

The background features abstract, overlapping green geometric shapes, primarily triangles and polygons, in various shades of green, creating a modern and dynamic visual effect.

Nouvelles diapositives Septembre-Octobre 2020

La pandémie COVID-19 a à peu près tout changer... et dans le monde entier

- ▶ **Notre vie**
- ▶ **Notre économie**
- ▶ **Nos rapports aux autres**
- ▶ **Nos pratiques**
- ▶ **Elle a surtout fait perdre leur bon sens (à beaucoup de gens) et leur sens clinique (à nombre de médecins)**

Peut-on faire une médecine fondée uniquement sur les preuves pour une maladie inconnue ?

- ▶ **Elle a mis en exergue toutes les difficultés et les faiblesses**
 - ▶ **De notre société**
 - ▶ **De nos administrations**
 - ▶ **De notre système de santé**
 - ▶ **A l'hôpital**
 - ▶ **En ville**
 - ▶ **La formation des médecins (recommandations, algorithmes >>> compréhension des maladies et de leur physiopathologie)**

*L'imagination est plus importante que la connaissance
A. Einstein*

La pandémie COVID-19 a à peu près tout changer... et dans le monde entier

- ▶ Aux USA, le nombre de morts a suggéré que la gravité du COVID est due à la **rencontre de l'épidémie de SARS-CoV-2 et de l'épidémie de l'obésité dans ce pays**
- ▶ C'est aussi **la rencontre d'une épidémie avec la bêtise humaine**
- ▶ On demande à l'état
 - ▶ tout et son contraire
 - ▶ des règles simples alors que la situation est compliquée
 - ▶ des conduites fixes alors que les connaissances et la situation sont évolutives
- ▶ Le Président en mars a parlé d'une **situation de guerre**
 - ▶ En as-t-il tiré les conséquences ?
 - ▶ Si s'en est une, c'est une guerre de mouvements et pas une guerre de tranchées
 - ▶ Les décisions prises sont souvent les bonnes, mais
 - ▶ Souvent à contre temps
 - ▶ Sans la logistique nécessaire

Le syndrome de la ligne
Maginot

*Les amateurs font de la
stratégie et les
professionnels de la
logistique.
Gal Bradley*

La pandémie COVID-19 a à peu près tout changer... et dans le monde entier

► Les points positifs

- Les connaissances sur une maladie n'ont jamais évolué aussi rapidement
- Toutes les publications sont immédiates et en accès libre



► Les points négatifs

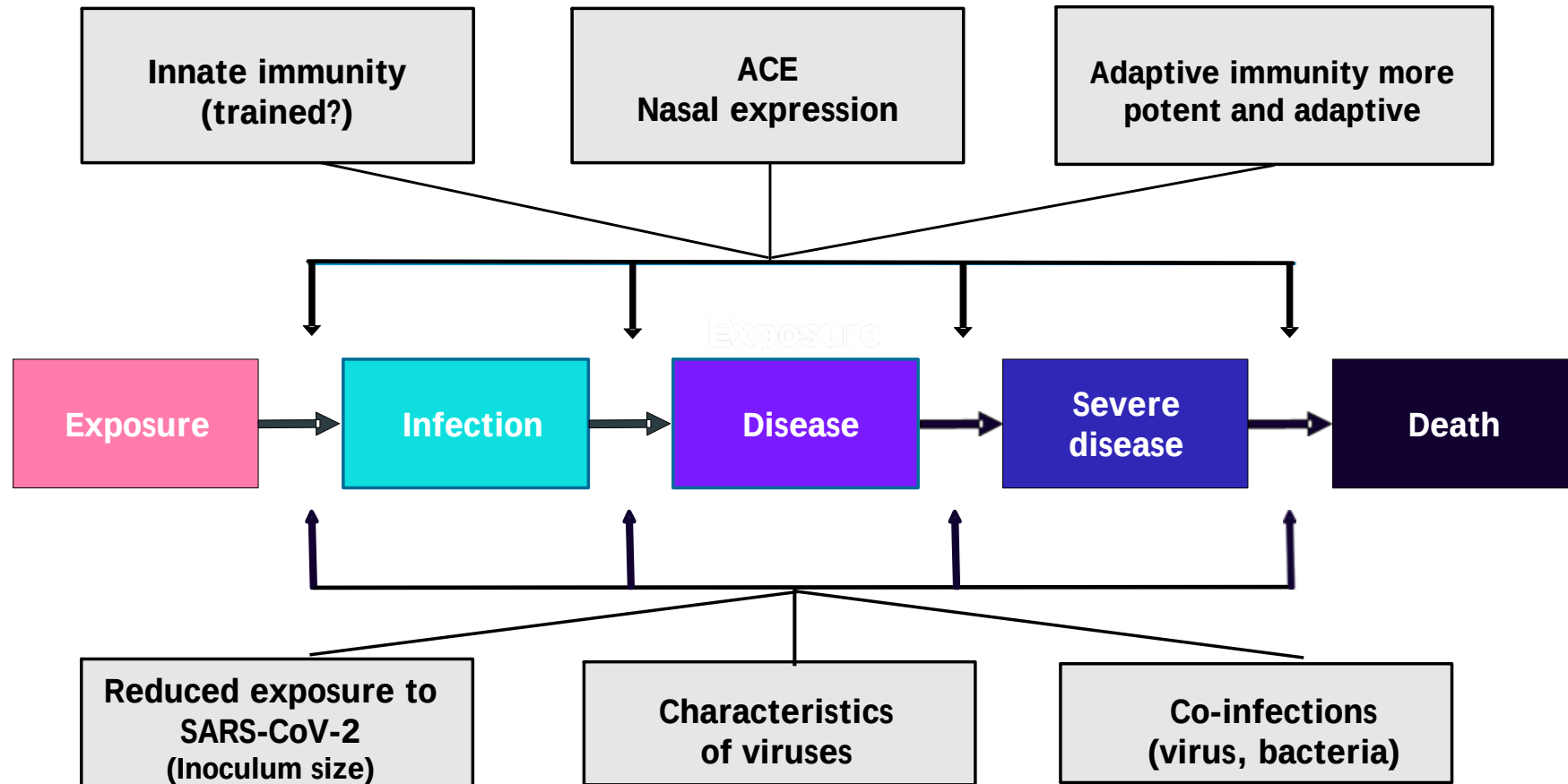
- □ les articles, ni même les abstracts **ne sont plus lus** : la majorité se contentent du titre et des conclusions
- La santé n'a plus de prix
- On peut espérer que l'après-crise fera bouger notre société et nos pratiques médicales sclérosées



Plan

I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité

La cascade des infections à SARS-CoV-2



Après des mois de recherches dans le monde entier, de nombreuses questions restent en suspens. Les exemples déconcertants sont nombreux

- ▶ Pourquoi y-a-t-il eu un nombre de morts aussi important dans le nord de l'Italie, mais pas dans le reste du pays ?
- ▶ Pourquoi en avril, dans une ville en Équateur, beaucoup de malades sont-ils morts rapidement et les corps abandonnés sur les trottoirs ?
- ▶ Pourquoi, au printemps 2020, si peu de villes représentaient-elles une part importante des décès dans le monde, alors que beaucoup d'autres, de caractéristiques similaires, ont été peu touchées ?
- ▶ Qu'avons-nous appris de la Suède, considérée comme :
 - ▶ un succès en raison de son faible nombre de cas durant l'été, et maintenant en automne tandis que le reste de l'Europe connaît une seconde vague ?
 - ▶ un échec en raison de taux de mortalité excessifs antérieurement dans la pandémie

Après des mois de recherches, dans le monde entier, de nombreuses questions restent en suspens.

