



COVID-19 : actualités

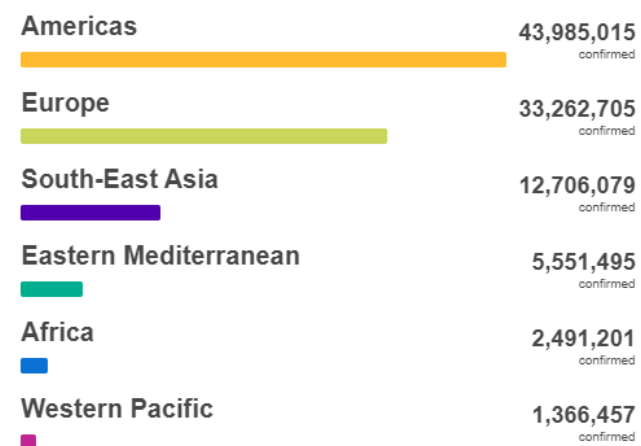
5^{ème} journée des antibioréférénts

Vincent Dubée

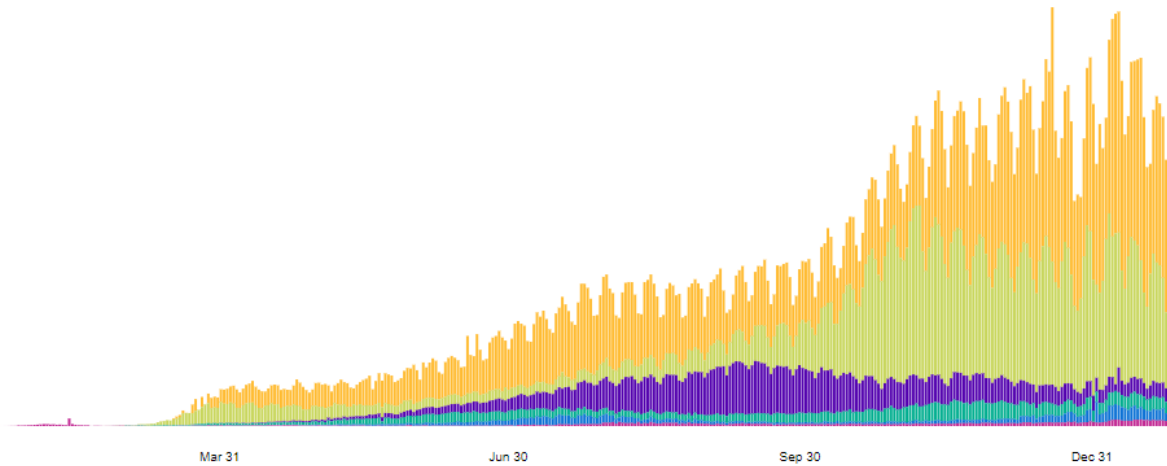
Service des maladies infectieuses et tropicales



Situation by WHO Region

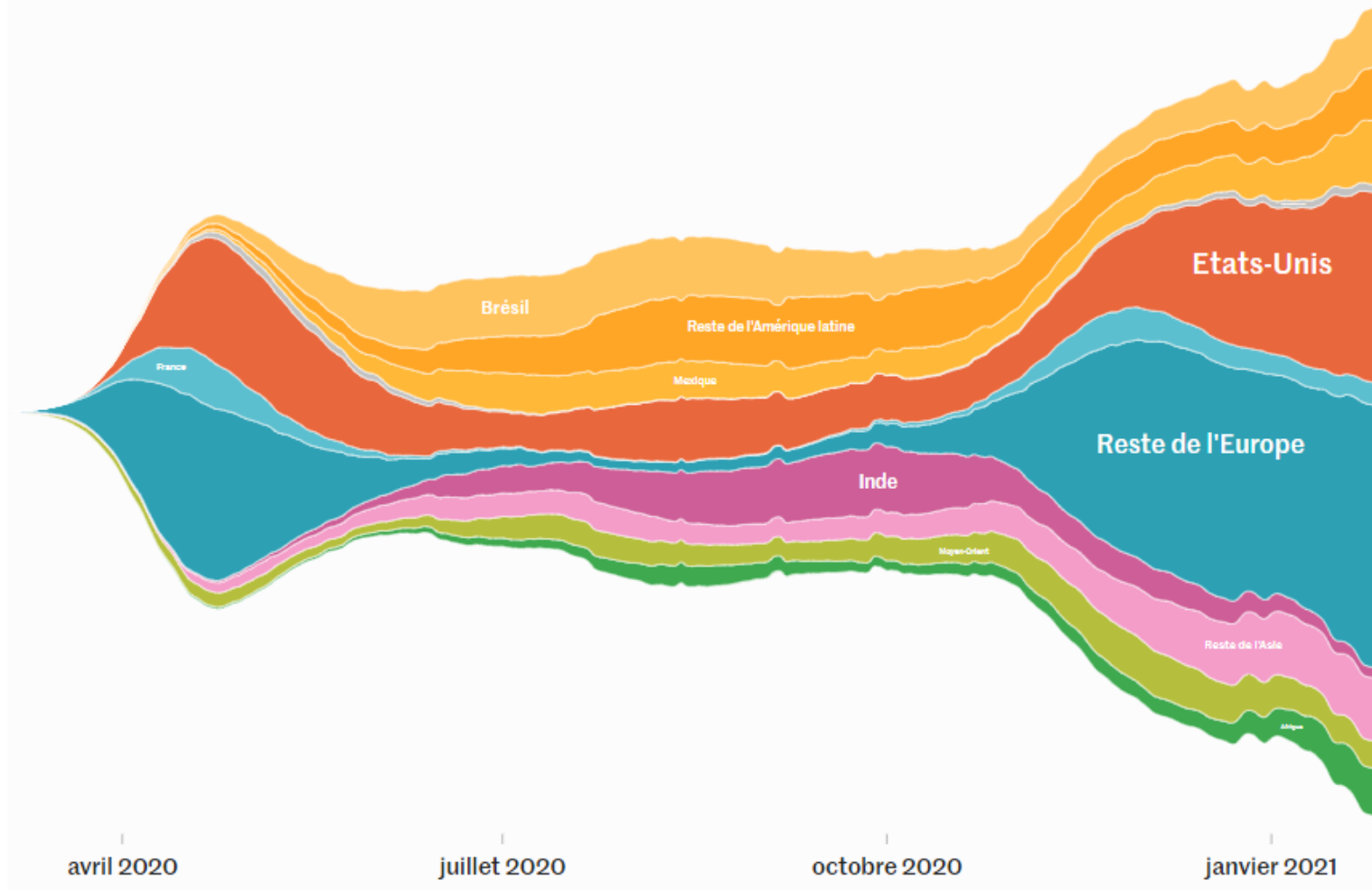


Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

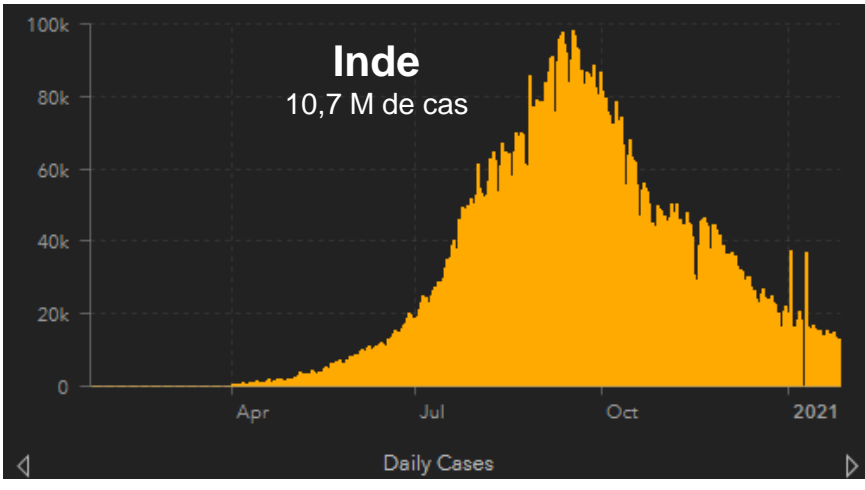
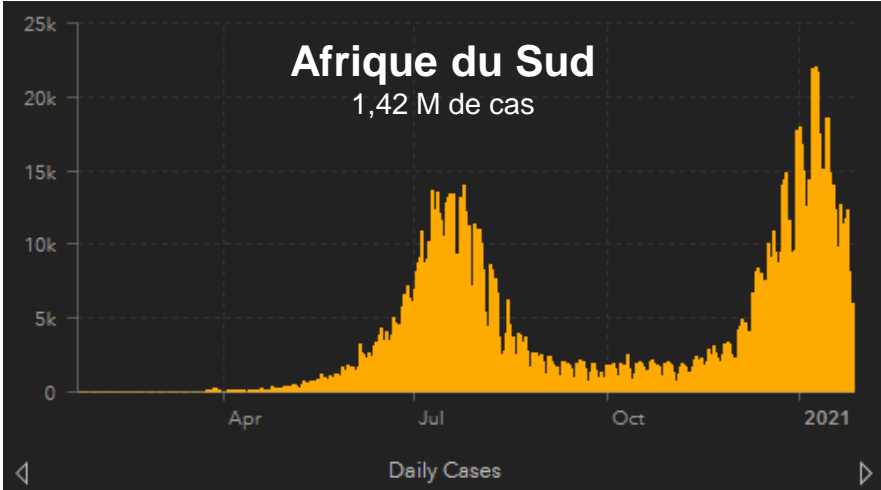
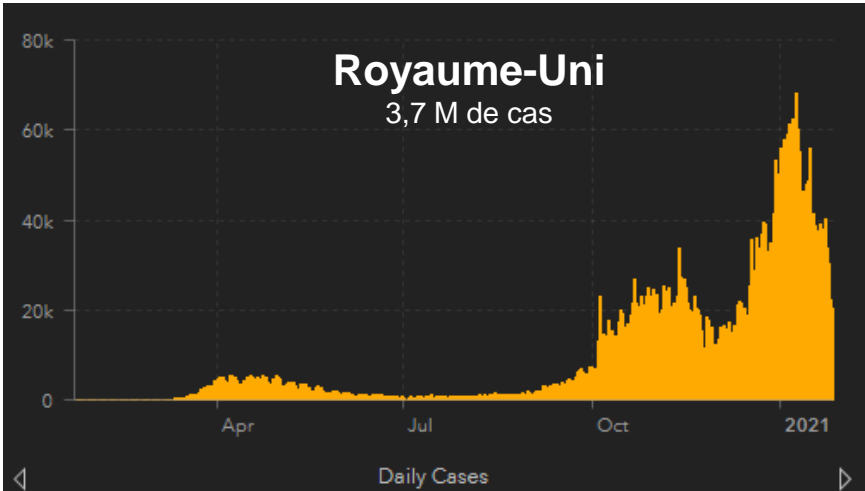
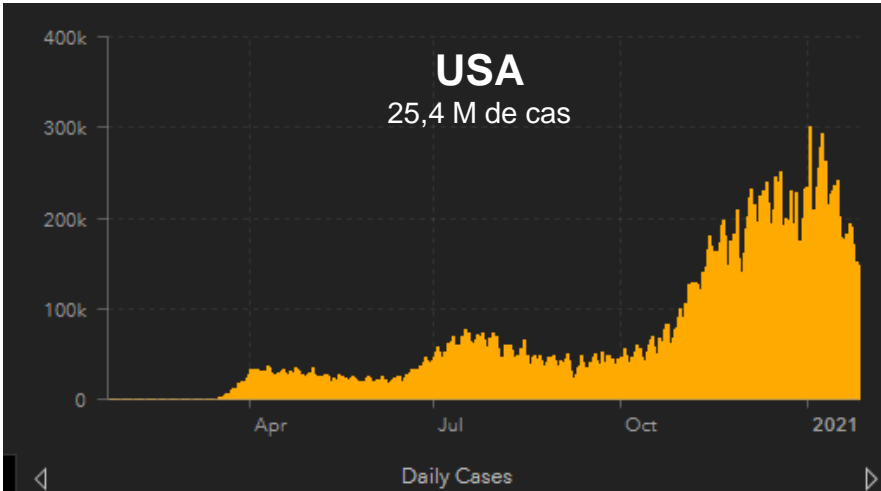


La répartition du bilan humain de la pandémie

Morts quotidiennes dues au Covid-19 par grands ensembles. Moyenne glissante sur 21 jours.



