUE 01/02/2022



CNR DES VIRUS
DES INFECTIONS
RESPIRATOIRES

Maude BOUSCAMPERT

INSTITUT DES AGENTS INFECTIEUX / LBMMS / HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE / LYON

CNR DES VIRUS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES / LYON

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE

Aucun conflit d'intérêt à déclarer

01/02/2022

HCL

**HOSPICES CIVILS
DE LYON**

www.chu-lyon.fr

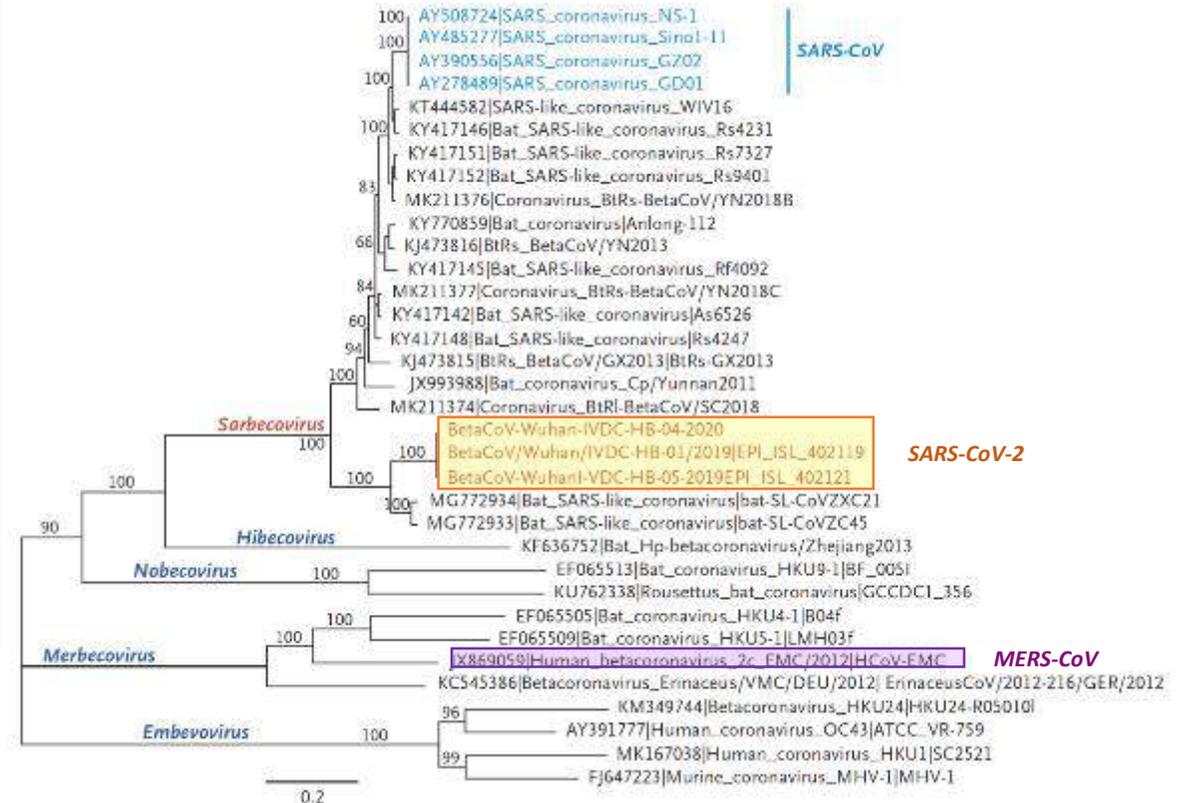
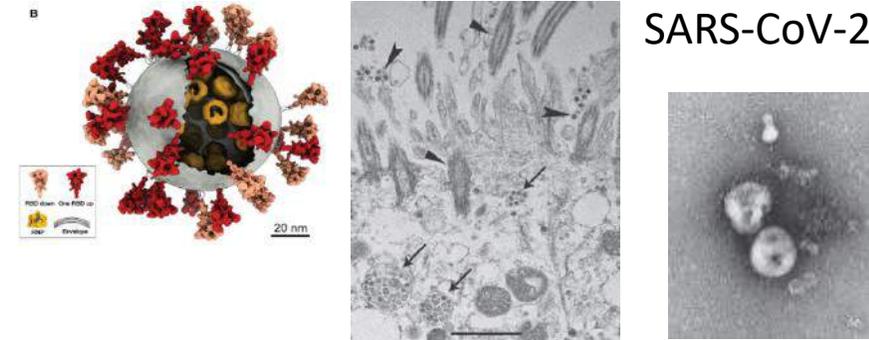
2. Virologie

SARS-CoV-2 = Virus à ARN enveloppé appartenant à la famille des *Coronaviridae*

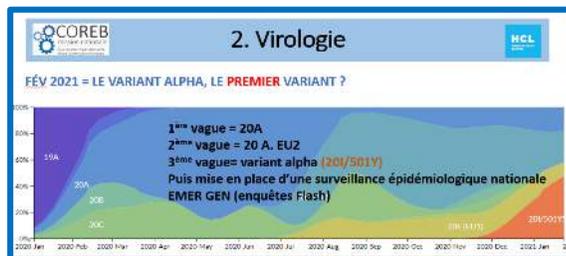
VIRUS	SARS_COV-2	<i>hCoV saisonniers:</i> 220E, OC43, NL63, HKU1	SARS-CoV	MERS-CoV
ANNEE d'EMERGENCE	2019-...	220E (XIXe), OC43 (XIXe), NL63 (XIIIe), HKU1 (?)	2003	2012-...
TAUX DE MORTALITE	2,3%	0-0,1%	10%	37%
RESERVOIR ZOOTIQUE				
NB DE CAS / NB DE DECES	375 millions de cas / 5,66 millions de DC	Des milliards!	8000 cas / 800 DC dans le monde	1219 cas / 449 DC

Na Zhu *et al.* NEJM 2020 Jan
Zhou P *et al.* Nature 2020 Feb

N. Petrosillo *et al.* CMI 2020 Mar
Xiao K *et al.* Nature 2020 May

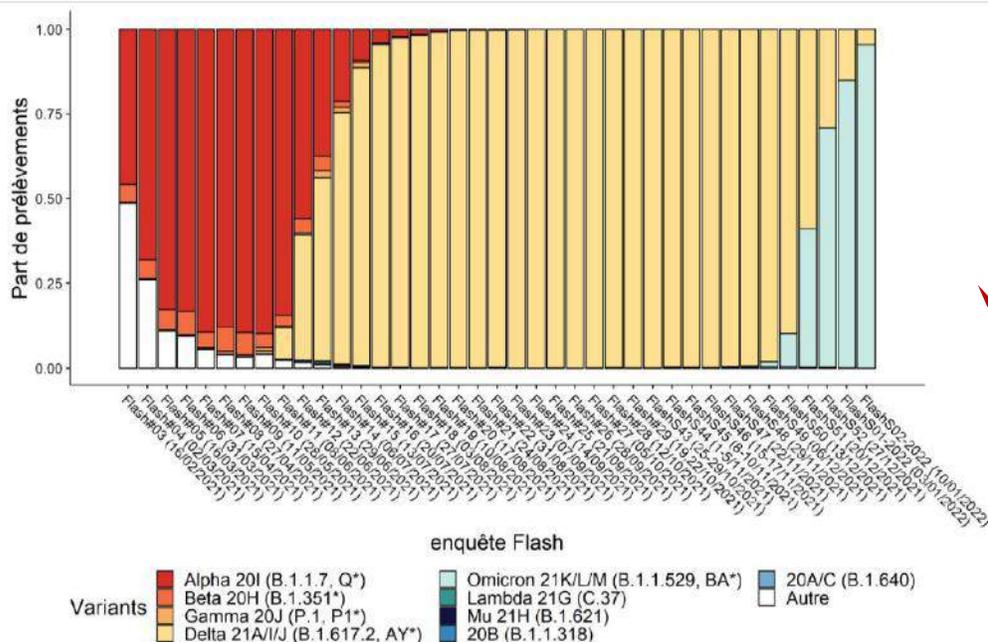
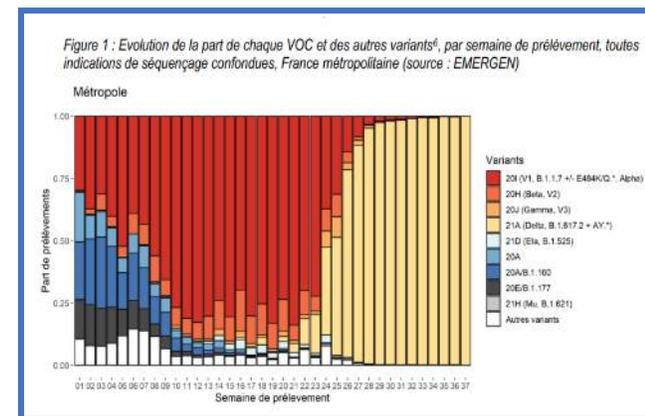


2. Virologie



OCT 2021 : LE VARIANT DELTA / LE DERNIER VARIANT ?

Jun
2021



Nov
2021

- 1^{ère} vague = 20A
- 2^{ème} vague = 20 A. EU2
- 3^{ème} vague = variant alpha (20I/501Y)
- 4^{ème} vague = 21A variant delta
- 5^{ème} vague = 21 K/L/M variant omicron

Figure 4 : Evolution de la part de chaque VOC, VOI et VUM par enquête Flash, France métropolitaine (source : EMERGEN, au 24/01/2022 à 12h). Les données Flash S01-2022 et Flash S02-2022 sont préliminaires

2. Virologie

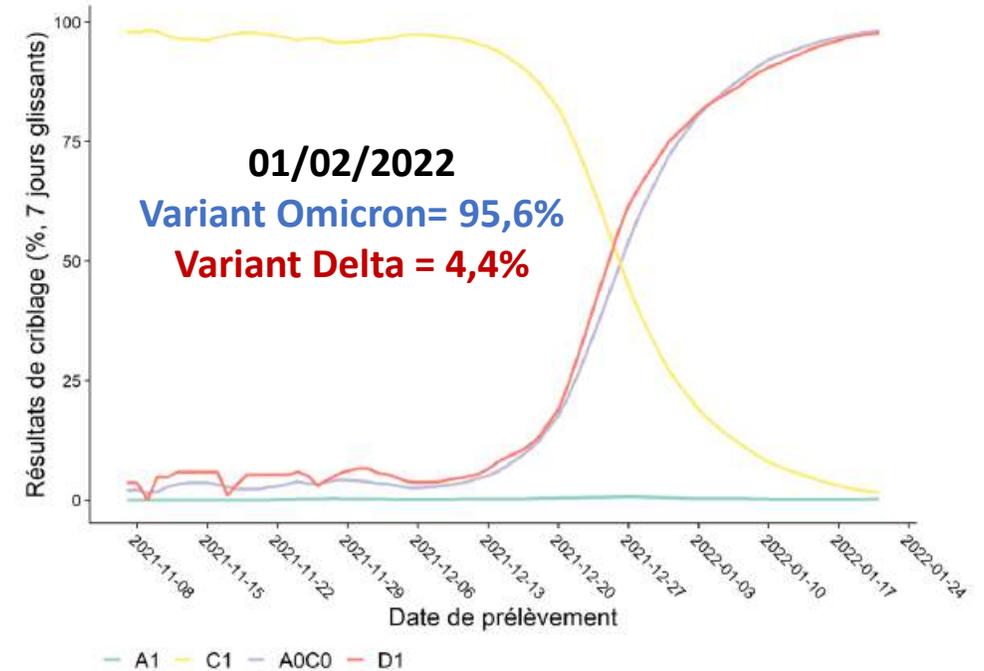
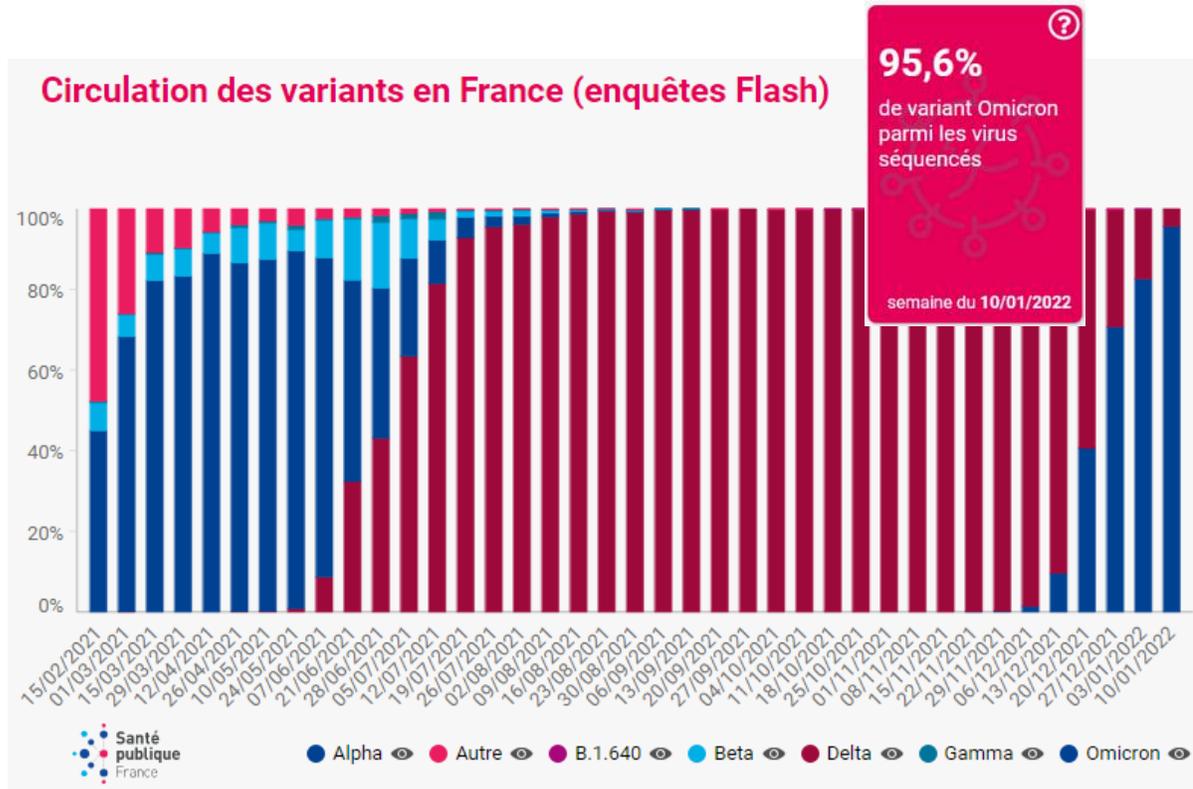


Figure 3 : Proportion de prélèvements positifs pour le SARS-CoV-2 criblés A1 (présence de E484K), C1 (présence de L452R), A0C0 (absence des mutations E484K et L452R) ou D1 (présence d'une des mutations associées à Omicron), par date de prélèvement, lissé sur 7 jours glissants, en métropole et dans les DOM (source : SIDEPA, au 26/01/2022).

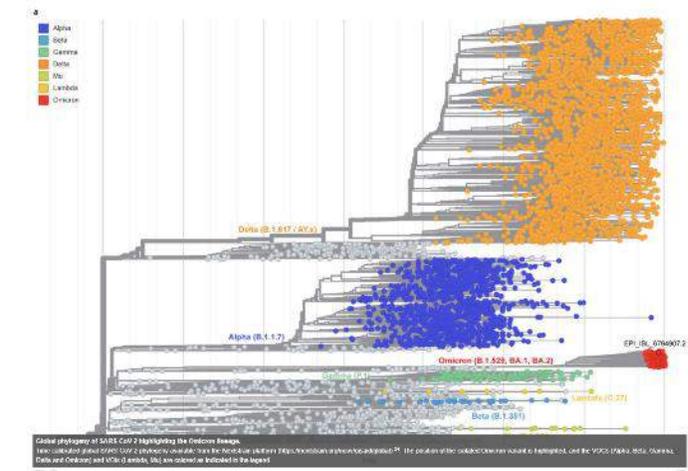
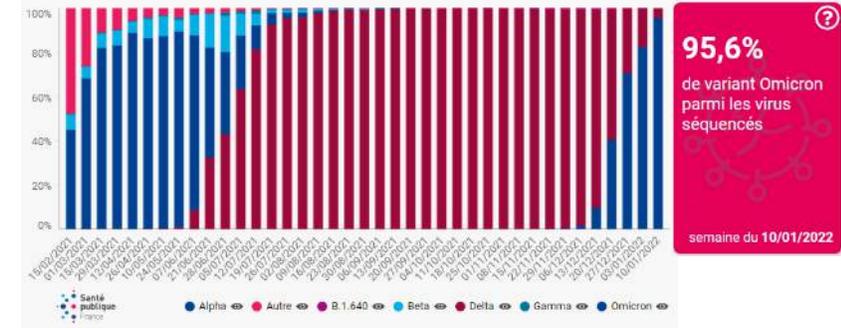
CARTE D'IDENTITÉ DU VARIANT OMICRON

- Variant majoritaire en Europe et en France
- Transmissibilité accrue:
 - 4,5 millions d'infectés par Omicron = 9 à 14 millions au total
 - lors de la 3^{ème} vague = 3 millions
- Échappement à l'immunité vaccinale et naturelle
- Charges virales < Delta (données préliminaires)
- > 50 mutations / Delta

Apparition attendue des sous lignages du variant Omicron BA.1 ; BA.2 et BA.3

- BA.1 = majoritaire et BA.2 = très minoritaire mais en progression (2% le 17/01 vs 0,9% le 10/01; données EMERGEN)
- Divergences antigénique BA.2 vs BA.1 importante (Spike / absence del69-70)
- Similitudes au niveau impact clinique : faible
- Emergent Europe du Nord / avantage de transmission? Au Danemark = avantage de transmission de BA.2 vs BA.1 mais délai d'introduction de BA.2 court après BA.1 donc contexte différent par rapport aux autres pays européens.
- Evaluation du risque en terme de Santé Publique en cours

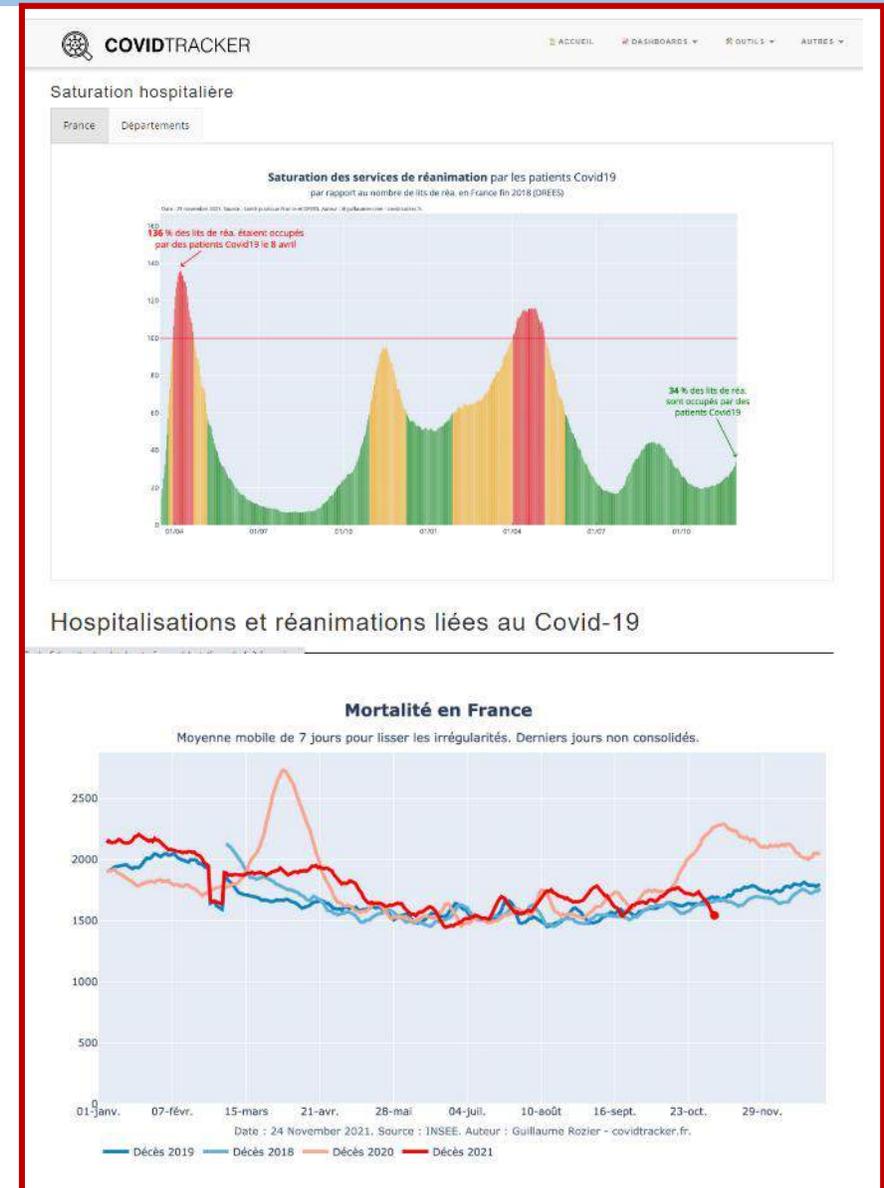
Circulation des variants en France (enquêtes Flash)



L'émergence d'un nouveau variant n'est pas à exclure mais quel impact sur une population immunisée ?

ETAT DES LIEUX EN FRANCE

- Nombreux **clusters hospitaliers** (avec soignants)
- **Absentéisme ++**
- **Efficacité vaccinale limitée** :
 - limitée contre les infections symptomatiques en absence de dose de rappel
 - mais conservée contre les formes sévères
- **Présentations cliniques différentes** :
 - Symptômes respiratoires hauts
 - Moins de perte de goût ou d'odorat
 - Hospitalisations dues aux décompensations des pathologies chroniques (++) Gériatrie) mais non à des tableaux respiratoires sévères (≠ Delta)
 - Risque d'hospitalisation en soins intensifs diminué de 80% (SPF)



SITUATION EN FRANCE

2. SITUATION NATIONALE

2.1. CHIFFRES ET INDICATEURS QUOTIDIENS

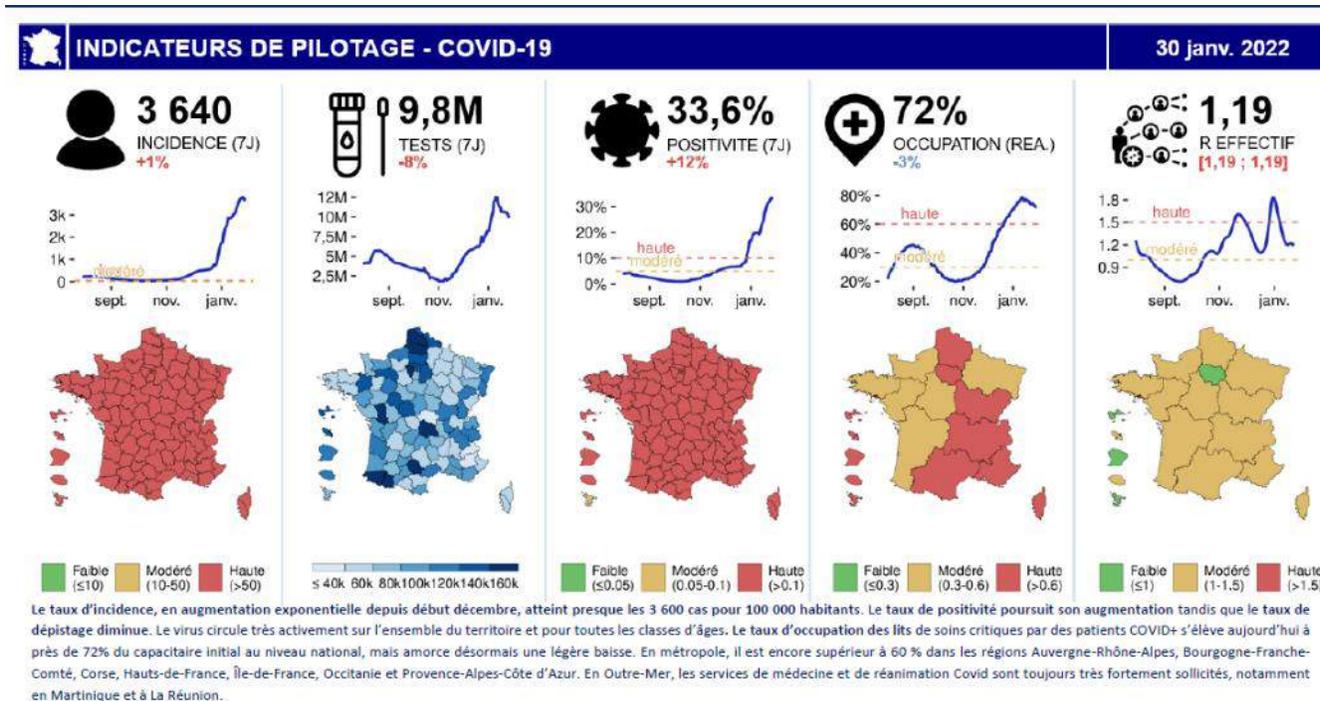
(Sources : Bilan SpF du 30/01/2022 et CNAM)

Nouveaux cas 249 448 vs + 301 614 au 23/01/2022	Hospitalisations en 24h 1 090 vs + 1 092 au 23/01/2022	Services de soins critiques en 24h 115 vs + 142 au 23/01/2022	Décès en milieu hospitalier en 24h 127 vs + 115 au 23/01/2022
Total 1^{er} doses vaccins* 53 971 777 vs 53 813 666 le 23/01/2022	Total 2^{es} doses vaccins 46 723 502 vs 46 541 572 le 23/01/2022	Total rappels vaccins** 35 374 417 vs 33 830 125 le 23/01/2022	Nombre de cycles terminés 52 697 194 vs 52 479 166 le 23/01/2022
Total doses administrées 136 615 673 vs 134 723 376 le 23/01/2022			(Chiffres vaccins en date du 30/01/2022)

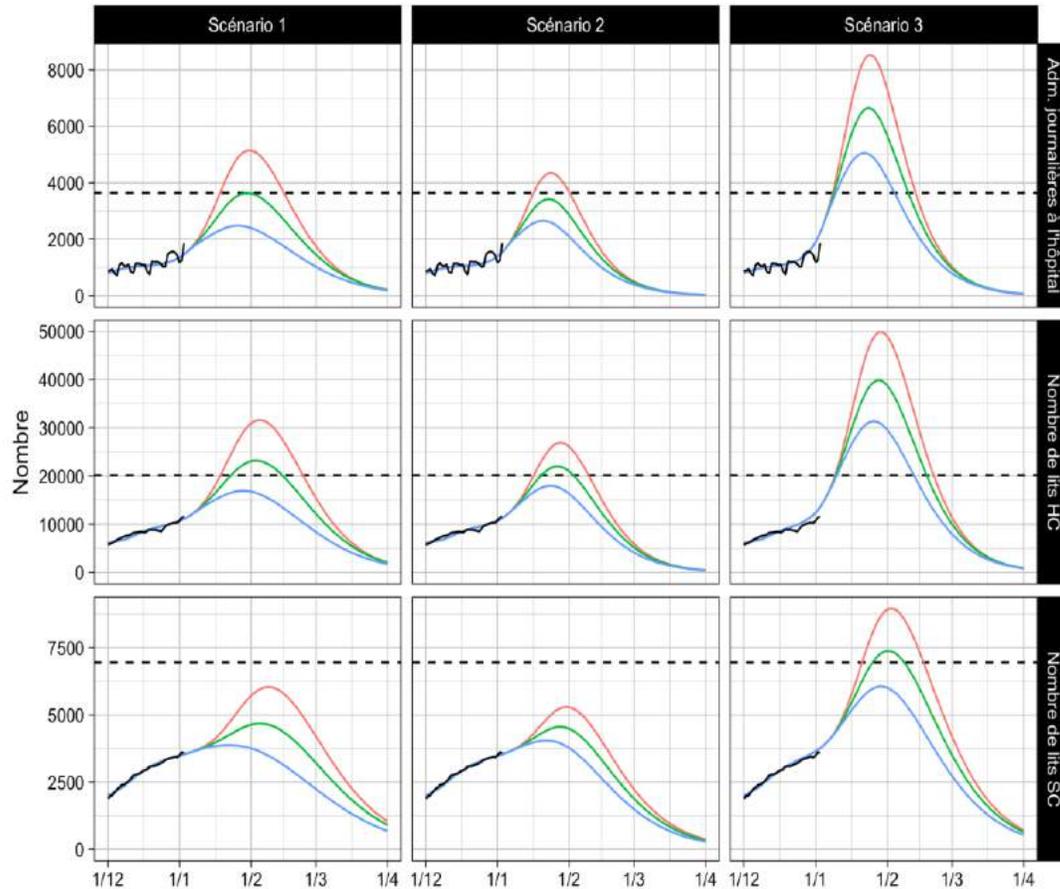
* Ce chiffre inclut les injections pédiatriques (248 699 parmi lesquelles 42 100 injections ont été réalisées avant le 14/12/2021).

En chiffres, le 01/02/2022 :

- 25 000 hospitalisations HC (80% des 30 000 atteints au max)
- 4000 hospitalisations USI (66% des 6000 atteints au max)



Réduction R0 — 0% — 10% — 20%



QUE PRÉVOIENT LES MODÈLES ?

