

Maladie Covid 19

La maladie Covid-19 : état des connaissances, prise en charge et vaccination

Elisabeth Bouvet

**Membre du collège de la
HAS présidente de la CTV**



Présentation clinique (données souche sauvage Wuhan)

Confusion
Anosmie/hyposmie
Agueusie
Douleur thoracique
Eruption cutanée
Diarrhée
Faiblesse musculaire
Myalgie
Paresthésies



Céphalée
Rhinite
Odynophagie
Dyspnée
Toux

Fièvre

Survenue brutale

Infection respiratoire aigue

Spécificités pédiatriques:

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

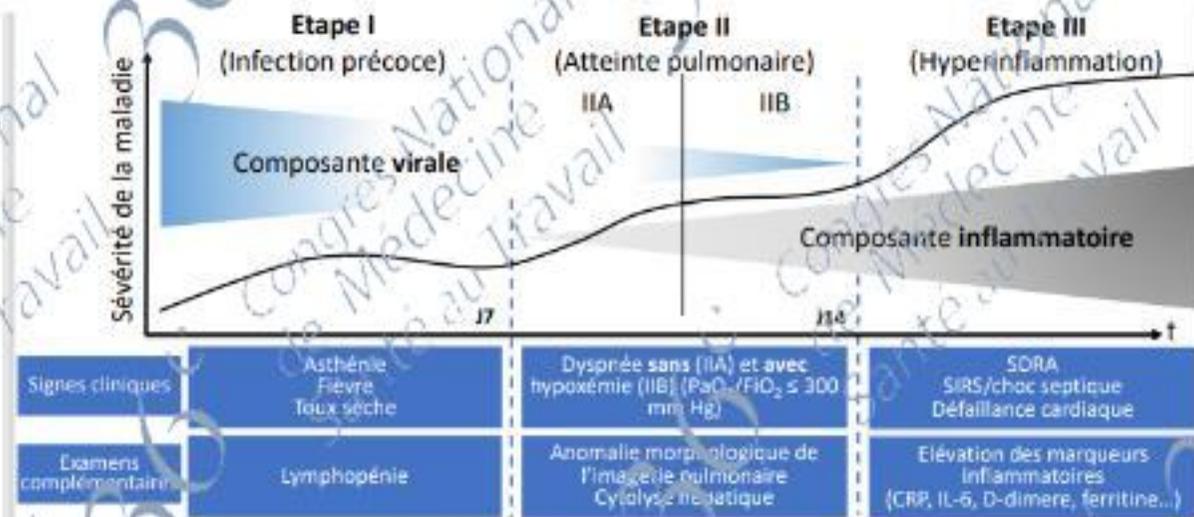
Spécificités âge > 80 ans:

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

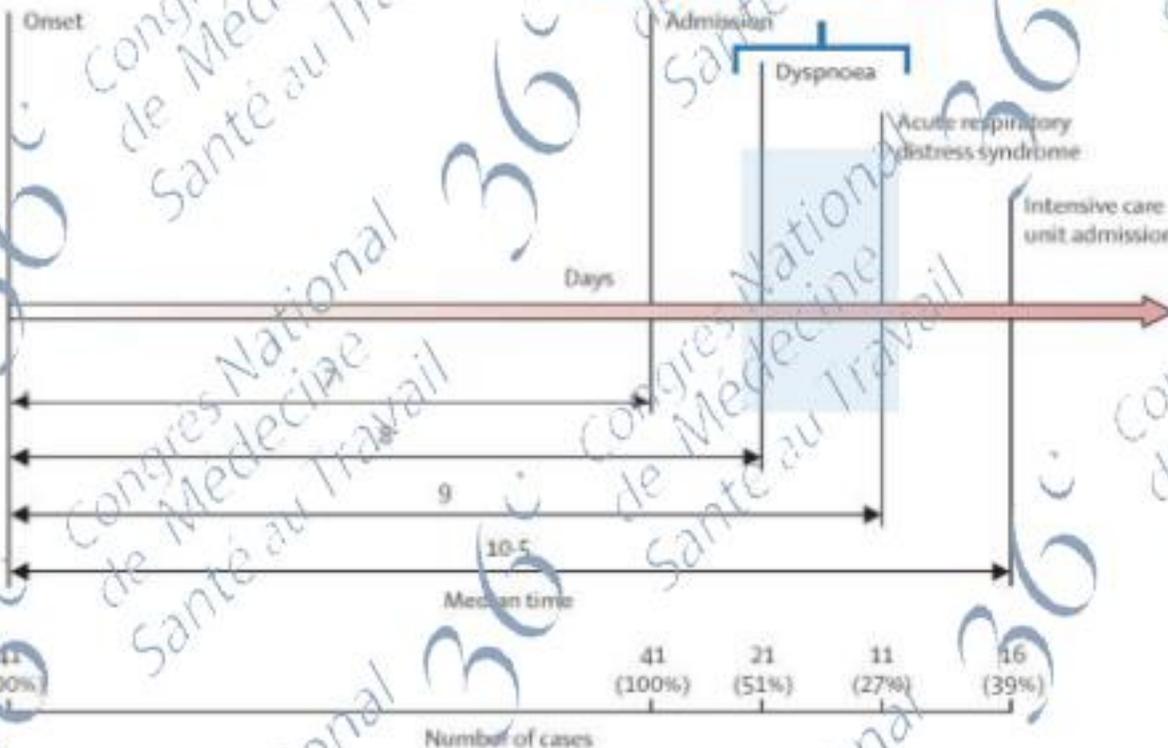
Guan WJ et al. *N Engl J Med* 2020 Feb
Mia A et al. *Eur Heart J* 2020 Mar
Zhan H et al. *Lancet Neurol* 2020 Apr
Sala S et al. *Eur Heart J* 2020 Apr

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

Evolution clinique en 3 phases



Evolution



J8-19 période d'aggravation clinique

Complications vitales

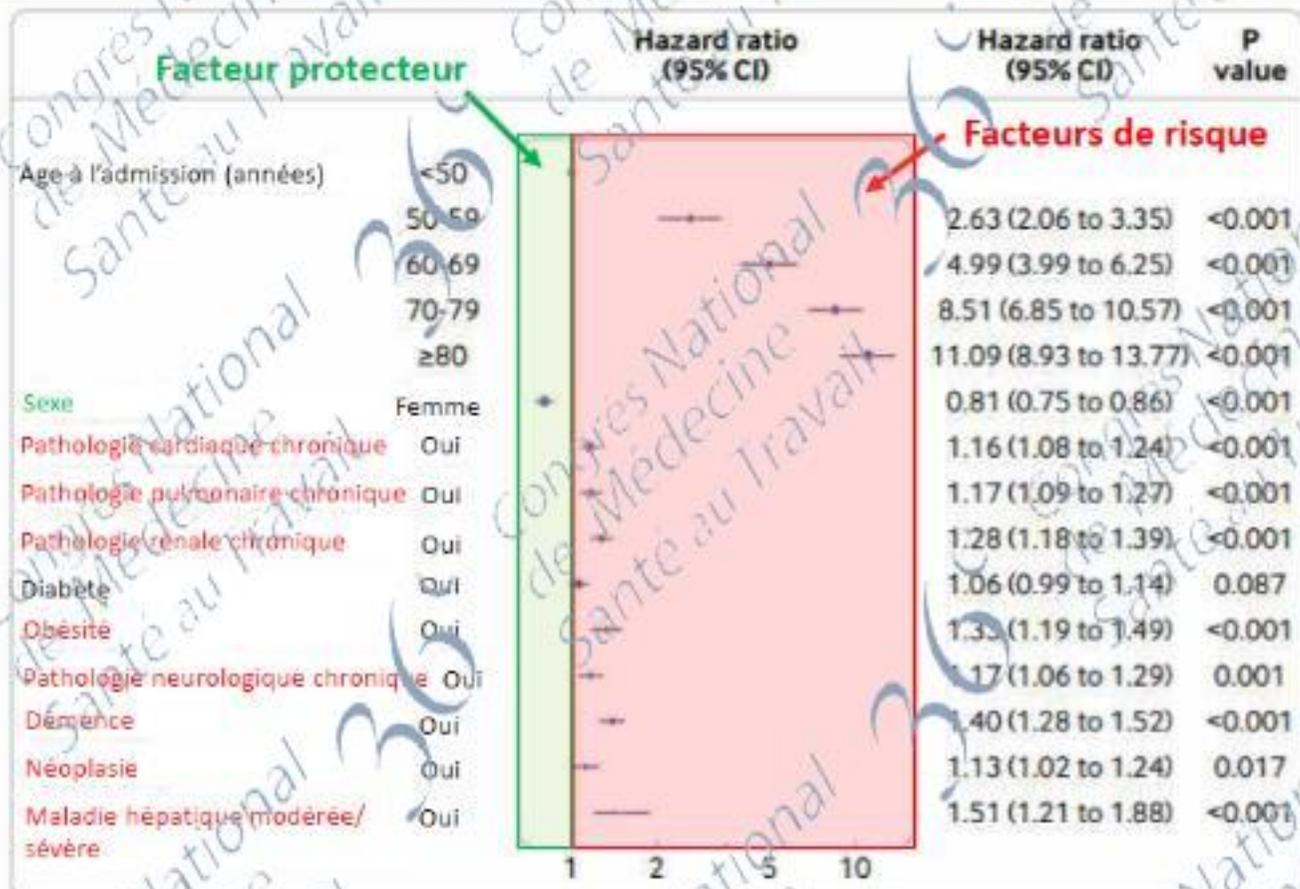
• Respiratoires:

- 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

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

Semenzato L et al. EPI-PHARE - Groupement d'intérêt scientifique (GIS) ANSM-CNAM 2021.Fly

La Covid au temps d'Omicron ?



Clinique Omicron / Delta

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

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

	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 ⁵	
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

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>)

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/2787276>

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://uridefense.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 <https://www.who.int/publications/m/item/omicron-severity-update>

Delta / Omicron

Anticorps monoclonaux

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 prophylactique :** autorisation d'accès précoce à la spécialité **EVUSHELD®** (tixagévimab/cigavimab)
 - **En curatif :** autorisation d'accès précoce à la spécialité **XEVUDY®** (sotrovimab)

Antiviral : Nirmatrelvir + Norvir = Paxlovid

• 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 **sevérement immunodéprimés** ou **présentant une pathologie à très haut risque**
 - quel que soit leur 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://stpt-fr.org/recospaxlovid>

Oral Nirmatrelvir and Severe Covid-19 Outcomes During the Omicron Surge 1^o Juin Israel

- 109,213 participants were eligible for nirmatrelvir therapy during the two-month study period. Among the 42,819 eligible patients aged 65 years and above, 2,504 were treated with nirmatrelvir.
- Pre print : Nirmatrelvir therapy was associated with a 67% reduction in Covid-19 hospitalizations and an 81% reduction in Covid-19 mortality in patients 65 years and above. However, no significant benefit in avoidance of severe Covid-19 outcomes was shown in younger adults.

Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir/ritonavir against mortality, hospitalization, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory COVID-19 patients during the BA.2.2 wave in Hong Kong: an observational study

[View ORCID Profile](#) Carlos K.H. Wong, [View ORCID Profile](#) Ivan C.H. Au, [View ORCID Profile](#) Kristy T.K. Lau, [View ORCID Profile](#) Eric H. Y. Lau, [View ORCID Profile](#) Benjamin J. Cowling, [View ORCID Profile](#) Gabriel M. Leung

doi: <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22275631>

- Nirmatrelvir/ritonavir use was associated with lower risks of mortality (HR=0.25, 95%CI=0.13–0.47, $p < 0.001$), hospitalization (HR=0.69, 95%CI=0.60–0.79, $p < 0.001$), and in-hospital outcome (HR=0.47, 95%CI=0.31–0.71, $p < 0.001$) than non-use. Similar protective effects of nirmatrelvir/ritonavir were observed across vaccination status (fully vaccinated versus otherwise) and age (dichotomized at 65 years), whereas those for molnupiravir were less consistent. Findings from case-control analysis broadly confirmed those of primary analysis. Interpretation Amid the Omicron BA.2.2 wave, early initiation of oral antivirals among non-institutionalised COVID-19 patients was associated with reduced risks of mortality and in-hospital outcomes. Nirmatrelvir/ritonavir use was associated with greater and