Epidémiologie – Monde



Evolution en France

3,1 M de cas
74456 morts
1111 morts pour 1 M

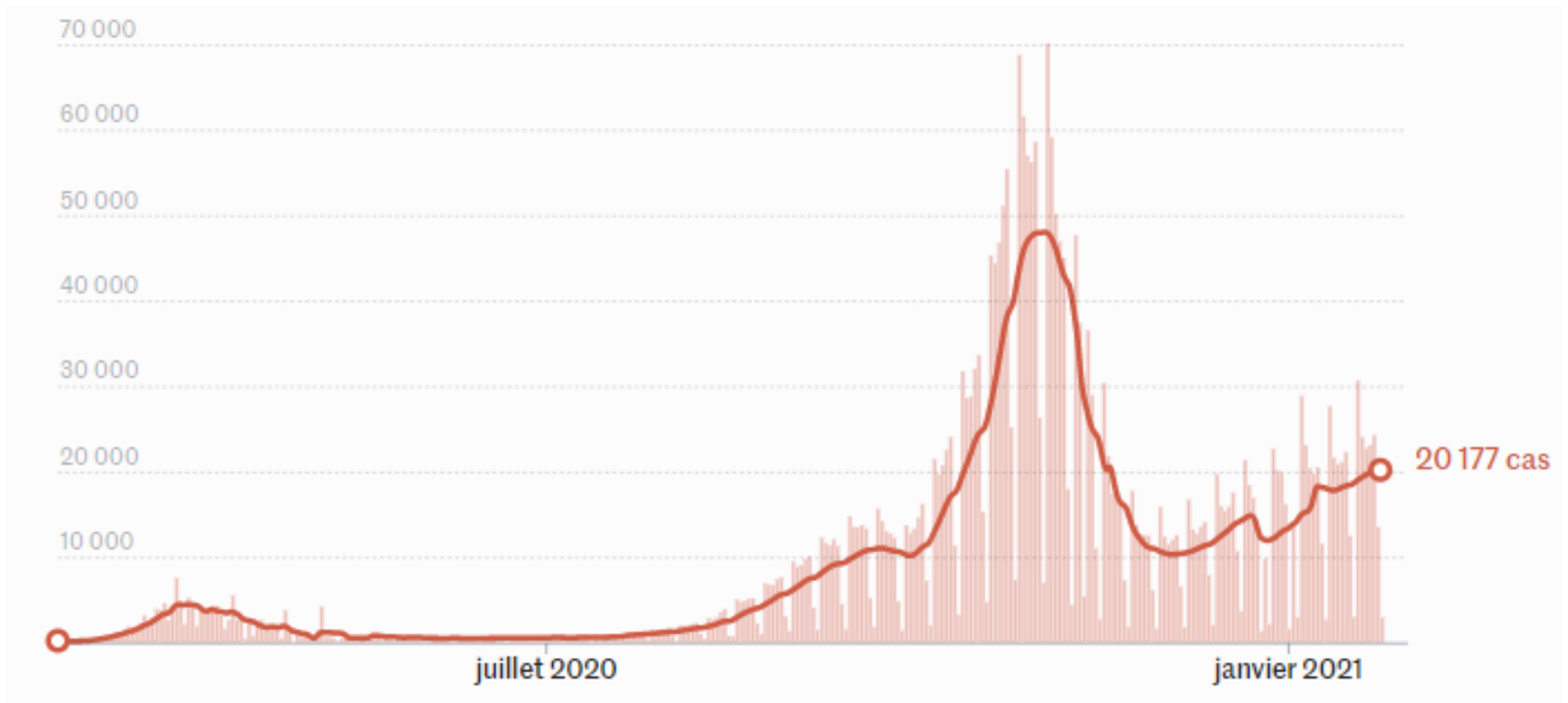
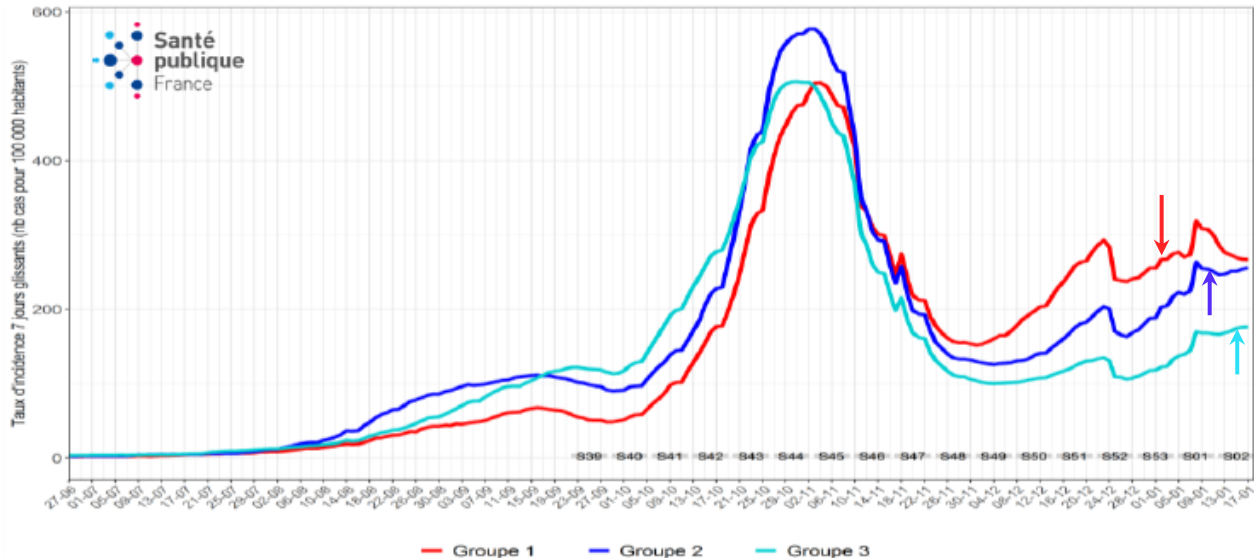


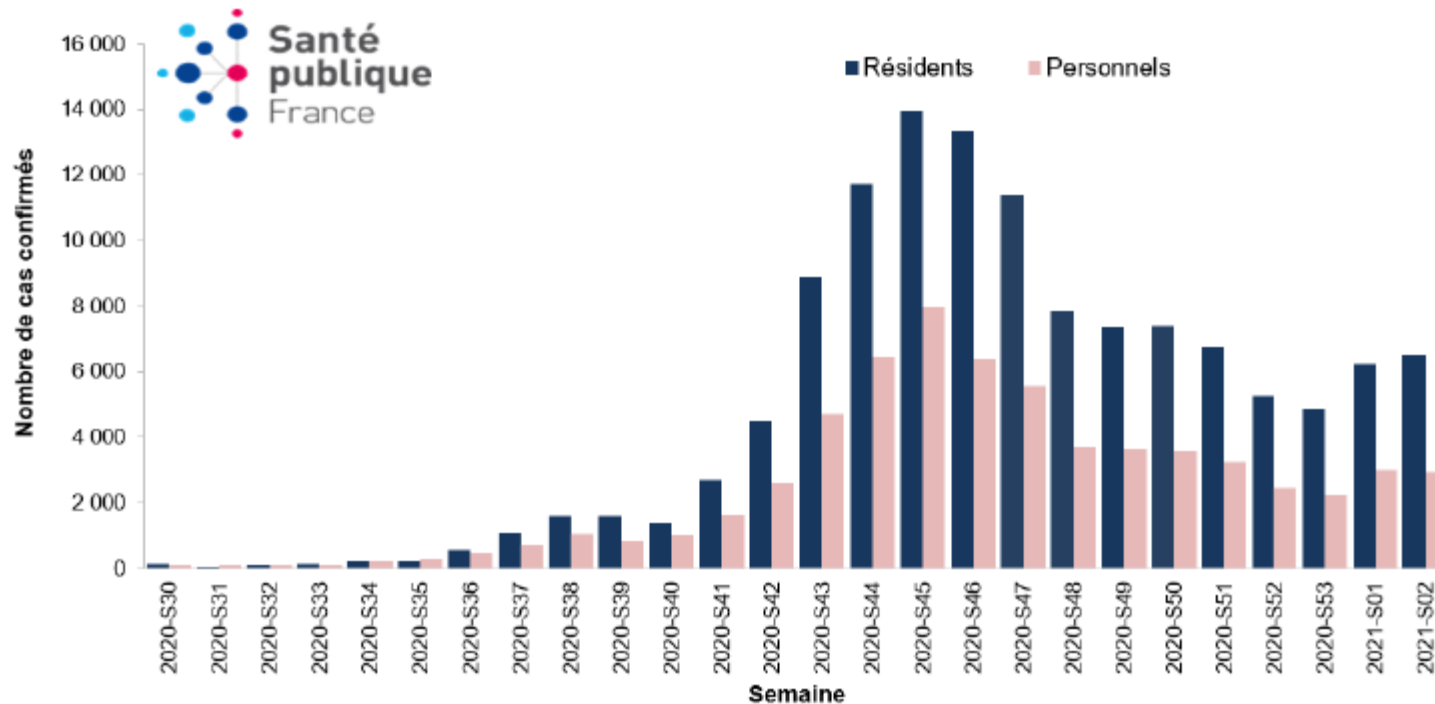
Figure 12. Évolution du taux d'incidence sur 7 jours glissants par groupe de départements, du 27 juin 2020 au 17 janvier 2021, France métropolitaine (données au 20 janvier 2021)



Groupe 1 : 15 départements avec couvre-feu dès 18h à partir du 02 janvier 2021 ;
Groupe 2 : 10 départements avec couvre-feu dès 18h à partir des 10 et 12 janvier 2021 ;
Groupe 3 : 61 départements avec couvre-feu dès 18h à partir du 16 janvier 2021.

		S52	S53	S01	S02	
Taux d'incidence (pour 100 000 hab.)	Groupe 1	Taux d'incidence	238	268	308	267
		S vs S-1 (%)	-	+12,5	+15,0	-13,3
	Groupe 2	Taux d'incidence	164	205	254	256
		S vs S-1 (%)	-	+25,3	+24,0	+0,7
	Groupe 3	Taux d'incidence	106	124	168	176
		S vs S-1 (%)	-	+16,5	+36,0	+4,7
Taux de positivité (%)	Groupe 1	Taux de positivité (%)	4,8	8,1	8,4	8,1
		S vs S-1 (%)	-	+70,5	+3,4	-2,9
	Groupe 2	Taux de positivité (%)	3,2	6,5	7,1	7,3
		S vs S-1 (%)	-	+100,8	+8,9	+3,1
	Groupe 3	Taux de positivité (%)	2,5	4,8	6,1	6,4
		S vs S-1 (%)	-	+95,0	+25,5	+5,2

L'épidémie dans les Etablissements médico-sociaux

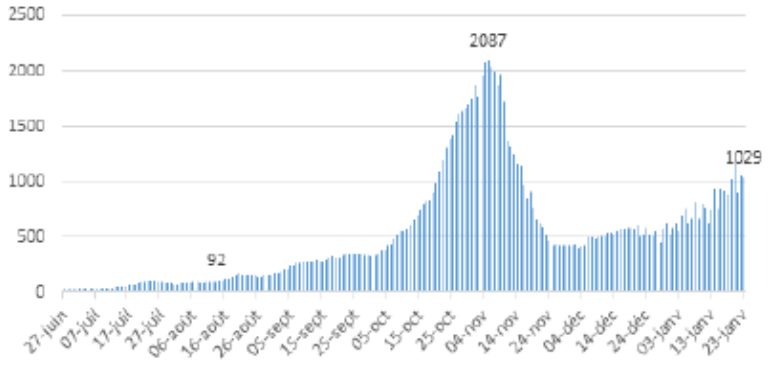


5% des cas

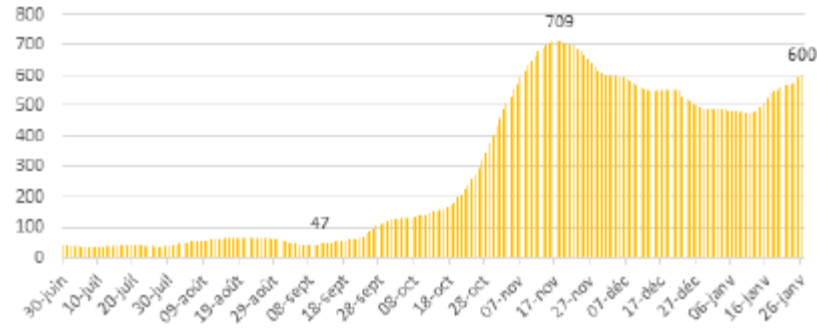
41% des décès (99% dans les EHPAD)

Epidémiologie – Pays de la Loire

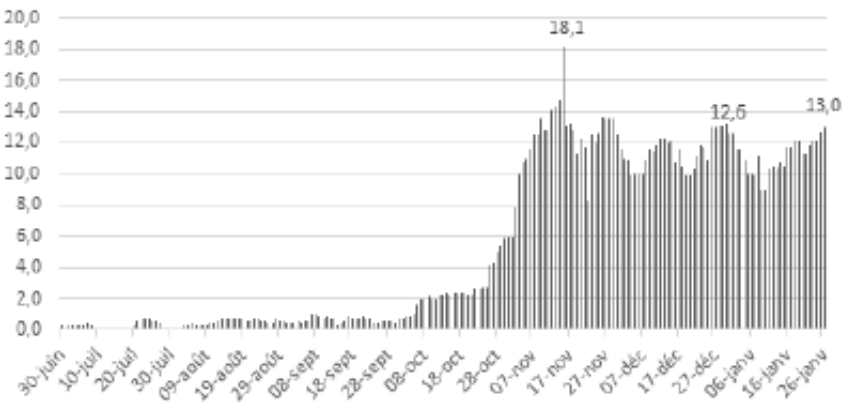
Nouveaux cas



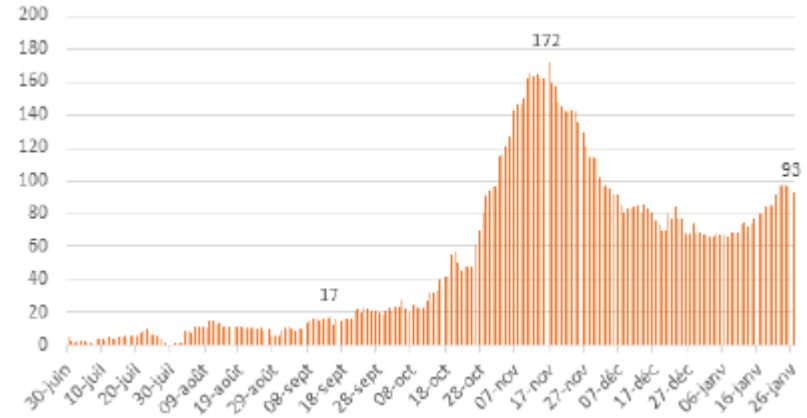
Nombre d'hospitalisations en secteur conventionnel