- Hypothèses réajustées en fonction des observations faites depuis décembre:
 - Omicron a une sévérité 2 x plus faible que delta mais une transmissibilité haute
 - Dans une population qui applique des règles sanitaires qui réduisent de 0%; 10% ou 20% le R0 à partir du 03/01/2022



- Pic des infections le 01/02/2022 (!)**
- Impact max sur l'occupation des lits : 1^{ère} quinzaine de février
- Impact sur l'hôpital jusqu'à mi-mars 2022
- Si maintien des mesures (réduction des contacts et gestes barrières) dans les semaines à venir

	Réduction du R0		
	0%	10%	20%
Nb hospitalisation / j	5200	3600	2500
Nb de lits HC	32 000	23 000	17 000
Nb de lits SC	6 000	47 000	39 000

AU FINAL

- Continuer à :
 - Tester les personnes à risque pour proposer un traitement précoce comme le Paxlovid®
 - Reprendre stratégie TAP
 - Assurer la surveillance post-omicron par le criblage/séquençage
 - Poursuivre la vaccination / Rappel (et 4^{ème} dose pour les personnes à risque ?)
- Estimations pour mi-février:
 - 15 millions d'immunisés post-infection
 - 35 millions de vaccinés 3 doses

QUESTIONS EN SUSPENS ?

- Est ce suffisant en terme d'immunité collective à court terme ? À long terme ?
- Est on à l'abri de l'émergence d'un nouveau variant ?
- Que se passera t'il dans 1 an si l'immunité collective diminue?

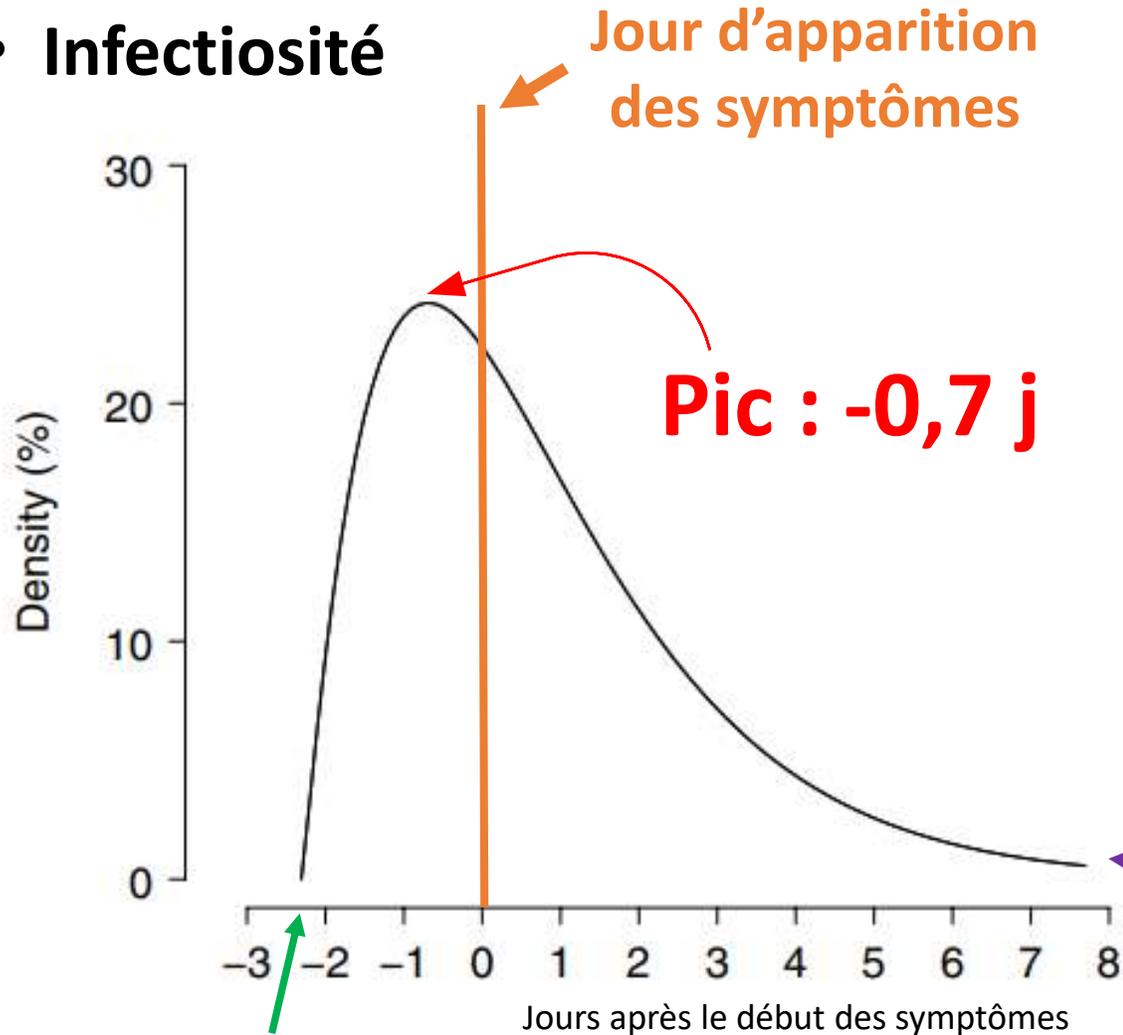


ESPOIR ET PRUDENCE....

- Fin proche de la pression COVID sur l'hôpital et sur la société
- Circulation endémique ou épidémique du SARS-COV2 / exposition des non vaccinés / stratégie vaccinale à long terme à définir

3. Transmission

- **Infectiosité**



Jour d'apparition
des symptômes

Pic : -0,7 j

Début : -2,3 j

- **Taux de reproduction de base (R_0)**

- 2,2 IC_{95%}[1,4-3,9] à 5,7 IC_{95%}[3,8-8,9]

- **Temps de doublement**

- 2,4 IC_{95%}[1,9-3,3] à 7,4 IC_{95%}[7,2-14] jours

- **Transmission pré symptomatique**

- 44%

- **Infectiosité faible au delà de 7 jours après le début des signes cliniques**

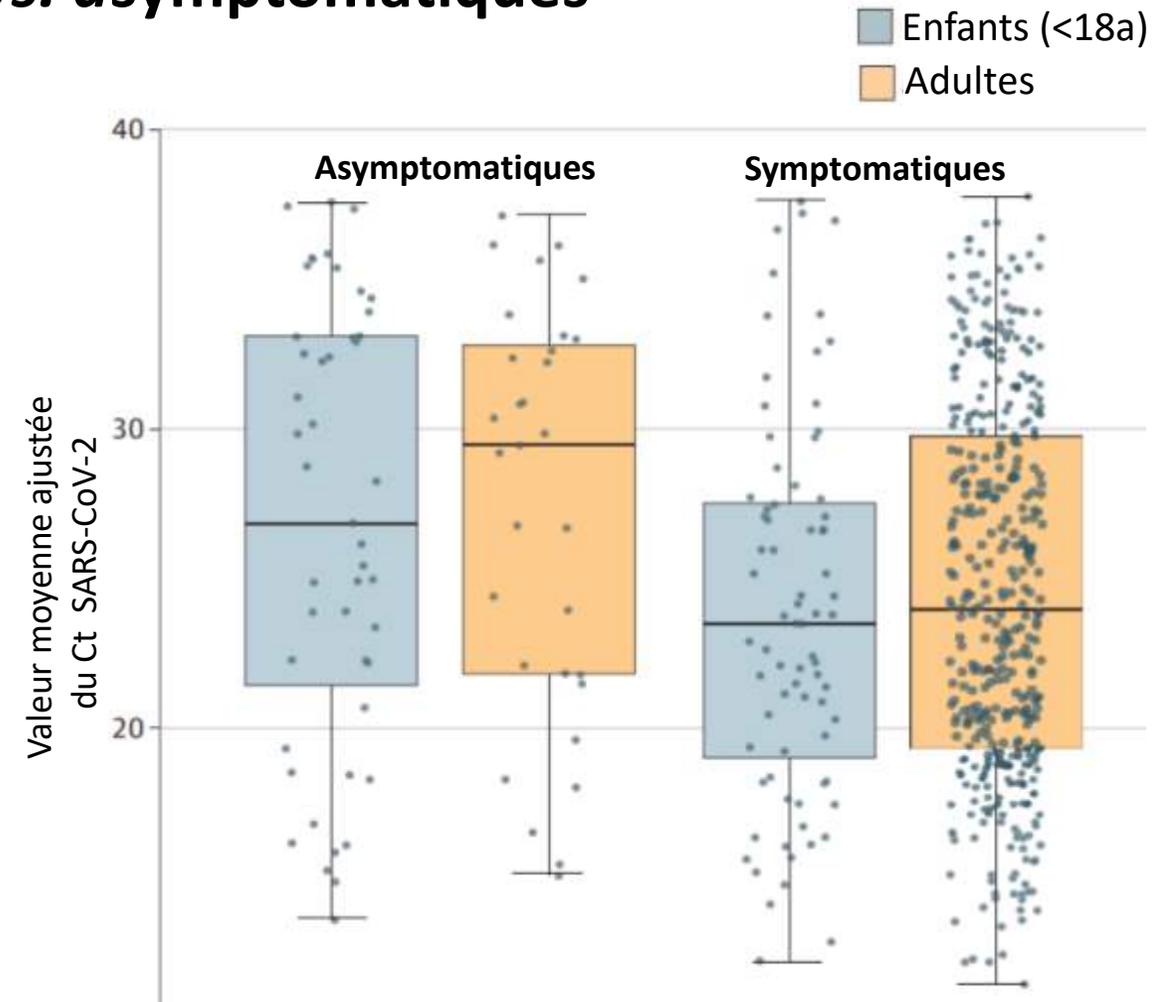
*Données de 2020 sur souche
Wuhan*

3. Transmission

Patients symptomatiques vs. *asymptomatiques*

- 555 participants (432 adultes, 123 enfants), avec PCR SARS-CoV-2 positive, âge moyen 37,7 ans [\pm 20,1]; **prélèvements réalisés à domicile**
- **Charge virale SARS-CoV-2: moins élevée chez les sujets asymptomatiques (Ct* plus élevée) vs. sujets symptomatiques**
 - Ajustement chez les enfants: -3,0 Ct ; IC_{95 %}[-5,5 ; -0,6] ; p = 0,02
 - Ajustement chez les adultes: -2,9 Ct ; IC_{95 %}[-5,2 ; -0,6] ; p = 0,01

➔ Charge virale SARS-CoV-2 des sujets asymptomatiques plus faible que celle des sujets symptomatiques



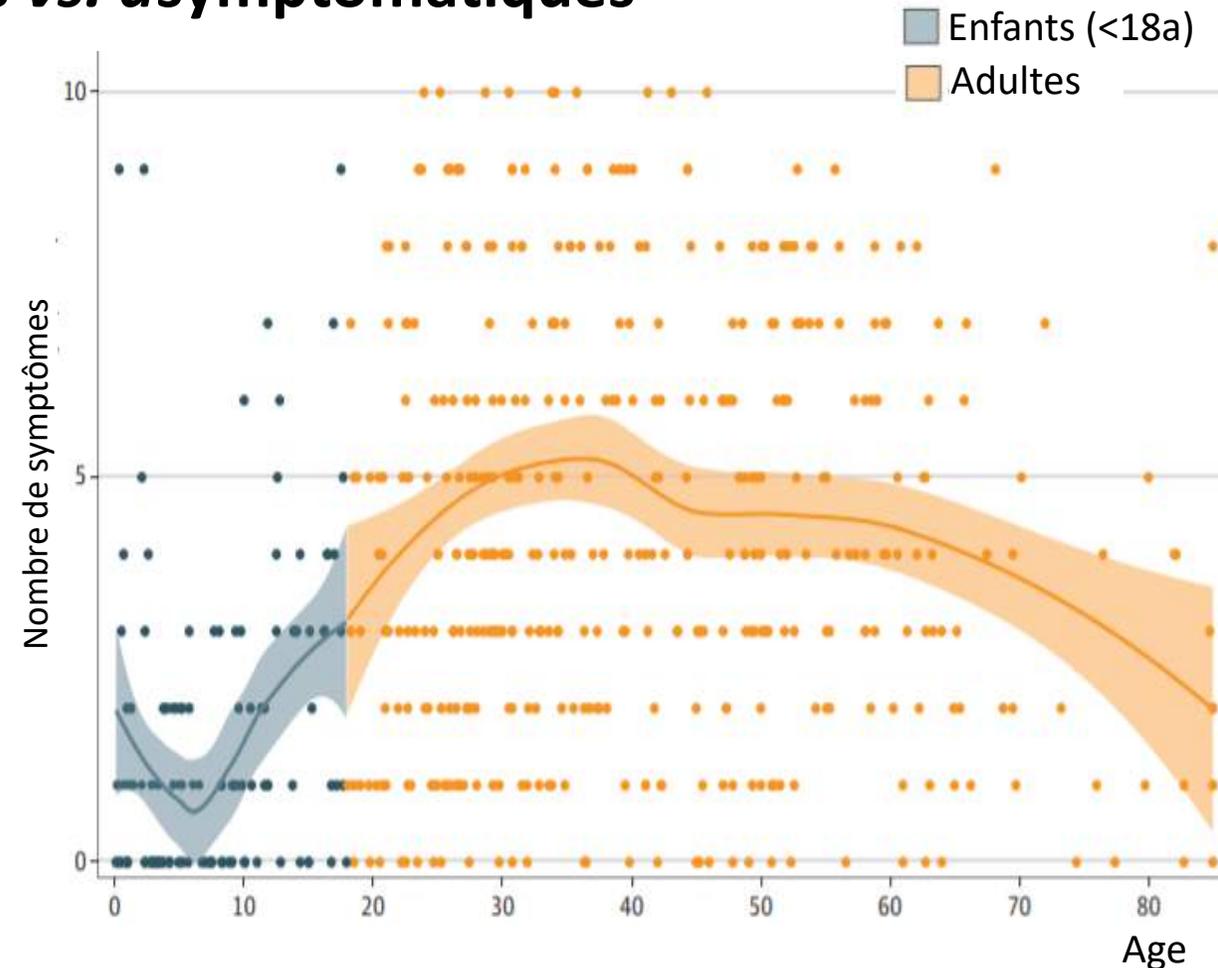
*Ct = Cycle Threshold : nombre de cycles d'amplification nécessaires afin d'atteindre une valeur seuil définie. Lorsque le **Ct augmente** cela correspond à une **diminution de la charge virale**

3. Transmission

Patients symptomatiques vs. *asymptomatiques*

- 555 participants (432 adultes, 123 enfants), avec PCR SARS-CoV-2 positive, âge moyen 37,7 ans [+/- 20,1]; **prélèvements réalisés à domicile**
- **Nombre moyen de symptômes (écart type):**
 - 1,6 (2,0) chez l'enfant vs. 4,5 (3,1) chez l'adulte; $p < 0,001$

Signes ou symptômes	Enfants - Effectif (%)		Adultes (n=432)	p value	
	Age ≤ 4a (n=50)	Age 5-17a (n=73)		Enfants âge ≤ 4a vs. âge 5-17	Enfants vs. adulte
Pas de symptômes	23 (46.0)	24 (32.9)	31 (7.2)	.20	<.001
Tout symptômes	27 (54.0)	49 (67.1)	401 (92.8)		
Rhinorrhée	14 (28.0)	22 (30.1)	192 (47.9)	.97	.004
Fièvre	11 (22.0)	15 (20.5)	161 (40.1)	>.99	.001
Céphalée	5 (10.0)	19 (26.0)	247 (57.2)	.05	<.001
Toux	12 (24.0)	12 (16.4)	235 (58.6)	.42	<.001
Fatigue	5 (10.0)	14 (19.2)	213 (53.1)	.26	<.001
Odynophagie	4 (8.0)	14 (19.2)	169 (42.1)	.14	<.001
Myalgie	3 (6.0)	10 (13.7)	197 (49.1)	.29	<.001
Frissons	2 (4.0)	8 (11.0)	130 (32.4)	.29	<.001
Sueurs	2 (4.0)	4 (5.5)	96 (23.9)	>.99	<.001
Anosmie	0	6 (8.2)	81 (20.2)	.10	<.001
Nombre de symptômes Moyenne (écart type)	1.3 (2.0)	1.8 (2.0)	4.5 (3.1)	.15	<.001

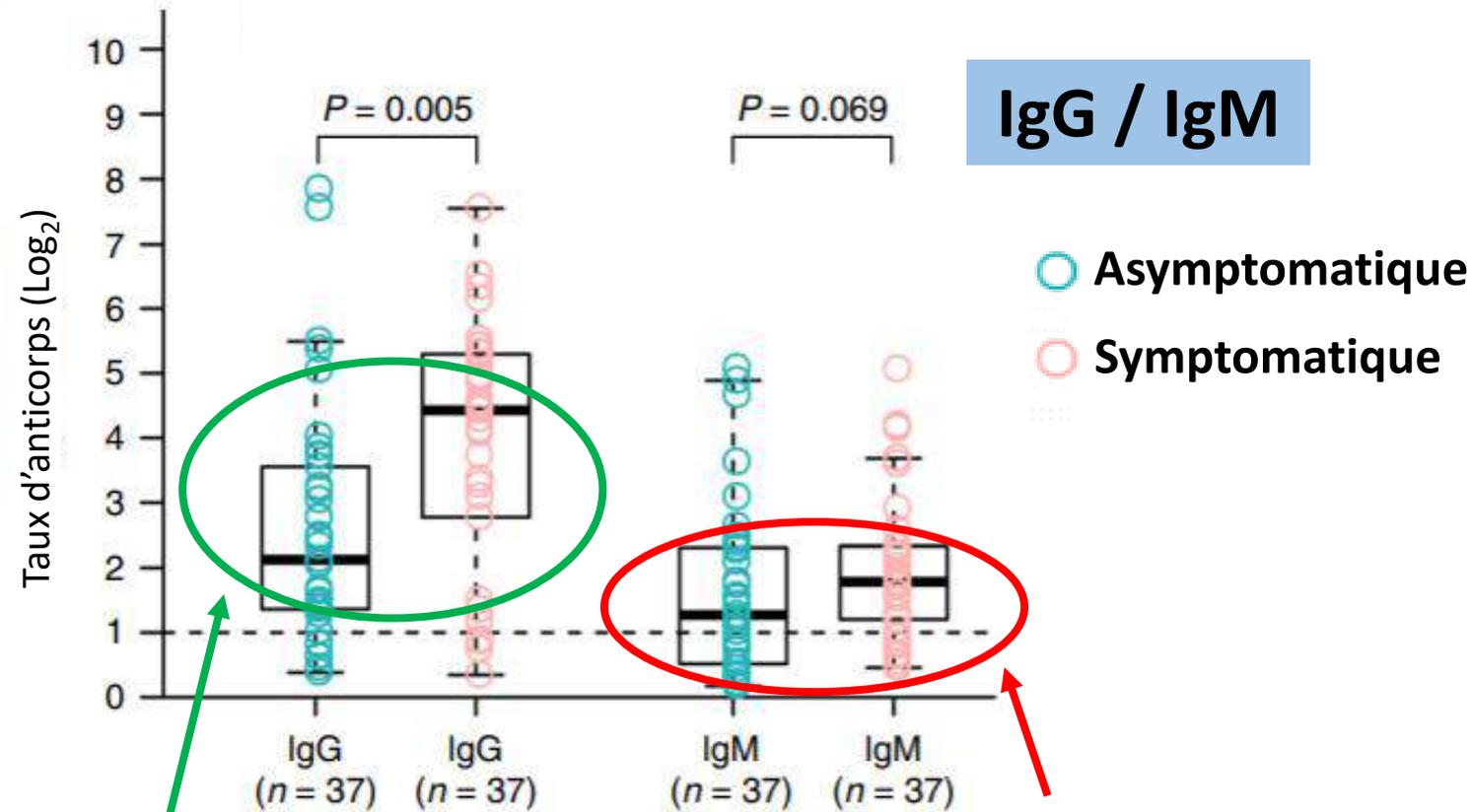


➔ Enfants présentant un nombre de symptômes décrits moins important que chez les adultes

3. Transmission

Patients symptomatiques vs. *asymptomatiques*

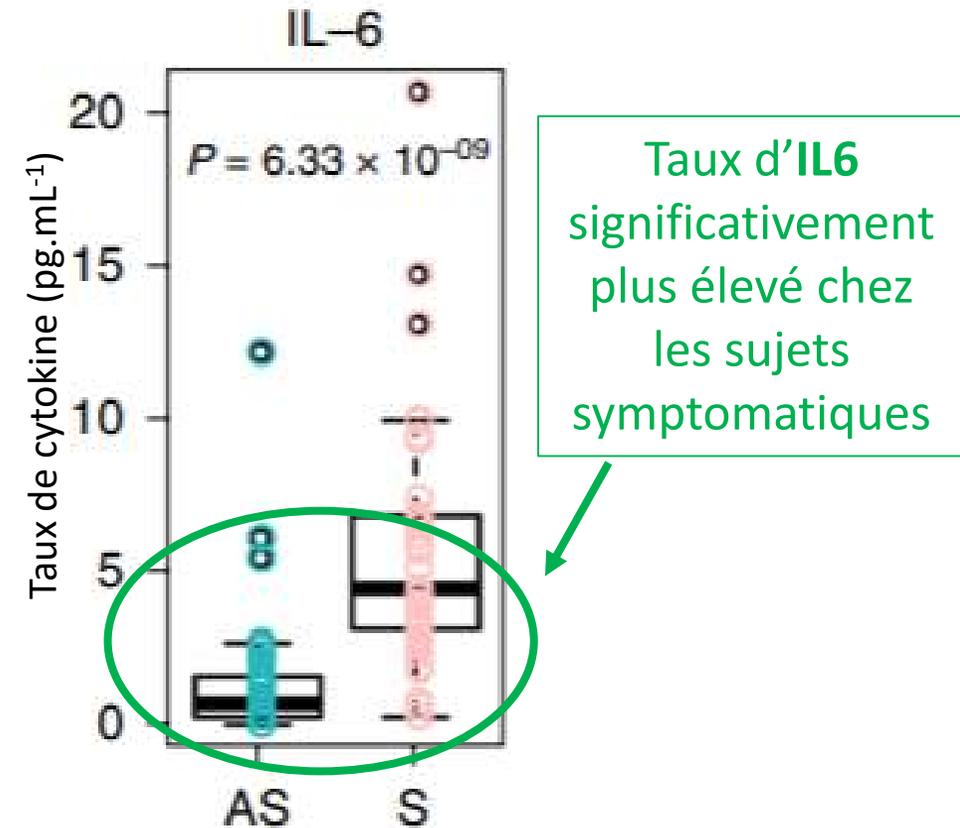
IgG / IgM



Taux d'IgG significativement plus élevé chez les sujets symptomatiques

Pas de différence observée du taux d'IgM

Sécrétion cytokine



3. Transmission

Note relative à la protection des patients et des professionnels en contexte COVID-19 07/02/2022

<https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2022/02/SF2H-Protection-patients-et-professionnels-contexte-COVID-19-V07.02.22.pdf>

Recommandations de transfert vers SSR / ESMS et précautions complémentaires

Parcours patient	<p>Regroupement des cas de COVID en secteur dédié, à privilégier.</p> <p>Transfert vers SSR/ESMS possible à partir du 8^{ème} jour après début des symptômes, dont 2 jours sans fièvre + amélioration de l'état respiratoire pour patients non immunodéprimés, 10^{ème} jour si immunodépression ou forme grave.</p> <p>Durée des précautions complémentaires gouttelettes et contact : 14 jours* pour patients non immunodéprimés dont 2 jours sans fièvre, 24 jours si immunodépression ou forme grave symptomatique, 10 jours si forme asymptomatique.</p> <p>En cas de décès, le défunt est considéré comme non contagieux à partir de 10 jours après le début des signes cliniques ou date du test diagnostique. Avant ces 10 jours, le risque infectieux ne justifie pas l'utilisation d'une housse pour le transport du corps vers la chambre mortuaire ; les soins de conservation sont interdits.</p>	New
-------------------------	--	------------

4. Protection

Précautions complémentaires **type Gouttelette et Contact**

- Hygiène des mains (Friction Hydro-Alcoolique)
- Masque à usage médical
- Gants si indication¹

Pour prise en charge patient **suspect ou confirmé COVID-19**

Contact direct avec le patient

- Tablier/surblouse à usage unique



Soin mouillant/souillant

- Tablier/surblouse imperméable usage unique



Elimination EPI en DASRI **avant la sortie de la chambre**, sauf pour l'APR qui seront retirés après la sortie de la chambre

Geste invasif/aérosolisant²

- APR FFP2
- Protection oculaire



¹ risque contact sang ou liquides biologiques, contact muqueuse, contact peau lésée, PS avec lésions cutanées aux mains

² gestes invasifs ou manœuvres à risque de générer des aérosols (intubation, aspiration...)

La protection : pour le patient

Patient présentant des symptômes
respiratoires **Toux**
Contexte infectieux ?
Suspicion COVID ?

**Risque de
contamination**

Protéger les autres
et l'environnement

Masque chirurgical: efficace, suffisant
pour arrêter les projections gouttelettes

Isoler

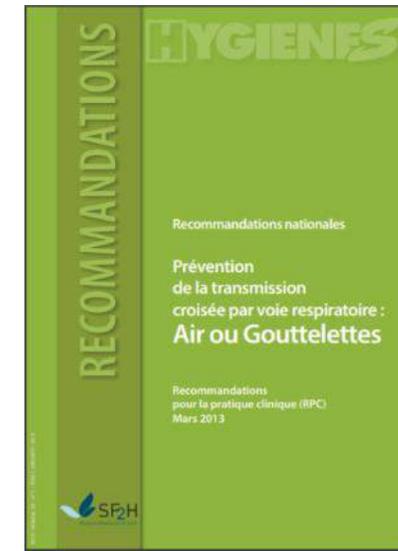
Précautions hygiène standard

Port du masque de soins à toute personne (soignant, patient, visiteur...) présentant des symptômes respiratoires (toux, dyspnée ...)

Précautions complémentaires C + G : chambre individuelle

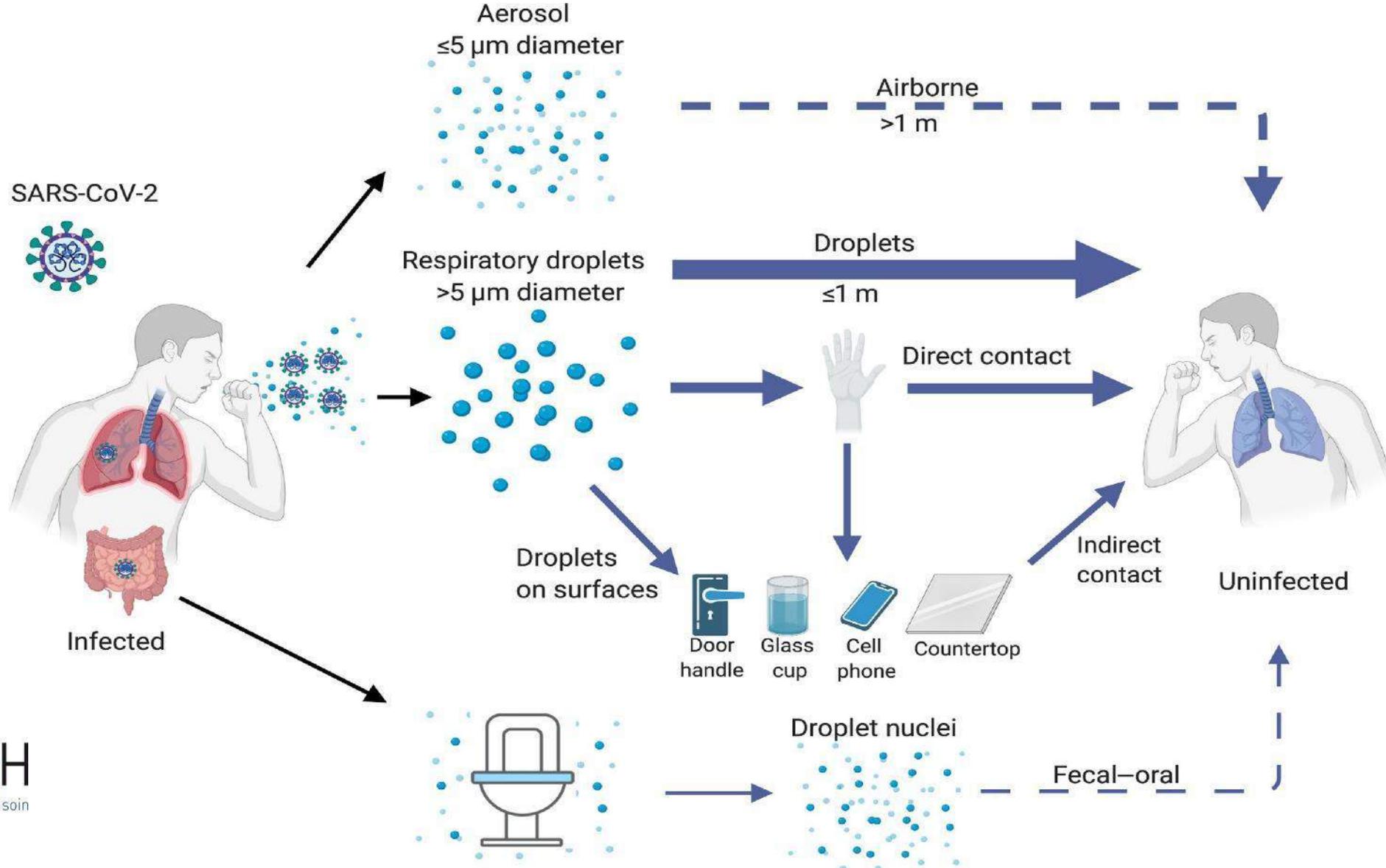
Choix EPI (protection respiratoire) en fonction du mode de contamination possible :

- **Activité / soin réalisé** (port de masques, proximité, durée)
- **Contexte environnemental** (confinement, ventilation, densité de personnes)



https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2013/03/SF2H_recommandations_air-ou-gouttelettes_2013.pdf

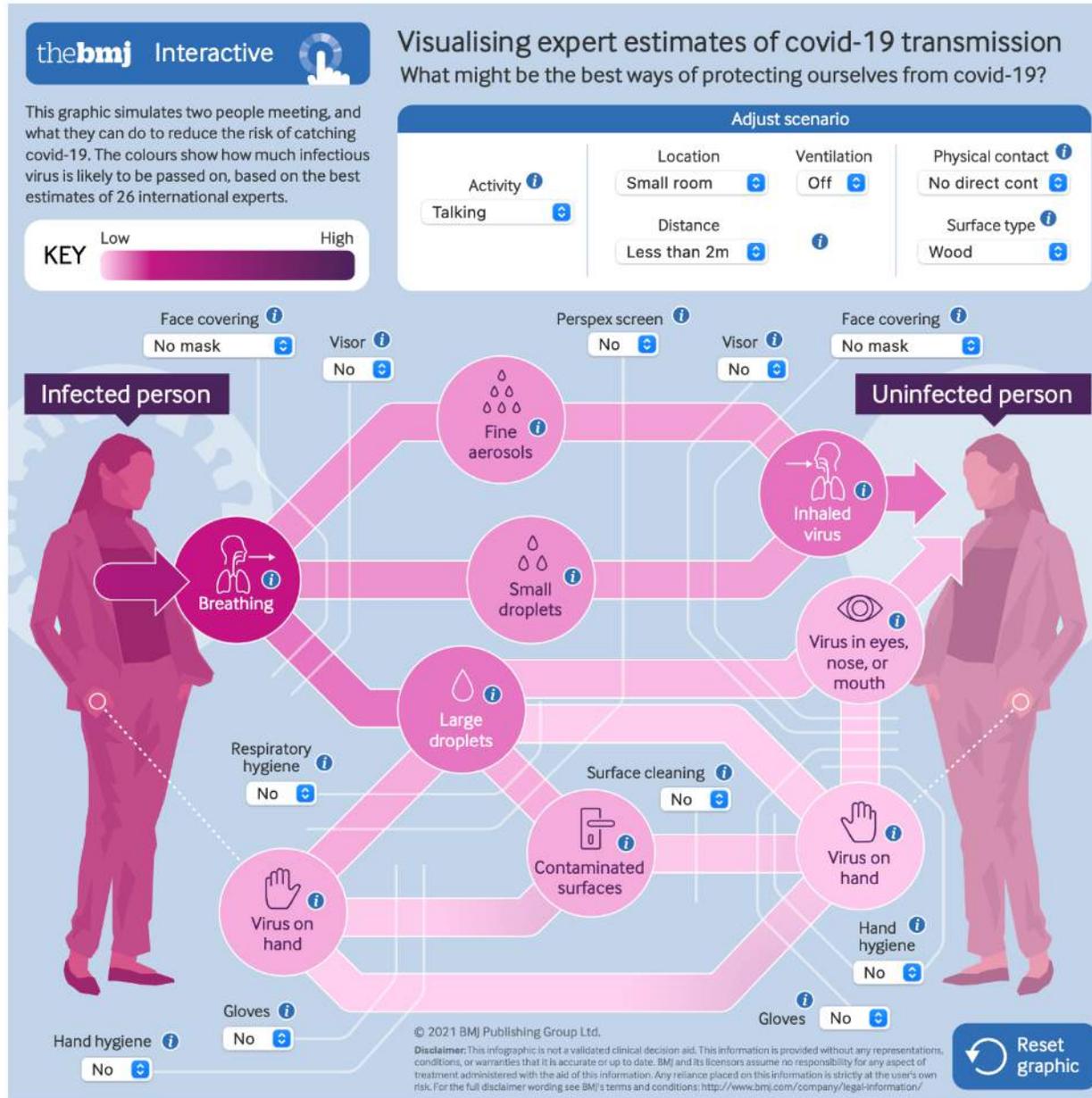
Pourquoi s'intéresser aux masques ?