► **Toutes les explications proposées**

- le temps et la saison
- les populations âgées
- la vitamine D
- l'immunité préalable
- l'immunité de groupe
- *le suivi global, par la population, des mesures de prévention de la transmission*

n'expliquent pas ces différences.

(nombre de contacts, distancement, masques en milieux fermés et en situation de promiscuité, hygiène des mains)

- Une des explications, peu mise en avant et issue des avancées des recherches, réside dans la compréhension des **caractéristiques de la transmission de la maladie**, avec notamment :
- l'existence de **super-contaminateurs**
 - des situations de **super-contamination**
 - le rôle des tests de diagnostic rapide

Le facteur k...

- En l'absence de mesures d'hygiène le R_0 du SARS-CoV-2 ≈ 3
 - Le suivi rigoureux des mesures de prévention réduit globalement ce risque

Mais, d'un individu à l'autre, d'un lieu à l'autre, la capacité de transmettre les agents pathogènes est probablement très différente

- Le facteur k est la façon d'évaluer cette dispersion
 - Il apparaît comme très dispersé pour le SARS-CoV-2
 - Ce virus a tendance à se propager en grappes
- Cette donnée n'est pas encore totalement intégrée dans les stratégies de gestion de la pandémie, en particulier dans l'application des mesures de prévention.

Supers contaminateurs (*super spreader*) de SARS-CoV-2

- De multiples publications montrent qu'une seule personne a pu infecter de nombreux contacts présents dans un même lieu (en général, fermé +++) en quelques heures seulement.
- Dans d'autres publications par contre, le SARS-CoV-2 apparaît beaucoup moins contagieux : près de 2/3 des patients infectent entre 0 et 1 personne seulement.
- Cette répartition très inégale et déséquilibrée signifie qu'une série de malchances précoces, à laquelle s'ajoutent quelques événements ou groupes de malchances, peut produire des résultats très différents, même pour des pays par ailleurs similaires.

De multiples études ont suggéré que seulement 10 à 20 % des personnes infectées pourraient être responsables de 80 à 90 % de la transmission

Supers contaminateurs (*super spreader*) de SARS-CoV-2

- En Nouvelle-Zélande, où plus de 50% des cas confirmés dans le pays ont bénéficié d'une analyse génomique, il a été montré que 277 introductions distinctes se sont produites au cours des premiers mois?
- De même dans des maisons de retraite où des introductions multiples peuvent être nécessaires avant qu'une épidémie ne se déclare.
- En Corée du Sud, une seule femme a généré plus de 5 000 cas connus dans un groupe de méga-église.

Seulement 19% des cas initiaux ont conduit à plus d'un cas secondaire

Supers contaminateurs (*super spreader*) de SARS-CoV-2

- **Nombre de contacts**
- **Type de contact**
- **Activité** (crier, chanter, parler fort...)
- **Lieux de contact** : du plus à risque de contamination au moindre
 - fermé mal ventilé
 - fermé ventilé
 - extérieur avec promiscuité
 - extérieur sans promiscuité
- **Charge virale**
- **Répartition des particules virales** (grosses gouttelettes versus aérosols) ?

Lieux de super-contamination

- **Les grappes de COVID-19 se répandent massivement dans des environnements intérieurs mal ventilés où de nombreuses personnes se rassemblent**
 - Mariages et autres fêtes familiales
 - Lieux de cultes
 - Chorales
 - Gymnases
 - Funérailles
 - Bars, pubs, restaurants, etc.
- **C'est la conjonction de plusieurs facteurs qui crée des contaminations de grande ampleur**
 - un contact prolongé
 - une mauvaise ventilation
 - la promiscuité
 - une personne hautement infectieuse

Tracer les contacts*

- ▶ Actuellement, quand une personne est dépistée, on recherche des cas secondaires autour de lui pour les isoler
- ▶ Il est probablement plus intéressant de **remonter au contact qui l'a contaminée pour savoir s'il ne s'agit pas d'un super-contaminateur**

* Contact : durée > 15 mn, sans distancement ni port rigoureux du masque

Ce n'est pas toujours le caractère restrictif des règles, mais le fait qu'elles ciblent les dangers réels qui sont efficaces

- ▶ Les pays qui ont ignoré la super-diffusion risquent d'obtenir le pire des deux mondes :
 - ▶ des restrictions lourdes
 - ▶ pas d'atténuation substantielle
- ▶ Exemples de restrictions lourdes, inutiles et incompréhensibles
 - ▶ Royaume-Uni :
 - ▶ limiter les rassemblements **en plein air** à six personnes
 - ▶ pubs et bars (donc fermés) ouverts
 - ▶ France
 - ▶ Port du masque obligatoire en extérieur sans promiscuité
 - ▶ Interdiction de jouer au tennis sur terrain couvert (par assimilation aux salles de sports)

Nous avons cherché la forêt, alors qu'il faut trouver notre chemin

Tests de diagnostic rapide : arme pour lutter contre la pandémie

Jusqu'à présent, le diagnostic repose sur la **PCR** qui présente de nombreux inconvénients:

- ▶ Coût > 50€/test
- ▶ Équipement → laboratoire → transport
- ▶ Caractère désagréable du prélèvement
- ▶ Surtout, le délai en jours voire en semaines
- ▶ Durée de positivité >>> Durée de contagiosité → quarantaines inutiles.
- ▶ On estime qu'au mieux, seulement 1/5 à 1/10 des cas dans une population

Des **TDR** moins sensibles que la PCR sont probablement plus intéressants

- ▶ Très spécifiques
- ▶ Suffisamment sensibles pour les charges virales élevées
- ▶ Réponse en quelques minutes
- ▶ Aucun équipement
- ▶ Coût très faible (quelques € s'ils sont commandés en grand nombre)
- ▶ Répéter les tests pour avoir une vision plus réaliste de la réalité → isolement

Correspondence

Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions

We read with interest the Comment by Emanuel Goldman¹ highlighting experiments done under controlled

would have helped to understand the significance of SARS-CoV-2 RNA positive samples in terms of infectious potential.