Nouveaux morts



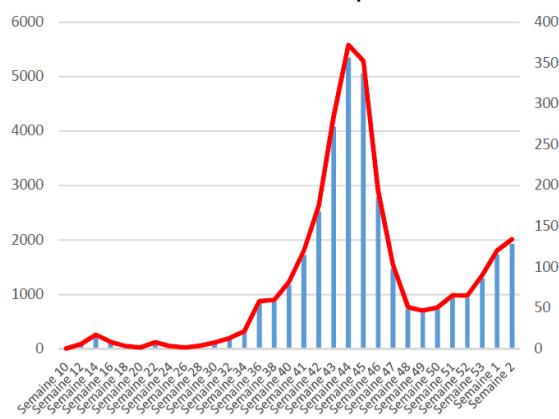
Nombre d'hospitalisations en réanimation



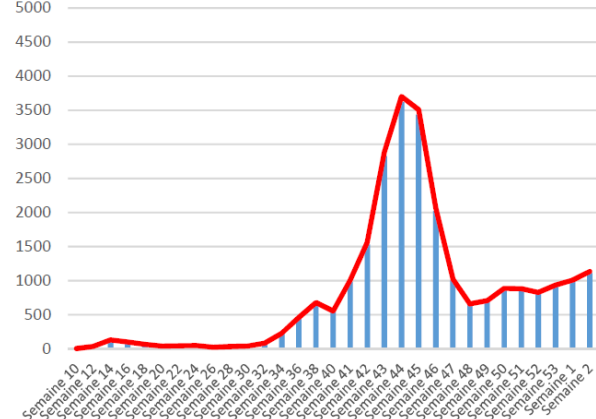
Epidémiologie – Pays de la Loire

Nouveaux cas

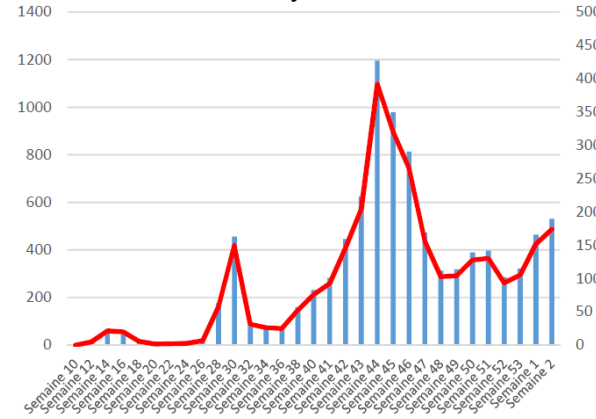
Loire-Atlantique



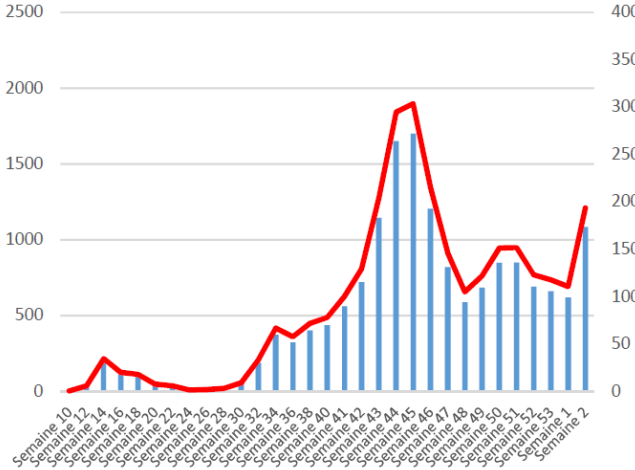
Maine-et-Loire



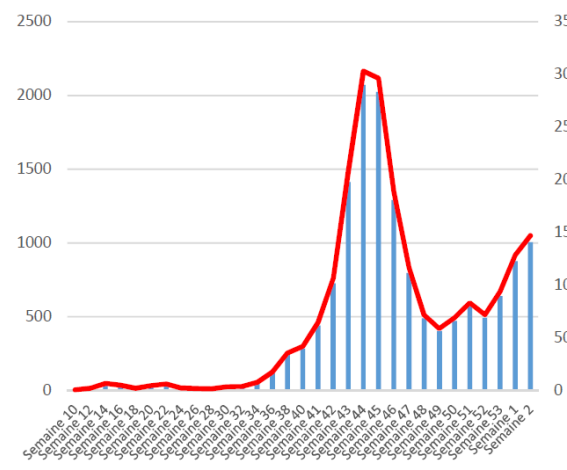
Mayenne



Sarthe



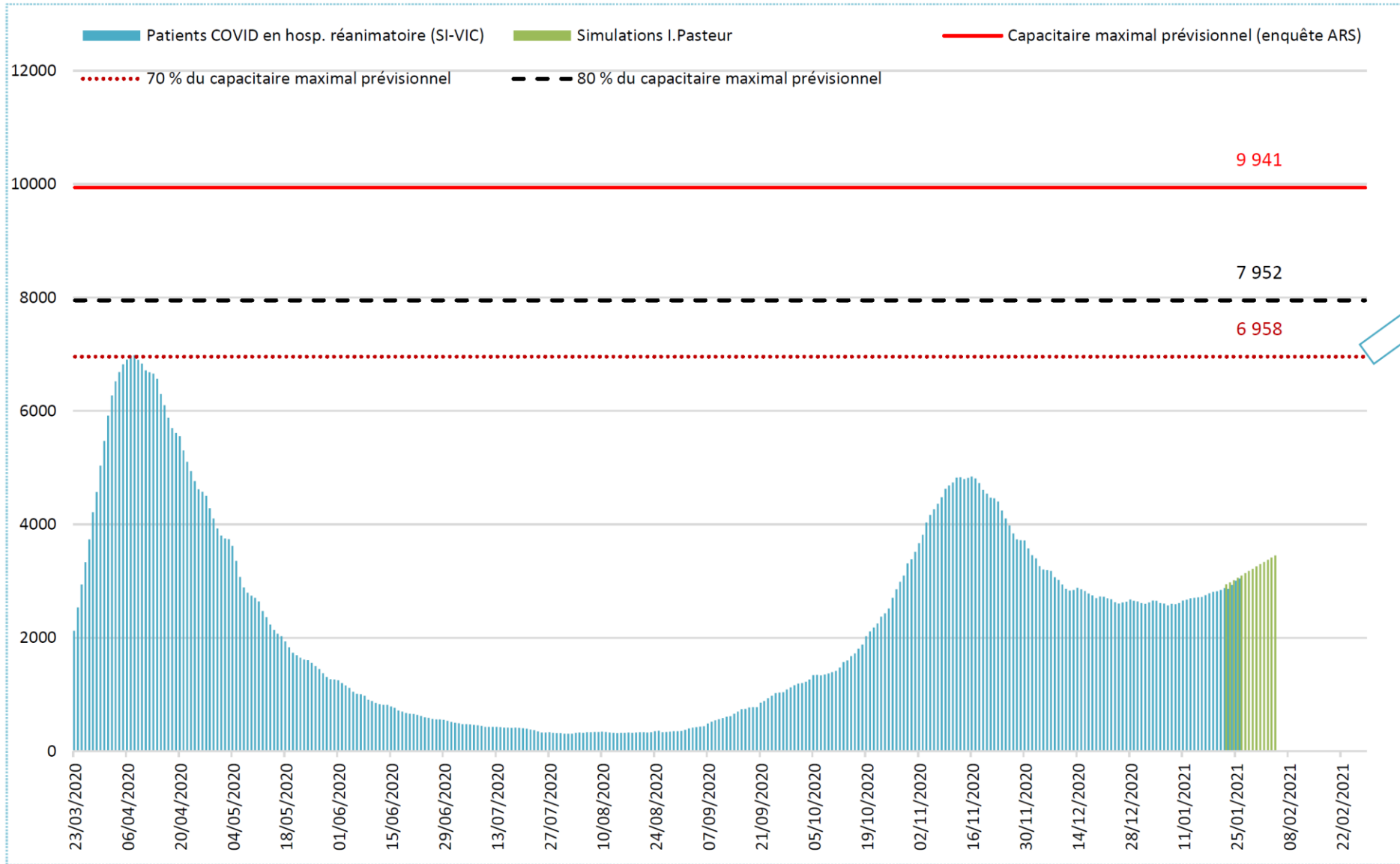
Vendée



■ Nombre Cas confirmés / semaine — Taux pour 100 000 hbts / semaine

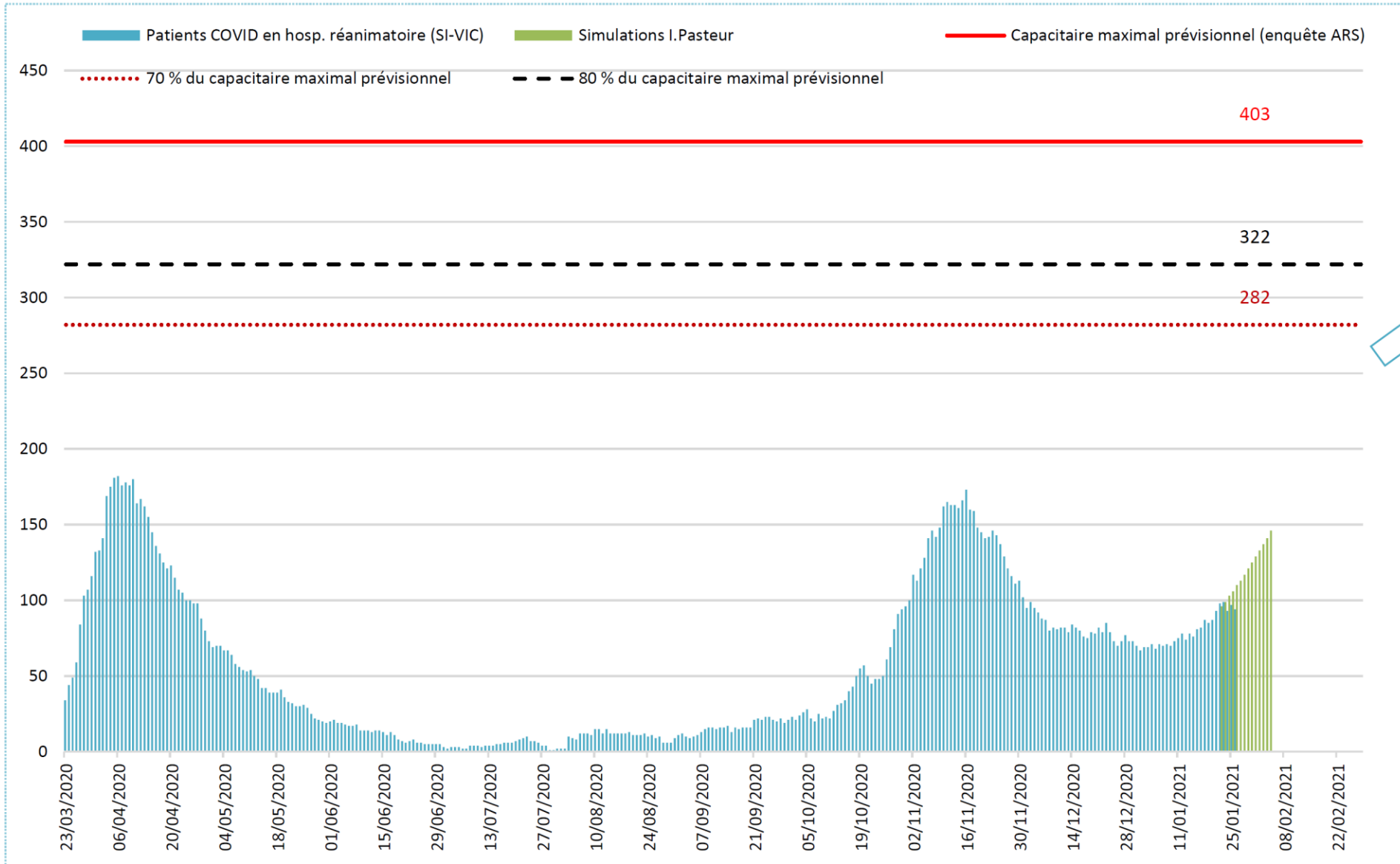
Simulation de l'évolution épidémique – France