Visualising SARS-CoV-2 transmission routes and mitigations

BMJ 2021 ; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-065312> (Published 01 December 2021)

Cite this as: *BMJ* 2021;375:e065312



Outil de simulation en ligne

(limite : panel d'experts)

Intérêt de visualiser les principaux paramètres

Problématique de la protection du risque aéroporté

Type and level of group activity	Low occupancy			High occupancy		
	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated	Outdoors and well ventilated	Indoors and well ventilated	Poorly ventilated
Wearing face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Speaking	Low	Low	Low	Low	Low	Medium
Shouting, singing	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Wearing face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Low	Medium	Low	Medium	High
Speaking	Low	Low*	Medium	Medium*	Medium	High
Shouting, singing	Low	Medium	High	Medium	High	High
No face coverings, contact for short time						
Silent	Low	Low	Medium	Medium	Medium	High
Speaking	Low	Medium	Medium	Medium	High	High
Shouting, singing	Medium	Medium	High	High	High	High
No face coverings, contact for prolonged time						
Silent	Low	Medium	High	Medium	High	High
Speaking	Medium	Medium	High	High	High	High
Shouting, singing	Medium	High	High	High	High	High

Risk of transmission
 Low ■ Medium ■ High ■

* Borderline case that is highly dependent on quantitative definitions of distancing, number of individuals, and time of exposure

Fig 3 | Risk of SARS-CoV-2 transmission from asymptomatic people in different settings and for different occupation times, venting, and crowding levels (ignoring variation in susceptibility and viral shedding rates). Face covering refers to those for the general population and not high grade respirators. The grades are indicative of qualitative relative risk and do not represent a quantitative measure. Other factors not presented in these tables may also need to be taken into account when considering transmission risk, including viral load of an infected person and people's susceptibility to infection. Coughing or sneezing, even if these are due to irritation or allergies while asymptomatic, would exacerbate risk of exposure across an indoor space, regardless of ventilation

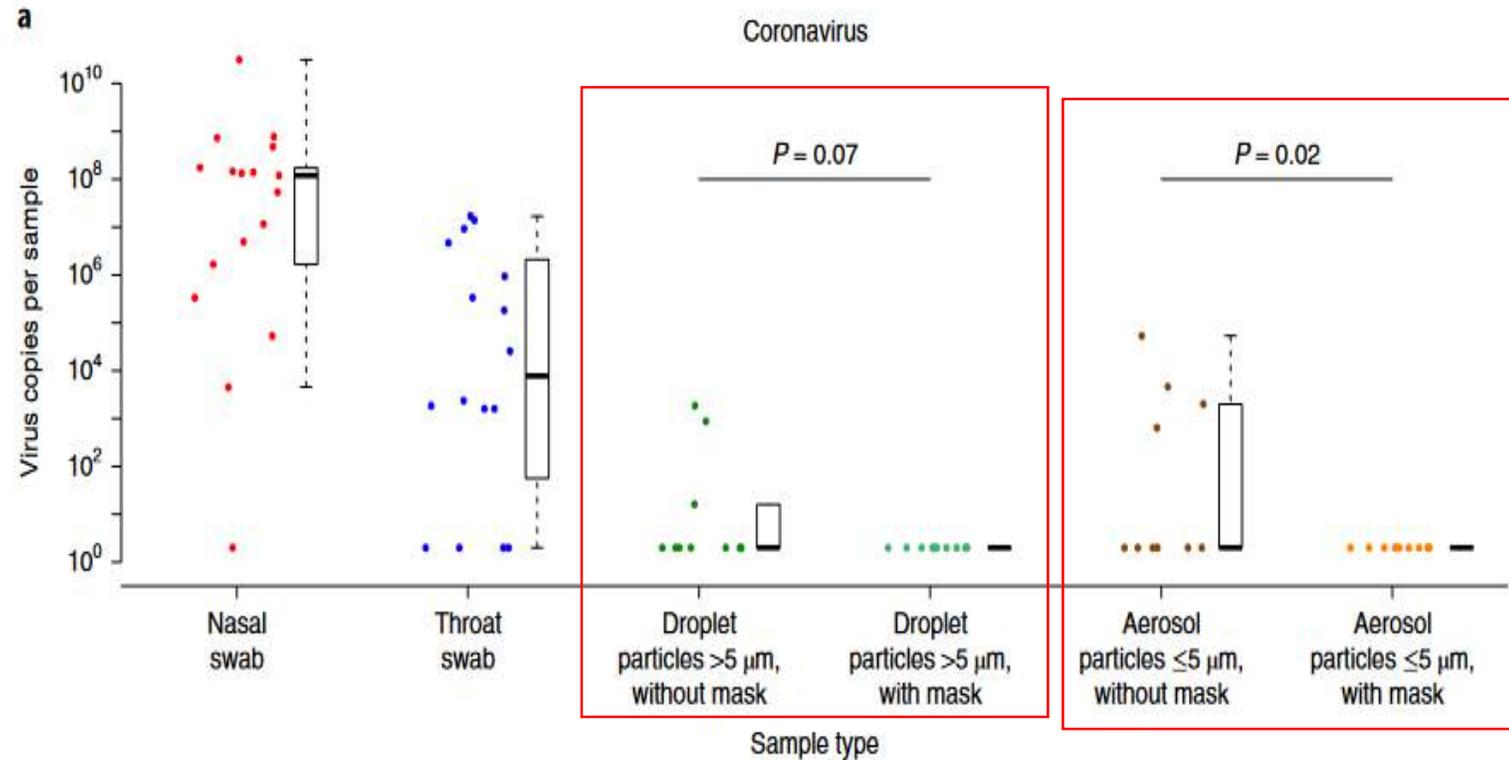


Fig. 1 | Efficacy of surgical face masks in reducing respiratory virus shedding in respiratory droplets and aerosols of symptomatic individuals with coronavirus, influenza virus or rhinovirus infection. a-c, Virus copies per sample collected in nasal swab (red), throat swab (blue) and respiratory droplets collected for 30min while not wearing (dark green) or wearing (light green) a surgical face mask, and aerosols collected for 30min while not wearing (brown) or wearing (orange) a face mask, collected from individuals with acute respiratory symptoms who were positive for coronavirus (a), influenza virus (b) and rhinovirus (c), as determined by RT-PCR in any samples. *P* values for mask intervention as predictor of \log_{10} virus copies per sample in an unadjusted univariate Tobit regression model which allowed for censoring at the lower limit of detection of the RT-PCR assay are shown, with significant differences in bold. For nasal swabs and throat swabs, all infected individuals were included (coronavirus, $n=17$; influenza virus, $n=43$; rhinovirus, $n=54$). For respiratory droplets and aerosols, numbers of infected individuals who provided exhaled breath samples while not wearing or wearing a surgical face mask, respectively were: coronavirus ($n=10$ and 11), influenza virus ($n=23$ and 28) and rhinovirus ($n=36$ and 32). A subset of participants provided exhaled breath samples for both mask interventions (coronavirus, $n=4$; influenza virus, $n=8$; rhinovirus, $n=14$). The box plots indicate the median with the interquartile range (lower and upper hinge) and ± 1.5 interquartile range from the first and third quartile (lower and upper whiskers).

Choix des EPI :

- **Port de lunettes de protection** (protection de la conjonctive = porte d'entrée possible de beaucoup de pathogènes transmis par gouttelettes)
- **Gants à usage unique uniquement dans les indications des PS même en précautions complémentaires « contact » ou « gouttelettes » ;**
avis SF2H (recommandation française) et de l'eCDC depuis octobre 2020)

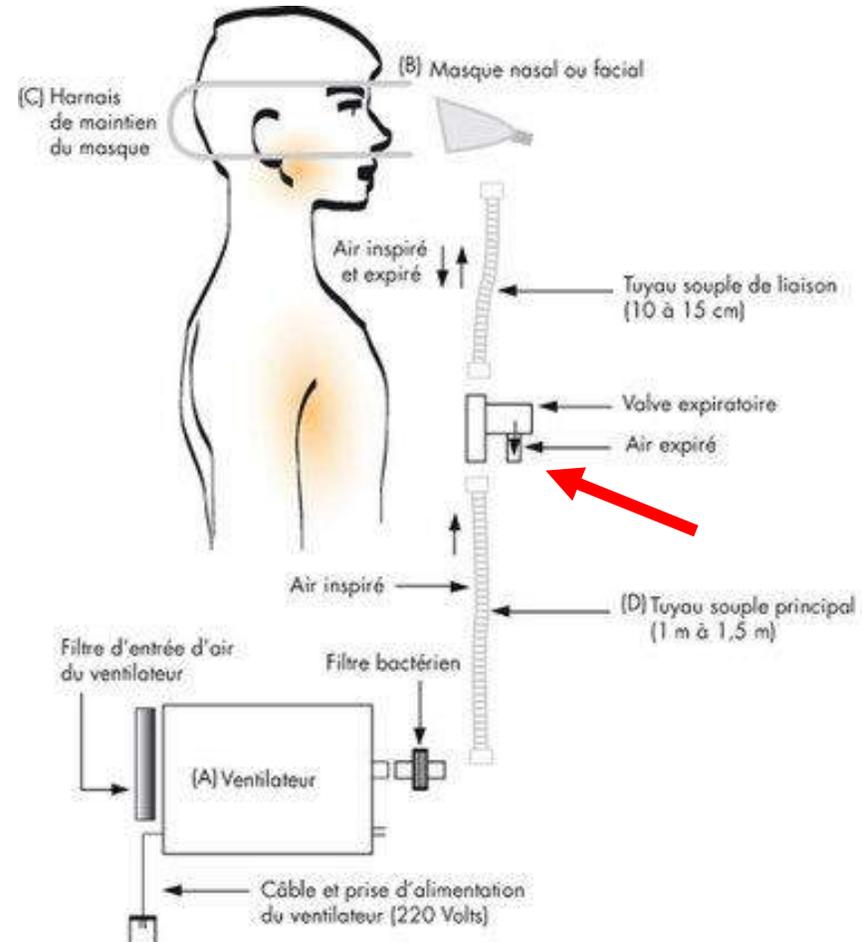
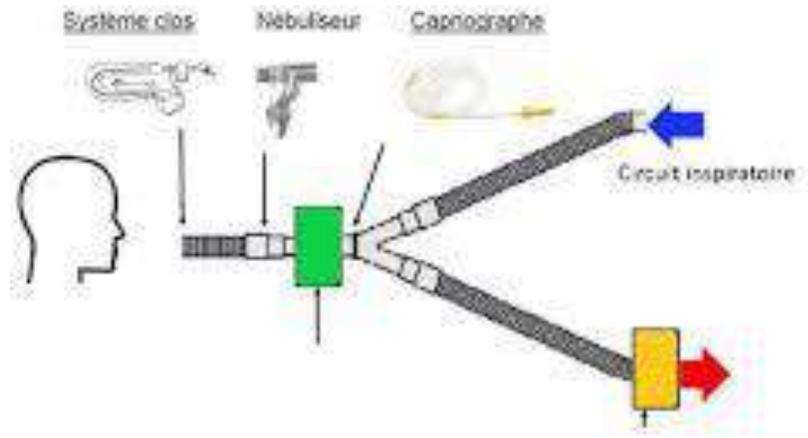
Rien de nouveau

Procédures Généralant des Aérosols

Pays, organismes	Procédures génératrices d'aérosols
France, Haut Conseil de la Santé Publique	Intubation / extubation (dont masque laryngé) ; Ventilation mécanique avec circuit expiratoire « ouvert » ; Ventilation mécanique non invasive (VNI) ; Aspiration endotrachéale (hors système clos) ; Fibroscope bronchique ; Kinésithérapie respiratoire générant des aérosols (ex. kinésithérapie respiratoire pour désencombrement et expectoration induite) ; Aérosolthérapie ; Prélèvement nasopharyngé ; Explorations fonctionnelles respiratoires ; Autopsie ; Soins de chirurgie dentaire.
France, Société de Réanimation de langue Française SRLF	Ventilation artificielle; Oxygénation haut débit (> 6L/min)
Royaume Unis, Public Health England	Intubation, extubation et procédures associées comme na ventilation manuelle ou aspirations hors système clos; Trachéotomie/trachéostomie (insertion/ouverture de système clos/retrait), Bronchoscopie; Chirurgie et autopsie impliquant des instruments à haute vitesse; Quelques procédures dentaires (comme instruments à tête rotative à haute vitesse) Ventilation non invasive comme BiPAP et CPAP; High-Frequency Oscillating Ventilation (HFOV); HFNO aussi appelé High Flow Nasal Cannula; Induction de crachats
Monde, OMS	Intubation trachéale, ventilation manuelle avant intubation, massage cardiopulmonaire; Trachéotomie; Bronchoscopie; Ventilation non invasive
Europe, ECDC	Intubation trachéale, aspirations bronchiques; Bronchoscopie; Induction de crachats
Etats-Unis, CDC (Covid-19)	Aspiration sur voie respiratoire ouvertes; Induction de crachats; Commentaire: Certaines procédures effectuées sur des patients atteints d'un COVID-19 connu ou suspecté pourraient générer des aérosols infectieux. En particulier, les procédures susceptibles de provoquer une toux (p. Ex., Induction de crachats, aspiration ouverte des voies respiratoires) doivent être effectuées avec prudence et évitées si possible.
Allemagne, RKI	Intubation; Bronchoscopies; Procédures dentaires comportant un risqué de transmission aéroportée
Allemagne, Germany DGKH	Intubation trachéale Trachéotomie Ventilation on invasive, ventilation manuelle avant intubation ou bronchoscopie Autres: massage cardiopulmonaire

Tableau 1. Description des procédures génératrices d'aérosols (PGA) à risque accru de transmission telles que listées dans les recommandations nationales et internationales.

pression positive continue = mode ventilatoire de VNI
simple brin = pas de circuit retour
à fuite = air expiré dans l'environnement



Durée des précautions ?

Simplification des durées d'isolement depuis le 02/01/2022



LES NOUVELLES RÈGLES D'ISOLEMENT

COVID-19: tester, alerter, protéger. « LE BON CHOIX, C'EST DE FAIRE LES 3 »

	Je suis complètement vacciné ou j'ai moins de 12 ans*	Je ne suis pas vacciné ou pas complètement
JE SUIS POSITIF	JE M'ISOLE PENDANT 7 JOURS Je peux réduire mon isolement à 5 jours si j'ai un test antigénique négatif EI si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.	JE M'ISOLE PENDANT 10 JOURS Je peux réduire mon isolement à 7 jours si j'ai un test antigénique ou RT-PCR négatif EI si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.
JE SUIS CAS CONTACT (hors milieux scolaire et périscolaire)	PAS D'ISOLEMENT Mais j'applique strictement les gestes barrières. Je réalise un test antigénique ou RT-PCR dès que j'apprends que je suis cas contact, puis j'effectue des autotests à J+2 et J+4 après mon premier test. Si l'un de mes tests est positif, je deviens un cas et je m'isole.**	JE M'ISOLE PENDANT 7 JOURS À compter de la date du dernier contact. Pour sortir d'isolement je dois réaliser un test antigénique ou RT-PCR au bout de 7 jours et avoir un résultat négatif. Si le test est positif, je deviens un cas et je continue à m'isoler.

31/01/2022

* Pour les enfants de moins de 3 ans, se référer au protocole spécifique des Établissements d'Accueil du Jeune Enfant
** Si mon autotest est positif, je dois confirmer le résultat par un test antigénique ou RT-PCR.

Choix de la chambre ?



NOTE

relative à la protection des patients et des professionnels en contexte COVID-19
07/02/2022

<https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2022/02/SF2H-Protection-patients-et-professionnels-contexte-COVID-19-V07.02.22.pdf>

Chambres doubles

Chambre individuelle **nécessaire** pour les patients :

- suspects de COVID-19,
- contacts d'un cas de COVID-19,
- sévèrement immunodéprimés ou à risque d'échec vaccinal (cf. définition dans [l'avis du 06/04/21 du COSV](#)),
- de retour de pays dits « [rouges ou écarlates](#) » pendant la période de quarantaine,

- dont l'hospitalisation requiert la réalisation de manœuvres respiratoire à haut risque d'exposition pour le voisin de chambre (oxygénothérapie à haut débit, VNI, kiné respiratoire, ...).

Chambre individuelle **fortement recommandée** pour les patients non immunisés à risque de forme grave de COVID-19, ou ayant des troubles envahissant du comportement.

Chambre double **possible** pour :

- deux patients atteints de COVID-19 documenté (quel que soit le variant),
- deux patients immunisés non immunodéprimés,
- en MCO, patient non immunisé sans signe clinique de COVID-19 après 24 ou 48 heures. Ce délai est passé à 5 jours (avec nouvelle RT-PCR négative à 5 jours) si le futur voisin est à risque de forme grave.
- en SSR-SLD, patient non immunisé hospitalisé depuis plus de 14 jours sans signe clinique de COVID-19, avec RT-PCR négative à J14 et en l'absence de contexte épidémique dans le service.

Take home messages

- Pas de changements majeurs (littérature)
- Attention aux pièges diagnostics et aux limites des techniques de dépistage
- Exposition :
 - non respect des mesures barrières +++
 - procédures générant des aérosols
 - contextes particuliers (ventilation, locaux, durée, ...)
- Bon usage des EPI
 - fit check pour les FFP2, mésusage des gants, protection ophtalmique, hygiène des mains
- Sujet vacciné = à risque de faire la maladie

Présentation clinique (données souche sauvage Wuhan)

Confusion

Céphalée

Fièvre

Anosmie/hyposmie

Rhinite

Survenue brutale

Agueusie

Odynophagie

Douleur thoracique

Dyspnée

**Infection
respiratoire aigue**

Eruption cutanée

Toux

Diarrhée

Spécificités pédiatriques:

Spécificités âge > 80 ans:

Faiblesse musculaire

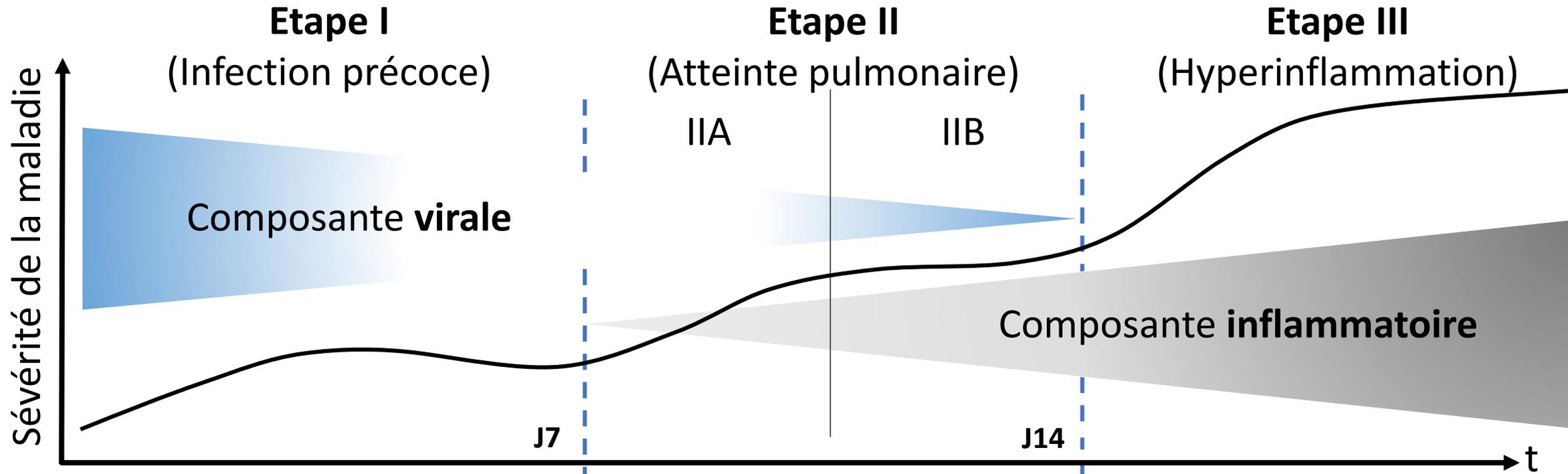
- Altération de l'état général
- Fièvre isolée chez l'enfant de moins de 3 mois

- Altération de l'état général
- Chutes répétées
- Apparition ou aggravation de troubles cognitifs

Myalgie

Paresthésies

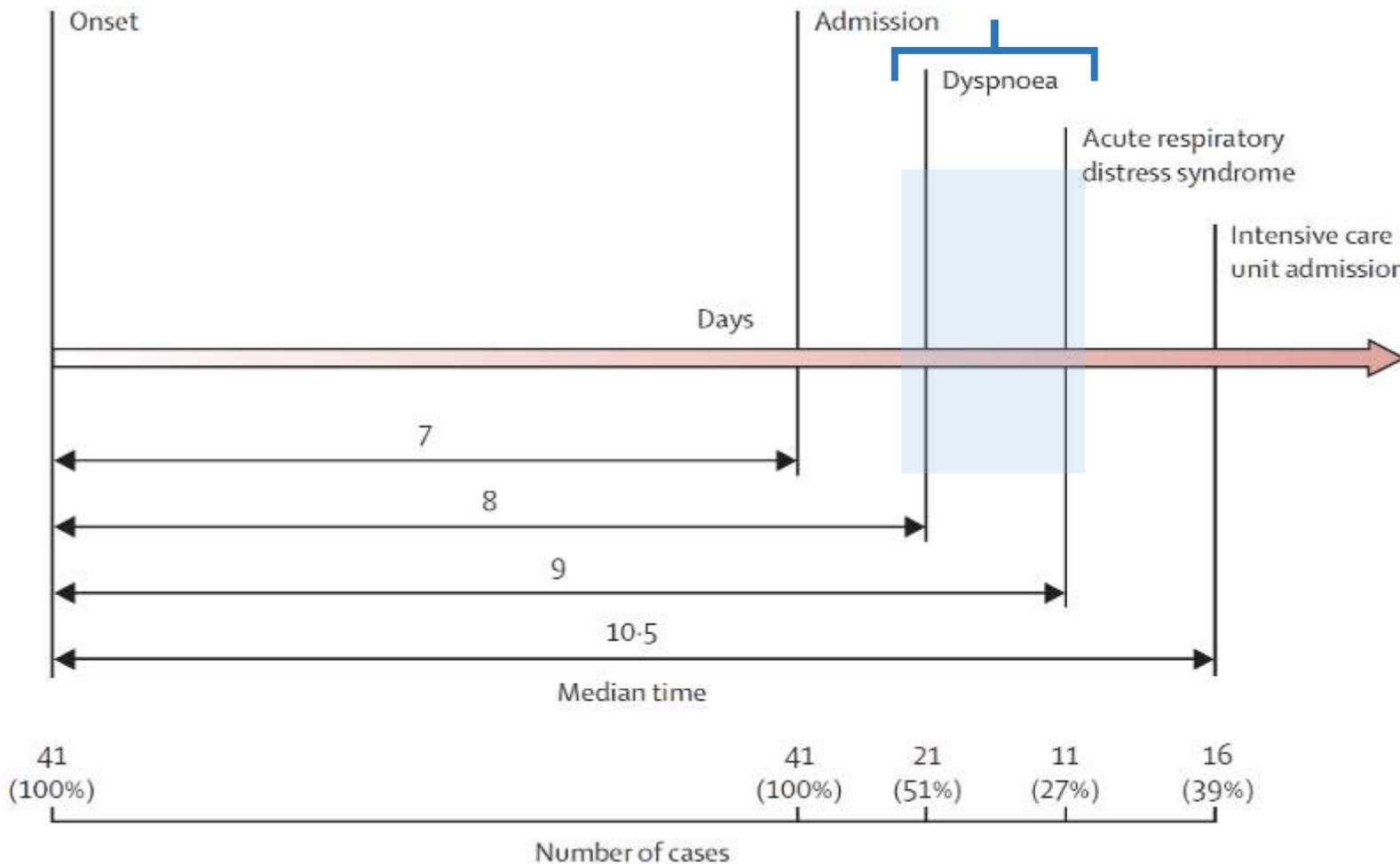
5. Présentation clinique



Signes cliniques	Asthénie Fièvre Toux sèche	Dyspnée sans (IIA) et avec hypoxémie (IIB) ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mm Hg)	SDRA SIRS/choc septique Défaillance cardiaque
Examens complémentaires	Lymphopénie	Anomalie morphologique de l'imagerie pulmonaire Cytolyse hépatique	Elévation des marqueurs inflammatoires (CRP, IL-6, D-dimere, ferritine...)