Les Vaccins anti covid

• **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



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**

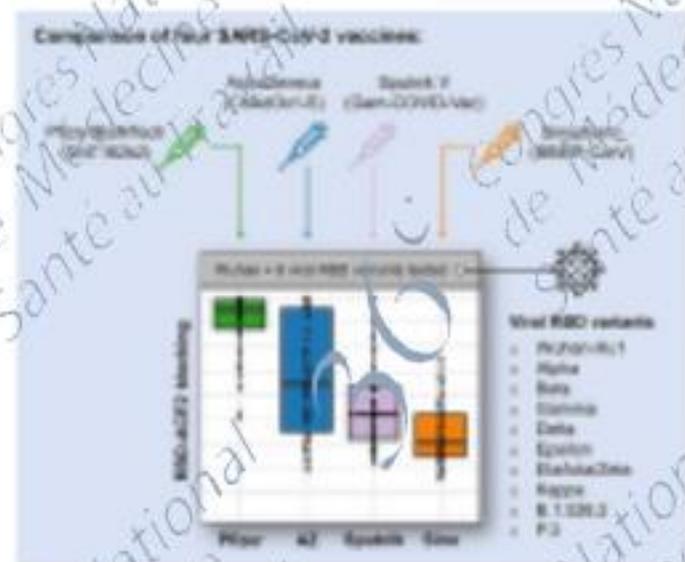
- **74%** (vaccin Astra Zeneca)
- **41%** (vaccin Janssen, 1 dose)

- **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



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:**
 - début 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 professionnels à risque
- **30 juillet 2021 :** Femmes enceintes dès 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)

Recommandations Vaccination en France (suite)

- Rappel adolescents : janvier 2022
- 4° dose chez les > 80 ans et immunodéprimés
- 4° dose > 60 ans mars 2022 (après 6 mois)
- Ensuite ????

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)