Simulations Pasteur au 26/01/21



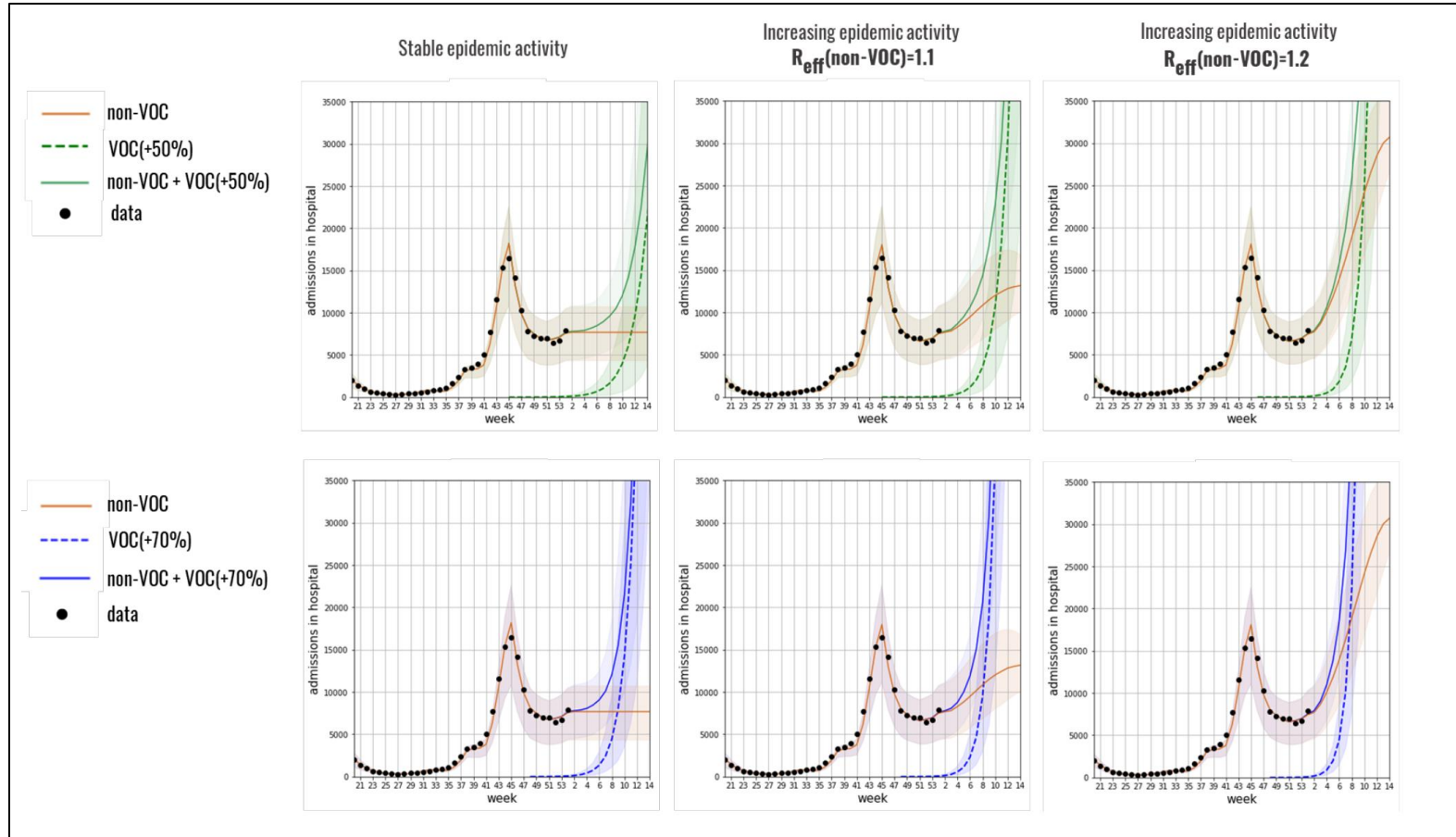
Simulation de l'évolution épidémique – Pays de la Loire

Simulations Pasteur au 26/01/21



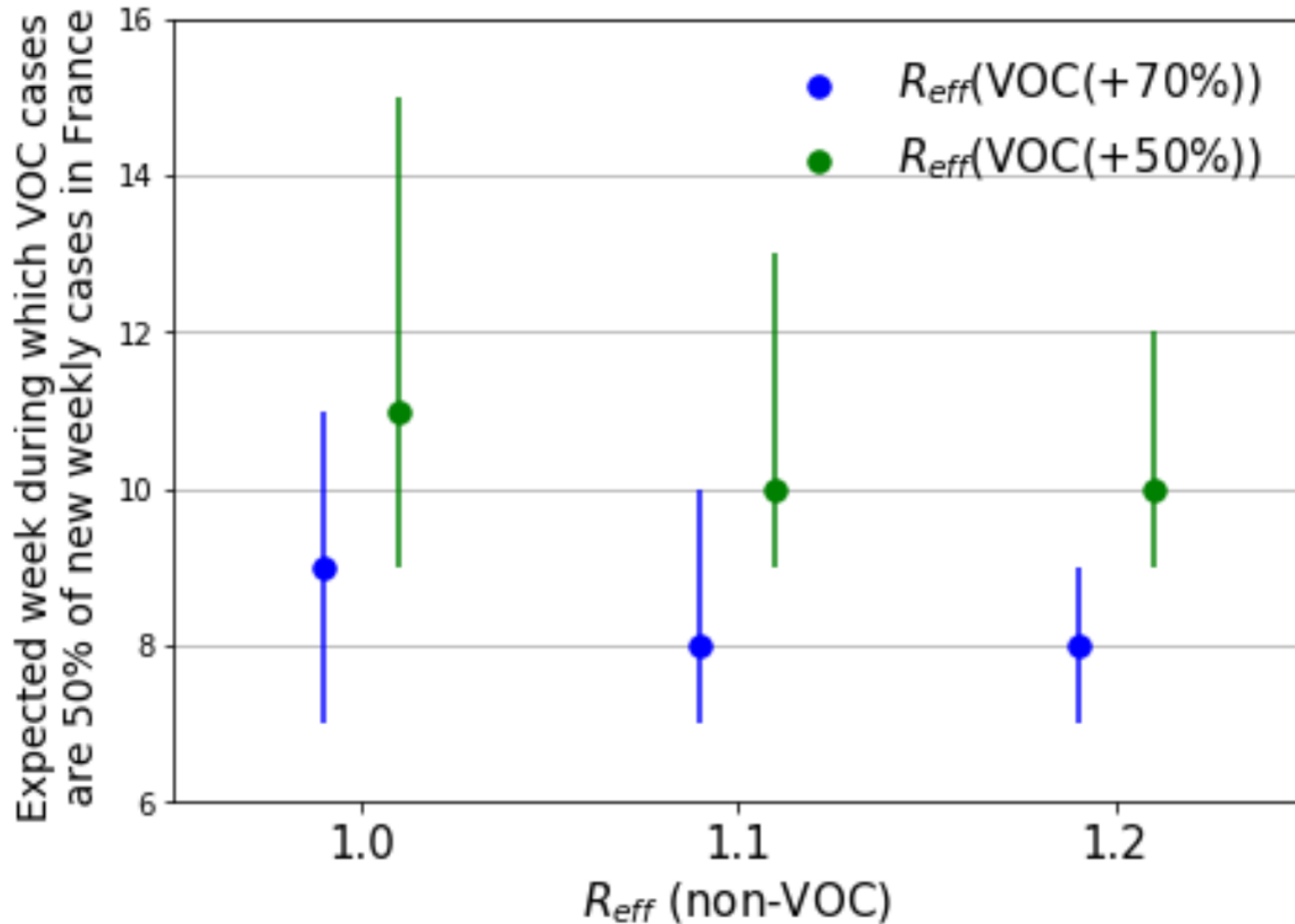
Projections épidémiques – France

Projection des trajectoires épidémiques à partir des données disponibles au 10/01/2021 (épidémiologie France + caractéristiques du variant anglais)



En l'absence de mesure de contrôle, les nouvelles hospitalisations atteindraient le pic de la nouvelle vague (25000/j) entre mi-février et début avril

Projections épidémiques – France

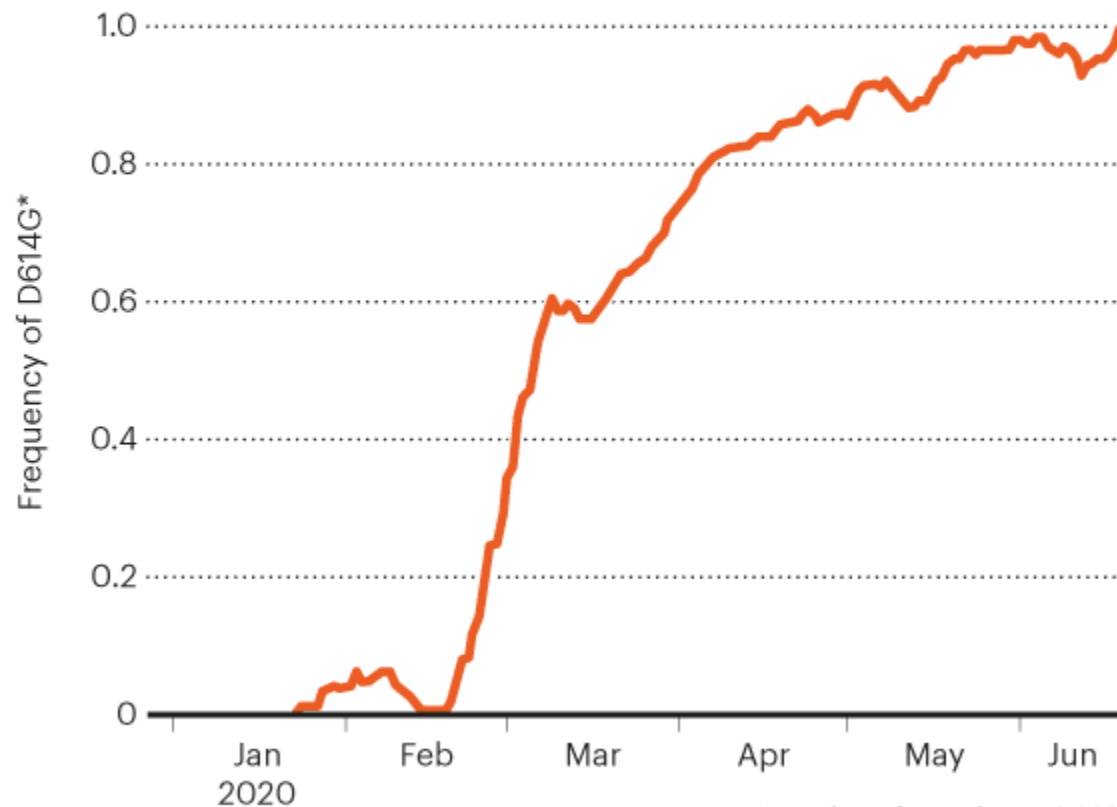


Le variant anglais deviendrait majoritaire entre la dernière semaine de février et la première semaine de mars

Première vague en Europe : émergence d'un mutant plus « fit »

GLOBAL SPREAD

By the end of June, the D614G mutation was found in almost all SARS-CoV-2 samples worldwide.



*Number of samples = 52,292

Nouveaux variants

Variant designation	First identification		Characteristic mutations (protein: mutation)
	Location	Date	
B.1.1.7 (20I/501Y.V1)	United Kingdom	Sep 2020	ORF1ab: T1001I, A1708D, I2230T, del3675–3677 SGF S: del69–70 HV, del144 Y, N501Y, A570D, D614G, P681H, T761I, S982A, D1118H ORF8: Q27stop, R52I, Y73C N: D3L, S235F
B.1.351 (20H/501Y.V2)	South Africa	Oct 2020	ORF1ab: K1655N E: P71L N: T205I S: K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
P.1 (20J/501Y.V3)	Brazil and Japan	Jan 2021	ORF1ab: F681L, I760T, S1188L, K1795Q, del3675–3677 SGF, E5662D S: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, H655Y, T1027I ORF3a: C174G ORF8: E92K ORF9: Q77E ORF14: V49L N: P80R

Conséquences de ces mutations

Augmentation de l'affinité
Spike – ACE2



Augmentation de
l'infectivité

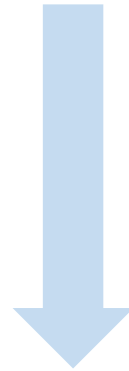


La proportion de variant
augmente



Impact sur la mortalité ?