Evolution

J8-J9 période d'aggravation clinique



Complications vitales

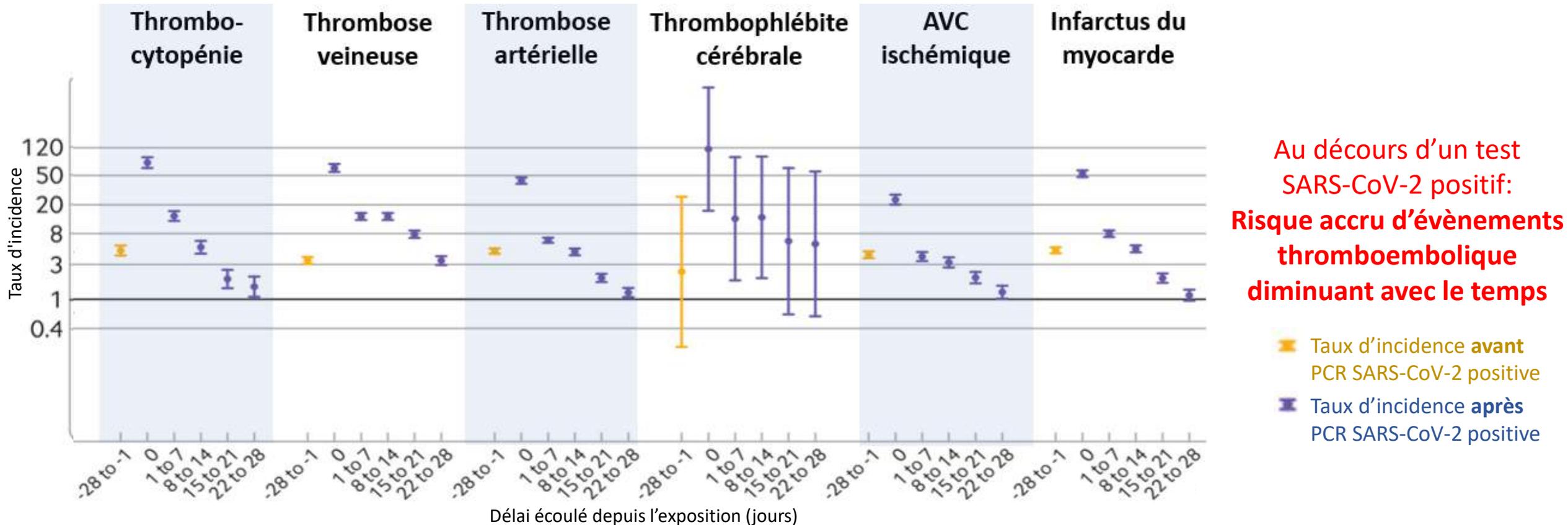
• Respiratoires:

- Entre J8 et J12
- Dyspnée d'aggravation progressive
- Se méfier +++++
- Souvent plus grave que l'aspect ne le laisse penser (« *hypoxie heureuse* »)

• Thromboemboliques:

- Maladie prothrombogène
- HBPM systématiques chez les patients hospitalisés
- Doses adaptées à la situation

5. Présentation clinique



- Cohorte Britannique; 1 758 095 personnes (âge ≥16ans) avec un **test SARS-CoV-2 positif**
- **Evènement thrombo-embolique**, taux d'incidence à **8-14 jours**:
 - Thrombocytopénie: 5,27; IC_{95%} [4,34 ; 6,40]
 - Thrombose veineuse: 13,86; IC_{95%} [12,76 ; 15,05]
 - Thrombose artérielle: 4,52; IC_{95%} [4,19 ; 4,88]

5. Présentation clinique

Présentation clinique de l'infection par le SARS-Cov2 en fonction du type de variant (version 17 Janvier 2021)

	Variant DELTA	VariantOMICRON
Contagiosité		
Transmissibilité Plus importante d'OMICRON	+105% par rapport à Delta ¹	
Manifestations cliniques chez les patients consultant aux urgences		
Âge des patients Plus jeunes pour OMICRON	59 ans	36 ans ²
Probabilité de recourir aux urgences ou d'être hospitalisé Réduite pour OMICRON	Risque divisé par 2 pour Omicron par rapport à Delta ³	
Délai entre apparition des signes et recours aux Urgences Raccourci pour OMICRON	Autour de 7 jours	Autour de 4 jours ³
Anosmie/agueusie Moins fréquents pour OMICRON	Trois fois <u>moins fréquente</u> par rapport à Delta ⁴	
Pharyngite Plus fréquente pour OMICRON	Deux fois <u>plus fréquente</u> par rapport à Delta ⁴	
Difficulté respiratoire Moins fréquents pour OMICRON	91%	31% ²
Oxygéo-requérance Moins fréquente pour OMICRON	74%	17.6% ²

5. Présentation clinique

Présentation clinique de l'infection par le SARS-Cov2 en fonction du type de variant (version 17 Janvier 2021)

	Variant DELTA	VariantOMICRON
Hospitalisation		
Probabilité d'être hospitalisé chez les patient consultant aux urgences Réduite pour OMICRON	Risque divisé par 3 pour Omicron par rapport à Delta ³	
Durée moyenne de séjour en hospitalisation conventionnelle Plus courte liée à OMICRON	7 jours	3 jours ²
Probabilité d'être hospitalisé en soins critiques chez les patients consultant aux urgences Réduite pour OMICRON	25%	8% ⁵

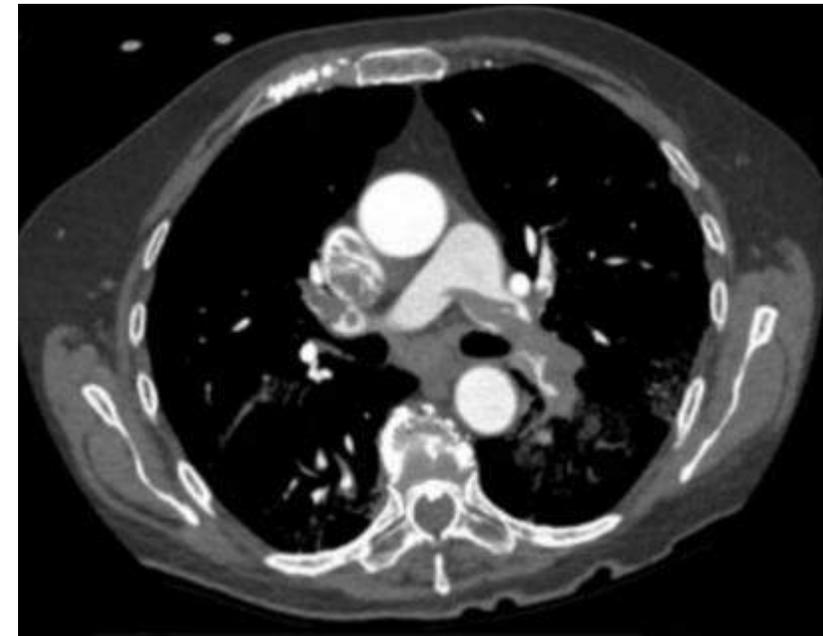
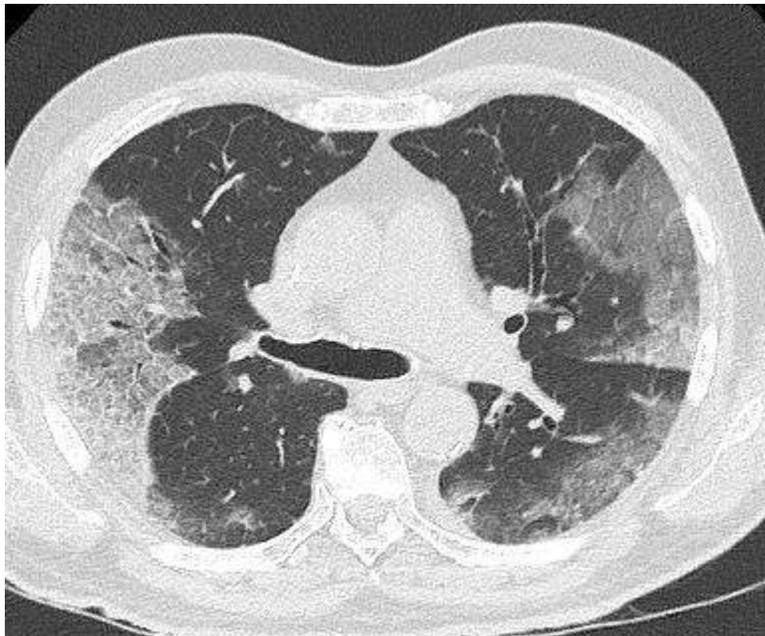
¹ Etude en préprint « From Delta to Omicron: analysing the SARS-CoV-2 epidemic in France using variant-specific screening tests (September 1 to December 18, 2021) » (disponible via: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.21268583v1.full>)

² Données issues de l'analyse des données d'Afrique du Sud (n=4400 patients « Delta » vs n=971 patients « Omicron ») publiées : JAMA 2021. doi:10.1001/jama.2021.24868
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2787776>

³ Données anglaises en date du 31 Décembre 2021. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'ethnicité, le niveau socio-économique, la notion de voyage récente et le statut vaccinal. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England (disponible via: https://urldefense.com/v3/https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf ;!!FiWpмуqhD5aF3oDTQnc!2vw9rw83Bwt6gJ-c584dz0DeYF8wyFGm7wMnRS82WmXTvyjBwMw_Op7705OXJ5wAL5eRW6ysYD0\$)

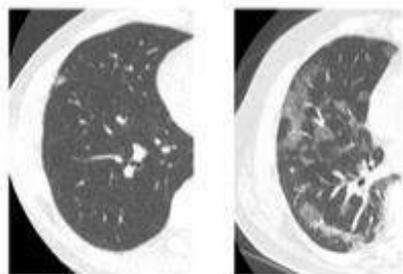
⁵ Données issues de l'analyse de l'entrepôt de données de santé de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris entre le 1/12/21 et 4/01/22 portant sur 1135 patients infectés par le variant Delta et 1119 patients infectés par le variant Omicron (disponible via <https://www.aphp.fr/contenu/covid-19-premieres-estimations-de-la-place-des-variants-delta-et-omicron-chez-les-patients>)

6. Imagerie



Verre dépoli multifocal à prédominance périphérique

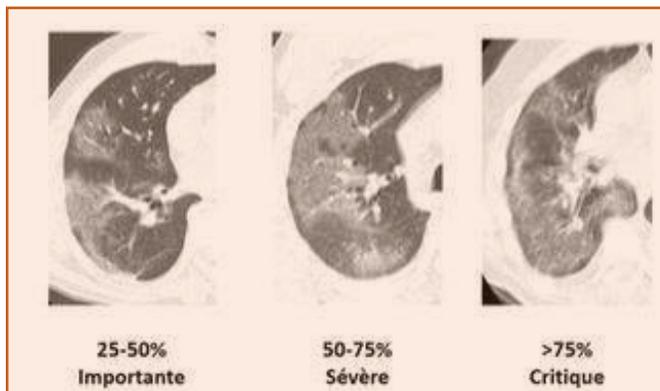
Embolie pulmonaire à rechercher au moindre doute



<10%
Minime



10-25%
Modérée



25-50%
Importante

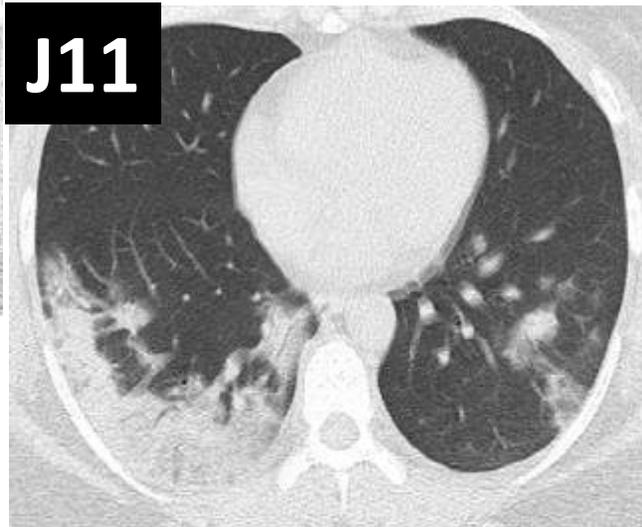
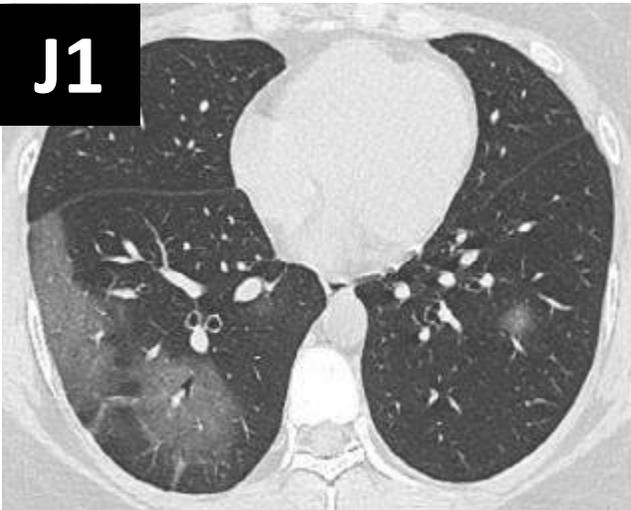
50-75%
Sévère

>75%
Critique

**Surface de l'atteinte
pulmonaire > 25% : risque
évolution défavorable**

6. Imagerie

Evolution temporelle



Opacité en verre dépoli

**Evolution vers une atteinte
alvéolaire**

7. Facteurs de risques de décès

Risques relatifs d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier*

Age	Hospitalisation pour COVID-19#	Décès pour COVID-19 en milieu hospitalier#
15-19	0,13 (0,11 - 0,14)	0,04 (0,01 - 0,15)
20-24	0,39 (0,37 - 0,42)	0,06 (0,02 - 0,19)
25-29	0,6 (0,57 - 0,64)	0,14 (0,06 - 0,3)
30-34	0,71 (0,67 - 0,75)	0,34 (0,2 - 0,57)
35-39	0,84 (0,8 - 0,88)	0,78 (0,52 - 1,15)
40-44	1	1
45-49	1,3 (1,24 - 1,36)	1,63 (1,18 - 2,25)
50-54	1,64 (1,57 - 1,72)	4,44 (3,34 - 5,91)
55-59	1,94 (1,86 - 2,03)	6,88 (5,22 - 9,08)
60-64	2,29 (2,2 - 2,39)	12,6 (9,62 - 16,51)
65-69	2,47 (2,38 - 2,58)	21,15 (16,21 - 27,6)
70-74	2,99 (2,88 - 3,12)	32,77 (25,16 - 42,67)
75-79	4,21 (4,04 - 4,39)	57,64 (44,28 - 75,03)
80-84	6,01 (5,77 - 6,25)	106,43 (81,87 - 138,36)
85-89	8,82 (8,48 - 9,18)	181,69 (139,84 - 236,08)
90-110	12,21 (11,73 - 12,71)	280,42 (215,83 - 364,34)

**Effet
majeur
de l'âge**



Risque d'hospitalisation, par rapport à la tranche d'âge 40-44 ans:

- **Double** chez les 60-64 ans; HR 2,29 IC_{95%} [2,20 - 2,39]
- **Triplé** chez les 70-74 ans; HR 2,99 IC_{95%} [2,88 - 3,12]
- **Multiplié par 6** chez les 80-84 ans; HR 6,01 IC_{95%} [5,77 - 6,25]
- **Multiplié par 12** chez les 90 ans et plus; HR 12,21 ; IC_{95%} [11,73 - 12,71]

Risque de décès par rapport à la tranche d'âge 40-44 ans:

- **Multiplié par 12** chez les 60-64 ans; HR 12,60 IC_{95%} [9,62 - 16,51]
- Multiplié par **30** chez les 70-74 ans; HR 32,77 IC_{95%} [25,16 - 42,67]
- Multiplié par **100** chez les 80-84 ans; 106,43 IC_{95%} [81,87 - 138,36]
- Multiplié par près de **300** chez les plus de 90 ans; et plus (HR 280,42 ; IC_{95%} [215,83 - 364,34])

* Données issues du SNDS

Risque relatif et IC_{95%} ajusté sur l'âge et le sexe

7. Facteurs de risques de décès

Risques relatifs d'hospitalisation pour COVID-19 et de décès en milieu hospitalier* Trois comorbidités majeures

Comorbidités	Hospitalisation pour COVID-19 [§]	Décès pour COVID-19 en milieu hospitalier [§]
Transplantation rénale	4,55 (4,18 - 4,95)	7,08 (5,97 - 8,4)
Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse	4,16 (3,92 - 4,42)	4,65 (4,17 - 5,19)
Transplantation du poumon	3,53 (2,35 - 5,29)	6,2 (2,75 - 13,96)
Transplantation cardiaque	2,15 (1,41 - 3,27)	2,63 (0,98 - 7,05)
Infection au VIH [†]	1,88 (1,73 - 2,04)	1,93 (1,51 - 2,47)
Diabète	1,64 (1,61 - 1,67)	1,75 (1,68 - 1,81)
Obésité	1,63 (1,57 - 1,7)	1,56 (1,39 - 1,76)
Maladies respiratoires chroniques (hors mucoviscidose)	1,56 (1,53 - 1,59)	1,48 (1,42 - 1,55)
Hémophilie ou trouble sévères de l'hémostase	1,47 (1,26 - 1,71)	1,66 (1,21 - 2,28)
Insuffisance cardiaque	1,44 (1,4 - 1,48)	1,54 (1,47 - 1,62)

Comorbidités associées à un plus fort risque d'hospitalisation pour COVID-19:

- Transplantation rénale; HRa 4,55; IC_{95%} [4,18-4,95]
- Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse; HRa 4,16; IC_{95%} [3,92-4,42]
- Transplantation pulmonaire; HRa 3,53 IC_{95%} [2,35-5,29]

Comorbidités associées à un plus fort risque de décès en milieu hospitalier pour COVID-19:

- Transplantation rénale; HRa 7,08; IC_{95%} [5,97-8,40]
- Transplantation pulmonaire; HRa 6,2 IC_{95%} [2,75-13,96]
- Insuffisance rénale chronique terminale en dialyse; HRa 4,65; IC_{95%} [4,17-5,19]

* Données issues du SNDS

§ Risque relatif et IC_{95%} ajusté sur l'ensemble des variables

† Selon codage CIM-10

- **Prélèvements voies respiratoires hautes**

- **Naso-pharyngé (NP)** : technique de référence
- **Salivaire** : première intention dans le cadre d'un dépistage itératif (milieu scolaire, EHPAD...), seconde intention si prélèvement NP difficile ou impossible pour un sujet symptomatique ou une personne-contact



- **Prélèvement des voies respiratoires basses:** à privilégier si début d'infection > 7 jours

- **Aspiration trachéo-bronchique**
- **Crachats**
- **Lavage broncho alvéolaire**

- **Prélèvements à risque infectieux :**

- Respiratoires +++ ○ Urines –
- Selles ++ ○ Sang –

- **Conditionnement et transport:**

- Emballage standard / catégorie B / UN 3373 (papier absorbant)

- **Protection du personnel :**

- Professionnels de santé effectuant les prélèvements: **masque FFP2, lunettes de protection, surblouse, gants**

- Techniciens au laboratoire : **sous PSM 2, blouse, gants**



<https://www.youtube.com/watch?v=DVJNWefmHjE>

[Fiche de gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19 – Version 6](#) (actualisation 25/09/2020)

[Avis SFM relatif à la réalisation des prélèvements salivaires pour la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le cadre du diagnostic/dépistage de la COVID-19](#) (actualisation 29/03/2021)

[Laboratory testing for coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) in suspected human cases](#)

Nasopharyngé / Nasal / Oropharyngé /Salivaire



P Nasopharyngé / P Nasal

- P de référence / P NP plus performant que P Nasal
- Limites :
 - Principalement l'acceptabilité après 2 ans de crise COVID
 - Quelques contre-indications rares : chirurgie de moins de 2 mois....
 - Détection par PCR de patients positifs faibles, sans risque de transmission à leur entourage (complique les prises en charge)
- Avantages:
 - Pas de faux négatif en PCR

P Oro-pharyngé / buccal

- Limites :
 - Moins performant
 - Nasal + performant que Buccal (Sensibilité de 31,7%) / Ct seuil 28,3 [Blanco, MedRxiv, 2022]
 - Désagréable et risque de vomissement
- Avantages :
 - Une alternative plus performante que la salive car plus riche en cellules



Nasopharyngé / Nasal / Oropharyngé /Salivaire

P Salivaire

- Quelles indications ?
 - première intention dans le cadre d'un dépistage itératif (milieu scolaire, EHPAD...),
 - Alternative au prélèvement NP difficile ou impossible
- Performances
 - PCR sur les salives semblent être plutôt performantes / concordance NP/S en PCR :
 - 93,4% [Verissimo Rodrigues da Silva, MedRxiv, 2022]
 - 95,1% [Bulfony, Dis Markers, 2021]
 - ...



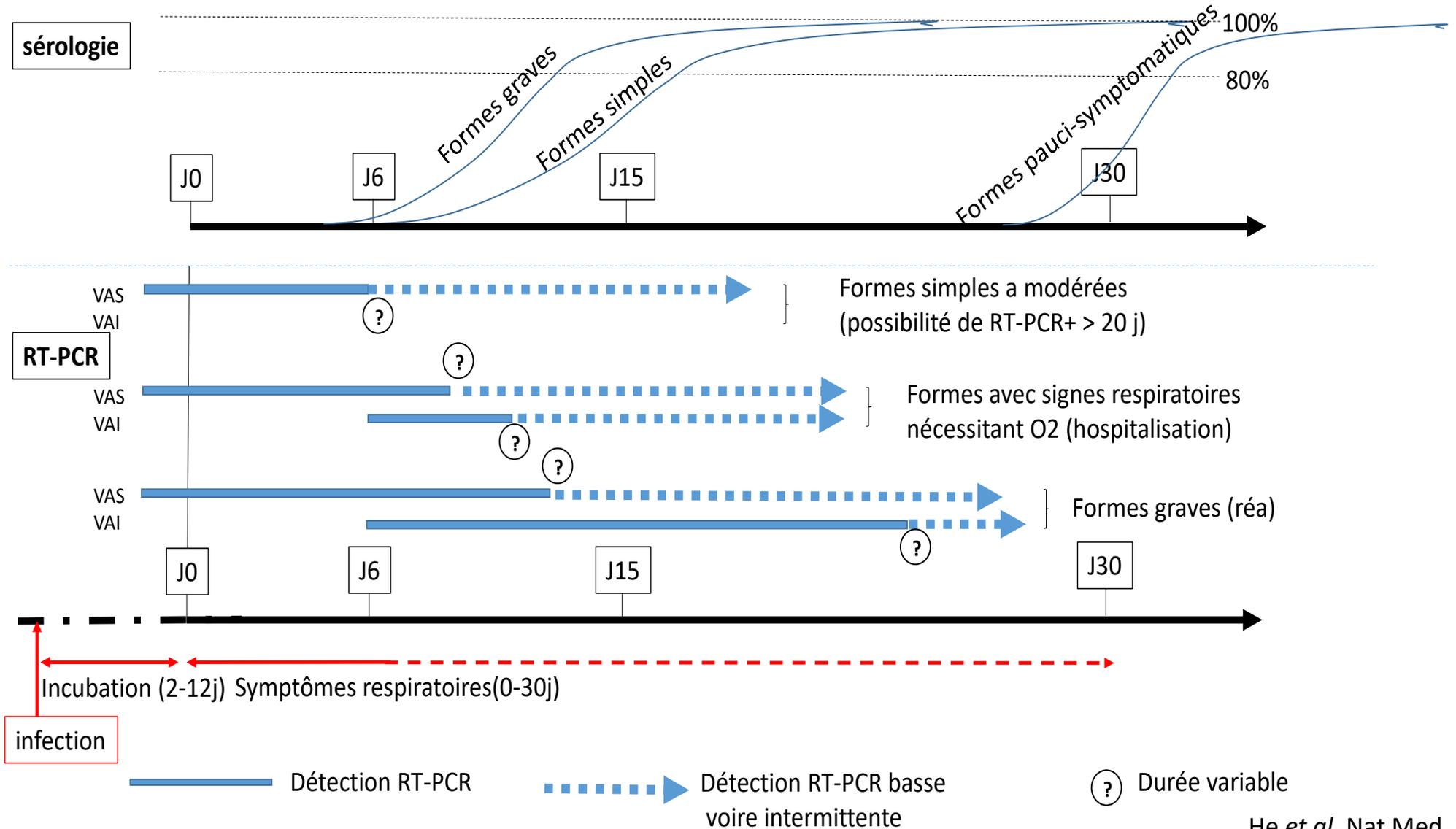
- **Omicron et excrétion salivaire?**
 - Excrétion virale serait plus importante au niveau salivaire pour Omicron vs Delta? [Marais, MedRxiv, 2021]
- **Données CNR Virus Respiratoires / Lyon**
Pas de différence significative de charge virales au niveau salivaire Delta vs Omicron



Nombre d'échantillons de salive positifs

	Laboratoire 1		Laboratoire 2	
	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)
Total	1840 (29,8)	250 (13,6%)	1229 (29,1)	160 (13%)
Variant Delta	ND	ND	357 (27,9)	56 (15,7%)
Variant Omicron	ND	ND	454 (28,1)	86 (18,9)
Patients de ≤ 12 ans	1601 (30,1)	195 (12,2%)	1174 (29,2)	143 (12,1%)

9. Examens biologiques

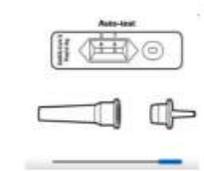
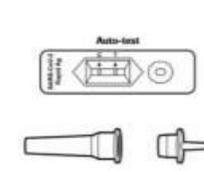
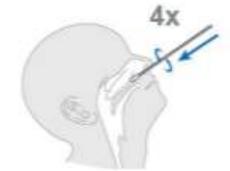


Quel timing ?

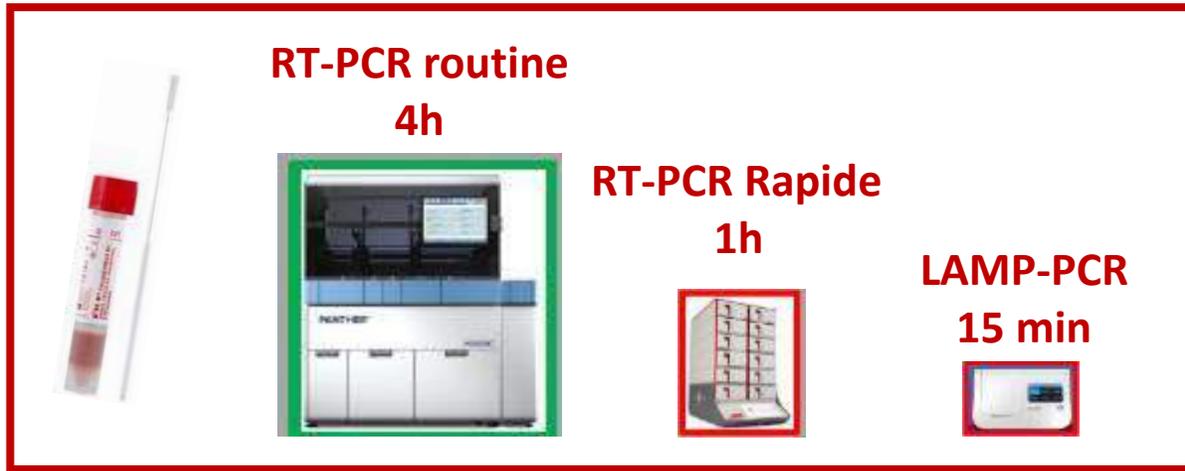
Où prélever ?

9. Examens biologiques

Tests disponibles / Détection d'antigènes viraux

	Type de tests	Réalisé par	Type de prélèvement / d'écouvillon	SIDEP	Avantages	Inconvénients
<p>Tests Antigéniques</p> 	TDR	Personnel médical habilité	Nasopharyngé / Souple et long 	Enregistrement = CR et QR code 	Assurance d'un prélèvement correct Traçabilité dans le système de santé	Difficultés d'accès en période de forte incidence
<p>Auto-tests</p> 	TROD	Patient lui-même	Nasal / Rigide et court 	Non enregistré	Facile à mettre en œuvre Suivi au sein de la famille ou d'une collectivité	Prélèvement de moins bonne qualité Difficultés d'interprétation

RT-PCR SARS-CoV-2



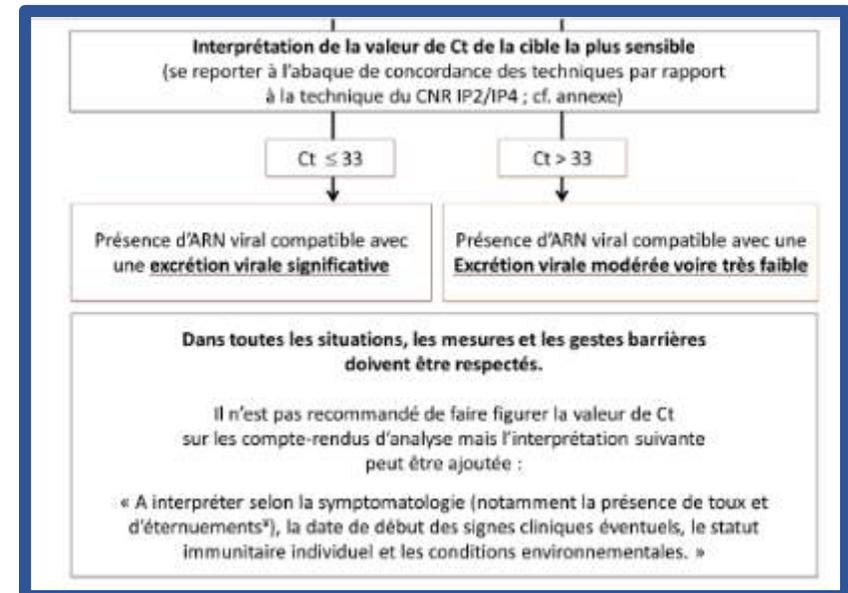
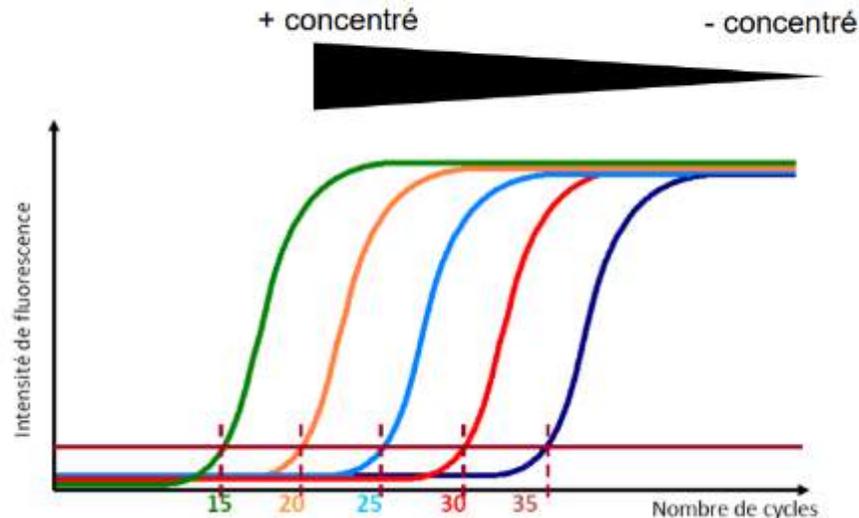
Diagnostic d'une infection en cours

Evaluation du risque de transmission à l'entourage

Evaluation du contrôle de l'infection par le patient

Avis SFM du 25/09/2020 relatif à l'interprétation de la valeur de Ct (estimation de la charge virale) obtenue en cas de RT-PCR SARS-CoV-2 positive - Version 1 du 25/09/2020

Qu'est ce que le Ct ?