We have done two sequential studies^{4,5} seeking to determine on one hand the extent, if any, of contamination of inanimate surfaces

surfaces is less frequent than hitherto recognised.

We declare no competing interests.

**Mario U Mondelli, Marta Colaneri, Elena M Seminari, Fausto Baldanti, Raffaele Bruno*
mario.mondelli@unipv.it



Lancet Infect Dis 2020

Published Online
September 29, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30678-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30678-2)

Facial Masking for Covid-19 — Potential for “Variolation” as We Await a Vaccine

Monica Gandhi, M.D., M.P.H., and George W. Rutherford, M.D.

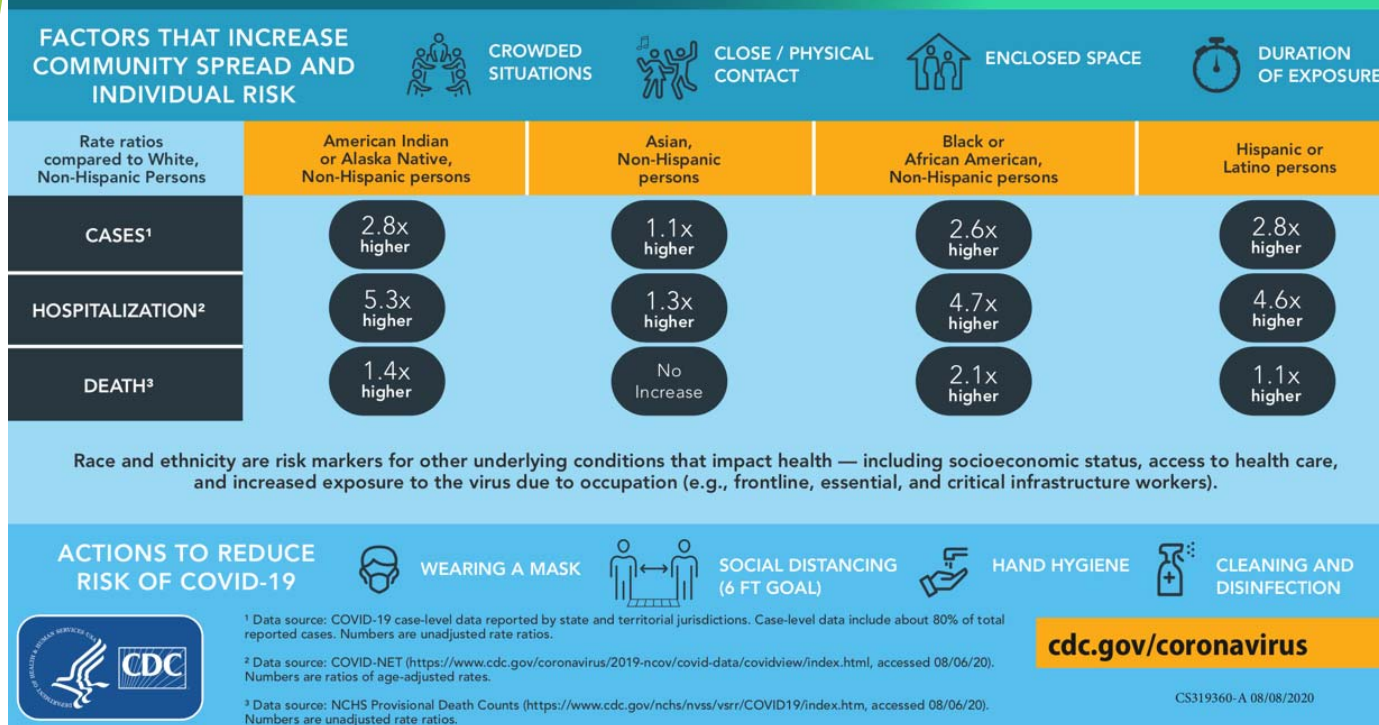
- ▶ With viral infections in which host immune responses play a predominant role in viral pathogenesis, such as SARS-CoV-2, high doses of viral inoculum can overwhelm and dysregulate innate immune defenses, increasing the severity of disease.
- ▶ Viral inocula influencing disease manifestations, higher doses of administered virus led to more severe manifestations of Covid-19
- ▶ Facial masks would be to reduce the viral inoculum to which the wearer is exposed and the subsequent clinical impact of the disease.
- ▶ Since masks can filter out some virus-containing droplets (with filtering capacity determined by mask type), masking might reduce the inoculum that an exposed person inhales.

Cette analyse rappelle qu’une quantité importante d’agents pathogènes contaminants est susceptible de dépasser les capacités du système immunitaire, de le déréguler et d’augmenter la sévérité de la maladie.
Les masques, en diminuant la quantité de virus
-Réduisent le risque de contagion
-Réduisent aussi le passage contagion → maladie
-Pourraient permettre d’immuniser sans maladie (*variolation*)



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

COVID-19 CASES, HOSPITALIZATION, AND DEATH BY RACE/ETHNICITY



Cette étude rappelle que le risque de maladie et d'hospitalisation est très augmenté dans certaines ethnies : Noirs, Hispaniques, Indiens

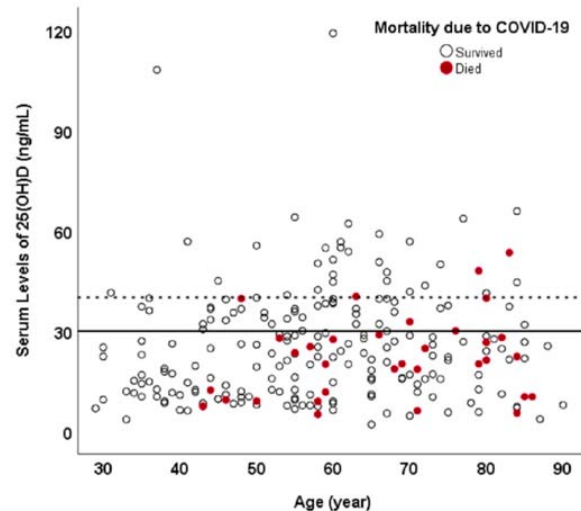
Sans que cela ne corresponde forcément à des facteurs génétiques (niveau socio-économique, promiscuité, obésité...)

Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection

Zhila Maghbooli^{1,2}, Mohammad Ali Sahraian^{1*}, Mehdi Ebrahimi³, Marzieh Pazoki⁴,

Table 4. Relative risk of COVID-19 clinical outcomes associated with patients who had a 25(OH)D < 30 ng/mL.