Modification du gène
codant pour Spike et de la
structure de la protéine



Certains tests diagnostics
sont mis en défaut

Modification de la
structure de la protéine

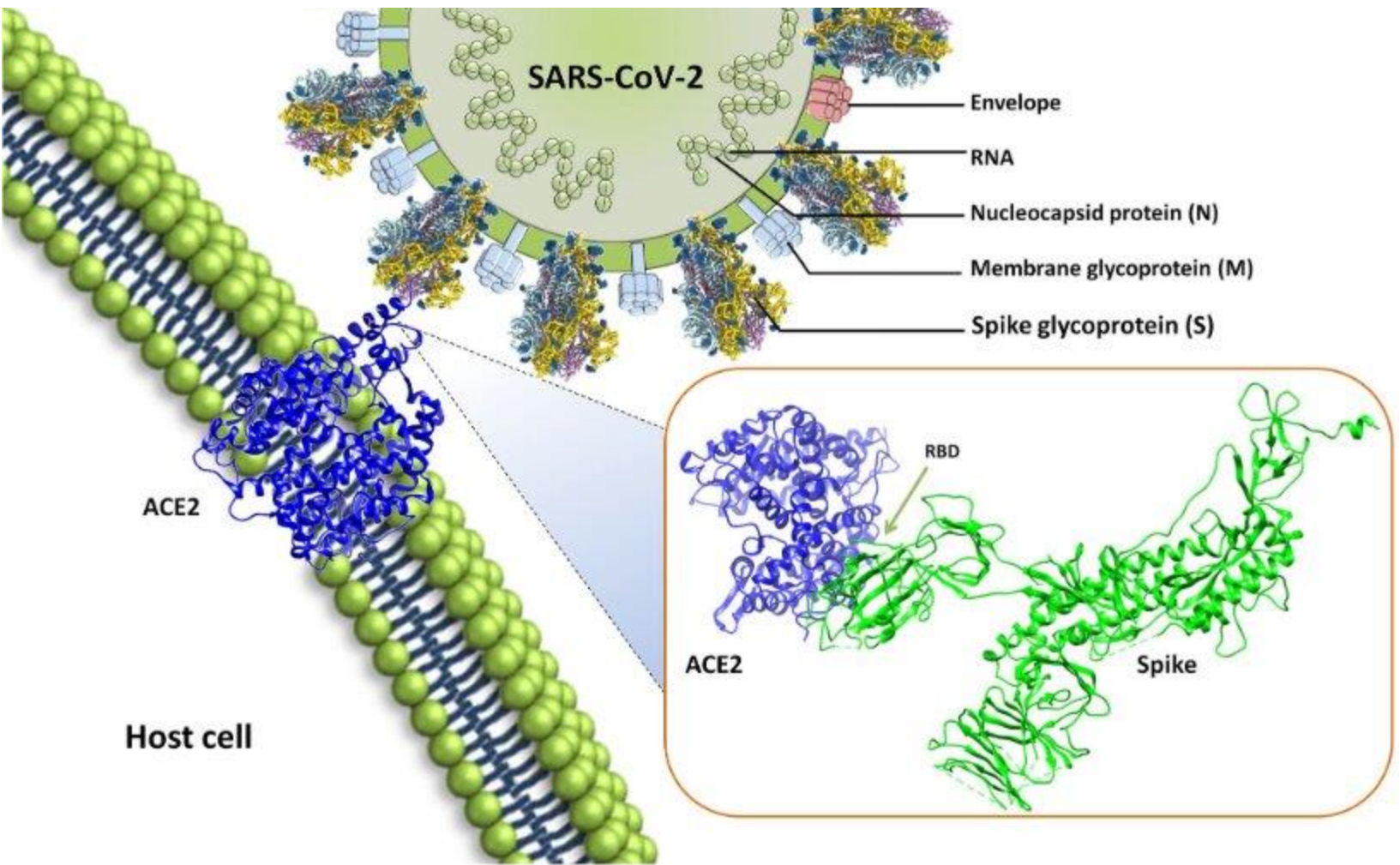


Moindre reconnaissance
par les anticorps



Moindre efficacité des
vaccins
Risque de réinfection des
sujets guéris

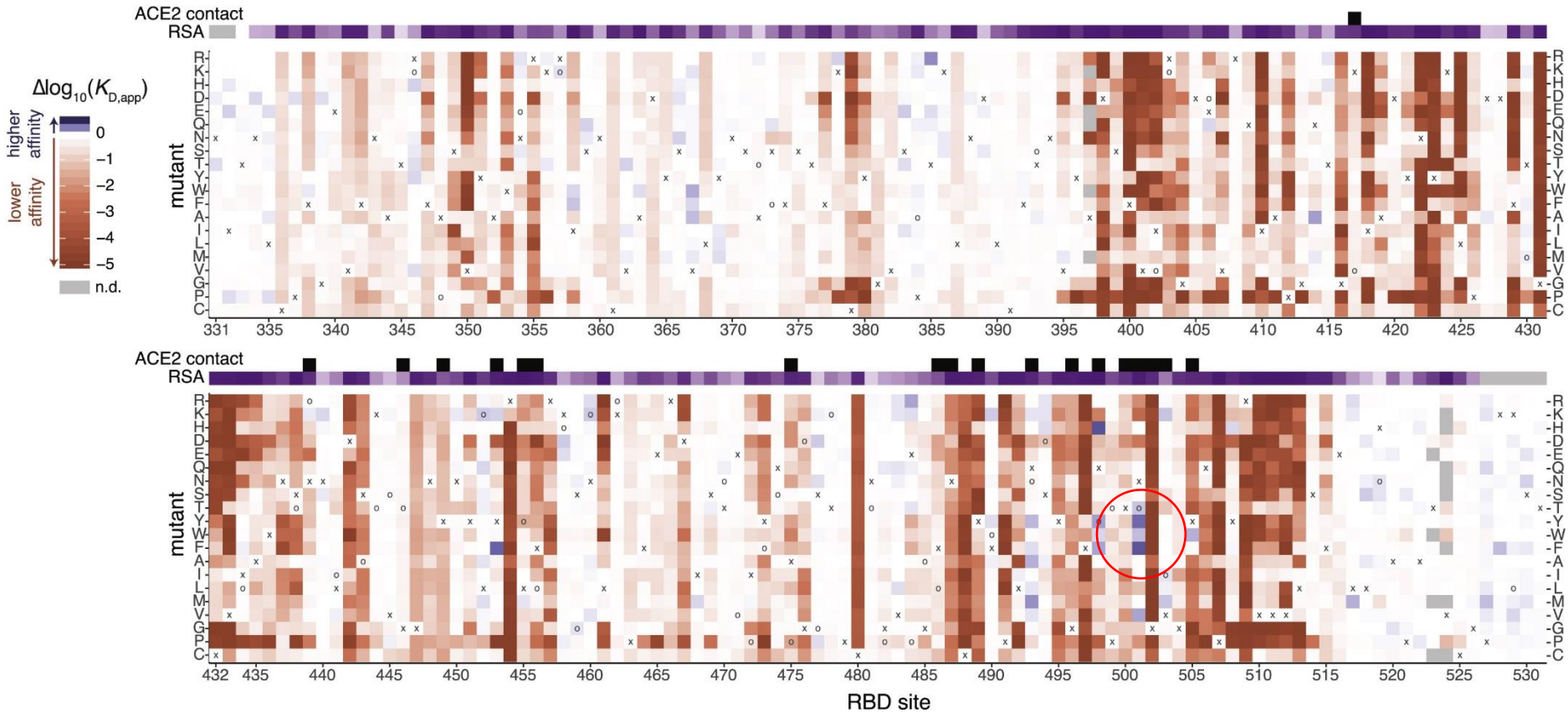
Nouveaux variants



Nouveaux variants

B

mutation effects on binding



La mutation N501Y augmente significativement l'affinité de la protéine Spike vis-à-vis de son récepteur

Conséquences de ces mutations

Augmentation de l'affinité
Spike – ACE2

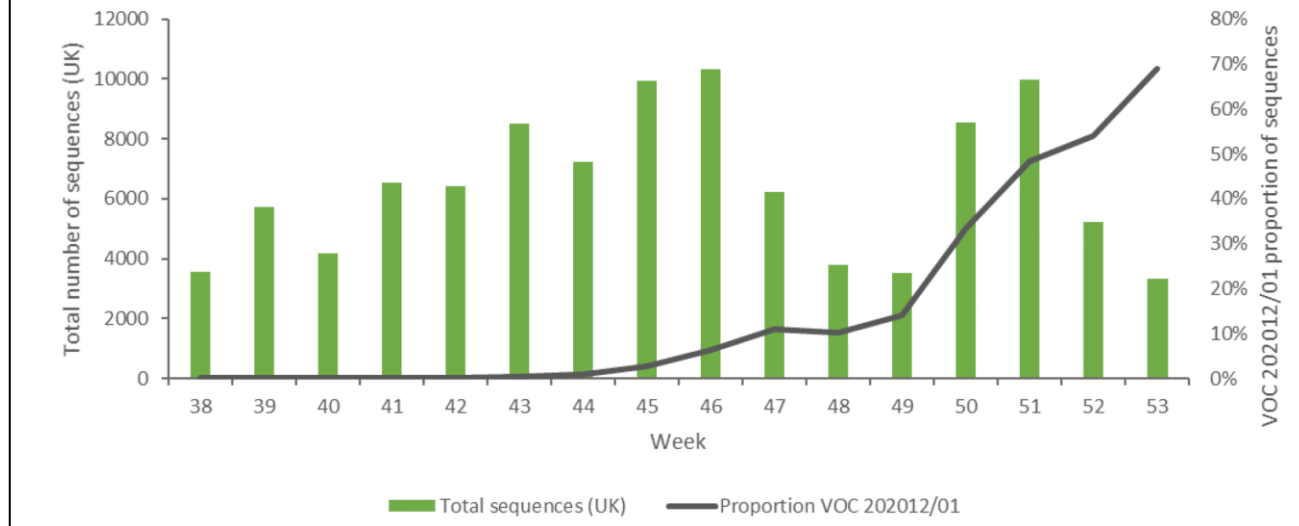


Augmentation de
l'infectivité



La proportion de variant
augmente

Figure 2. Proportion of UK SARS-CoV-2 sequences classified as VOC 202012/01 per week, and total sequences per week from the UK



Conséquences de ces mutations

Augmentation de l'affinité Spike – ACE2



Augmentation de l'infectivité



La proportion de variant augmente



Impact sur la mortalité ?

Paper	Method	Sample	Outcome	Estimate of Effect	95%CI
Imperial	Non-parametric analysis: case-control weighting	All samples, corrected for probability that S-gene negative samples are the VOC	Ratio of S-negative to S-positive case fatality ratios	1.36	1.18-1.56
Imperial	Non-parametric analysis: standardised CFR	All samples, corrected for probability that S-gene negative samples are the VOC	Ratio of S-negative to S-positive case fatality ratios	1.29	1.07-1.54
LSHTM	Cox proportional hazards model	All samples, adjusted for misclassification of SGTF	Hazard ratio for death VOC-infected individuals to non-VOC infected individuals	1.35	1.08-1.68
LSHTM	Cox proportional hazards model	All samples, after 01.11.20 (not adjusted for misclassification of SGTF)	Hazard ratio death for VOC-infected individuals to non-VOC infected individuals	1.28	1.06-1.56
Exeter	Matched case control study	Samples since 01 October, various adjustments	Hazard ratio death for VOC-infected individuals to non-VOC infected individuals	1.91	1.35-2.71
CO-CIN	Multinomial model	CO-CIN data from a single trust	Odds ratio of death in hospitalised VOC-infected individuals to non-VOC infected individuals	0.63	0.20-1.69
PHE	Retrospective matched cohort study (initial analysis)	Cases and comparators <u>with at least 28 days</u> between specimen date and study end date	Odds ratio of hospital admission in SGTF cases vs non-SGTF cases	1.07	0.86-1.33
PHE	Retrospective matched cohort study (initial analysis)	Whole cohort	Relative risk of death in SGTF cases vs non-SGTF cases within 28 days of a +ve result	1.3	0.95-1.79
PHE	Retrospective matched cohort study (initial analysis)	Cases and comparators <u>with at least 28 days</u> between specimen date and study end date	Relative risk of death in SGTF cases vs non-SGTF cases within 28 days of a +ve result	1.00	0.58-1.73
PHE	Retrospective matched cohort study (updated analysis 19/01)	Whole cohort	Relative risk of death in SGTF cases vs non-SGTF cases within 28 days of a +ve result	1.65	1.21-2.25

“There is a realistic possibility that VOC B.1.1.7 is associated with an increased risk of death compared to non-VOC viruses.”

Conséquences de ces mutations

Augmentation de l'affinité
Spike – ACE2



Augmentation de
l'infectivité



La proportion de variant
augmente



Impact sur la mortalité ?

Modification du gène
codant pour Spike et de la
structure de la protéine



Certains tests diagnostiques
sont mis en défaut





Impact sur
certaines PCR



Faux négatifs des tests
antigéniques basés sur la
détection de la protéine Spike

Nouveaux variants

	Gène cible	Souche non VOC	Variant anglais
PCR Taq Path Thermo Fisher	N	+	+
	<i>orf1-ab</i>	+	+
	S	+	-



Confirmation par séquençage

Uniquement valable pour le variant anglais !

Conséquences de ces mutations

Augmentation de l'affinité
Spike – ACE2



Augmentation de
l'infectivité

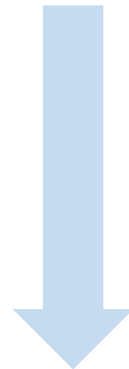


La proportion de variant
augmente



Impact sur la mortalité ?

Modification du gène
codant pour Spike et de la
structure de la protéine



Certains tests diagnostics
sont mis en défaut

Modification de la
structure de la protéine

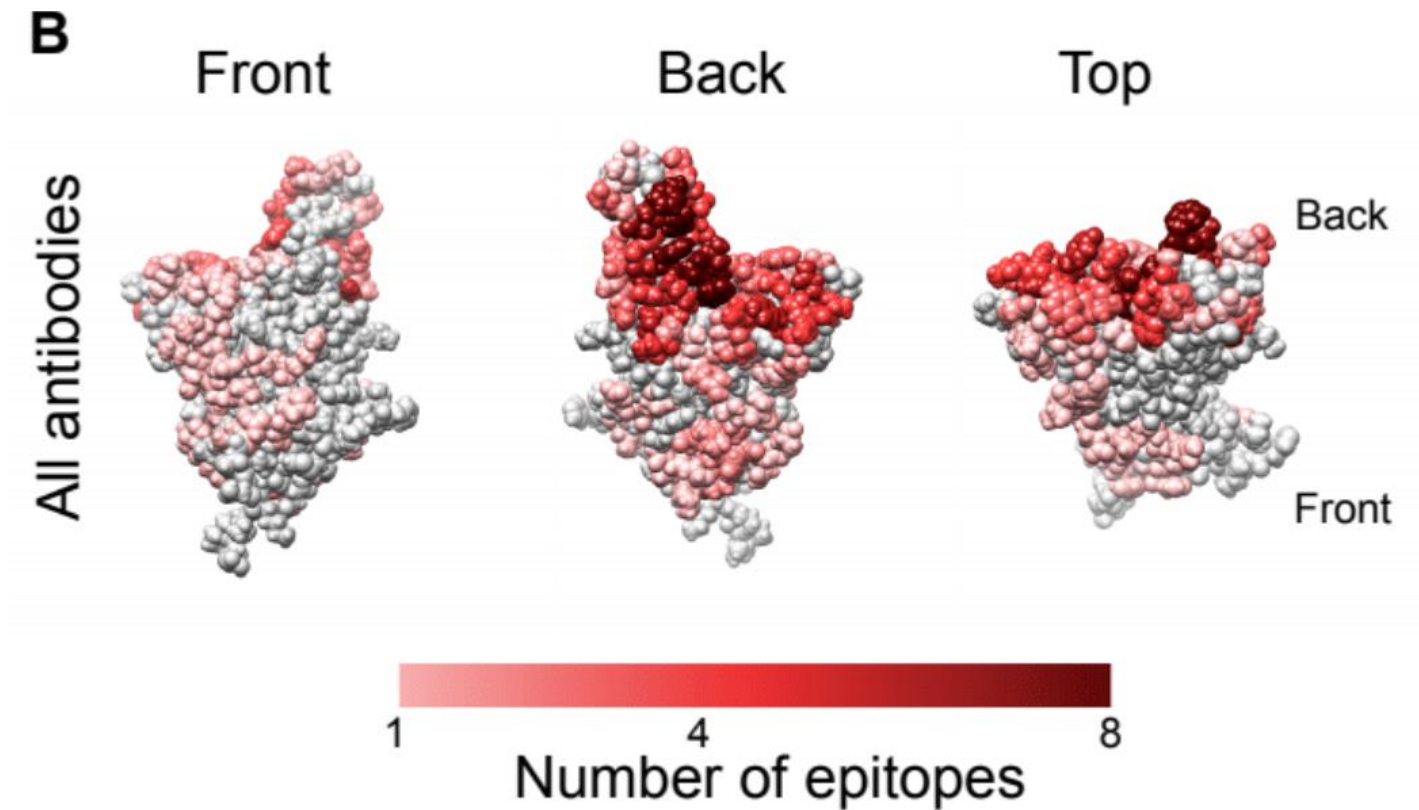


Moindre reconnaissance
par les anticorps



Moindre efficacité des
vaccins ?
Risque de réinfection des
sujets guéris ?