9. Examens biologiques

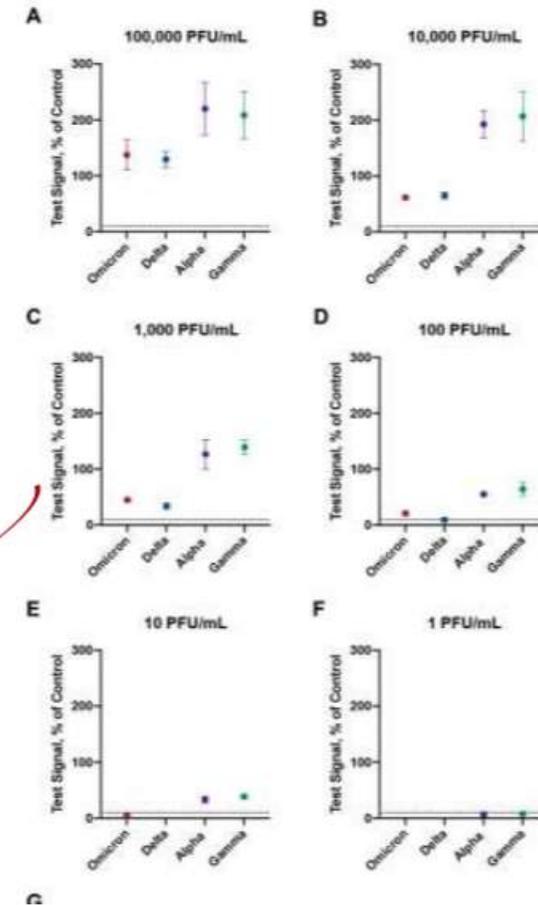
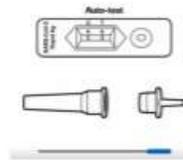
Performances des tests de dépistage

PCR / technique de référence

- Sensible et spécifique
- Détection de charges virales très faibles / Ct > 37 sans risque pour l'entourage Considéré comme des positifs

Test Antigéniques (Tag)

- Moins sensibles / PCR
- Test antigéniques négatifs pour un Ct > 24-25 (PCR CNR IP4) en fonction des évaluations
- Détection de tous les variants même Omicron



9. Examens biologiques

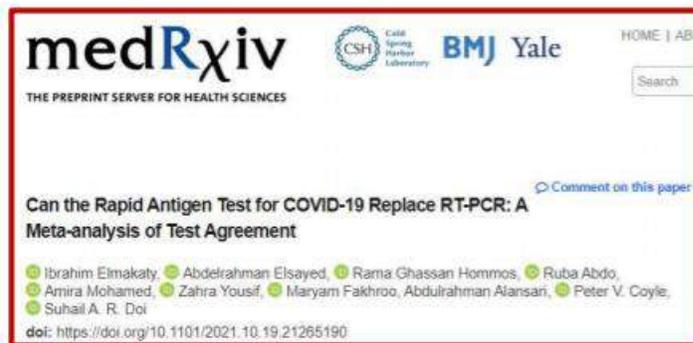
Performances des tests de dépistage

PCR vs Test Antigéniques (Tag)

- Test antigéniques négatifs pour un Ct > 24-25 (PCR CNR IP4) en fonction des évaluations
- Détection de < 15-30% des positifs en Tag / PCR en fonction de la population testée
- Se rappeler que les Auto-tests sont des TAg mais réalisés sur un prélèvement moins performant

Nombre d'échantillons de salive positifs

	Laboratoire 1		Laboratoire 2	
	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)	PCR (Ct moyen)	Auto-test Ag (% de détection)
Total	1840 (29,8)	250 (13,6%)	1229 (29,1)	160 (13%)
Variant Delta	ND	ND	357 (27,9)	56 (15,7%)
Variant Omicron	ND	ND	454 (28,1)	86 (18,9)
Patients de ≤ 12 ans	1601 (30,1)	195 (12,2%)	1174 (29,2)	143 (12,1%)



Méta-analyse (49 études)
sur les performances des
Tag vs PCR

=

Ct seuil acceptable < 25

Figure : PPA for Ag-RDTs across Ct groups



9. Examens biologiques

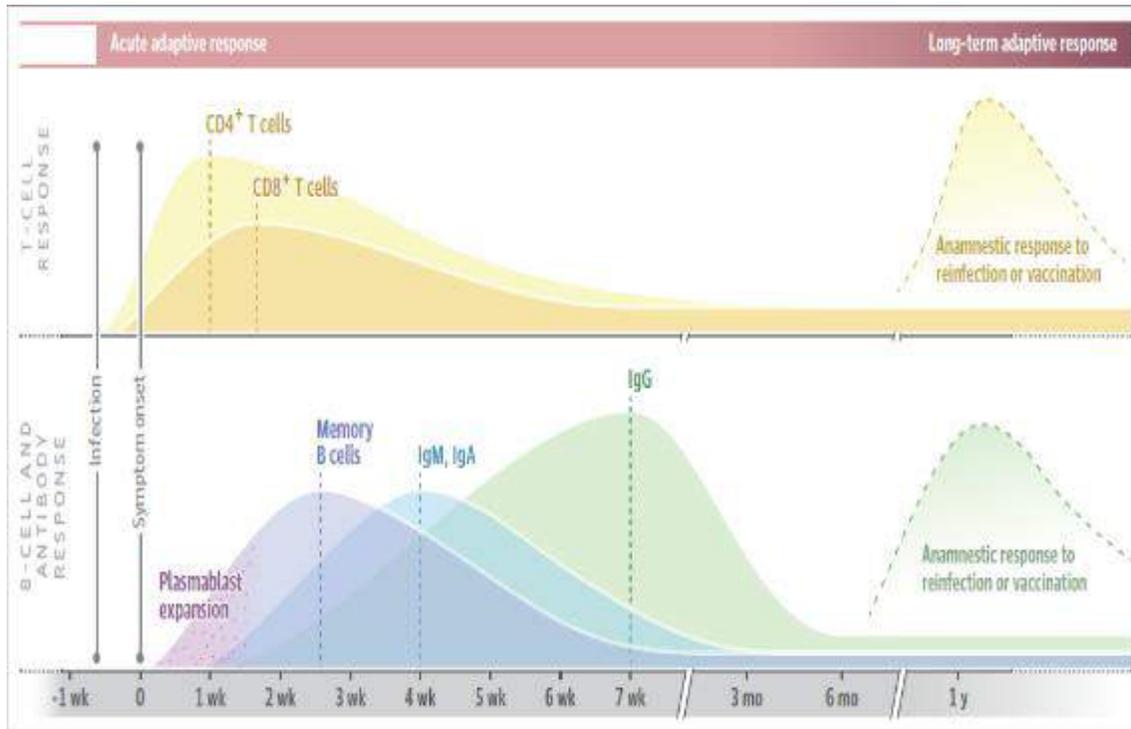
SEROLOGIE SARS-CoV-2



Sérologie routine : 30 min

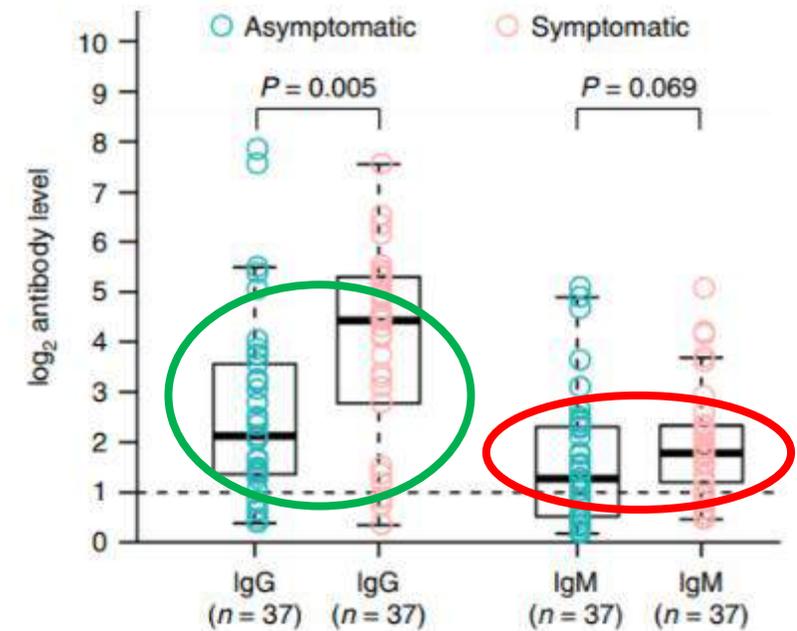
TROD: 10 min

Diagnostic rétrospectif
Ac Anti-N^a + Ac anti-S^b
Statut immunitaire
Ac anti-S^b



Stephens DS *et al.* JAMA 2020

Comparaison entre le patient symptomatique vs. asymptomatique



Taux d'IgG significativement plus élevé chez les sujets symptomatiques

Pas de différence observée du taux d'IgM

10. Traitements

- Repose sur la mise en place de **traitements de support** ou « **standard of care** » (**SoC**) : oxygénothérapie, antalgie, prévention du risque thrombo-embolique, si indiquées: antibiothérapie, corticothérapie
- Les **traitements spécifiques** (immunothérapie) sont à discuter de manière collégiale, au cas par cas
- Les **corticostéroïdes** améliorent la survie chez les patients oxygénorequérants

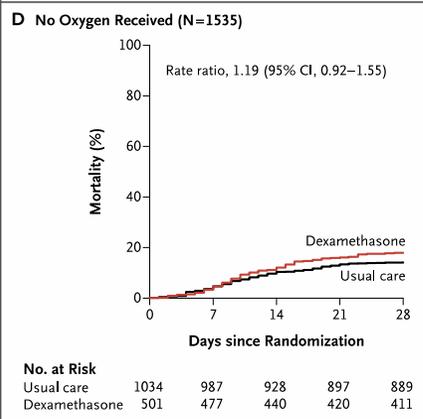
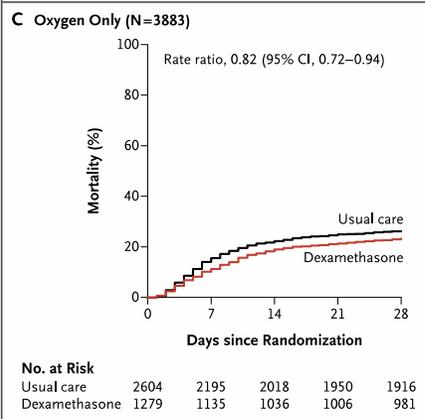
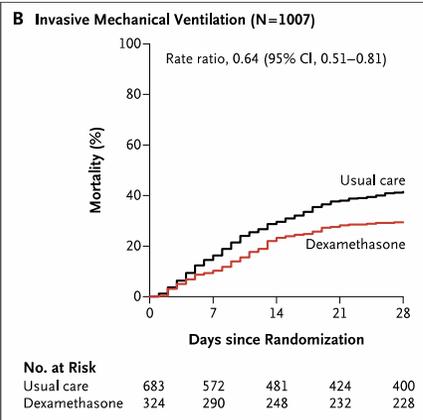
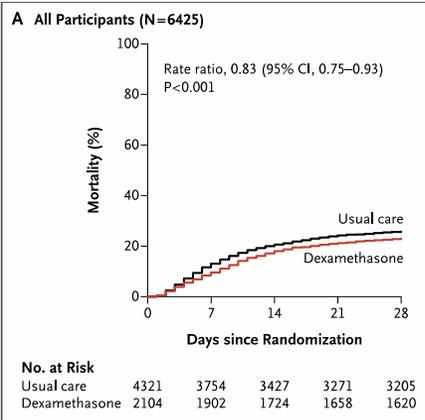
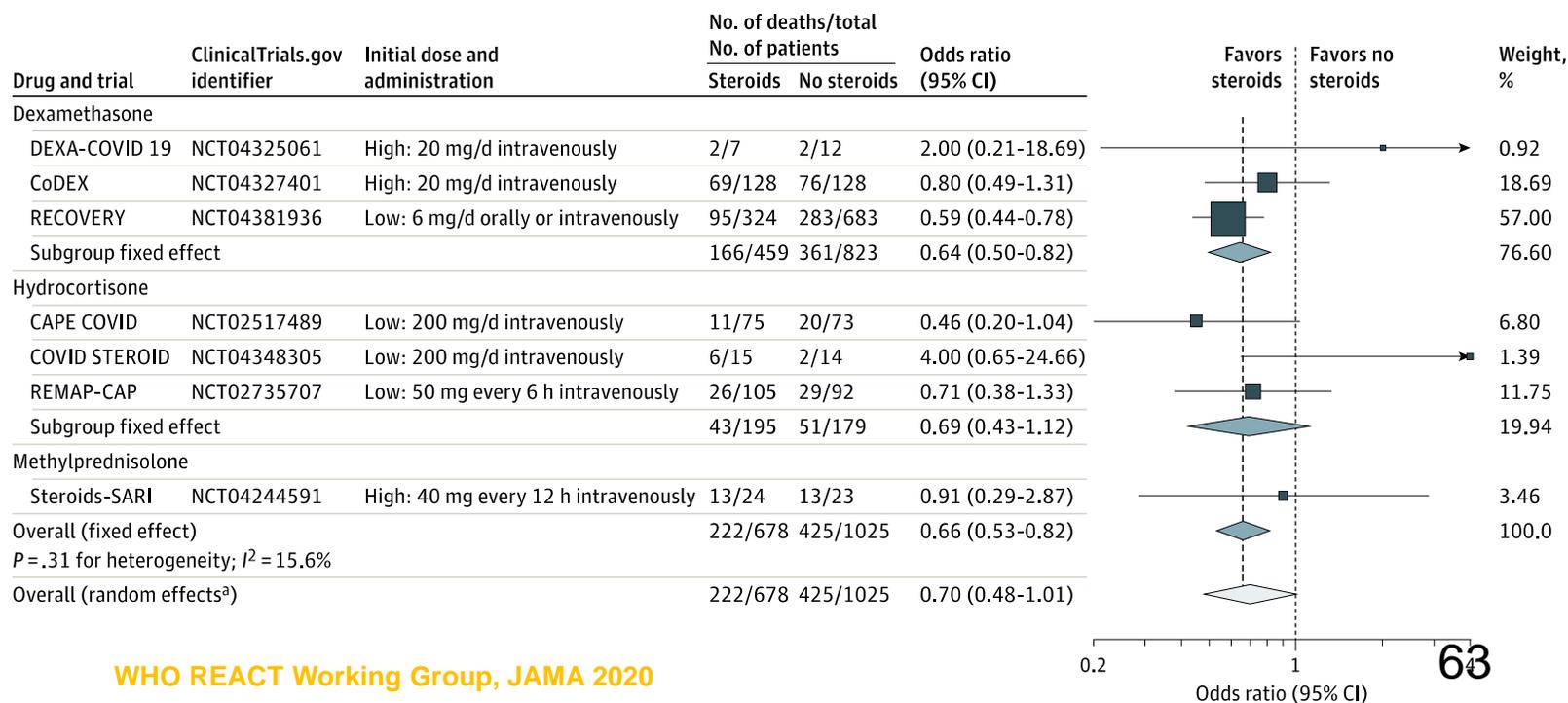
Corticoïdes systémiques

Recovery Collaborative Group, NEJM 2021

• Meta-Analyse

- 7 essais, 1700 patients, CTC vs Placebo, mortalité à J28

Figure 2. Association Between Corticosteroids and 28-Day All-Cause Mortality in Each Trial, Overall, and According to Corticosteroid Drug



RECOVERY

Corticoides
=
DXM 6mg 10j

- **Indication:** pneumonie COVID-19 requérant une oxygénothérapie
- **Bénéfice seulement si initiée au-delà de J5 des symptômes**
- **Dexaméthasone 6 mg/j IV ou PO pour une durée maximum de 10 jours**
- **Effets Indésirables :** hyperglycémie transitoire
- **A noter:**
 - Absence de limitation liée à l'âge du patient, mais attention aux effets indésirables
 - Absence de signal sur infections secondaires
 - Administré à faible dose, *a priori*, pas d'impact significatif sur la durée de l'excrétion virale du SRAS-CoV-2

Anticoagulants
=
Préventif

- Pas d'essais spécifiques comparant OUI/NON ou les différents régimes
- Coagulopathie est une réalité
- Tous les COVID-19 n'ont pas de thrombose
- Si doute éliminer TVP/EP
- Si TVP/EP = Anticoagulation efficace
- Pas de TVP/EP = Anticoagulation préventive adaptée au poids et à la fonction rénale
- Signal dans certaines études de sur-risque de saignement avec anticoagulation efficace
- Pas de bénéfice démontré pour les protocoles renforcés

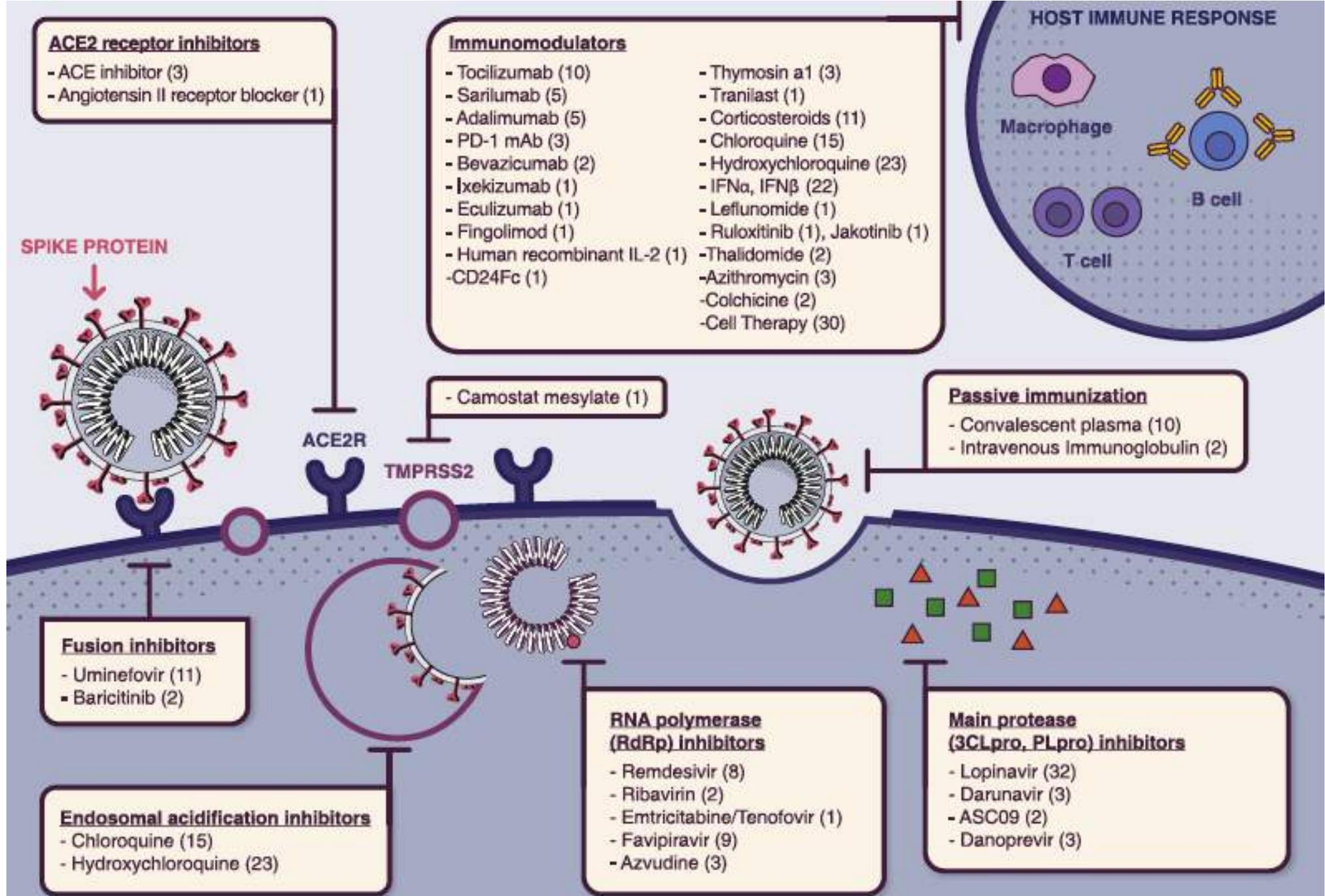
**Antibiotiques
Pas
automatiques**

- Un COVID-19 qui crache = infecté
- Documenter
- Traitement adapté de spectre le plus restreint possible
- Durée standard
- Pb des PAVM récidivantes :
 - Durée
 - bithérapie

Ce qui se discute
encore

Des niches et des
débats...

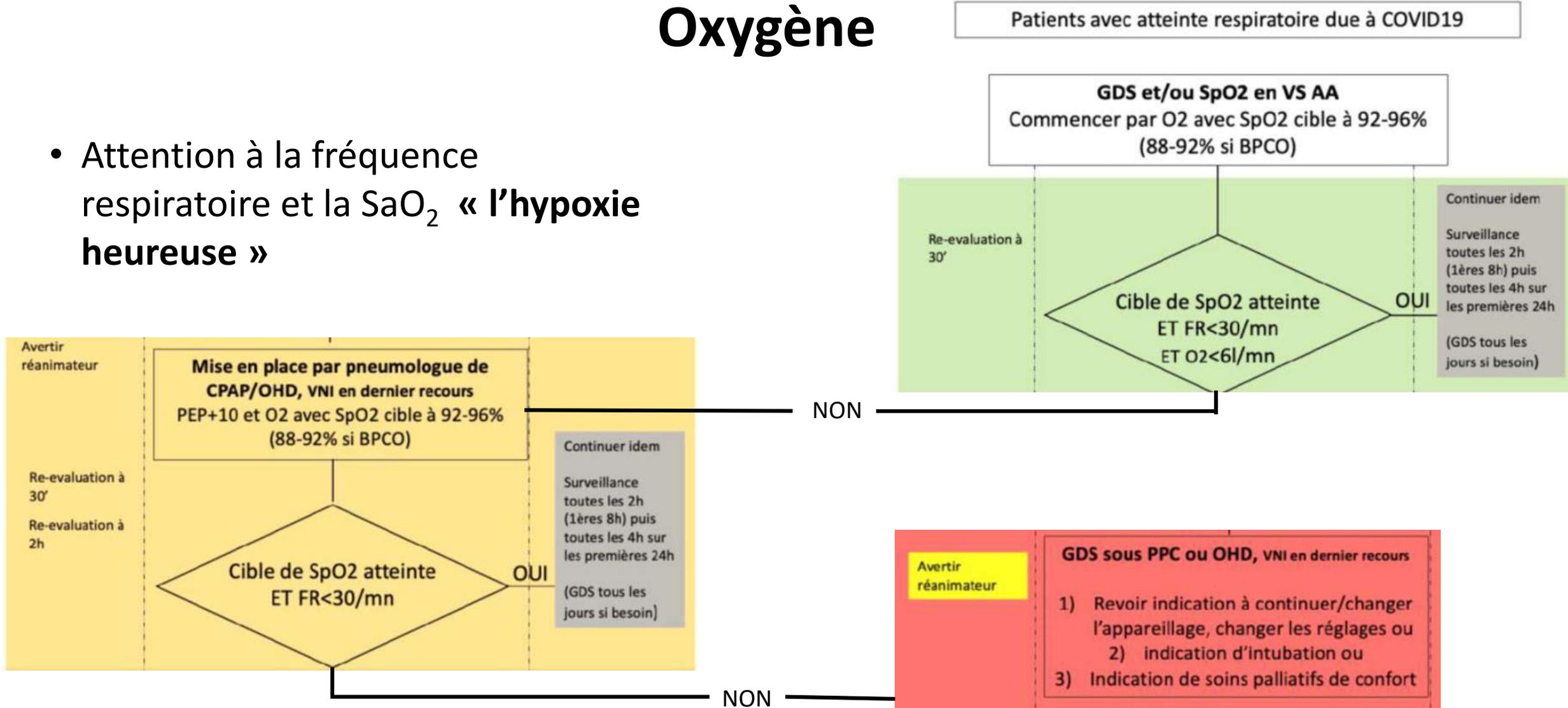
- Immunomodulateurs
 - Anti-IL-6
 - Anti-IL-1
 - Inhibiteurs de JAK
 - Plasma de convalescents
- Antiviraux
 - Remdesivir
 - Molnupiravir
 - Ac Monoclonaux
- Fluvoxamine



10. Traitements

Oxygène

- Attention à la fréquence respiratoire et la SaO₂ « l'hypoxie heureuse »



10. Traitements

Anticoagulants

Evaluation clinique

Forme modérée

Patients non O₂ dépendant, hospitalisé ou non,
Réduction de mobilité et FdR de MTEV

Molécule et Posologie

Enoxaparine 4000 UI x 1 / jour

Daltéparine 5000 UI x 1 / jour

Nadroparine 2800 UI x 1 / jour

Tinzaparine 4500 U x 1 / jour

Fondaparinux 2,5 mg x 1 / jour

Durée 7 à 10 j

Si Insuff. rénale sévère*

Posologie HNF

5000 UI x 2 à 3 / jour
ou 200 UI/kg/jour

*DFG < 30mL/min/m²

Forme sévère ou grave

Patients O₂ dépendant ou
ventilation mécanique

Haut risque thrombotique et faible risque hémorragique

Non

Molécule et Posologie

Enoxaparine 4000 UI x 1 / jour

Daltéparine 5000 UI x 1 / jour

Nadroparine 2800 UI x 1 / jour

Tinzaparine 4500 U x 1 / jour

Fondaparinux 2,5 mg x 1 / jour

Durée 7 j min à 10 j max en règle
générale

Oui

Soins non Critiques

IMC > 30 kg/m²
Ou poids > 100 kg

IMC > 40 kg/m²
Ou poids > 120 kg

Posologie Enoxaparine
6000 UI (0,6 mL) x 1 / jour

Posologie Enoxaparine
4000 UI (0,4 mL) x 2 / jour

Soins Critiques

IMC ≤ 40 kg/m²
Ou poids ≤ 120 kg

IMC > 40 kg/m²
Ou poids > 120 kg

Posologie Enoxaparine
4000 UI (0,4 mL) x 2 / jour

Posologie Enoxaparine
6000 UI (0,6 mL) x 2 / jour

Durée 7 j min à 10 j max en général. Si atcd de MTEV ou obésité massive avec IMC > 40 kg/m² ou cancer ou formes très inflammatoires et faible risque hémorragique, éventuellement prolongation de la thromboprophylaxie au-delà du 14^{ème} jour pour une durée maximale de 6 semaines.