Clinical outcomes	Relative Risk	95% CI (lower, upper)	P-value
Severity ‡	1.59	1.05, 2.41	0.02
Unconsciousness	1.07	1.02, 1.13	0.03
Hypoxia† b	1.32	1.11, 1.57	0.004
C-reactive protein (CRP) > 40 mg/L	1.7	1.13, 2.56	0.01
lymphocyte percentage < 20%	1.36	1.03, 1.80	0.03



Cette étude confirme que des taux de vitamine D bas sont corrélés avec un risque accru de formes graves

Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial



Remo H M Furtado*, Otavio Berwanger*, Henrique A Fonseca, Thiago D Corrêa, Leonardo R Ferraz, Maura G Lapa, Fernando G Zampieri, Viviane C Veiga, Luciano C P Azevedo, Regis G Rosa, Renato D Lopes, Alvaro Avezum, Airtón L O Manoel, Felipe M T Piza, Priscilla A Martins, Thiago C Lisboa, Adriano J Pereira, Guilherme B Olivato, Vicente C S Dantas, Eveline P Milan, Otavio C E Gebara, Roberto B Amazonas, Monalisa B Oliveira, Ronaldo V P Soares, Diogo D F Moia, Luciana P A Piano, Kleber Castilho, Roberta G R A P Momesso, Guilherme P P Schettino, Luiz Vicente Rizzo, Ary Serpa Neto, Flávia R Machado, Alexandre B Cavalcanti, for the COALITION COVID-19 Brazil II Investigators†

Summary

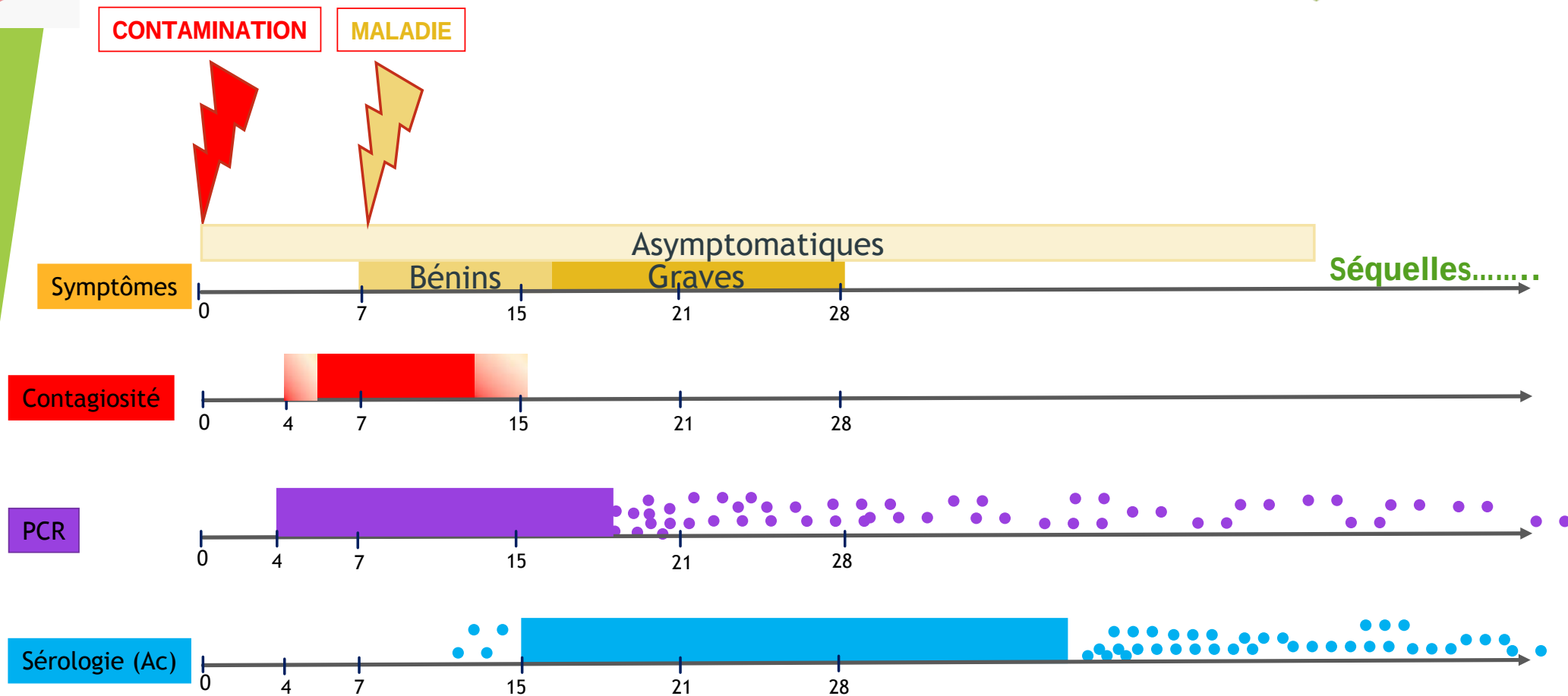
Background The efficacy and safety of azithromycin in the treatment of COVID-19 remain uncertain. We assessed whether adding azithromycin to standard of care, which included hydroxychloroquine, would improve clinical outcomes of patients admitted to the hospital with severe COVID-19.

Lancet 2020; 396: 959–67

Published Online
September 4, 2020
<https://doi.org/10.1016/>

Findings 447 patients were enrolled from March 28 to May 19, 2020. COVID-19 was confirmed in 397 patients who constituted the mITT population, of whom 214 were assigned to the azithromycin group and 183 to the control group. In the mITT population, the primary endpoint was not significantly different between the azithromycin and control groups (OR 1·36 [95% CI 0·94–1·97], $p=0\cdot11$). Rates of adverse events, including clinically relevant ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, acute kidney failure, and corrected QT interval prolongation, were not significantly different between groups.

Interpretation In patients with severe COVID-19, adding azithromycin to standard of care treatment (which included hydroxychloroquine) did not improve clinical outcomes. Our findings do not support the routine use of azithromycin in combination with hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19.



Contagiosité

- 2 à 4 jours avant les symptômes
- Les asymptomatiques peuvent être contagieux
- Diminue après 1 semaine de symptômes et 14 jours après la contamination

PCR

- Une PCR + ne signifie pas forcément contagiosité
- Tenir compte de la clinique, de l'existence ou non de symptômes et de la date estimée de contamination
- Si PCR + chez asymptomatique, sans date de contact identifiée, le considérer en début de maladie (sauf si sérologie positive)

Plan

- I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité
- II. Immunité - Méthodes diagnostiques

COVID-19 et Immunité : Incertitudes

Une proportion non négligeable (10 à 20%) des patients ayant été infectés et guéris garde une
PCR + dans les semaines ou mois qui suivent l'infection

- ▶ La majorité d'entre eux sont asymptomatiques
- ▶ Quelques uns se plaignent d'asthénie
- ▶ D'autres ont des symptômes respiratoires ou digestifs sans que l'on puisse affirmer que le SARS-CoV-2 en soit responsable
- ▶ Un cas de réinfection a été rapporté à Hongkong
 - ▶ Adulte pauci-symptomatique en Mars 2020 → PCR +
 - ▶ PCR de nouveau + plusieurs mois après au décours d'un voyage en Europe
 - ▶ Patient complètement asymptomatique
 - ▶ Virus ≠ du premier (séquençage)
 - ▶ Culture virale ? Sérologie ? Contagiosité ?