Nouveaux variants – impact sur la réponse immunitaire ?

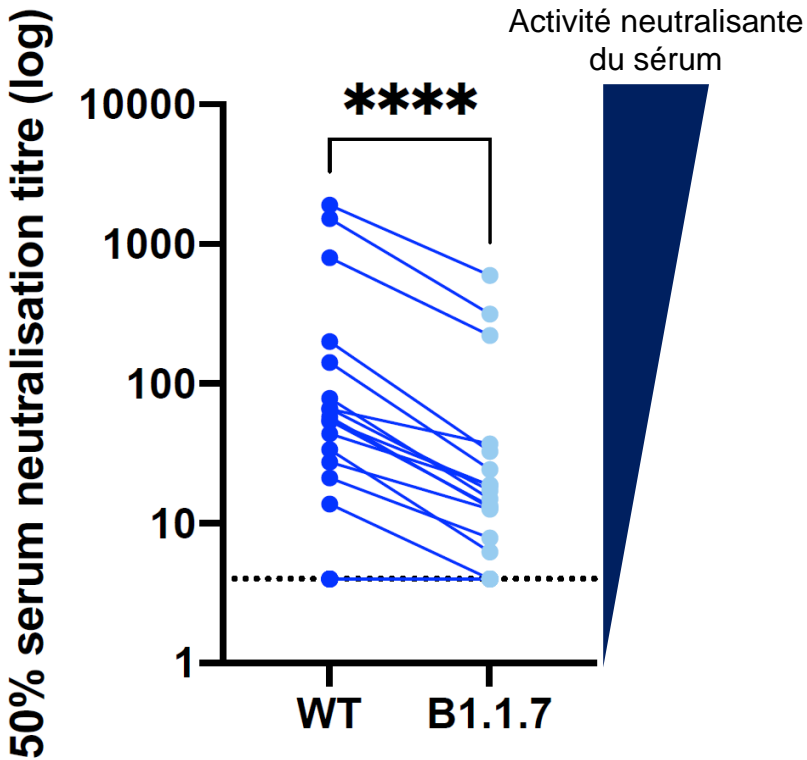


Les anticorps naturels sont dirigés contre un nombre restreint d'épitopes

Nouveaux variants – impact sur la réponse immunitaire ?

Pfizer une dose

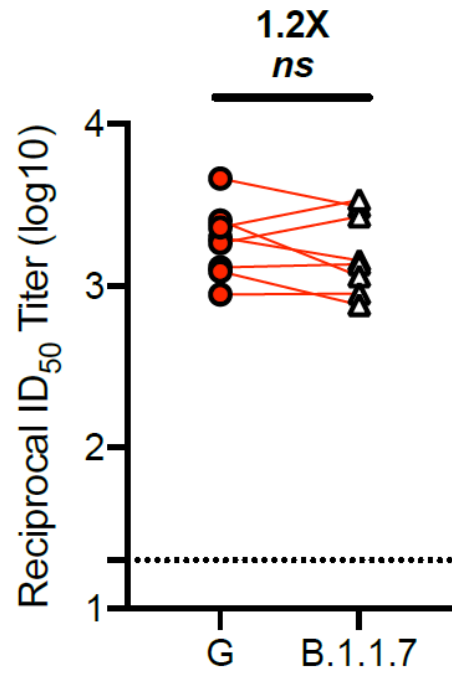
Neutralisation du virus sauvage et du **variant Anglais** par le sérum de patients vaccinés (3 semaines après la première dose)



[Collier DA et al, MedRxiv 2021](#)

Moderna deux doses

Neutralisation du virus sauvage et du **variant Anglais** par le sérum de patients vaccinés (2 doses J1-J28)

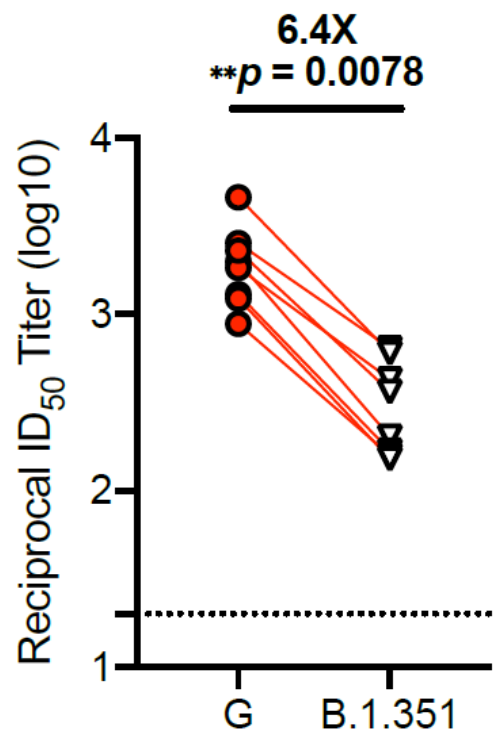


[Wu et al, MedRxiv 2021](#)

Nouveaux variants – impact sur la réponse immunitaire ?

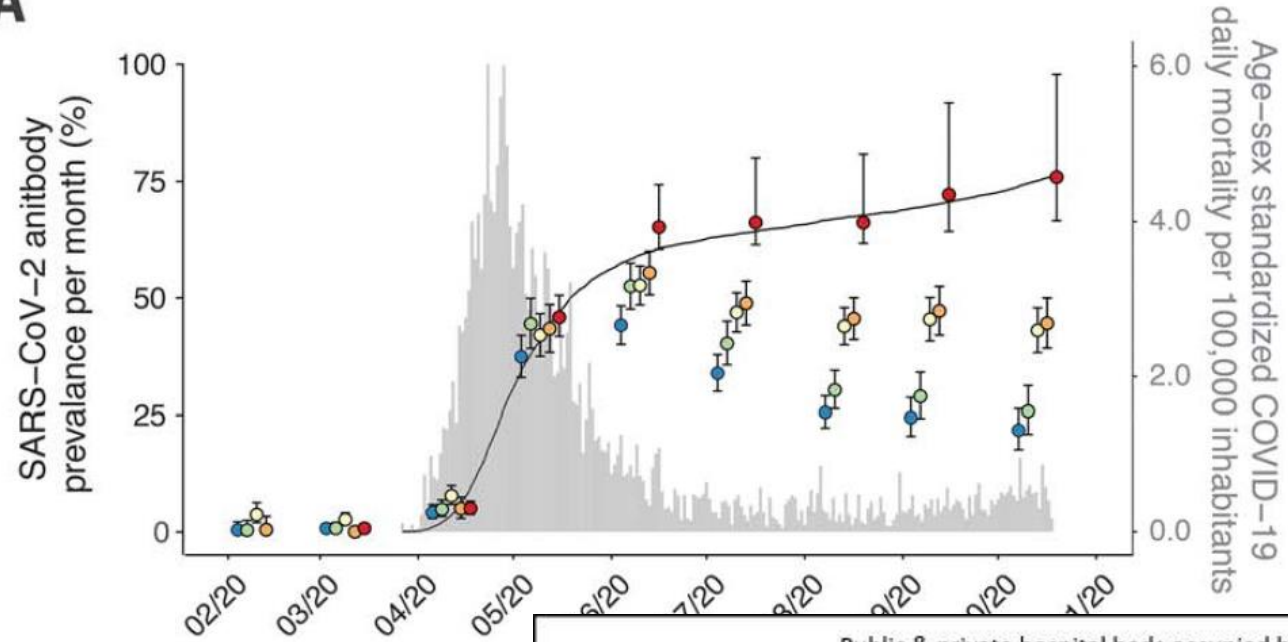
Moderna deux doses

Neutralisation du virus sauvage et du **variant Sud-Africain** par le sérum de patients vaccinés (2 doses J1-J28)

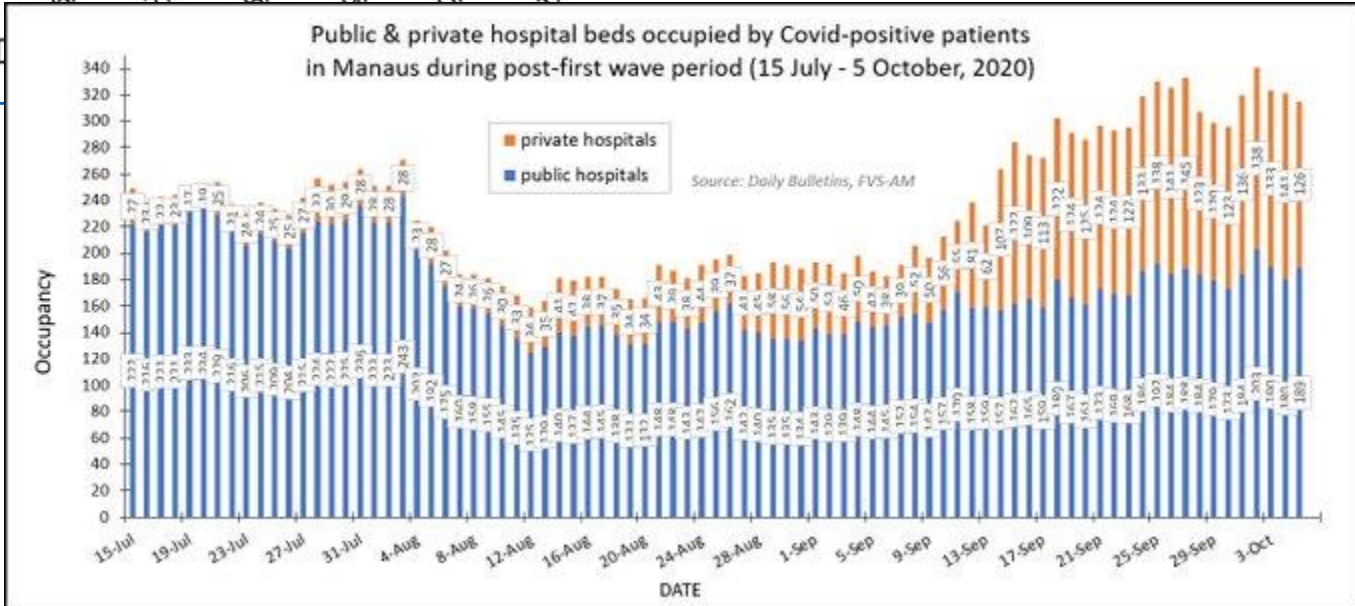


Emergence des variants et immunité de groupe

A



[Buss et al.](#)



Synthèse sur les variants

Variant		Infectivité	Détection	Létalité	Efficacité vaccinale
Variant anglais	B 1.1.7	Augmentation	PCR Thermo Fisher Séquençage	Augmentation ?	Diminution ? Importance de la 2 ^{ème} dose
Variant Sud-Africain	B 1.351	Augmentation	Séquençage	?	Diminution
Variant amazonien	P1	Augmentation	Séquençage	?	Diminution



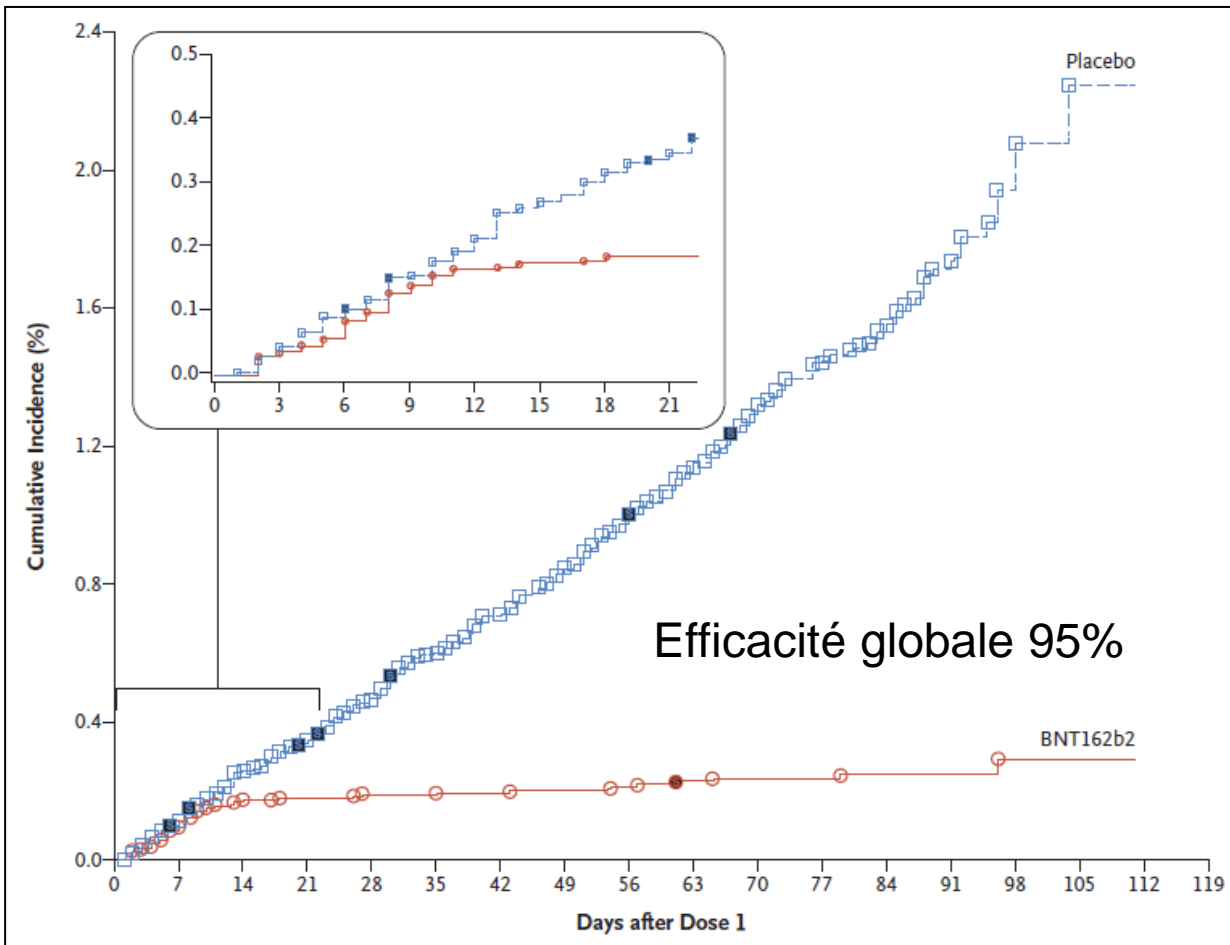
Importance de la mutation N501



Importance de la mutation E484

Efficacité des vaccins ARNm

Etude de phase 3 COMIRNATY® (Pfizer)