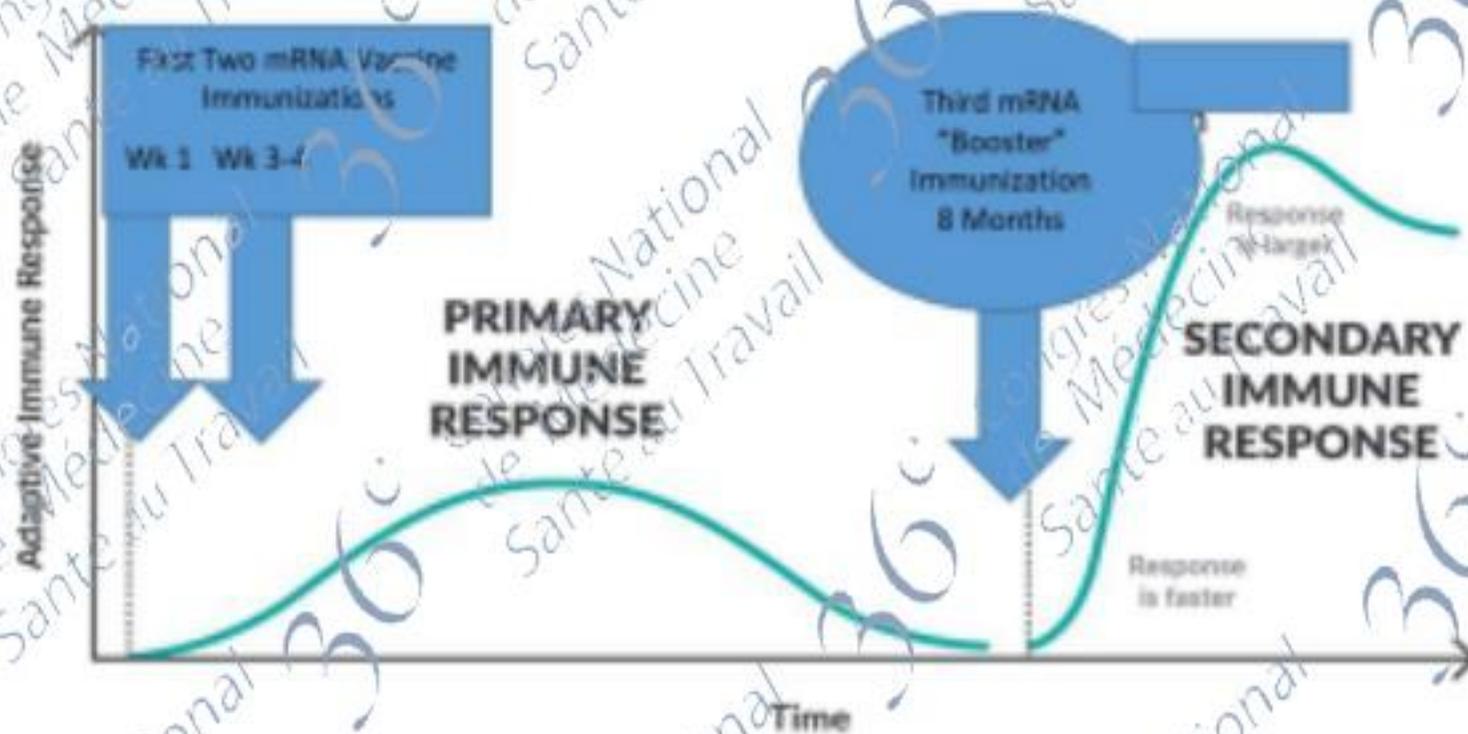


Les études qui comparent les réponses après la 1^{re} et la 2^e dose montrent que la réponse est plus robuste après la 2^e dose

Les taux d'Ac et les niveaux de seuils varient selon les protocoles des études

Présentation ACP 2021 (16/03/2021) - <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/news/2021-07/07-COVID-Obser-0201>

Schéma vaccinal à 3 doses



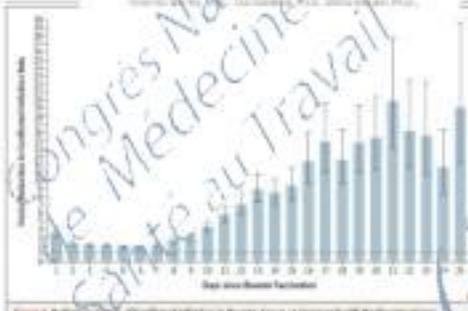
Efficacité de la 3^e dose (Delta /Israël 2021)

Efficacité vaccinale en vie réelle de la dose rappel

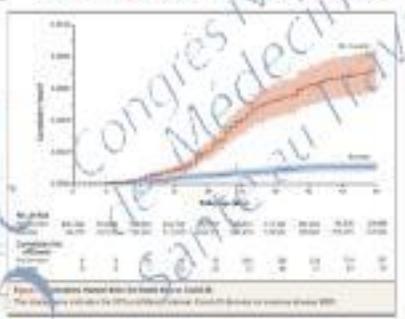
- Etude israélienne
- Données de registre entre le 30/07 et le 31/08
- Personnes > 60 ans vaccinées avec 2 doses de vaccin Pfizer au moins 5 mois plus tôt
- Comparaison des cas de COVID chez les vaccinés 2^e dose et chez ceux n'ayant pas eu de rappel
- Dès le 11^e jour après la dose de rappel
 - diminution de 71% de taux d'infection
 - par 13^e réjection sévère

Age	Personnel group	Control group	Relative risk ratio (95% CI)
60-69	4,600	1,841	0.2 (0.16-0.25)
70-79	1,100,000	16,800,000	0.1 (0.09-0.11)
80-89	100,000	1,000,000	0.1 (0.08-0.12)
90-99	10,000	100,000	0.1 (0.07-0.13)
All ages	1,210,000	18,841,000	0.1 (0.09-0.11)

Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel



Efficacité de la 3^e dose mortalité

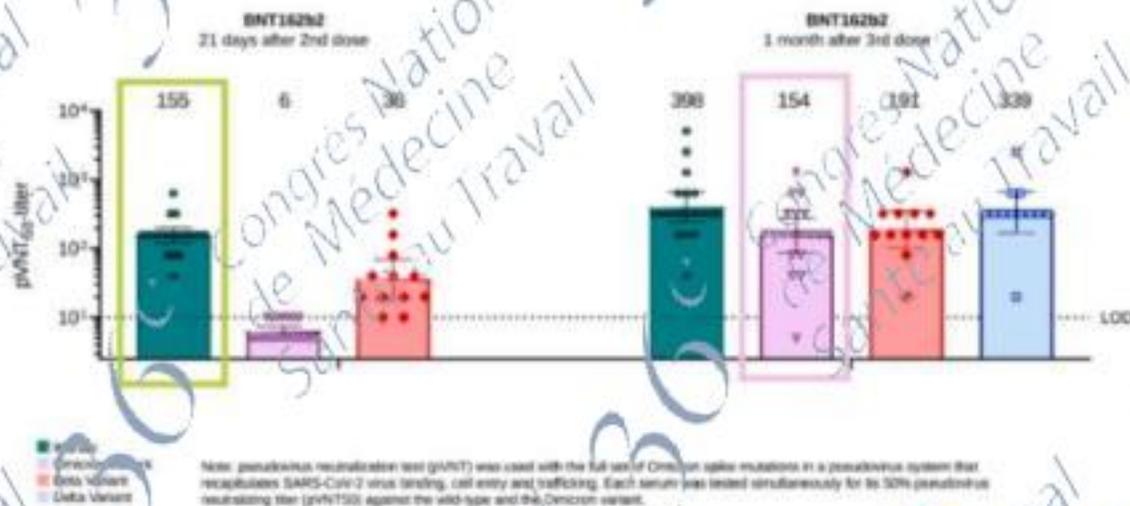


BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19

Characteristic	Booster Group (n=1,210,000)	Non-booster Group (n=18,841,000)	P-value
Sex	5,800,000	13,000,000	<0.001
Age	1,000,000	17,800,000	<0.001
Marital status	1,000,000	17,800,000	<0.001
Education level	1,000,000	17,800,000	<0.001
Health insurance type	1,000,000	17,800,000	<0.001
Health status	1,000,000	17,800,000	<0.001
Comorbidities	1,000,000	17,800,000	<0.001
Language	1,000,000	17,800,000	<0.001
Area of residence	1,000,000	17,800,000	<0.001
Area of residence size	1,000,000	17,800,000	<0.001
Area of residence type	1,000,000	17,800,000	<0.001
Area of residence density	1,000,000	17,800,000	<0.001

Une 3^e dose est nécessaire pour neutraliser omicron

Three doses of BNT162b2 neutralize Omicron



CONTEXTE

- La HAS a adapté la stratégie vaccinale en lien avec l'évolution de l'épidémie :

PRIMOVACCINATION

Janvier 2021 : Priorisation des personnes les plus âgées et facteurs de risque et professionnels de santé

Juin 2021 : adolescents

Décembre 2021 : les enfants de 5 à 11 ans

Objectifs de la campagne vaccinale :

- Maintenir les besoins vitaux de fonctionnement du pays et le système de santé
- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19
- Réduire la diffusion de l'épidémie

DOSE DE RAPPEL

Aout 2021 : personnes les plus à risque de forme sévère

Novembre 2021 : population de plus de 18 ans

Objectifs de la campagne vaccinale :

- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19
- Maintenir les capacités du système de soin



2^{ème} DOSE DE RAPPEL

Mars 2022 : personnes les plus à risque de forme sévère

Objectif de la campagne vaccinale :

- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19



Les 3 scénarios anticipés :

Considérant les **incertitudes** relatives à l'évolution de la situation sanitaire, la HAS s'est basée sur l'**approche proposée par l'OMS**, en formalisant plusieurs **scénarios associés à une politique vaccinale adaptée** :

Scénario 1 :

Optimiste – retour à la normale

Les futurs variants qui apparaissent sont significativement moins sévères, l'immunité contre les formes graves est maintenue

Stratégie vaccinale :

Campagne de rappel vaccinal chez les personnes immunodéprimées (dans le cadre d'une décision médicale partagée)

Objectif de la campagne vaccinale :

- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19

Scénario 2 :

Scénario de base - Reprise endémique périodique

Le virus poursuit son évolution. L'immunité baisse au cours du temps mais reste suffisante contre les formes graves et les décès pour une majorité de la population. Des pics de transmission se produisent entraînant une reprise épidémique périodique comme c'est le cas pour la grippe

Stratégie vaccinale :

Campagne de rappel vaccinal pour les populations à risque

Objectif de la campagne vaccinale :

- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19

Scénario 3 :

Pessimiste – émergence d'un variant plus virulent

L'émergence d'un nouveau variant plus virulent. Diminution de l'immunité contre les formes graves et les décès.