COVID-19 et Immunité : Incertitudes

- ▶ **Mais :**
 - ▶ **Pas de « deuxième » maladie sévère ou grave décrite**
 - ▶ Peu d'exemples de maladie infectieuse où la 2^{ème} maladie soit plus grave que la première en population générale
- ▶ Les patients PCR + à distance de l'infection, quand l'immunité a été mise en place, ne sont probablement pas ou peu contagieux et ne témoignent pas d'une circulation virale
- ▶ Au décours du pic épidémique dans les régions fortement touchées, il est difficile d'interpréter une PCR positive sans
 - ▶ Bien analyser les dates éventuelles de contamination et de début des symptômes
 - ▶ Utiliser en cas de doute une sérologie concomitante

Trained Innate Immunity, Epigenetics, and Covid-19

Alberto Mantovani, M.D., and Mihai G. Netea, M.D.

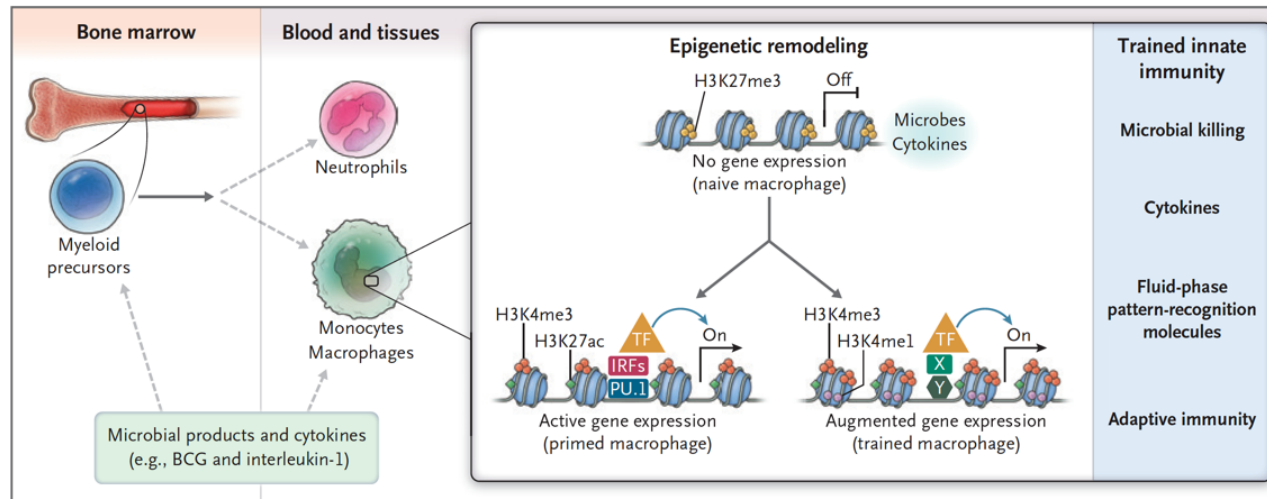


Figure 1. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Trained Innate Immunity.

Exposure to microbial signals, particularly from bacille Calmette–Guérin (BCG), and to cytokines trains myelomonocytic cells with enhanced effector function against microbial agents. Training can occur at the level of bone marrow hematopoietic stem cells or of mature macrophages. Training-mediated augmentation of myelomonocytic-cell function depends on reshaping of the epigenetic landscape driven at the level of stem cells by the pioneering transcription factor (TF) CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β),² transcription of long noncoding RNA, and metabolic rewiring. Trained myeloid cells show enhanced killing capacity and increased production of cytokines, chemokines, and fluid-phase pattern-recognition molecules. Moreover, they are better suited to triggering adaptive immune responses. Training is likely to underlie the off-target pathogen-agnostic function of BCG and possibly other vaccines. Interferon regulatory factors (IRFs) and PU.1 are TFs. X and Y indicate TFs that are involved in the regulation of specific genes in trained macrophages.

Cette synthèse décrit les liens éventuels entre protection contre le SARS-CoV-2, vaccins et immunité « entraînée »

COVID-19 et Immunité : Incertitudes

► La durée de protection +++

- 1 à 3 ans pour les coronavirus « habituels »
- 2 à 14 ans de persistance d'Ac neutralisants pour le Sars-CoV-1
- Sars-CoV2 ???

► Des études suggèrent que les taux d'anticorps (1)

- **Diminuent progressivement en fonction de l'antigène, de l'individu et de la gravité de la maladie**
- Mais qu'environ $\frac{1}{4}$ **des patients asymptomatiques ou pauci-symptomatiques pourraient devenir séronégatifs après la contamination**
- Ce qui n'exclut pas la **persistance d'une immunité cellulaire (CD4, CD8)**

► En effet deux études (2,3) retrouvent **une mémoire immunitaire des cellules T CD4 + et CD8 + induites par le SARS-CoV-2 chez des patients convalescents**

Le fait qu'un test positif ne permette pas d'éliminer que le patient puisse avoir une PCR positive secondairement et les incertitudes sur la durée de protection expliquent que l'OMS se soit prononcée contre la délivrance de « passeport sérologique »

1) Long Qx Nature Med June 2020

2) Peng Y BioRxiv 2020 June <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32577665/>

3) Le Bert N Nature June 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668444/>