10. Traitements

Antibiotiques

- Surconsommation majeure d'antibiotique probabiliste au début de l'épidémie alors que les co/sur-infections bactériennes représentent <5% pneumonies COVID en secteur d'hospitalisation conventionnel
- **Recommandations : pas d'antibiothérapie systématique dans la prise en charge d'une pneumonie documentée à SARS-CoV-2**
- Avant confirmation virologique, une antibiothérapie probabiliste pourra être discutée
 - Si la pneumonie présente des **critères de gravité** : besoin en O₂ > 6L/min
 - Si apparition d'emblée (exceptionnel) ou secondaire (rare hors réanimation) **d'expectorations purulentes**, possibilité d'une prescription antibiotique pour une durée totale de 5 à 7 jours:
 - Pneumonie non grave : **amoxicilline/ clavulanate** 1g/8h PO; si allergie: pristinamycine 1 g/8h PO
 - Pneumonie grave : **ceftriaxone** 1g /24h IV ou **céfépime** 2g/8h IV
 - si antécédant d'antibiothérapie récente par β-lactamines ajout **spiramycine** 3 M UI/8h IV ou PO
 - si allergie grave aux β-lactamines et/ou forte suspicion de *Legionella pneumophila* ajout **lévofloxacine** 500 mg/24h PO

10. Traitements

Corticoïdes

- **Indication:** pneumonie COVID-19 requérant une oxygénothérapie
- **Bénéfice seulement si initiée au-delà de J5 des symptômes**
- **Dexaméthasone 6 mg/j IV ou PO** pour une durée maximum de 10 jours
- **Effets Indésirables :** hyperglycémie transitoire

- **A noter:**
 - Absence de limitation liée à l'âge du patient, mais attention aux effets indésirables
 - Absence de signal sur infections secondaires
 - Administré à faible dose, *a priori*, pas d'impact significatif sur la durée de l'excrétion virale du SRAS-CoV-2

Thérapeutiques antagonistes des IL1 et IL6 (HCSP)

- **Recommandation générale concernant le Tocilizumab (TCZ):**
 - Poursuivre la démarche d'évaluation en privilégiant très fortement l'inclusion des patients dans les études cliniques randomisées existantes prévoyant un suivi prolongé jusqu'à J60 au minimum ;
 - Réaliser de nouveaux essais ou d'adapter les essais existants pour identifier les populations cibles du traitement par tocilizumab et les conditions dans lesquelles son utilisation pourrait être bénéfique ;
 - Ne pas utiliser le TCZ de manière systématique ; ni en cas de co-infection bactérienne ou fongique prouvée ou suspectée et/ou chez les malades fortement immunodéprimés ; ni de le prescrire en ambulatoire ; ni de prescrire de deuxième dose
- **En unité de Médecine:**
 - Conditionner l'utilisation du TCZ à une **décision collégiale** comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation uniquement chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit et ayant un état inflammatoire marqué (CRP ≥ 75 mg/L) et en absence d'amélioration après 48 h de *Standard of care* incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent).
- **En unité de soins intensifs/réanimation:**
 - Ne pas utiliser le TCZ chez les patients sous ventilation mécanique invasive ;
 - Conditionner l'utilisation du TCZ à une **décision collégiale** comportant l'évaluation du rapport bénéfice/risque de son utilisation chez les patients nécessitant une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation non invasive, en absence d'amélioration après 48 h de SOC incluant la dexaméthasone (ou corticoïde équivalent), dans un délai maximal de 72 heures après l'admission en réanimation.
- **Le sarilumab et l'anakinra ne doivent pas être utilisés quelle que soit la situation**

10. Traitements

En 2022 : Thérapeutique antagoniste des IL1 et un antiviral avec autorisation de mises sur le marché (AMM)

- Kineret[®] (anakinra): antagoniste du récepteur de l'IL-1 humaine,
 - chez les patients atteints de Covid-19 avec pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de progression vers une insuffisance respiratoire
- Veklury[®] (remdesivir): antiviral
 - extension d'indication pour les patients non oxygénéo requérants
 - **patients hospitalisés** (hospitalisation complète, de jour ou à domicile) **atteints de Covid-19 avec variant Omicron** et à risque élevé de forme grave,
 - ayant des symptômes depuis moins de cinq jours
 - suivi clinique à J3 du traitement et réalisation d'une RT-PCR à J7

10. Traitements

**L'antiviral Paxlovid® : nirmatrelvir 300 mg + ritonavir 100 mg
2 fois par jour pendant 5 jours**

- **A ce jour (10/02/22) : Aucune donnée publiée dans un journal à comité de lecture !**
- **Néanmoins selon l'HAS:**
 - indiqué dans le traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la Covid-19
 - à administrer dès le diagnostic de Covid-19, dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes
 - Chez les patients **sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque**
 - quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal,
 - Chez les patients **au-delà de 65 ans** présentant des facteurs de risques de développer des formes graves
 - en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées
 - Le ritonavir associé comme booster est responsable de nombreuses interactions et de quelques rares contre indications médicamenteuses : <https://sfpt-fr.org/recospaxlovid>

10. Traitements

Interactions Paxlovid®

Liverpool Drug Interactions Group



Assessing a patient for Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

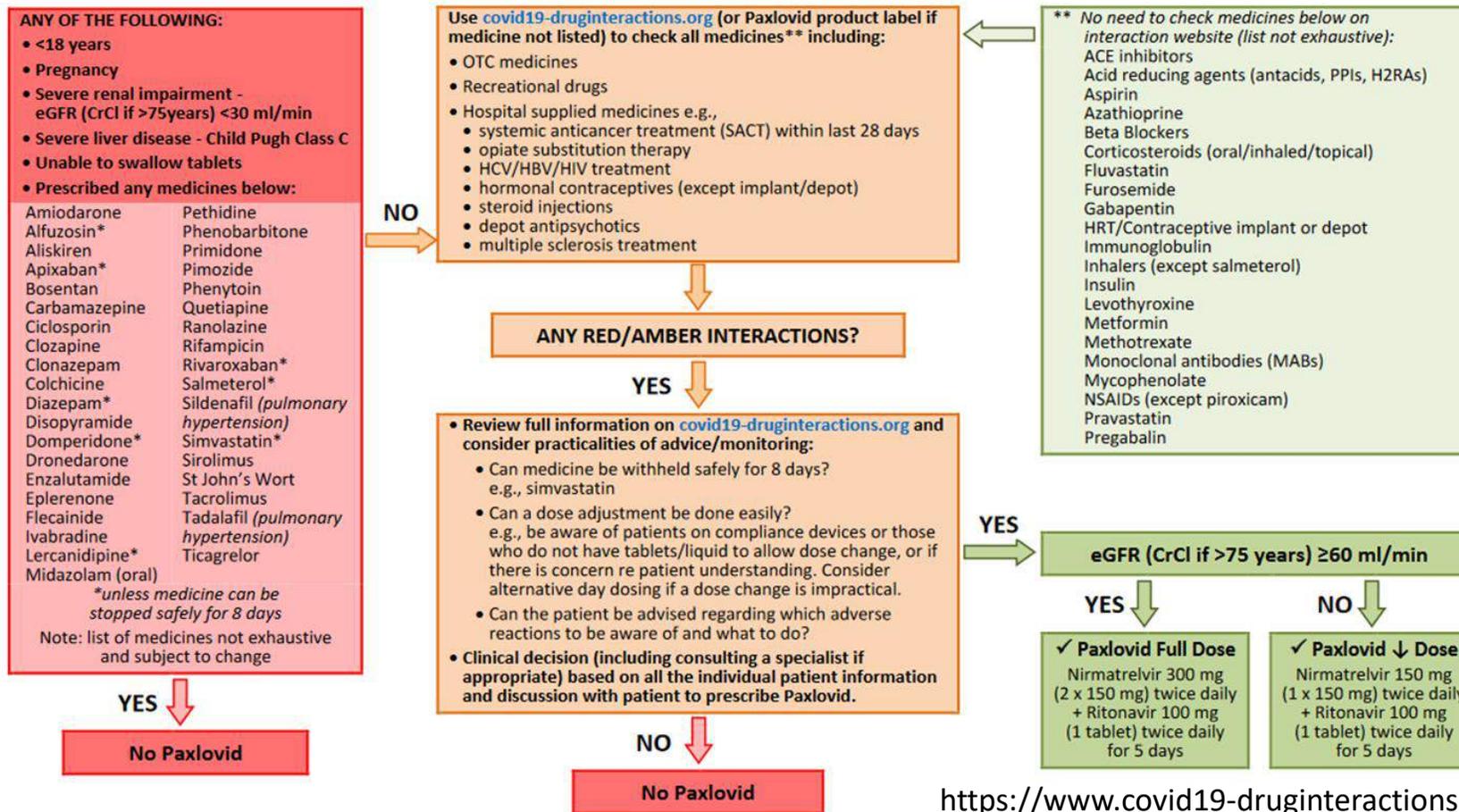
Updated 8 February 2022

Page 1 of 1

Please check www.covid19-druginteractions.org for updates.

Data are limited or absent; therefore, risk-benefit assessment for any individual patient rests with prescribers.

Developed by Kirsteen Hill, ID/HIV/COVID Pharmacist, Dundee, Scotland and adapted by Liverpool Drug Interactions Group.



10. Traitements

Anticorps monoclonaux et variant Omicron

- **A ce jour (10/02/22) : Aucune donnée publiée dans un journal à comité de lecture sur l'efficacité clinique pour des patients infectés par le variant Omicron**
- **Néanmoins selon l'HAS:**
 - Plus d'indication de la bithérapie **Ronapreve**[®] (casirivimab/imdevimab)
 - **Indication :**
 - **En prophylaxie :** autorisation d'accès précoce à la spécialité **EVUSHELD**[®] (tixagévimab/cilgavimab)
 - **En curatif :** autorisation d'accès précoce à la spécialité **XEVUDY**[®] (sotrovimab)

10. Traitements

Anticorps monoclonaux et variant Omicron

Autorisation d'accès précoce à la spécialité **EVUSHELD® (tixagévimab/cilgavimab)**

Indication : prophylaxie pré-exposition de la COVID-19

chez les patients adultes de 18 ans et plus :

- Insuffisamment ou non répondeurs après un schéma vaccinal complet* (ou non éligibles à la vaccination) et à très haut risque de forme sévère de COVID-19**

Prescription : Deux injections intra musculaires pour 6 mois d'activité supposée (surveillance 30 minutes après les injections):

→ 150 mg de tixagévimab (1,5mL),

→ 150 mg de cilgavimab (1,5 mL)

*Patient faiblement répondeur défini par un titre d'anticorps anti-S compris entre la zone grise et 260 BAU/mL et après un schéma vaccinal complet

**Receveurs d'une greffe d'organe solide, greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, hémopathie lymphoïde, traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophénolate mofétil, déficit immunitaire primitif

10. Traitements

Anticorps monoclonaux et variant Omicron

Autorisation d'accès précoce à la spécialité XEVUDY® (sotrovimab)

Indications: traitement de la COVID-19

Chez les patients adultes ou adolescents (>12 ans et >40 kg)

- non oxygéno-réquerant
- à risque d'évoluer vers une COVID-19 sévère (diapo suivante)

Prescription: perfusion intraveineuse (IV) unique de 500 mg administrée après dilution (surveillance anaphylaxie 1 heure après)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients atteints d'insuffisance hépatique

INDICATIONS ET PRESCRIPTION DU SOTROVIMAB (XEVUDY[®]) EN CURATIF

Population cible

Déficit de l'immunité

- Chimiothérapie en cours
- Transplantation d'organe solide
- Allogreffe de CSH
- IRC DFG<30mL/min ou dialyse
- Lupus systémique ou vascularite sous traitement immunosuppresseur
- Corticothérapie > 10mg/j pendant >2sem
- Traitement immunosuppresseur incluant Rituximab
- Infection VIH non contrôlée ou stade SIDA

Patients à haut risque de complication

- IMC > 30
- BPCO et insuffisance respiratoire chronique
- HTA compliquée
- Insuffisance cardiaque
- Diabète type 1 et 2
- Fibrose pulmonaire idiopathique
- Sclérose latérale amyotrophique
- Pathologies rares du foie y compris hépatites auto-immunes
- Myopathies avec CVF<70%
- Autres pathologies rares (FSMR)
- Trisomie 21

Patients de 80 ans et plus

10. Traitements

Plasma de convalescent

- Absence d'efficacité du plasma convalescent pour la population générale
- Réservé de façon spécifique aux lymphopénies B documentées par immunophénotypage CD19+

Convalescent plasma improves overall survival in patients with B-cell lymphoid malignancy and COVID-19: a longitudinal cohort and propensity score analysis - 01 February 2022
<https://doi.org/10.1038/s41375-022-01511-6>

- Possible si oxygénorequérance
- A valider par une RCP

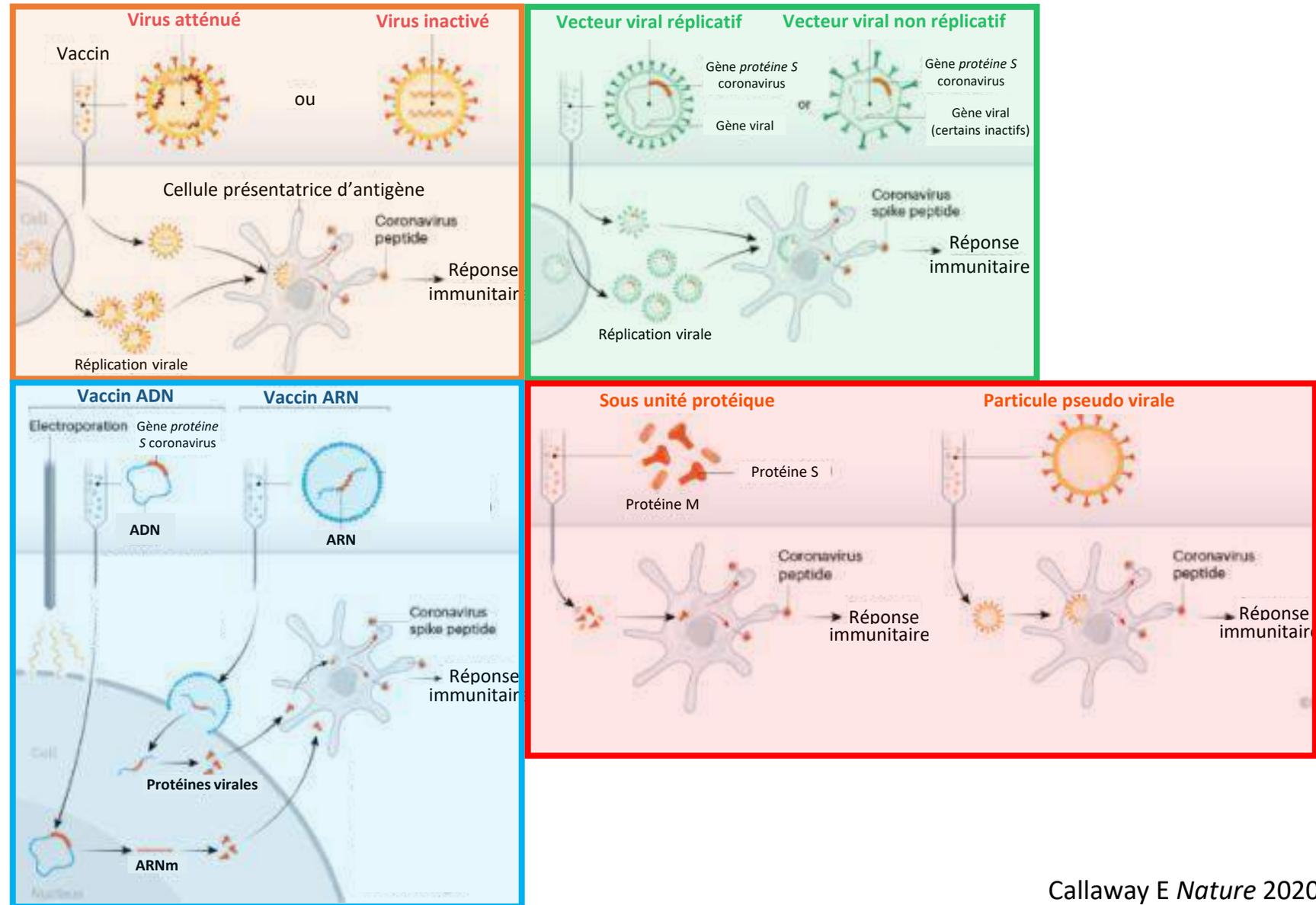
En Résumé

D'après A Bleibtreu (AP-HP)

- Le meilleur traitement c'est de ne pas avoir la COVID-19
 - SI Besoin en O₂
 - Oxygène
 - DXM 6mg/J
 - Anticoagulation préventive
 - Si surinfection ATB 7j
 - Le reste est soit limité à des niches soit débattu voir les 2
- OMICRON modifie les stratégies utilisant les Ac monoclonaux disponibles en autorisation précoce

11. 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)
- **Quatre grandes plateformes vaccinales:**
 - **Virus** (inactivité, atténué)
 - **Vecteur viral** (réplicatif, non réplicatif)
 - **Acide nucléique** (ADN, ARN)
 - **Protéines recombinantes** (sous unité protéique, pseudo particule virale)



11. Vaccins

	Comirnaty® (Pfizer & BioNTech)	Spikevax® (Moderna)	Vaxzevria® (AstraZeneca)	Vaccin Covid-19 Janssen®
Type	ARN messenger		Adénovirus non répliatif	
Date obtention AMM	21/12/2020 puis 28/05/2021 (adolescents âgés de 12 à 15 ans)	06/01/2021 puis 23/07/2021 (adolescents âgés de 12 à 17 ans)	29/01/2021 (âge ≥ 18 ans)	11/03/2021 (âge ≥ 18 ans)
Nombre doses unitaires à prélever/flacon	6 à 7 doses unitaires de 0,3 mL	10 doses unitaires de 0,5 mL		5 doses unitaires de 0,5 mL
Schéma vaccinal recommandé (hors situation particulière)	2 doses, 21 jours d'intervalle, IM	2 doses, 28 jours d'intervalle, IM	2 doses, 28 jours à 84 jours d'intervalle, IM	1 dose, IM
Délai avant protection optimale	7 j après la 2 ^{nde} dose	14 j après la 2 ^{nde} dose	15 j après la 2 ^{nde} dose	14 j

AMM: Autorisation Mise sur le Marché

<https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>

<https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna>

<https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vaxzevria-astrazeneca>

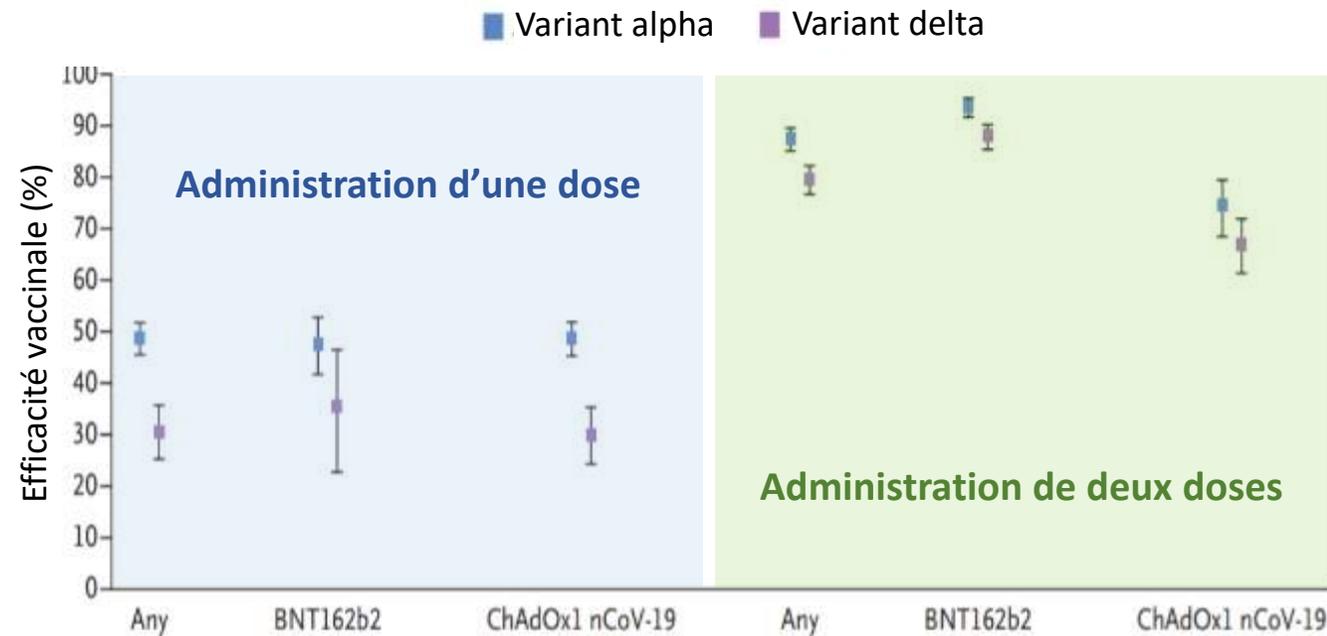
<https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-janssen>

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/portfolio_vaccination_anticovid_professionnels_de_sante.pdf

11. Vaccins

Efficacité sur les variants α et δ

- Vaccins BNT162b2 (Comirnaty®) ou ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®)
- Efficacité après **une dose** de vaccin (BNT162b2 ou ChAdOx1 nCoV-19):
 - Variant α ; 48,7% IC_{95%} [45,5 - 51,7]
 - Variant δ ; 30,7% IC_{95%}[25,2 - 35,7]
- Efficacité après **deux doses** de vaccin BNT162b2
 - Variant α ; 93,7 % IC_{95%} [91,6 - 95,3]
 - Variant δ ; 88,0 % IC_{95%} [85,3 - 90,1]
- Efficacité après **deux doses** de vaccin ChAdOx1 nCoV-19
 - Variant α ; 74,5 % IC_{95%} [68,4 - 79,4]
 - Variant δ ; 67,0 % IC_{95%} [61,3 - 71,8]



➔ **Différences modestes dans l'efficacité du vaccin avec le variant δ par rapport au variant α après administration de deux doses vaccinales**

11. Vaccins

Efficacité sur l'excrétion virale

- Vaccins BNT162b2 (Comirnaty®) et mRNA-1273 (Moderna®)
- 3 975 professionnels de santé
 - 3 179 (80%) ayant reçu au moins 1 dose
 - 796 (20%) non vaccinés
- 204 PCR SARS-CoV-2 positive dont
 - 5 avec **schéma vaccinal complet**
 - 11 avec **schéma vaccinal incomplet**
 - 156 **non vaccinés** (3 hospitalisations)
 - 32 exclus ; statut vaccinal non connu
- **Charge virale** sur prélèvement rhino-pharyngé; **40% plus faible chez les vaccinés** (1 ou 2 doses) vs. non vaccinés
- **Durée des symptômes**, diminuée de 6,4 jours chez les vaccinés (1 ou 2 doses) vs. non vaccinés

Variables	Non vaccinés	Vaccinés	Différence IC _{95%}
Charge virale (ARN)			
Nb évalués	155	16	—
Moyenne – log ₁₀ copies /mL	3.8±1.7	2.3±1.7	40.2 (16.3–57.3);
Durée de détection de la charge virale (ARN)			
Nb évalués	155	16	—
Moyenne - jours	8.9±10.2	2.7±3.0	6.2 (4.0–8.4)
Détection de la charge virale (ARN) pendant > d'1 semaine – nombre/nombre total (%)	113/156 (72.4)	4/16 (25.0)	0.34 (0.15–0.81)
Fièvre – nombre/ nombre total (%)	94/149 (63.1)	4/16 (25.0)	0.42 (0.18–0.98)
Jours total de symptômes			
Nb évalués	148	16	—
Moyenne – jours	16.7±15.7	10.3±10.3	6.4 (0.4–12.3)
Jours malade passés au lit			
Nb évalués	147	15	—
Moyenne - jours	3.8±5.9	1.5±2.1	2.3 (0.8–3.7)

➔ Efficacité estimée:

- Après 2 doses: 91%; IC_{95%} [76 – 97]
- Après 1 dose: 81%; IC_{95%} [64 – 90]

11. Vaccins

Femmes enceintes

■ Enceinte
■ Non Enceinte

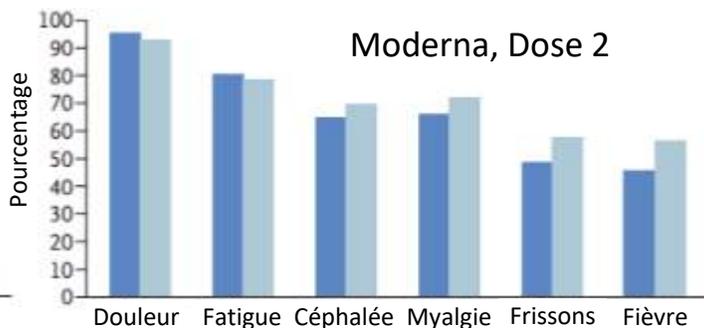
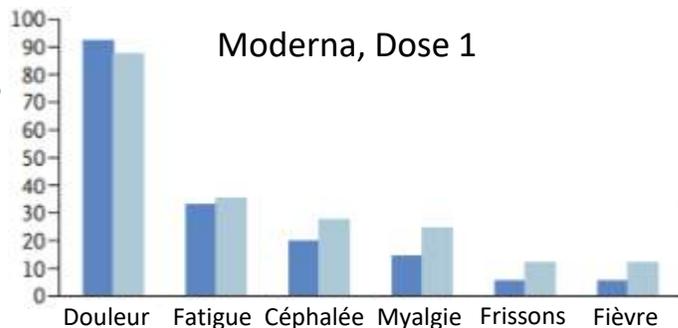
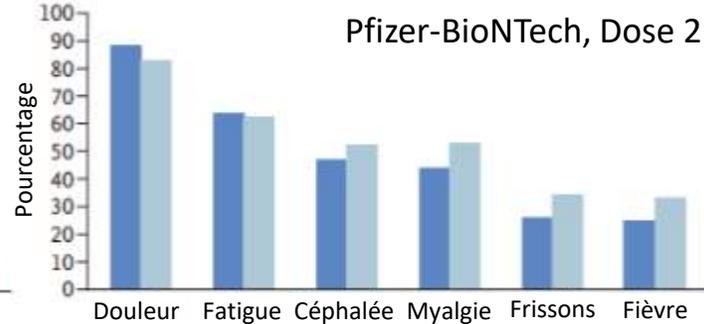
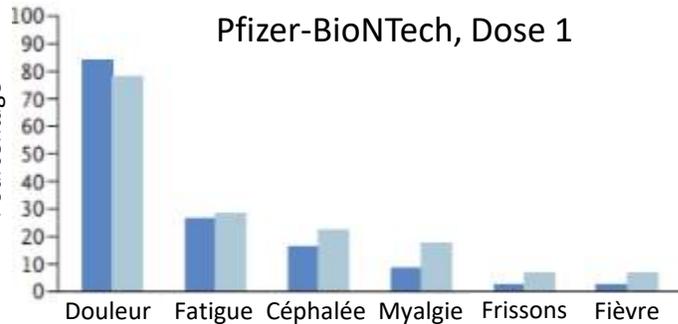


Table 4. Pregnancy Loss and Neonatal Outcomes in Published Studies and V-safe Pregnancy Registry Participants.

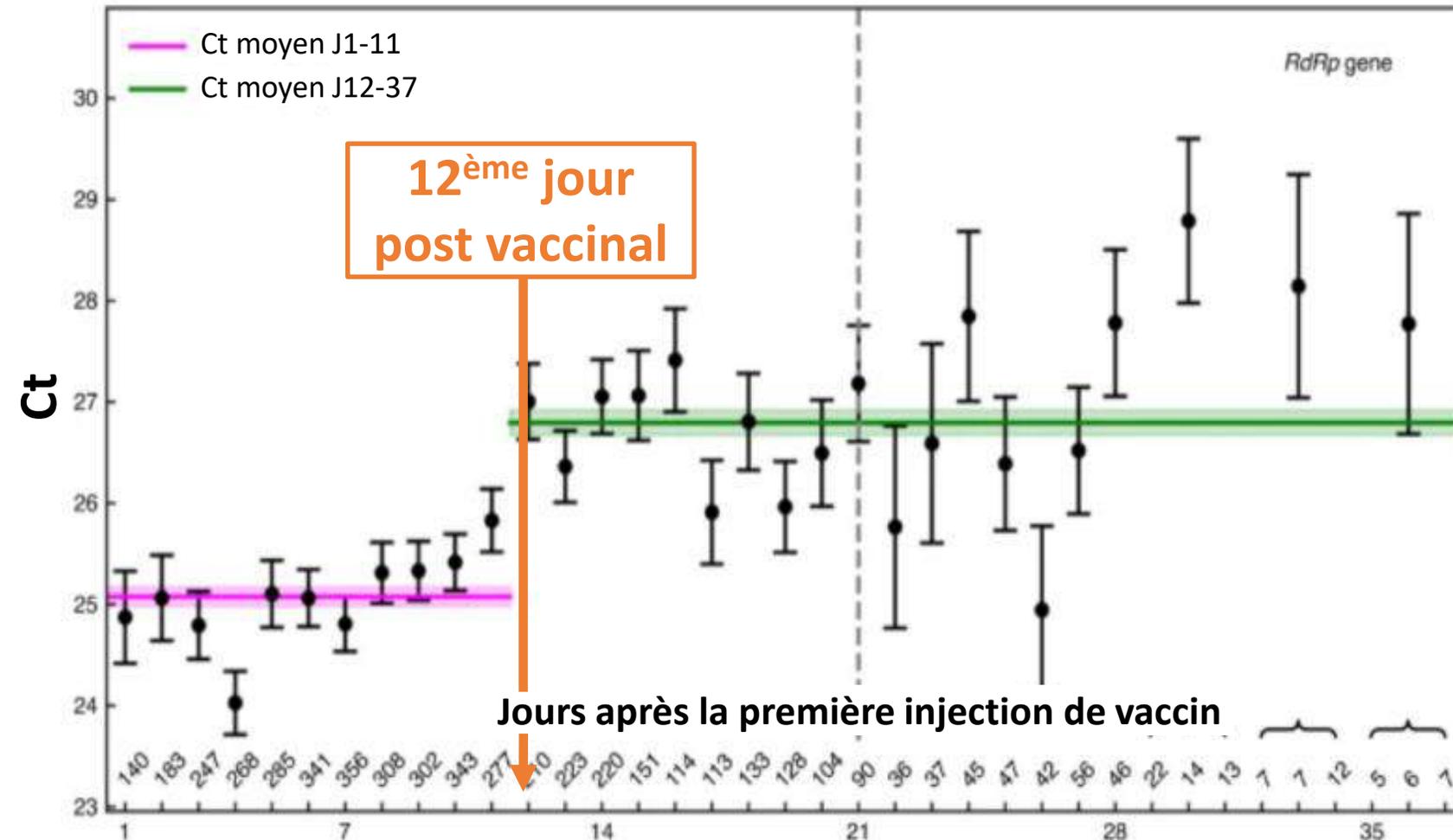
Participant-Reported Outcome	Published Incidence ^a	V-safe Pregnancy Registry ^b
	%	no./total no. (%)
Pregnancy loss among participants with a completed pregnancy		
Spontaneous abortion: <20 wk ¹⁵⁻¹⁷	10-26	104/827 (12.6)‡
Stillbirth: ≥ 20 wk ¹⁸⁻²⁰	<1	1/725 (0.1)§
Neonatal outcome among live-born infants		
Preterm birth: <37 wk ^{21,22}	8-15	60/636 (9.4)¶
Small size for gestational age ^{23,24}	3.5	23/724 (3.2)
Congenital anomalies ²⁵⁻²⁸	3	16/724 (2.2)
Neonatal death ²⁹⁻³¹	<1	0/724

➔ Réactogénicité équivalente chez la femme enceinte

- 35 691 femmes (16-54 ans) enceintes à partir de trois bases de données différentes aux Etats Unis
- Réactogénicité moindre sauf pour la douleur au point d'injection
- Pas de différence en terme d'issue de grossesse (prématurité, petit poids de naissance, anomalies congénitales ou mort nés)
- Pas d'augmentation du nombre de fausse couche spontané et de fausse couche tardive

11. Vaccins

Diminution de la charge virale SARS-CoV-2 après la vaccination



- Charge virale réduite pour les infections survenant dès le 12^{ème} jours après la dose de vaccin
- **La vaccination induit une réduction de la charge virale**, entraînant une infectiosité plus faible, contribuant à la diminution de la propagation du virus