Stratégie vaccinale :

Campagne de rappel vaccinal pour la population générale avec priorisation des populations les plus à risque

Objectifs de la campagne vaccinale :

- Maintenir les besoins vitaux de fonctionnement du pays
- Réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19
- Réduire la diffusion de l'épidémie

Recommandations relatives à la stratégie vaccinale à l'automne 2022

- la HAS recommande de considérer le scénario 2 caractérisé par la survenue de reprises épidémiques périodiques, comme le plus probable en se basant sur :
 - La persistance d'une protection élevée conférée par un schéma de vaccination complet contre les formes graves et les décès en primo-infection et en réinfection ;
 - La prévalence élevée de l'infection dans la population ;
 - La protection croisée conférée par un schéma de vaccination complet contre les variants ;
 - Des facteurs de risque identiques de forme graves selon les variants, au cours des multiples vagues ;
 - Les connaissances sur les autres virus respiratoires et en particulier des autres Coronavirus (saisonnalité, transmissibilité, virulence, évolution).

Vaccins à venir ...

Procédures EU en cours d'évaluation / à venir (1)

Laboratoires	Vaccins	Date d'octroi AMM	Procédures EU
Pfizer/BioNTech	COMIRNATY (tozinivertan / BNT162b2)	21/12/2020	<p>Vaccin monovalent à Omicron (BNT162b2 OMI) : 3^{ème} et 4^{ème} dose → soumission de données prévue en mai 2022 (à confirmer par Pfizer et sous réserve de la confirmation de l'EMA)</p> <p>Vaccin bivalent (wild type + Omicron) (4^{ème} dose) → Disponibilité des données fin avril/mai 2022 (à confirmer par Pfizer)</p> <p>Dose de rappel Comirnaty chez les 5-11 ans → Soumission prévue en mai 2022 (à confirmer par Pfizer et sous réserve de la confirmation de l'EMA)</p> <p>Extension indication 6 mois-4 ans (schéma PV 3 doses Comirnaty 3µg) → soumission prévue en juin/juillet 2022 (à confirmer par Pfizer et sous réserve de la confirmation de l'EMA)</p>
Moderne	SPIKEVAX (mRNA-1273)	06/01/2021	<p>Dose de rappel (50µg) chez les ados à partir de 12 ans Opinion CHMP prévue le 22/04/2022 (si pas de liste de questions)</p> <p>Vaccins Variants (2 projets en « dépôt ») :</p> <ul style="list-style-type: none"> - un vaccin monovalent Omicron mRNA-1273.529 (EC déjà démarré au UK (NCT05249829)) - un vaccin bivalent mRNA-1273.214 (wild type + Omicron) : démarrage EC prochainement <p>→ Soumission prévue en juin/juillet 2022 (à confirmer par Moderna et sous réserve de la confirmation de l'EMA)</p>

Laboratoires	Vaccins	Types de vaccin	Schema vaccinal	Procédure Rolling Review	Procédure AMMc
Sanofi Pasteur	Vidprevyn (CoV2 preS dM AS03)	Vaccin recombinant (Protéine S + Adjuvant AS03)	PV (2 doses 10µg à J0 + J21) et dose de rappel (5µg)	Start RR-01: 20/07/2021 End RR-03: 24/02/22	Start : 29/03/22 CHMP Opinion (1 ^{er} tour) + liste de questions : juin 2022

Conclusions

- Evolution vers une endémie avec des pics épidémiques provoqués par des variants et des sous variants (omicron, et sous lignages)
- Prévalence élevée de l'Immunité dans la population générale (infection + vaccination) : efficacité de l'immunité hybride
- Bonne protection contre les formes graves si schéma vaccinal complet
- Moindre efficacité des vaccins actuels sur infection et donc transmission avec variant omicron
- Facteurs de risque : âge (>70,80) Immunodépression, autres comorbidités
- Attente de nouveaux vaccins ayant un spectre élargi (vaccins ARN bivalents, vaccin recombinant Sanofi GSK) à l'automne 2022
- Campagnes de vaccination périodiques ? (grippe) pour population à risque
- Problématique des immunodéprimés non résolue par les vaccins
- Antiviraux efficaces disponibles mais peu utilisés