COVID-19 et Immunité : Incertitudes

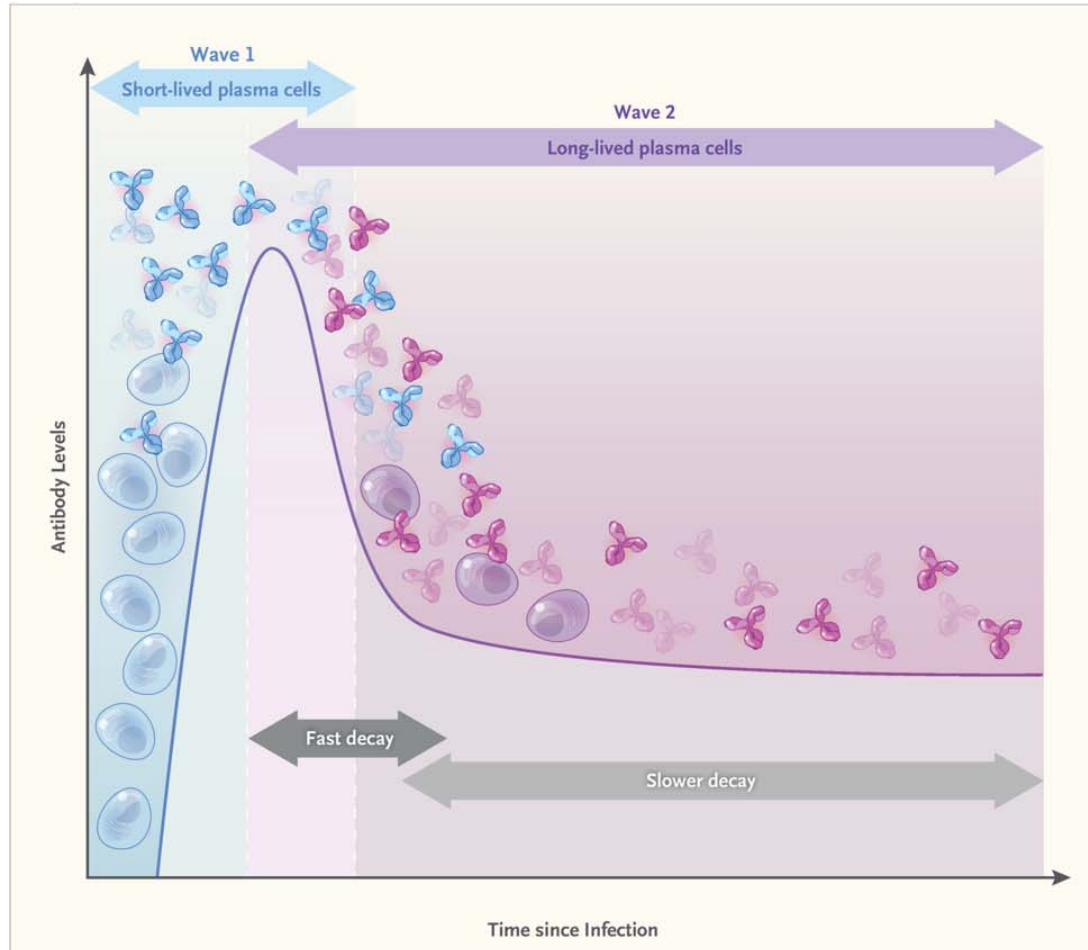
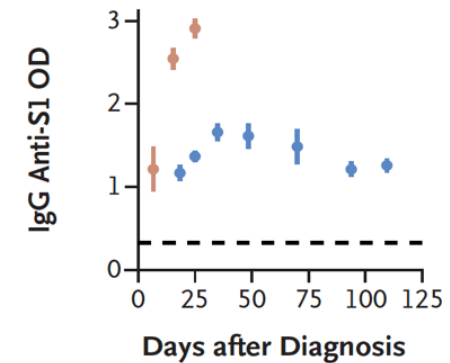


Figure 1. Humoral Immune Response.

Shown are the kinetics of the humoral immune response after infection, comprising two waves of antibodies. Wave 1 antibodies are produced by rapidly expanding, short-lived plasma cells aimed at populating the systemic circulation with antibodies that provide some level of defense as more affinity-matured antibodies evolve. Wave 2 antibodies are generated by long-lived plasma cells that, although less common, generate potent high-affinity antibodies that typically confer long-lived immunity. Because the decay kinetics differ considerably between wave 1 and wave 2 antibodies, sampling time can dramatically affect calculations of the rate of decay: rapid decay would be observed at the end of wave 1, whereas slower decay would be observed in wave 2.

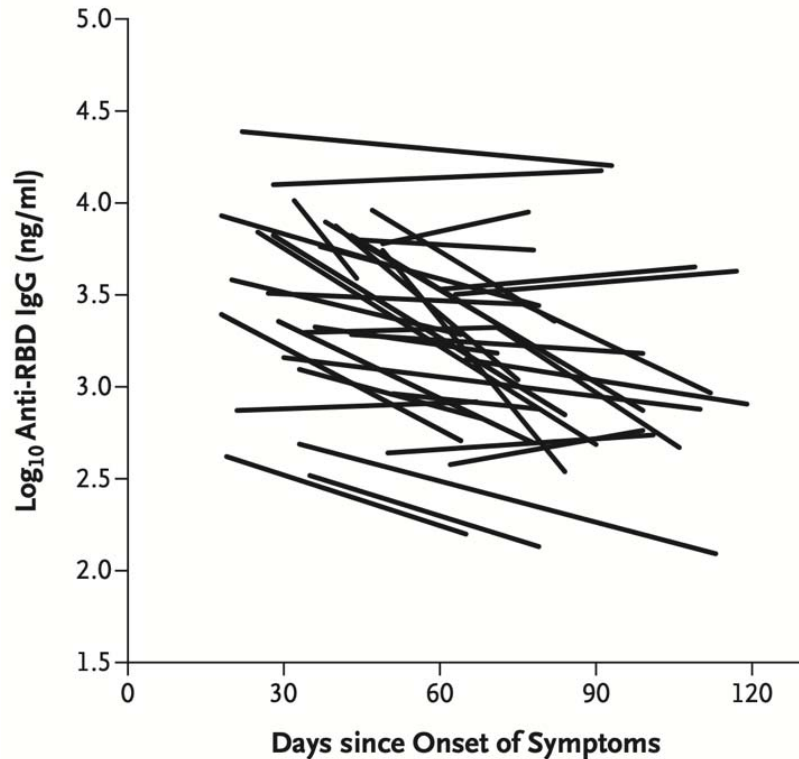
F IgG Anti-NS1 Titers



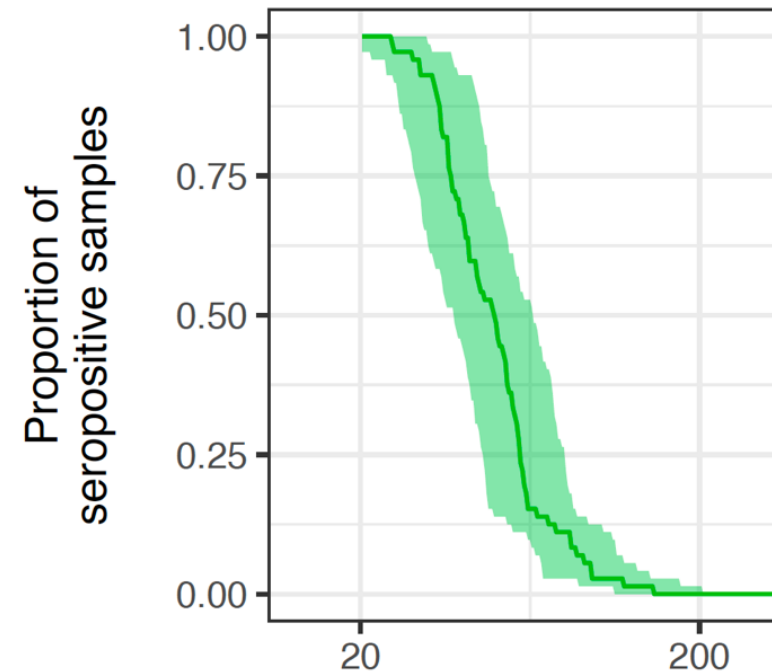
Les Ac. induits par l'infection déclinent mais de façon variable

- d'un individu à l'autre
- en fonction de l'antigène
- d'une étude à l'autre

Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in Persons with Mild Covid-19
Ibarrondo et al NEJM 2020, July 21



Humoral response dynamics following Infection with SARS-CoV-2
Granjean et al doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20155663>.