Ct = Cycle Threshold : nombre de cycles d'amplification nécessaires afin d'atteindre une valeur seuil définie. Lorsque le **Ct augmente** cela correspond à une **diminution de la charge virale**

11. Vaccins

Innocuité du vaccin contre le SARS-CoV-2

- Réactogénicité locale et générale
- Cas rare d'anaphylaxie (<1/100 000), vaccin à ARNm
- Principalement chez les patients ayant un antécédant d'allergie sévère

- **Thrombose** secondaire à la vaccination COVID-19 : rare, observé après une vaccination avec les vaccins à adénovirus vectorisé
- Présentation clinique similaire au thrombopénie induite par l'héparine
- **Thrombocytopénie prothrombotique** induite par le vaccin
- Tableaux rares de **myocardite** et **péricardite** post vaccinales rapportés



Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19

NH&M Health Protection Research Unit in
Emergency Preparedness and Response,
Norwich Medical School, University of
East Anglia, Norwich, UK
Paul.Hunter@uea.ac.uk
doi:10.1136/bmj.n1098
Published: 15 April 2021

Thrombosis after covid-19 vaccination

These rare events must not derail vaccination efforts

Paul R Hunter professor in medicine

Despite early confusion over efficacy and the initial thrombocytopenia, none of the patients had received

RESEARCH LETTER

Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19

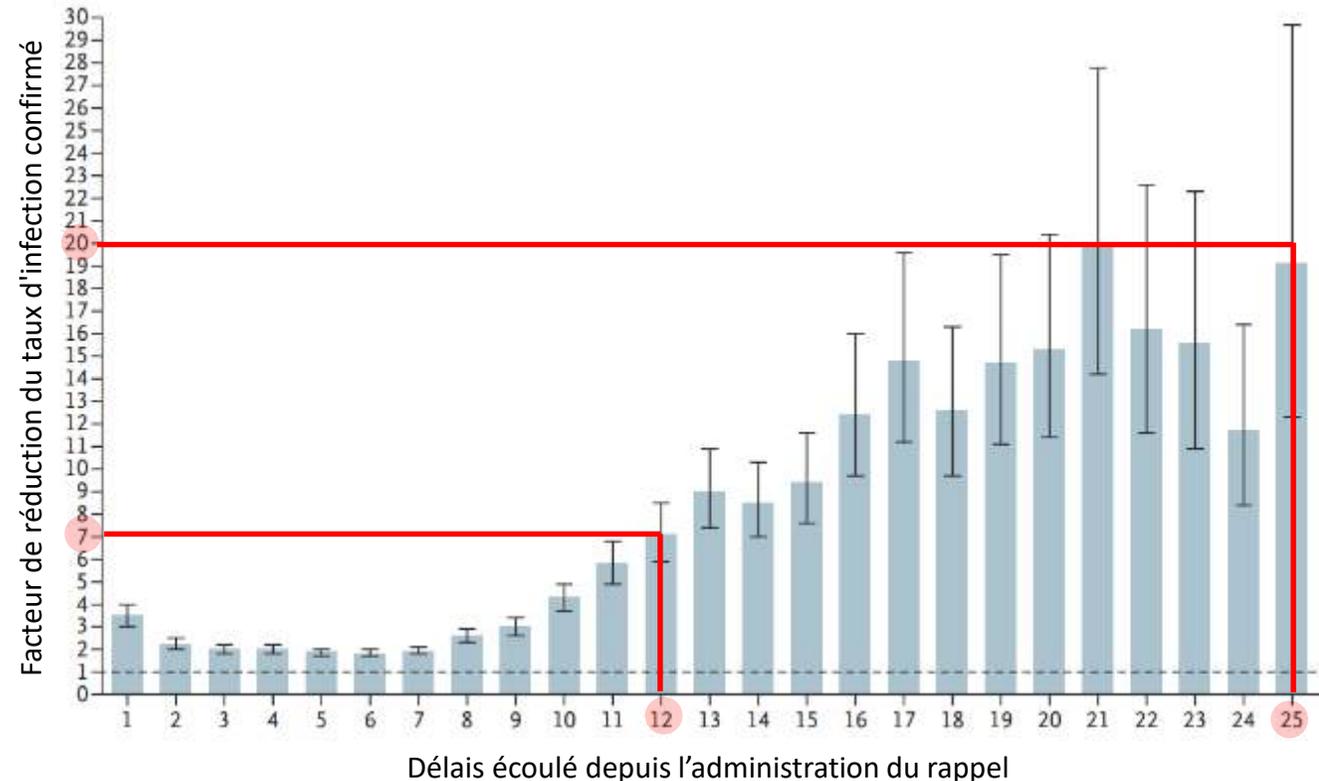
[Polack FP et al. NEJM 2020 Dec](#)
[Voysey M et al. Lancet 2020 Dec](#)

[Hunter PR BMJ 2021 Aout](#)
[Sadoff J et al. NEJM 2021 Avril](#)
[Diaz GA et al. JAMA 2021 Aout](#)

11. Vaccins

Effet d'un rappel vaccinal – BNT162b2 (Pfizer®)

- Israël, 1 137 804 personnes; âge > 60 ans, ayant reçus au moins 2 doses de vaccins 5 mois auparavant
- Administration d'une 3^{ème} dose vaccinale (rappel)
- 12 jours au moins après la dose de rappel:
 - **Taux d'infection** plus faible dans le groupe de rappel vs. groupe sans rappel; RRa: 11,3 IC_{95%} [10,4 – 12,3]
 - **Forme grave** plus faible dans le groupe de rappel vs. groupe sans rappel; RRa: 19,5 IC_{95%} [12,9 – 29,5]



➔ Au cours de la période de 12 à 25 jours après administration du rappel vaccinale, le groupe « rappel » avait un taux d'infection inférieure par rapport au groupe « sans rappel » d'un facteur de 7 à 20

11. Vaccins



Vaccins COVID- 19 : un développement exceptionnel

- 31 décembre 2019:
 - déclaration à l'OMS de la survenue d'une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue
- 9 janvier 2020:
 - découverte 2019-nCoV (isolé le 7 janvier), renommé SARS-CoV-2
- **11-12 janvier 2020:**
 - **séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 16 mars 2020
 - démarrage du **1^{er} essai clinique** (Moderna, ARNm)
- 27 Juillet 2020
 - début des essais de phase 3 (Pfizer et Moderna)
- 9 novembre 2020:
 - premiers résultats d'efficacité
- 2 décembre 2020:
 - autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- 8 décembre 2020 :
 - début vaccination UK
- 27 décembre 2020:
 - debut vaccination Europe
- **9 février 2022 :**
 - **environ 10,3 milliards de doses administrées dans le Monde**

11. Vaccins



Campagne de vaccination COVID-19 en France

- **27 décembre 2020 :** **Résidents d'EHPAD et d'ESMS (30% des décès, 1% de la population française)**
- 2 janvier 2021 : Soignants (y compris libéraux) de plus de 50 ans
- **18 janvier 2021 :** **Personnes âgées de 75 ans ou plus/Personnes à très haut risque de forme grave**
- Début février 2021 : Soignants quel que soit l'âge
- **Début mars 2021 :** **Personnes âgées de 65 à 74 ans inclus**
- 27 mars 2021 : Femmes enceintes à partir du 2^e trimestre de grossesse
- **11 avril 2021 :** **3^e dose pour les patients sévèrement immunodéprimés (transplantés, IS)**
- **30 avril 2021 :** **Vaccination de l'entourage des personnes à très haut risque de forme grave (cocooning)**
- **31 mai 2021 :** **Population adulte quel que soit l'âge**
- **15 juin 2021 :** **Adolescents de 12-17 ans**
- 25 juillet 2021 : **Obligation vaccinale** pour les professionnels de santé et autres professions à risque
- 30 juillet 2021 : Femmes enceintes des le 1^{er} trimestre de grossesse
- Novembre 2021 : **3^e dose pour tous les adultes**
- **Décembre 2021 :** **Enfants de 5-11 ans** (à risque ou entourage à risque puis ouvert à tous le 23/12/2021)

11. Vaccins



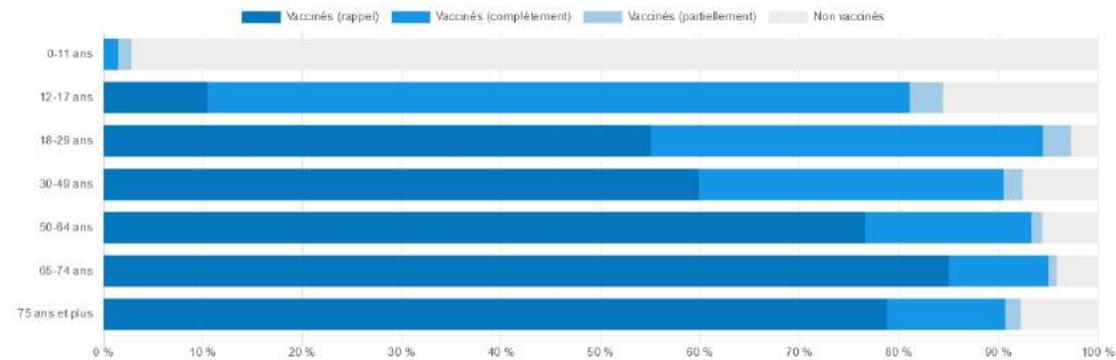
Données de vaccination au 10 février 2022 (Covidtracker)

- 80.3% des Français ont reçu au moins une dose de vaccin, 78.5% ont reçu toutes les doses requises, 49.7% ont reçu une dose de rappel supplémentaire.
- Il reste à vacciner 19.7% des Français avant d'atteindre un taux de vaccination de 100%.

Vaccinations par âge

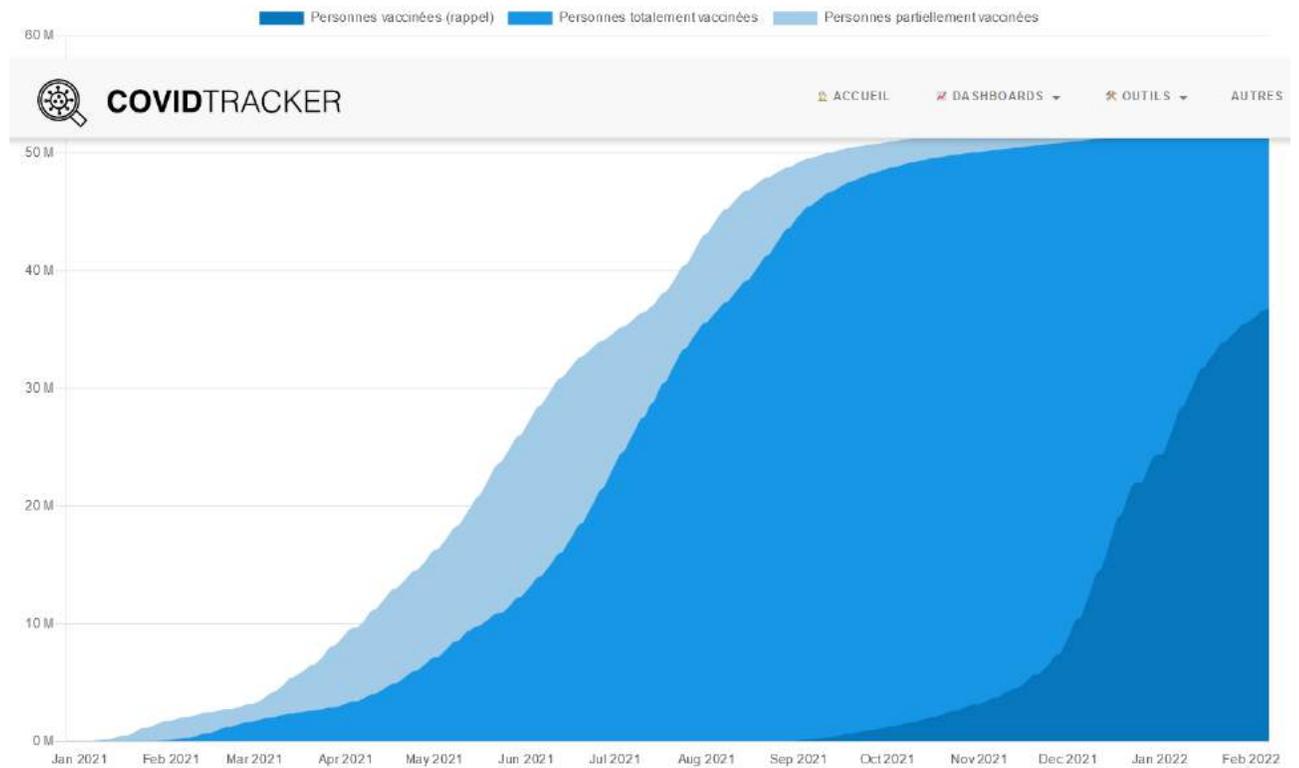
Mise à jour : 07/02

Proportion de la population



CovidTracker.fr - Données : Ministère de la Santé

Nombre cumulé de personnes vaccinées



Les projections sont réalisées en supposant que le rythme reste constant et similaire aux deux dernières semaines. Ce ne sont en aucun cas des prédictions.

Auteur : CovidTracker.fr - Données : Ministère de la Santé

11. Vaccins

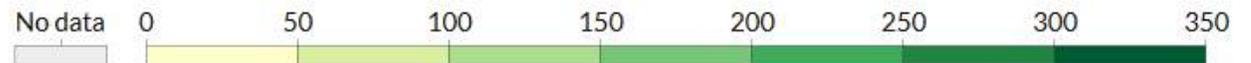
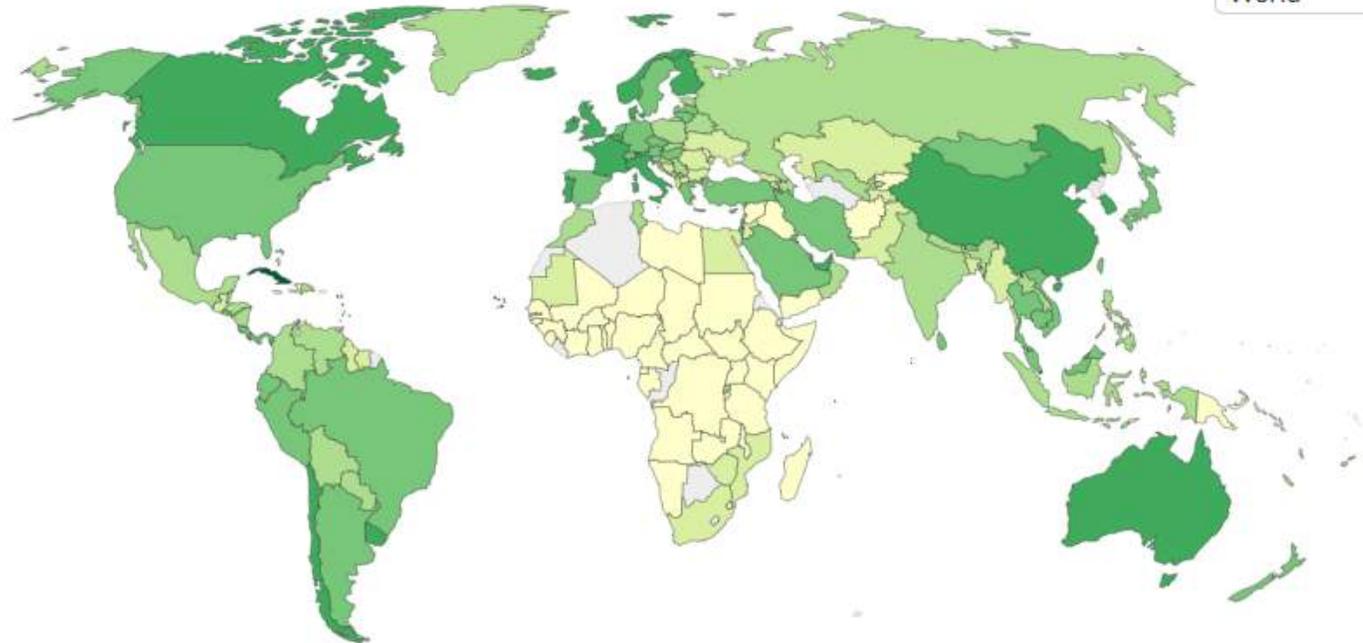
Vaccination COVID 19 dans le monde au 9 février 2022

COVID-19 vaccine doses administered per 100 people, Feb 9, 2022

All doses, including boosters, are counted individually. As the same person may receive more than one dose, the number of doses per 100 people can be higher than 100.

Our World
in Data

World



- **61.6%** de la population mondiale vaccinée 1 dose, MAIS seulement **10.6%** dans les pays à faibles revenus
- Au total **10.3 milliards** de doses administrées, actuellement **26.16 millions** par jour

11. Vaccins

Vaccins COVID-19 de 'première génération'

COVID-19 vaccines [← Share](#)



Currently under rolling review

- **Sputnik V, Gam-COVID-Vac**
(Gamaleya Institute)
- **COVID-19 Vaccine (Vero Cell) Inactivated**
(Sinovac)
- **Vidprevtyn**
(Sanofi Pasteur)
- **VLA2001**
(Valneva)



Marketing authorisation application submitted

- **Nuvaxovid**
(Novavax)



Authorised for use in the European Union

- **Comirnaty**
(BioNTech and Pfizer)
- **Spikevax**
(Moderna)
- **Vaxzevria**
(AstraZeneca)
- **COVID-19 Vaccine Janssen**

Dates d'obtention d'AMM conditionnelle

21/12/2020 (≥ 16 ans) 28/05/2021 (12-15 ans)

06/01/2021 (≥ 18 ans) 24/07/2021 (12-17ans)

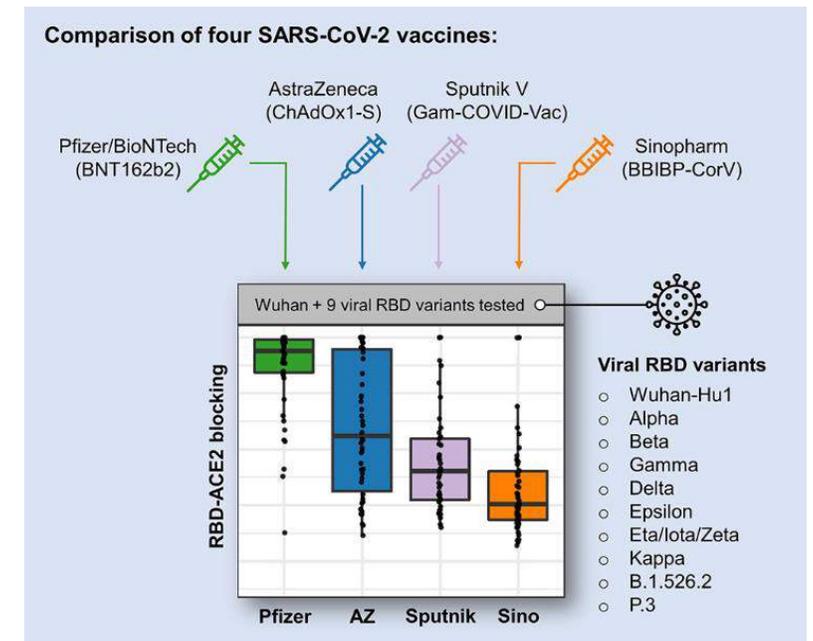
29/01/2021

11/03/2021

11. Vaccins

Vaccins COVID-19 de 'première génération':
données des essais de phase 3 sur la souche Wuhan

- Efficacité précoce (souche originale, formes symptomatiques)
 - > 90% pour les vaccins ARNm après 2 doses :
 - 95% (vaccin Pfizer BioNtech)
 - 94,1% (vaccin Moderna)
 - 70% pour les vaccins vectorisés adénovirus
 - 74% (vaccin Astra Zeneca)
 - 67% (vaccin Janssen, 1 dose)
 - 91,6 (vaccin Gamaleya)
 - 50% à 79% pour les vaccins inactivés
 - vaccin sous unitaire (Novavax) :
 - 86% vs variant alpha, 60% vs variant beta
 - 96,4% souche originale



11. Vaccins

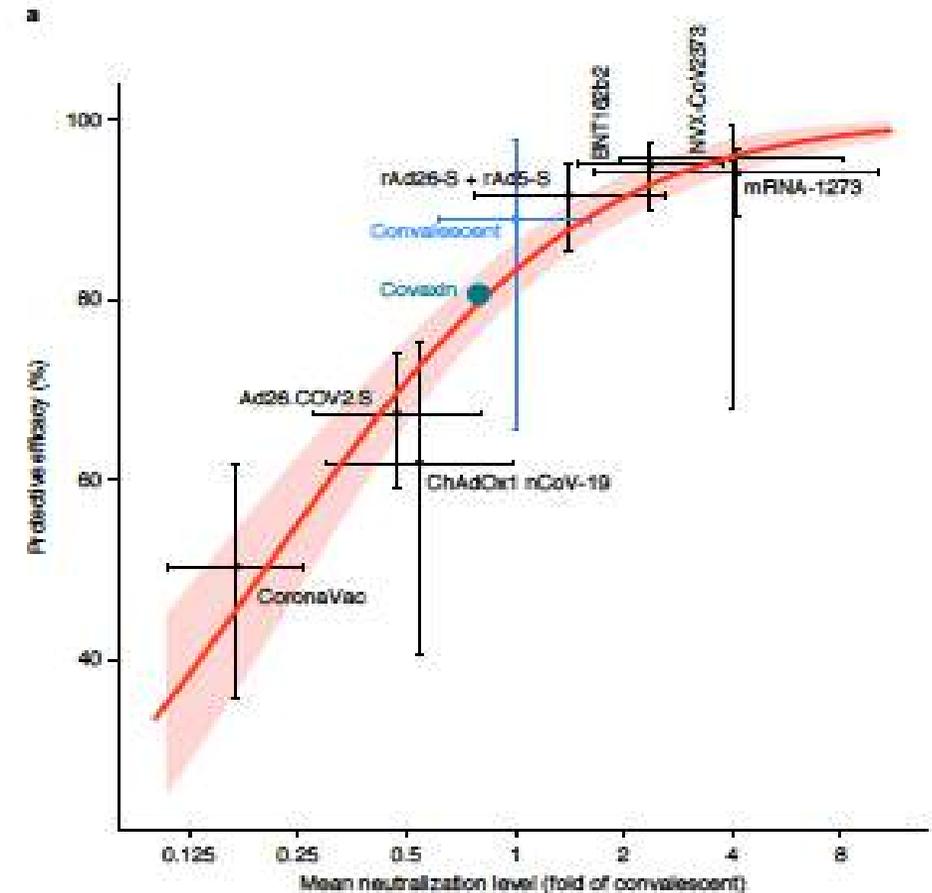
Corrélation titres anticorps neutralisants/efficacité clinique



Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection

David S. Khoury^{1,9}, Deborah Cromer^{1,9}, Arnold Reynaldi¹, Timothy E. Schlub^{1,2}, Adam K. Wheatley³,

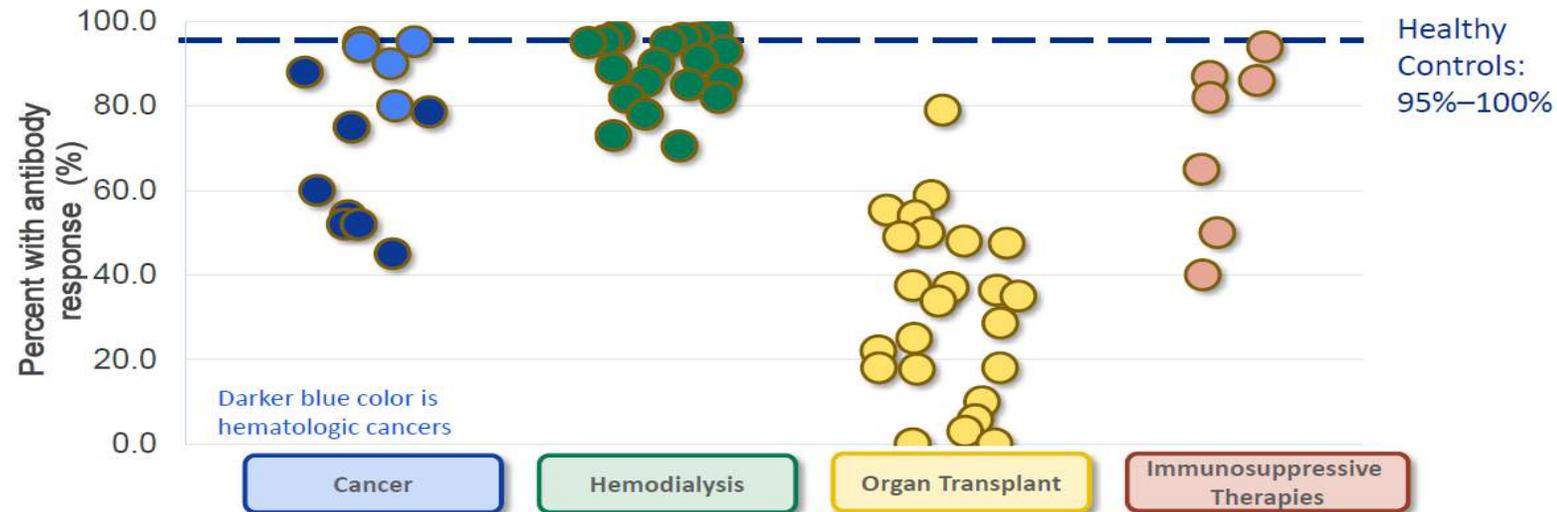
- Le titre en Ac neutralisants : potentiel corrélat de protection contre l'infection symptomatique
- Titres élevés (ARNm) : efficacité élevée
- Titres faibles (vaccins inactivés) : efficacité plus faible
- Une diminution d'un facteur 2 du titre en anticorps va diminuer l'EV :
 - de 5% à 10% pour un vaccin ARNm
 - de 20% pour les vaccins inactivés



11. Vaccins

Vaccins ARNm COVID-19 et immunodéprimés

Pourcentage d'individus avec une réponse en Ac après 2 doses de vaccins à ARN en fonction de la cause de l'immunodépression et de l'étude (n=63)



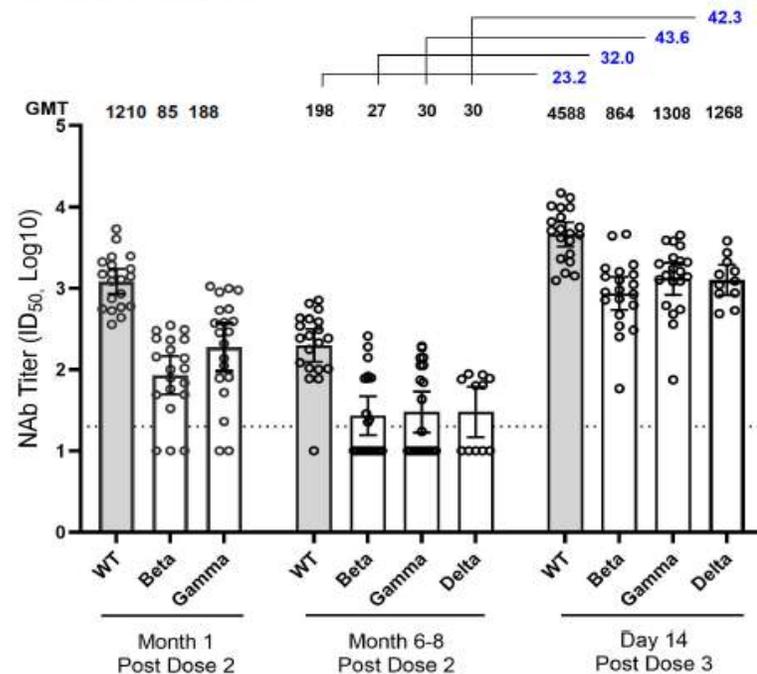
- Studies that compared response after 1st and 2nd dose demonstrated less robust response after dose 1
- Antibody measurement and threshold levels vary by study protocol

Les études qui comparent les réponses après la 1^e et la 2^e dose montrent que la réponse est plus robuste après la 2^e dose
Les taux d'Ac et les niveaux de seuils varient selon les protocoles des études

11. Vaccins

Immunogénicité d'une dose de rappel à 6 mois post 2^e dose : ½ dose Vaccin ARNm Moderna- effet sur les VOC