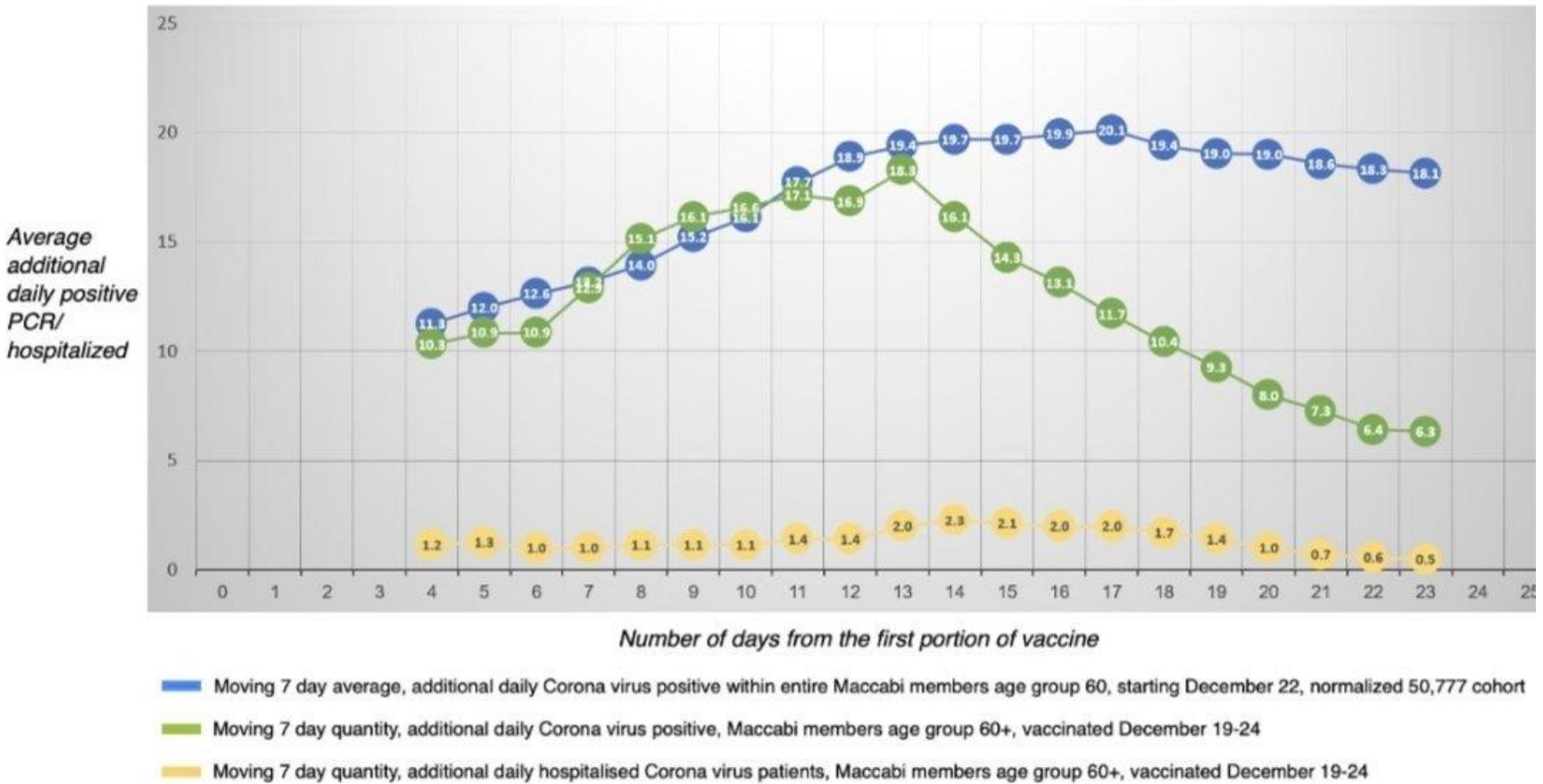
Etude de phase 3 COMIRNATY® (Pfizer)

Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI) [†]
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥65 yr	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥75 yr	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (–13.1–100.0)

Efficacité des vaccins ARNm

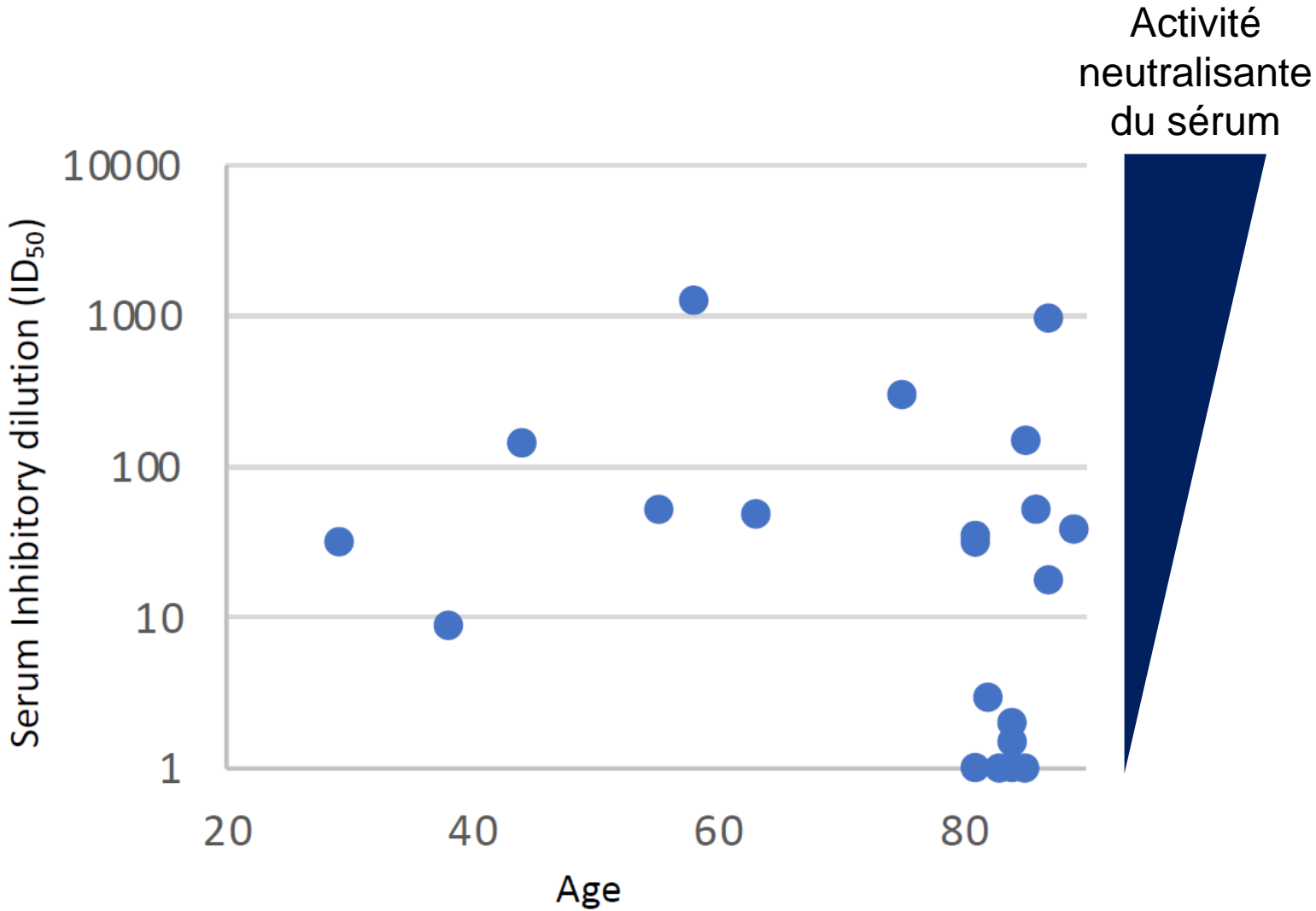
Cohort of 50,777 Maccabi members vaccinated December 19-24



~60% reduction in infections among 60+ years old 13-23 days after first dose

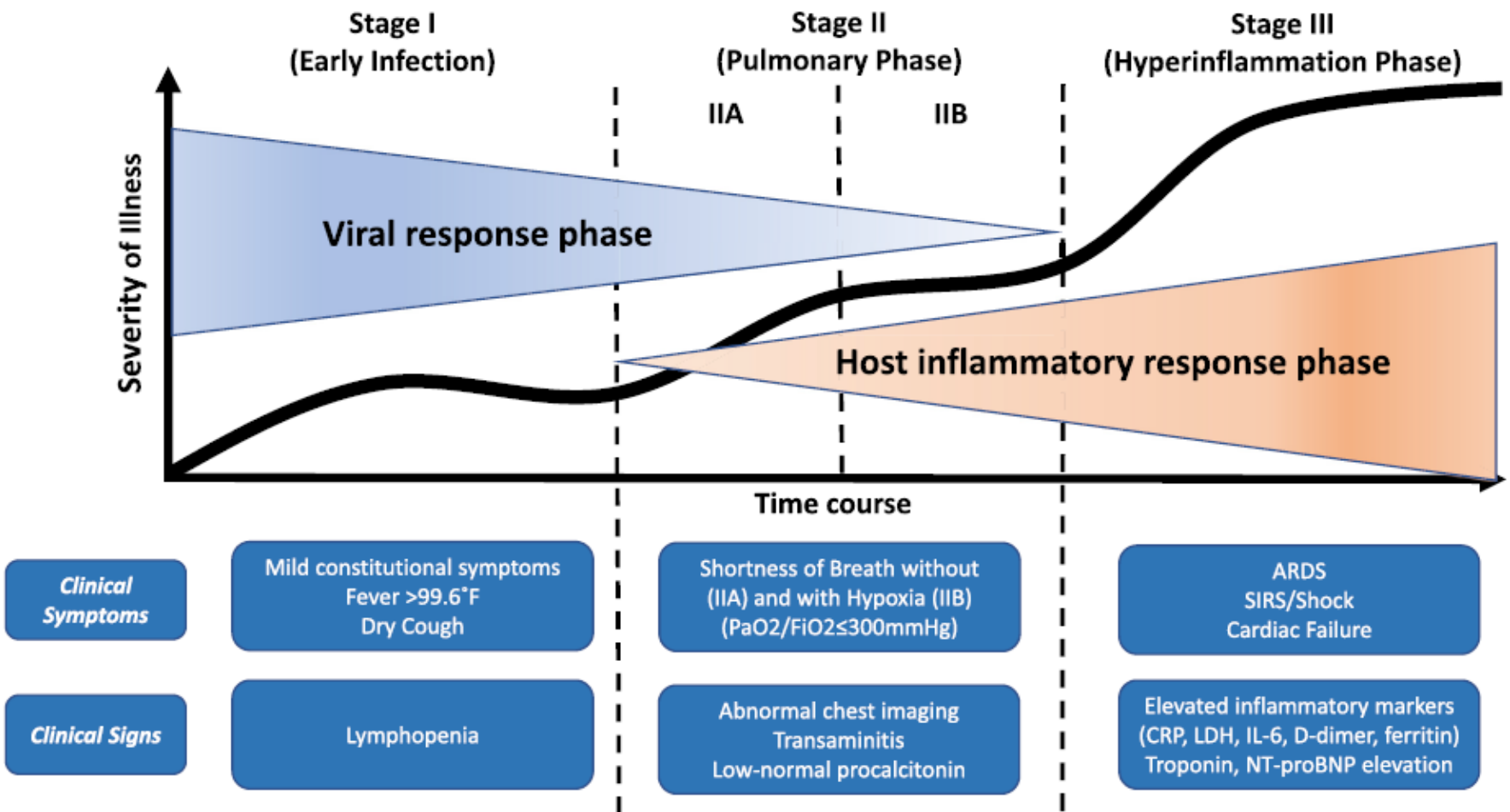
Efficacité des vaccins Pfizer et Moderna

Neutralisation du virus trois semaines après une dose de vaccin Pfizer



[Collier DA et al, MedRxiv 2021](#)

Les différentes phases de l'infection



Synthèse des thérapeutiques antivirales

	IDSA	NIH	OMS	HCSP
Remdesivir	Patients hospitalisés	Patients oxygénorequérants non critiques	Contre (problèmes de coût et de faisabilité)	Intérêt possible chez oxygénorequérants \leq J10
HCQ	Contre	Contre	Contre	Contre
Lopi/R	Contre	Contre	Contre	Contre
Ivermectine	Contre	Données insuffisantes	-	-
Anticorps neutralisants	Contre utilisation en routine	Données insuffisantes	-	-
Plasma convalescent	Dans le cadre d'essais	Données insuffisantes	-	-