Demi-vie pour

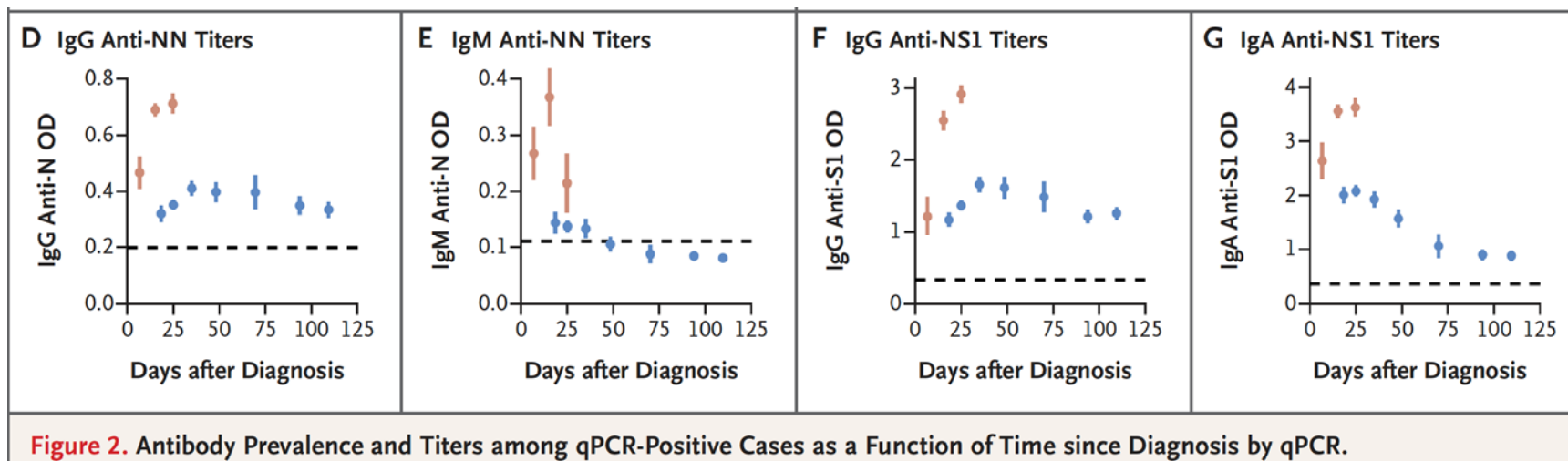
- Ac Anti nucléoprotéine : 52 j → 50 % négatif en 6 mois
- Ac anti spike : 85 J

ORIGINAL ARTICLE

Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland

D.F. Gudbjartsson, G.L. Norddahl, P. Melsted, K. Gunnarsdottir, H. Holm,

- 1107 des 1215 (91%) patients ayant guéri d'une infection à SARS-CoV-2 ont une sérologie +
- 44% des personnes infectées n'ont pas été diagnostiquées par PCR
- Les taux d'anticorps ne diminuent pas dans les 4 mois
- Risque de décès : 0,3 %



Détection du virus par des tests rapides

Rapid Scaling Up of Covid-19 Diagnostic Testing in the United States — The NIH RADx Initiative

Bruce J. Tromberg, Ph.D., Tara A. Schwetz, Ph.D., Eliseo J. Pérez-Stable, M.D.,

NEJM JULY 23, 2020



- ▶ Antigen tests work by detecting the presence of viral proteins and can provide rapid results, similar to the way pregnancy tests operate.
 - ▶ Antigen tests can offer fast and scalable point-of-care performance, but they have lower sensitivity than most nucleic acid-based assays.
 - ▶ This limitation can be a concern in high-risk settings such as nursing homes, where missing the detection of an infected person can lead to serious consequences
 - ▶ Although a number of manufacturers are known to be developing antigen-based tests, to date only two have received an FDA EUA.
- Contrairement aux PCR détectant l'ARN viral, les tests antigéniques détectent des protéines virales (comme les tests de grossesse ou les tests des angines)
 - Les tests antigéniques, s'ils sont très spécifiques, ne seront jamais aussi sensibles que les PCR
 - Ceci était déjà vrai pour tous les TDR existant déjà (Streptocoque, Grippe, palu...)

Détection du virus par des tests rapides

Rapid Scaling Up of Covid-19 Diagnostic Testing in the United States — The NIH RADx Initiative

Bruce J. Tromberg, Ph.D., Tara A. Schwetz, Ph.D., Eliseo J. Pérez-Stable, M.D.,

NEJM JULY 23, 2020



- ▶ Antigen tests work by detecting the presence of viral proteins and can provide rapid results, similar to the way pregnancy tests operate.
 - ▶ Antigen tests can offer fast and scalable point-of-care performance, but they have lower sensitivity than most nucleic acid-based assays.
 - ▶ This limitation can be a concern in high-risk settings such as nursing homes, where missing the detection of an infected person can lead to serious consequences
 - ▶ Although a number of manufacturers are known to be developing antigen-based tests, to date only two have received an FDA EUA.
- Ils ne peuvent pas être utilisés pour des patients à haut risque ou lorsque la non détection du virus peut avoir des conséquences importantes en terme de contagion
 - Ils sont d'autant plus sensibles
 - que l'on est au début de la maladie
 - que la charge virale est élevée
 - que la réplication virale est compétente aboutissant à des virions

BinaxNOW™ COVID-19 Ag CARD

For Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only

For use with nasal swab specimens

For *in vitro* Use Only

Rx Only





Technical Support Advice Line
Further information can be obtained from your distributor, or by contacting
Technical Support on:
US +1 800 257 9525 ts.scr@abbott.com

PROCEDURE CARD

For Use Under an Emergency Use Authorization (EUA) Only.

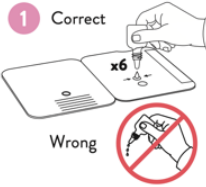
The BinaxNOW COVID-19 Ag Card is a lateral flow immunoassay for the qualitative detection of the nucleocapsid protein antigen to SARS-CoV-2 directly from nasal swab specimens collected from individuals who are suspected of COVID-19 by their healthcare provider within seven days of the onset of symptoms.