Dose 3 booster of 50 µg of mRNA-1273
Pseudovirus neutralization titers

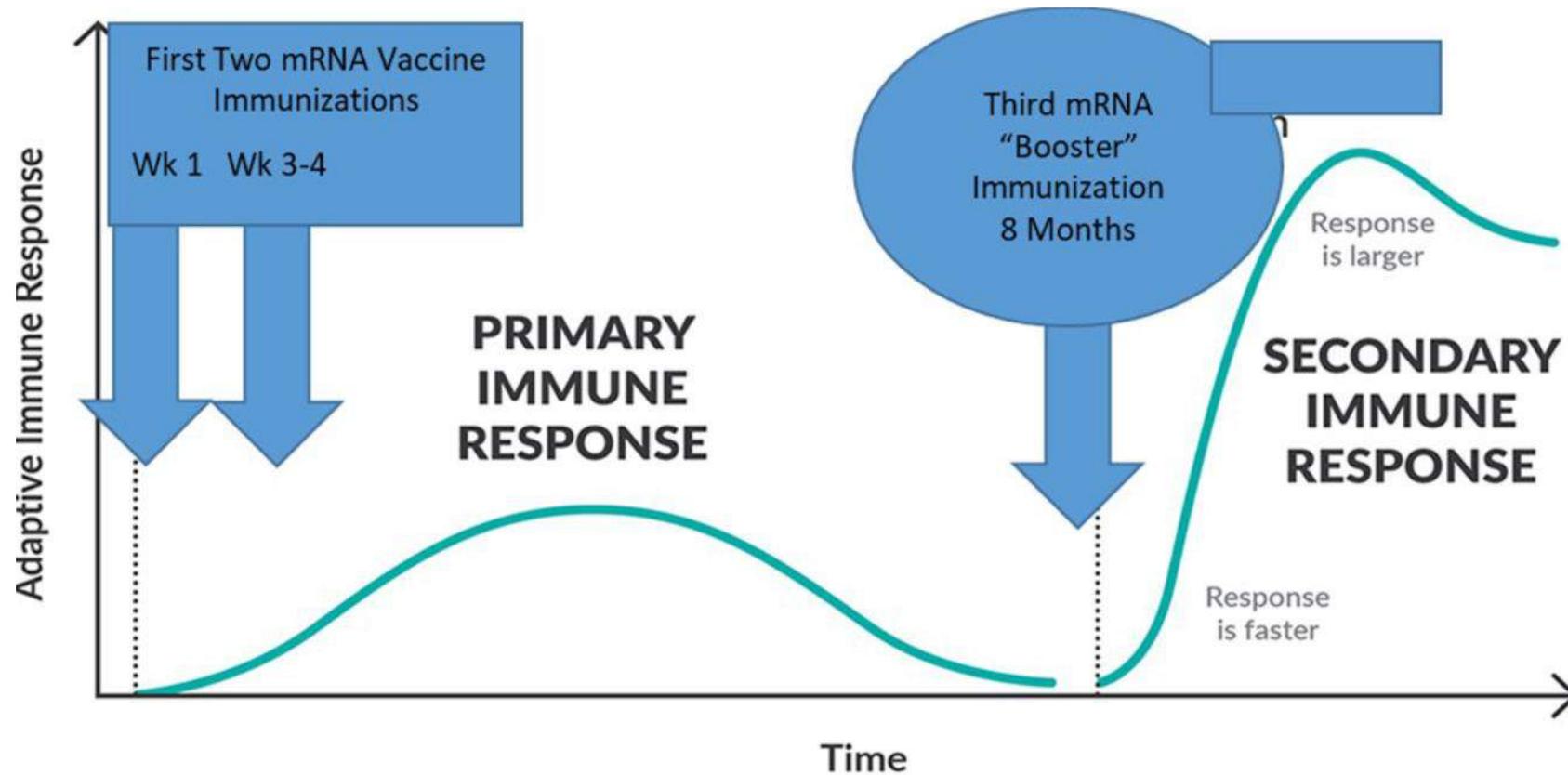


The geometric mean neutralizing antibody titers with 95% confidence intervals are denoted. The titers for individual participants are shown by the circles. The geometric mean fold increase versus titers measured 6-8 months post dose 2 are shown for each variant. The horizontal dotted lines indicate the lower limit of quantification. N=20 participants per booster cohort; GMT, geometric mean titer; ID50, 50% inhibitory dilution; NAB, neutralizing antibody

- 6 mois post 2^e dose persistance anticorps neutralisants à titres plus faibles vis-à-vis des VOC
- Le rappel (1/2 dose) augmente significativement les titres en anticorps neutralisants par rapport au pic de la réponse
- Et par rapport aux titres d'Ac avant le rappel
 - Souche WT: x 23
 - VOC Beta: x 33
 - VOC Gamma : 43,6
 - VOC Delta: 42,3

11. Vaccins

Schéma vaccinal à 3 doses



11. Vaccins

Efficacité vaccinale en vie réelle de la dose rappel

- Etude israélienne
- Données de registre entre le 30/07 et le 31/08
- Personnes > 60 ans vaccinées avec 2 doses de vaccin Pfizer au moins 5 mois plus tôt
- Comparaison des cas de COVID chez les vaccinés 3^e dose et chez ceux n'ayant pas eu de rappel
- Dès le 11^e jour après la dose de rappel
 - diminution par 11 du taux d'infection
 - par 19 d'infection sévère

Table 2. Primary Outcomes of Confirmed Infection and Severe Illness.*

Outcome	Nonbooster Group	Booster Group	Adjusted Rate Ratio (95% CI)†
Confirmed infection			11.3 (10.4 to 12.3)
No. of cases	4439	934	
No. of person-days at risk	5,193,825	10,603,410	
Severe illness			19.5 (12.9 to 29.5)
No. of cases	294	29	
No. of person-days at risk	4,574,439	6,265,361	

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel

Yinon M. Bar-On, M.Sc., Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D.,

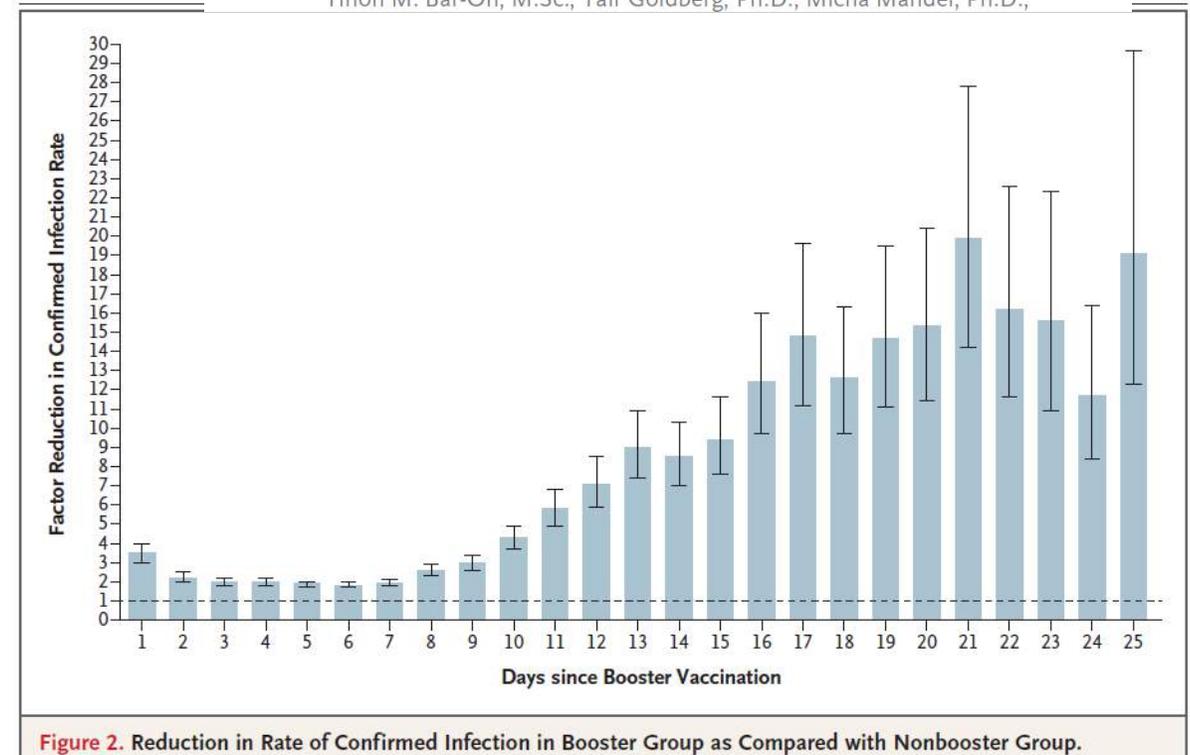


Figure 2. Reduction in Rate of Confirmed Infection in Booster Group as Compared with Nonbooster Group.

11. Vaccins

Efficacité de la 3^e dose: mortalité

ORIGINAL ARTICLE

BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19

Ronen Arbel, Ph.D., Ariel Hammerman, Ph.D., Ruslan Sergienko, M.A.,
Michael Friger, Ph.D., Alon Peretz, M.D., Doron Netzer, M.D.,
and Shlomit Yaron, M.D.

Table 2. Association of Confounding Variables with Death Due to Covid-19.*

Variable	Hazard Ratio for Death Due to Covid-19 (95% CI)	P Value
Booster received	0.10 (0.07–0.14)	<0.001
Age	1.10 (1.09–1.12)	<0.001
Male sex	2.49 (1.82–3.41)	<0.001
Socioeconomic status	0.98 (0.92–1.04)	0.45
Diabetes	1.29 (0.96–1.72)	0.09
Chronic obstructive pulmonary disease	1.31 (0.86–1.99)	0.22
Chronic kidney failure	2.27 (1.63–3.15)	<0.001
Ischemic heart disease	0.96 (0.69–1.32)	0.79
Chronic heart failure	1.41 (0.95–2.09)	0.09
Obesity	1.17 (0.87–1.58)	0.30
Lung cancer	3.20 (1.49–6.87)	0.003
History of cerebrovascular accident	1.54 (1.08–2.17)	0.02
History of transient ischemic attack	0.87 (0.50–1.51)	0.63
History of smoking	1.10 (0.82–1.49)	0.52

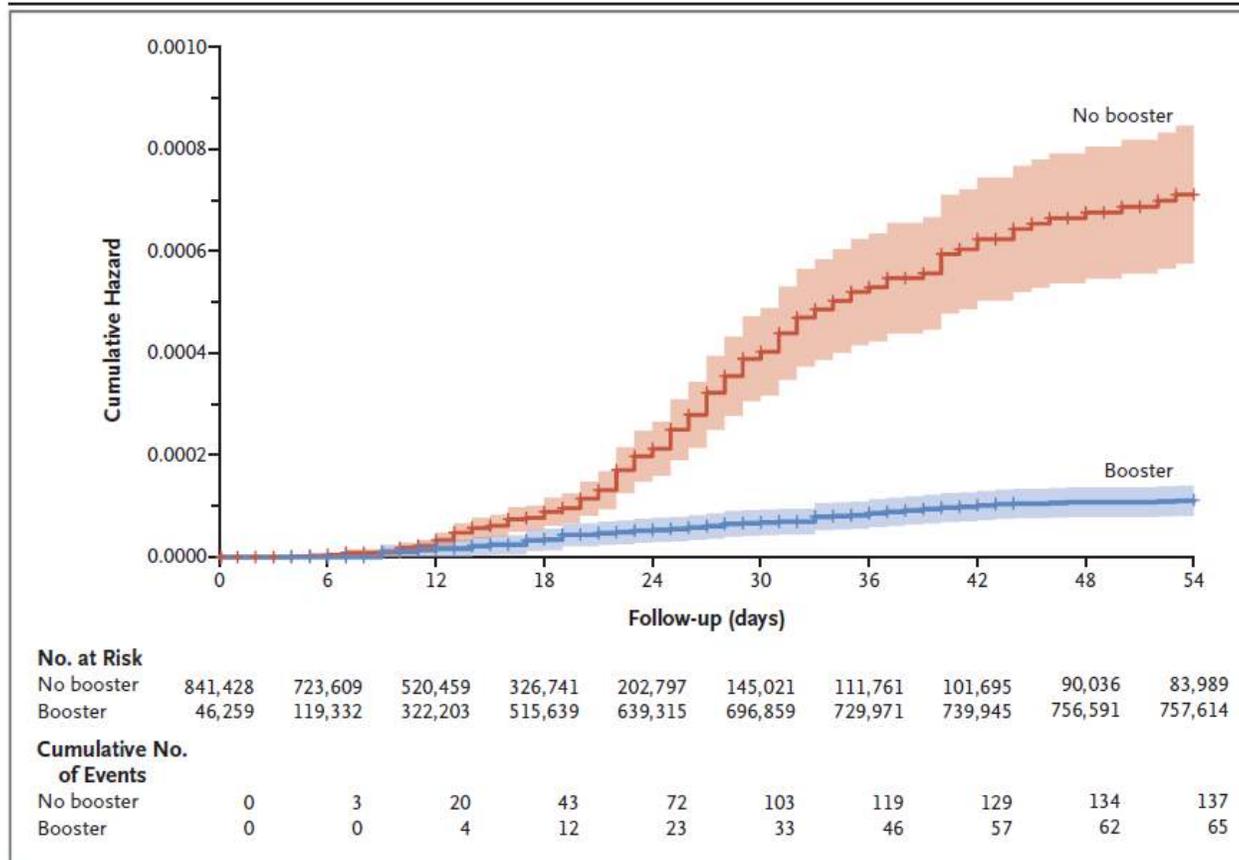
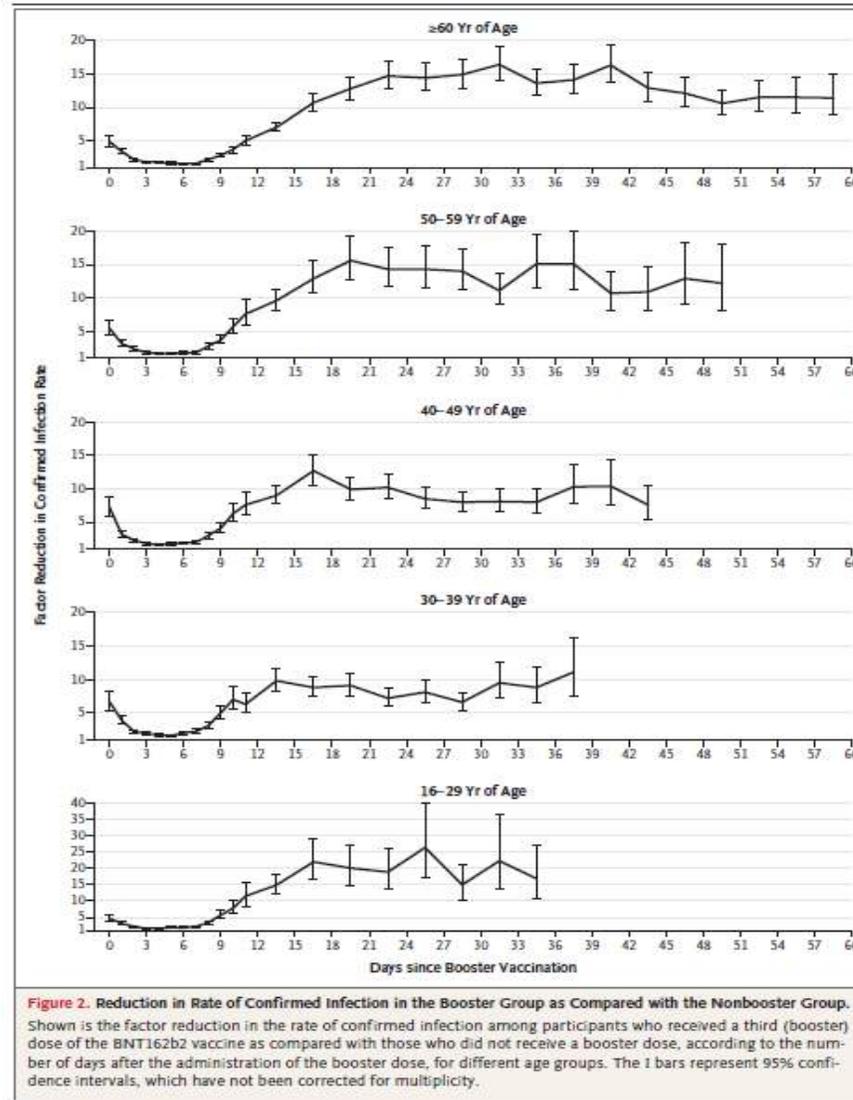


Figure 2. Cumulative Hazard Ratio for Death Due to Covid-19.

The shaded area indicates the 95% confidence interval. Covid-19 denotes coronavirus disease 2019.

11. Vaccins

Effacité de la 3^e
dose en fonction
de l'âge



THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups

Yinon M. Bar-On, M.Sc., Yair Goldberg, Ph.D., Micha Mandel, Ph.D.,
Omri Bodenheimer, M.Sc., Laurence Freedman, Ph.D., Sharon Alroy-Preis, M.D.,
Nachman Ash, M.D., Amit Huppert, Ph.D., and Ron Milo, Ph.D.

11. Vaccins

Variant OMICRON? Neutralisation

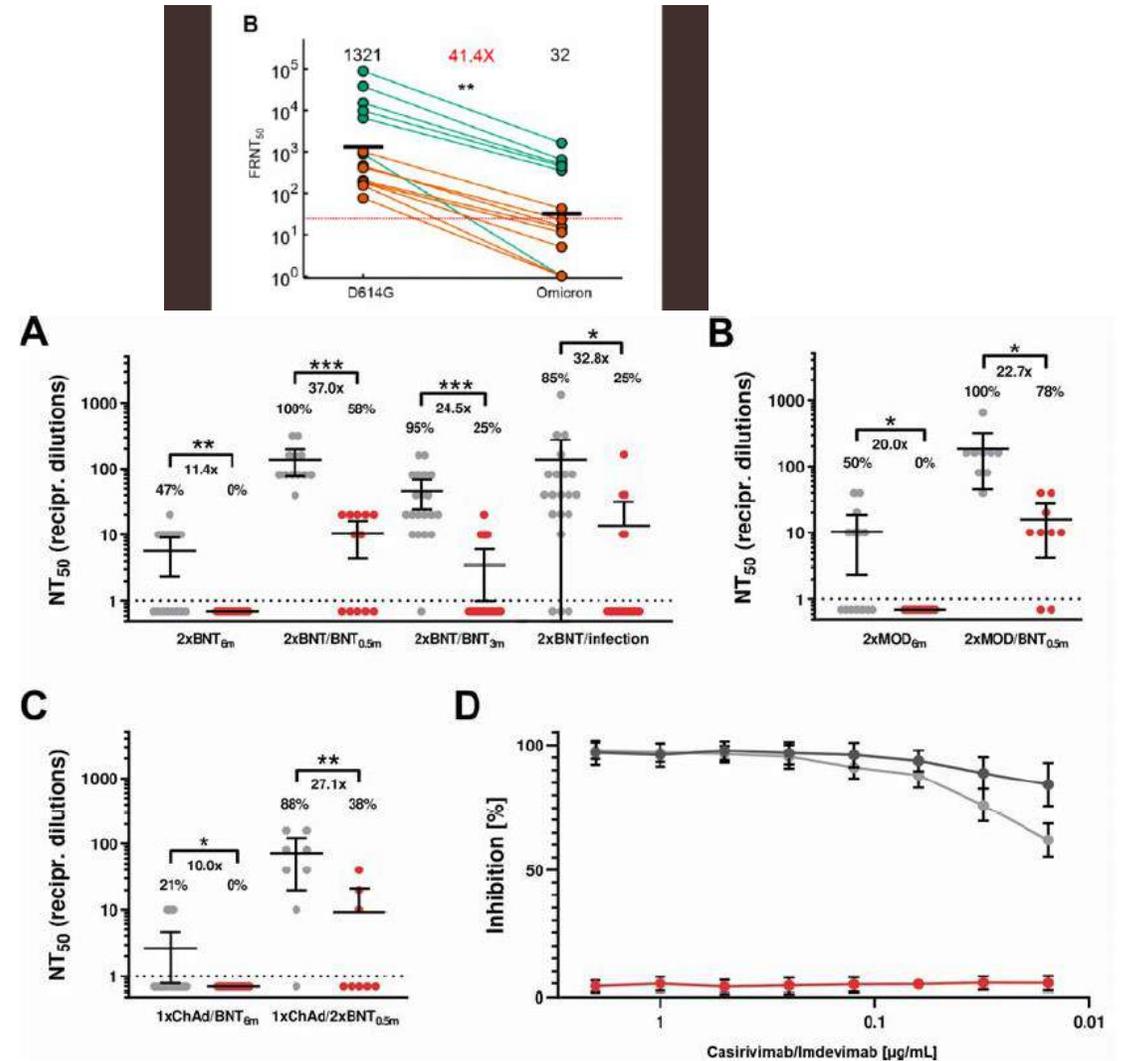
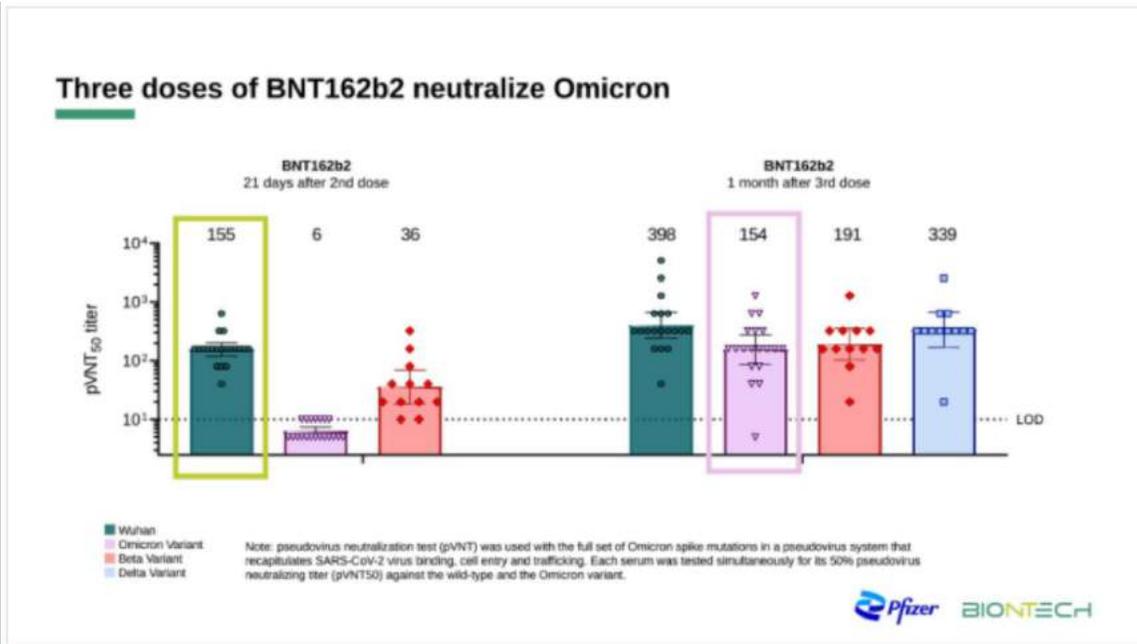


Figure 1 - Antibody-mediated neutralization efficacy against authentic SARS-CoV-2 variants Delta and Omicron. Values represent reciprocal dilutions of SARS-CoV-2 variants Delta (grey) and Omicron (red) micro-

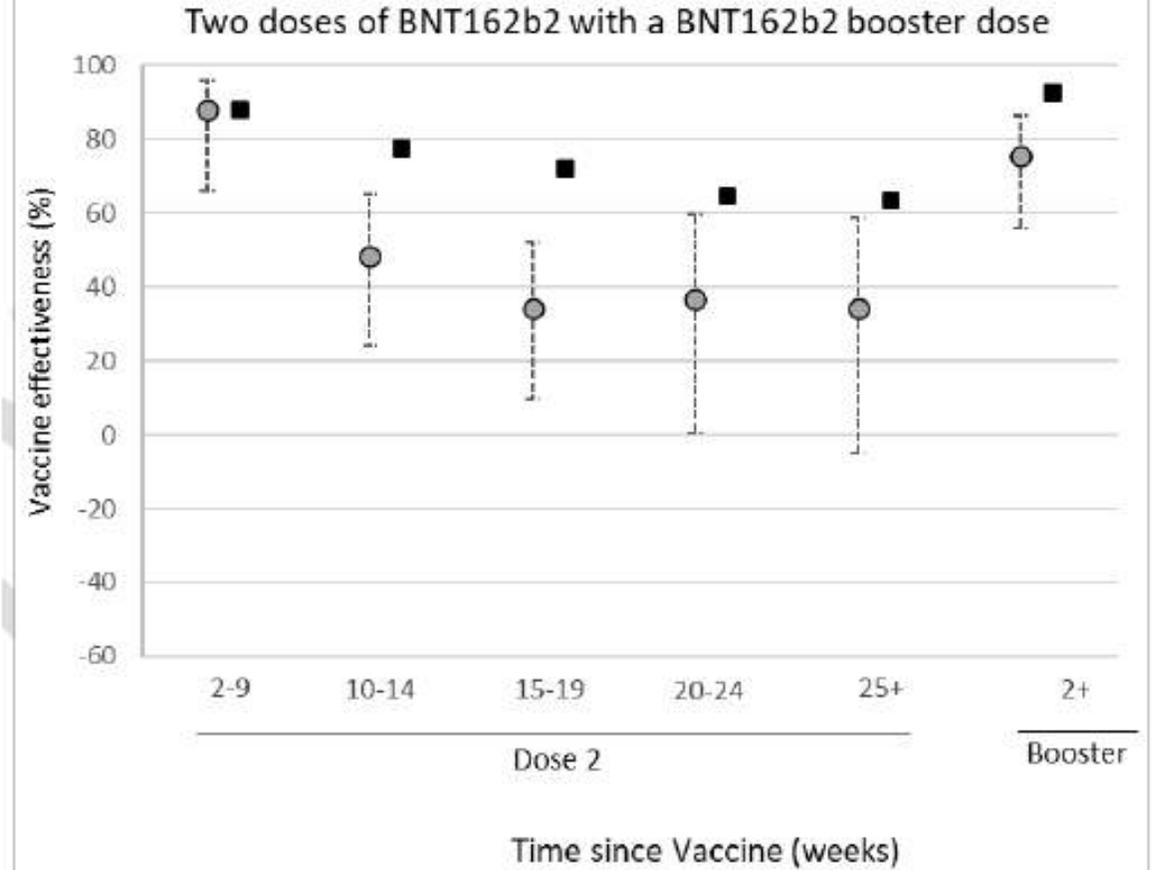
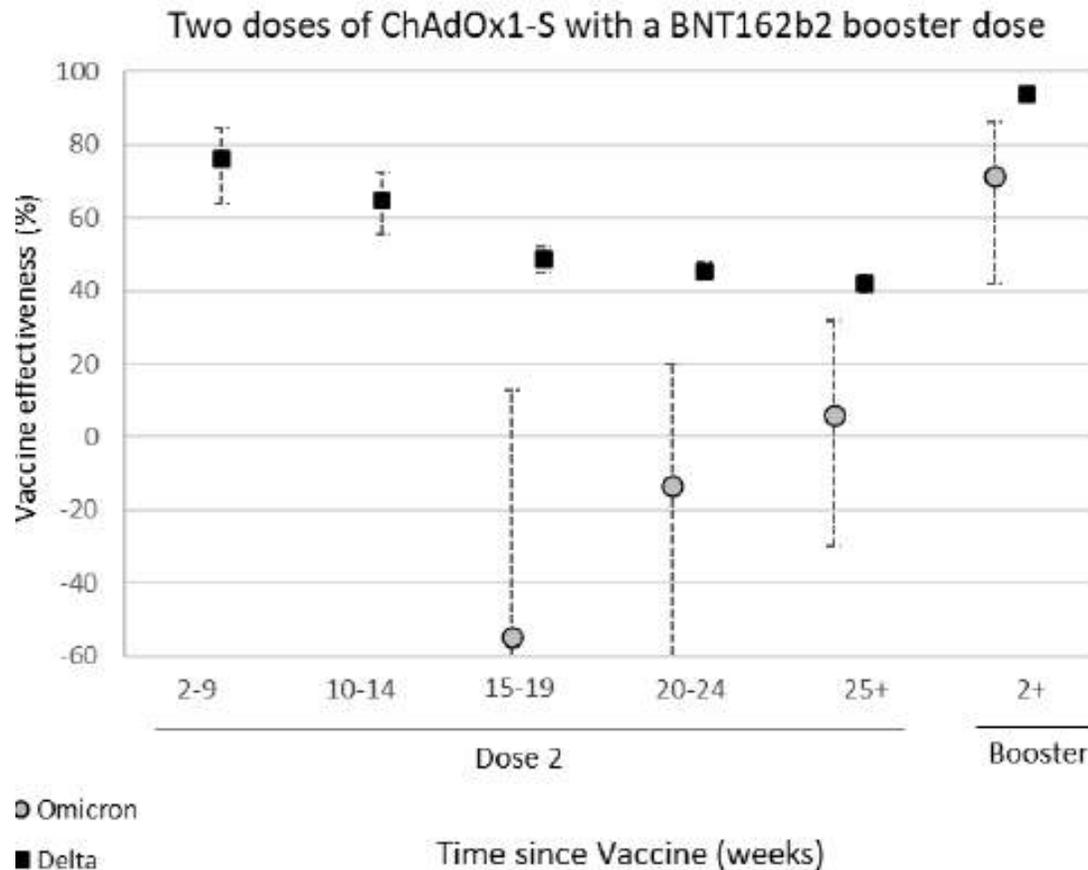
11. Vaccins

This preprint has not been peer reviewed

Variant OMICRON: Efficacité vaccinale ?

Effectiveness of COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern

Nick Andrews PhD^{1,2}, Julia Stowe PhD¹, Freja Kirsebom PhD¹, Samuel Toffa PhD¹, Tim



11. Vaccins



Sécurité des vaccins Covid-19

Vaccins à ARNm

- **Toxicité cardiaque** : myocardite et péricardite
2,13 cas pour 100 000
dans les 10 premiers jours (2^e dose)
FDR: Moderna, hommes (x10), 18-25 ans
homme jeunes: >1 /10 000
- Adénopathies

Witberg et al, NEJM, 2021
Mevorach et al., NEJM, 2021
ACIP

Vaccins à vecteurs viraux

- **Syndromes thrombotiques thrombocytémiques (TTS)**
1/100 000 à 1/1 000 000 (Janssen)
1/100 000 (AZ)
dans les 30 premiers jours (1^{ère} dose)
FDR: Femmes, <60 ans
Physiopathologie analogue à TTH
- Toxicité neuromusculaire (SGB)

Greinacher et al, NEJM, 2021
EMA, ACIP

11. Vaccins



Conclusion

- Une campagne de vaccination inédite face à une crise sanitaire majeure
- Vaccins efficaces développés en un temps record faisant appel à des technologies vaccinales innovantes et bien tolérées
- Baisse de l'efficacité avec le temps, majorée par le variant Delta
- OMICRON: nécessité d'accélérer la campagne de vaccination de Boost
- Variants potentiellement résistants nécessitant une surveillance soigneuse et une adaptation des recommandations
- Enjeux de la vaccination mondiale sur un plan éthique, logistique et sanitaire