Synthèse des thérapies antivirales

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19

D.M. Weinreich, S. Sivapalasingam, T. Norton, S. Ali, H. Gao, R. Bhore, B.J. Musser, Y. Soo, D. Rofail, J. Im, C. Perry, C. Pan, R. Hosain, A. Mahmood, J.D. Davis, K.C. Turner, A.T. Hooper, J.D. Hamilton, A. Baum, C.A. Kyratsous, Y. Kim, A. Cook, W. Kampman, A. Kohli, Y. Sachdeva, X. Graber, B. Kowal, T. DiCioccio, N. Stahl, L. Lipsich, N. Braunstein, G. Herman, and G.D. Yancopoulos, for the Trial Investigators*

casirivimab and imdevimab (anti-Spike)

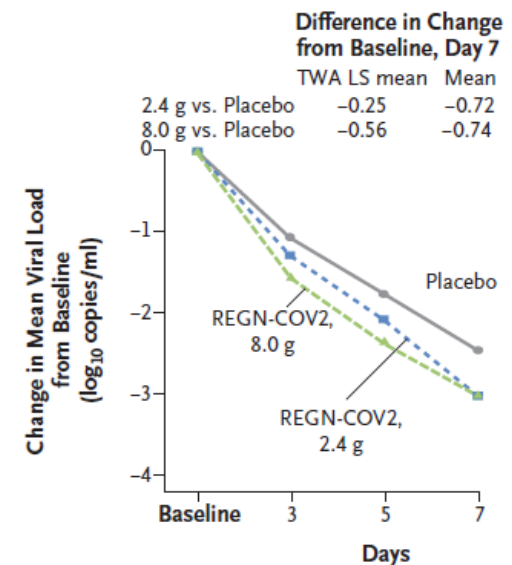
Phase 1-2

275 patients non hospitalisés, âge médian 44 ans

3 jours entre les 1ers symptômes et la randomisation



A Viral Load over Time in the Overall Population



Synthèse des thérapeutiques antivirales

Table 2. Key Virologic and Clinical End Points.*

End Point	REGN-COV2			Placebo
	2.4 g	8.0 g	Combined	
At least one Covid-19–related, medically attended visit within 29 days¶				
Full analysis set				
No. of patients	92	90	182	93
Patients with ≥1 visit within 29 days — no. (%)	3 (3)	3 (3)	6 (3)	6 (6)
Difference vs. placebo — percentage points	–3	–3	–3	
95% CI	–18 to 11	–18 to 11	–16 to 9	

Synthèse des thérapeutiques antivirales

FRANCE 24 EN DIRECT

#COVID-19 #VENDÉEGLOBE FRANCE AFRIQUE REPORTAGES EMISSIONS STOP L'INFOX

Information Coronavirus • Français à l'étranger : consultez les informations officielles et les recommandations émises par le Gouvernement →

Europe

Covid-19 : pourquoi l'Allemagne mise 400 millions d'euros sur les anticorps de synthèse

1K partages

Publié le : 25/01/2021 - 18:18



Le ministre allemand de la Santé, Jens Spahn, a annoncé que son pays avait acheté pour 400 millions d'euros de dose de traitements expérimentaux contre le Covid-19 qui avaient aussi été administré à l'ex-Président américain Donald Trump. REUTERS - Fabrizio Bensch

Table 2. Key Virologic and Clinical

End Point
At least one Covid-19-related, r
Full analysis set
No. of patients
Patients with ≥ 1 visit within
Difference vs. placebo
95% CI

Placebo
93
6 (6)

ORIGINAL ARTICLE

SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19

Peter Chen, M.D., Ajay Nirula, M.D., Ph.D., Barry Heller, M.D.,
Robert L. Gottlieb, M.D., Ph.D., Joseph Boscia, M.D., Jason Morris, M.D.,
Gregory Huhn, M.D., M.P.H.T.M., Jose Cardona, M.D., Bharat Mocherla, M.D.,
Valentina Stosor, M.D., Imad Shawa, M.D., Andrew C. Adams, Ph.D.,
Jacob Van Naarden, B.S., Kenneth L. Custer, Ph.D., Lei Shen, Ph.D.,
Michael Durante, M.S., Gerard Oakley, M.D., Andrew E. Schade, M.D., Ph.D.,
Janelle Sabo, Pharm.D., Dipak R. Patel, M.D., Ph.D., Paul Klekotka, M.D., Ph.D.,
and Daniel M. Skovronsky, M.D., Ph.D., for the BLAZE-1 Investigators*

Bamlanivimab (anti-Spike)
Phase 2, randomisé, double aveugle vs placebo
452 patients non hospitalisés, âge médian 45 ans
4 jours entre les 1ers symptômes et la randomisation
Une injection de Bamlanivimab (3 poso) / placebo

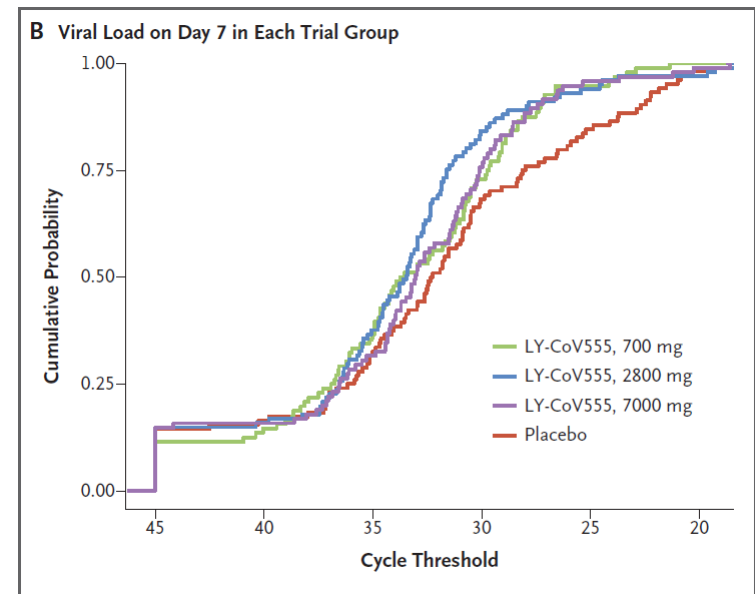


Table 3. Hospitalization.*

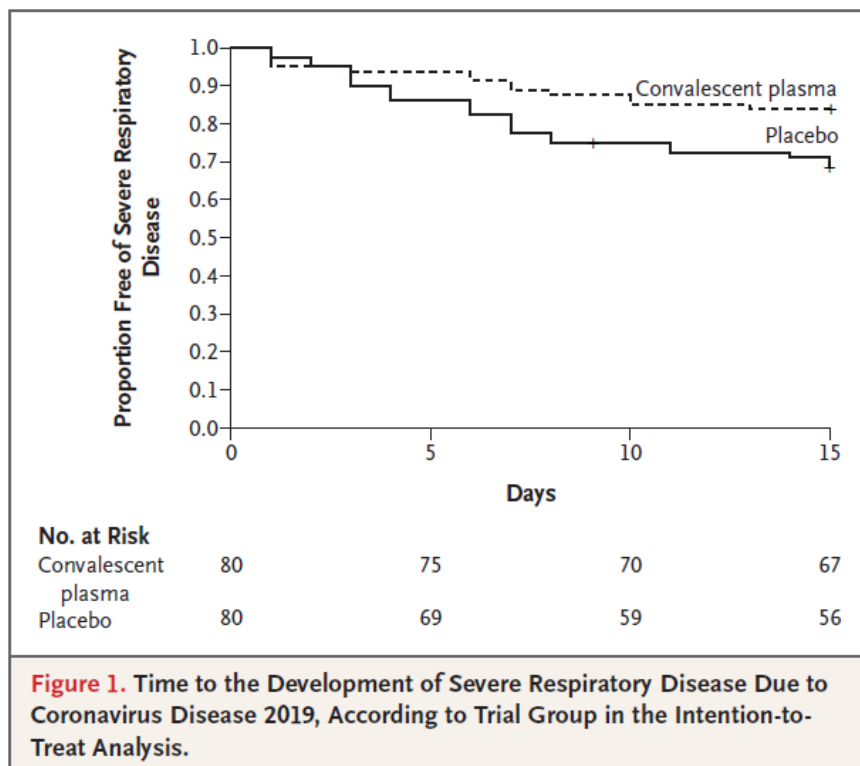
Key Secondary Outcome	LY-CoV555	Placebo	Incidence
	<i>no. of patients/total no.</i>		<i>%</i>
Hospitalization		9/143	6.3
	700 mg, 1/101		1.0
	2800 mg, 2/107		1.9
	7000 mg, 2/101		2.0
	Pooled doses, 5/309		1.6

* Data for patients who presented to the emergency department are included in this category.

- ▶ Est-il encore raisonnable de développer des anticorps monoclonaux à l'heure du développement des mutants ?
- ▶ Intérêt des anticorps polyclonaux ?
 - ▶ Etude POLYCOR (CHU Nantes/Xenothera)

Plasma de convalescents

- ▶ Multiples études dont plusieurs RCT
- ▶ Résultats discordants
- ▶ Intérêt potentiel
 - dans COVID précoces à risque d'aggravation
 - avec plasma riche en anticorps
 - chez patients sous anti-CD20 ?



Synthèse des thérapeutiques immunomodulatrices

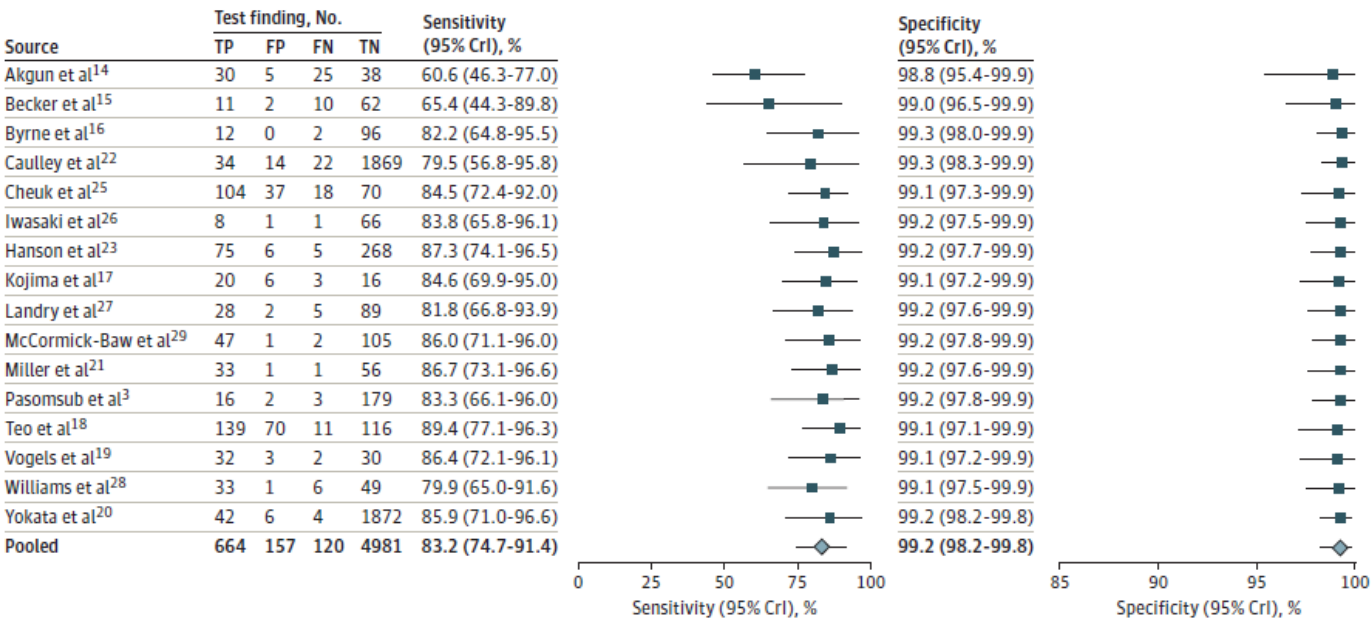
	IDSA	NIH	OMS	HCSP
Dexaméthasone	Patients oxygénorequérants	Patients oxygénorequérants	Patients oxygénorequérants	Patients oxygénorequérants
Anti-IL6 (Tocilizumab...)	Contre	Contre	Contre	Contre
Anti-Jak (Baricitinib...)	En cas de CI aux CTC, avec remdesivir	Contre	-	-
Anti-IL1 (Anakinra...)	Contre	Données insuffisantes	-	-

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Comparison of Saliva and Nasopharyngeal Swab Nucleic Acid Amplification Testing for Detection of SARS-CoV-2 A Systematic Review and Meta-analysis

Guillaume Butler-Laporte, MD; Alexander Lawandi, MD, MSc; Ian Schiller, MSc; Mandy C. Yao, MSc; Nandini Dendukuri, PhD; Emily G. McDonald, MD, MSc; Todd C. Lee, MD, MPH

Figure 3. Primary Meta-analysis Results for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Saliva Samples



- ▶ Se 83,2% vs 84,8% pour prélèvement NP
- ▶ Pourrait améliorer le contrôle de l'épidémie en facilitant la répétition des prélèvements et les enquêtes chez les enfants
- ▶ Ecueils techniques (phase pré-analytique plus longue)

Un an après l'apparition du virus...

- ▶ Circulation très active, pression immunitaire favorisant l'émergence de variants
- ▶ Vaccins efficaces mais certains variants pourraient y échapper
- ▶ Pas d'innovation thérapeutique majeure depuis la corticothérapie
- ▶ Les mesures de santé publique et la détection des cas restent au centre de la lutte contre l'épidémie