IMPORTANT: See Product Insert, including QC section, for complete use instructions, warnings, precautions and limitations. **False negative results may occur if specimens are tested past 1 hour of collection. Specimens should be tested as quickly as possible after specimen collection.** Open the test card just prior to use, lay it flat, and perform assay as follows.

Part 1 - Sample Test Procedure

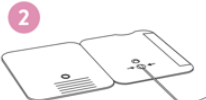
Patient Samples require 6 drops of Extraction Reagent.

1 Correct



Hold Extraction Reagent bottle vertically. Hovering 1/2 inch above the **TOP HOLE**, slowly add **6 DROPS** to the **TOP HOLE** of the swab well. **DO NOT** touch the card with the dropper tip while dispensing.

2



Insert sample or control swab into **BOTTOM HOLE** and firmly push upwards so that the swab tip is visible in the **TOP HOLE**.

Part 2 - Result Interpretation

A **negative specimen** will give a single pink/purple colored Control Line in the top half of the window, indicating a negative result. This Control Line means that the detection part of the test was done correctly, but no COVID-19 antigen was detected.

Negative results, from patients with symptom onset beyond seven days, should be treated as presumptive and confirmation with a molecular assay, if necessary, for patient management, may be performed.

Negative Result



Pink/Purple Control Line

A **positive specimen** will give two pink/purple colored lines. This means that COVID-19 antigen was detected. Specimens with low levels of antigen may give a faint Sample Line. Any visible pink/purple colored line is positive.

Positive Result



Pink/Purple Control Line

BinaxNOW™ COVID-19 Ag Card Performance against the Comparator Method – by Cycle Threshold Counts

BinaxNOW™ COVID-19 Ag Card	Comparator Method (POS by Ct Category)	
	POS (Ct < 33)	POS (Ct ≥ 33)
Positive	29	5
Negative	0	1
Total	29	6
Positive Agreement (95% CI)	100.0 (88.1, 100.0)	83.3 (35.9, 99.6)

Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19

 Dr Slim FOURATI¹, Pr Étienne AUDUREAU²,
 Pr Stéphane CHEVALIER², Pr Jean-Michel PAWLOTSKY²

Performances des TDR disponibles

AAZ									
	Spécificité			Sensibilité			VPP		VPN
	N témoins	Témoins négatifs	IC 95%	N cas	% Cas positifs	IC 95%	Prévalence 1%	Prévalence 5%	Prévalence 1%
Global	337	100,0%	98,9%	295	61,7%	55,9%	67,3%	100,0%	98,0%
Délai d'apparition des symptômes									
Délai 0-3j				97	81,4%	72,3%	88,6%	100,0%	99,8%
Délai 4-7j				103	61,2%	51,1%	70,6%	100,0%	99,6%
Délai 8-11j				63	42,9%	30,5%	56,0%	100,0%	99,4%
Délai ≥12j				24	37,5%	18,8%	59,4%	100,0%	99,4%
Délai ≤7j				200	71,0%	64,2%	77,2%	100,0%	99,7%
Ct value									
Ct ≤20				40	100,0%	91,2%	100,0%	100,0%	100,0%
Ct]20-25]				90	94,4%	87,5%	98,2%	100,0%	99,9%
Ct]25-30]				73	65,8%	53,7%	76,5%	100,0%	99,7%
Ct >30				88	9,1%	4,0%	17,1%	100,0%	99,1%
Ct ≤33				245	73,5%	67,5%	78,9%	100,0%	99,7%
Ct ≤25				130	96,2%	91,3%	98,7%	100,0%	100,0%
Ct ≤23				96	97,9%	92,7%	99,7%	100,0%	100,0%
Sévérité									
Bénin				202	62,4%	55,3%	69,1%	100,0%	99,6%
Sévère				92	59,8%	49,0%	69,9%	100,0%	99,6%

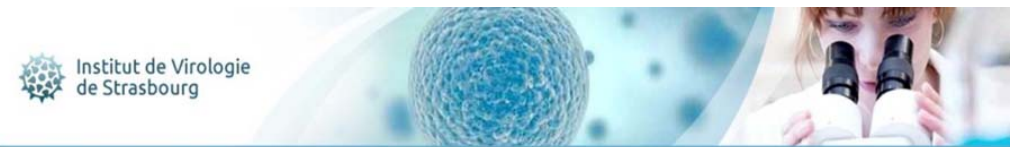
Sensibilité globale versus PCR : 61,7% - Sensibilité pour Ct ≤33 : 73,5% - Spécificité : 100%

BIOSYNEX									
	Spécificité			Sensibilité			VPP		VPN
	N témoins	Témoins négatifs	IC 95%	N cas	% Cas positifs	IC 95%	Prévalence 1%	Prévalence 5%	Prévalence 1%
Global	337	98,5%	96,6%	297	59,6%	53,8%	65,2%	28,6%	97,9%
Délai d'apparition des symptômes									
Délai 0-3j				97	81,4%	72,3%	88,6%	35,4%	99,8%
Délai 4-7j				103	56,3%	46,2%	66,1%	27,5%	99,6%
Délai 8-11j				63	42,9%	30,5%	56,0%	22,4%	99,4%
Délai ≥12j				26	42,3%	23,4%	63,1%	22,2%	99,4%
Délai ≤7j				200	68,5%	61,6%	74,9%	31,6%	99,7%
Ct value									
Ct ≤20				40	97,5%	86,8%	99,9%	39,6%	100,0%
Ct]20-25]				90	92,2%	84,6%	96,8%	38,3%	99,9%
Ct]25-30]				74	63,5%	51,5%	74,4%	30,0%	99,6%
Ct >30				89	9,0%	4,0%	16,9%	5,7%	99,1%
Ct ≤33				247	71,3%	65,2%	76,8%	32,4%	99,7%
Ct ≤25				130	93,8%	88,2%	97,3%	38,7%	99,9%
Ct ≤23				96	96,9%	91,1%	99,4%	39,5%	100,0%
Sévérité									
Bénin				202	60,4%	53,3%	67,2%	28,9%	99,6%
Sévère				94	58,5%	47,9%	68,6%	28,3%	99,6%

Sensibilité globale versus PCR : 59,6% - Sensibilité pour Ct ≤33 : 71,3% - Spécificité : 98,5%

- La spécificité de ces tests est excellente → **médicalement inutile de contrôler les tests +**
- La sensibilité des TDR est
 - Certainement sous estimée car elle a été étudiée sur des restes de PCR congelés (dilution du prélèvement +++)
 - BONNE pour les charges virales élevées → **REPERAGE DES PATIENTS CONTAGIEUX**

Performances des TDR disponibles



BIOSINEX

Prélèvements frais

	Echantillons Panel A n=63	Résultats RT- PCR SARS-CoV-2			
		Ct < 25	Ct 25-30	Ct 31-33	CT >34
Résultats Test Antigène COVID-19 Biosynex	Positif	6	25	12	5
	Négatif	0	2	8	5
	Total	6	27	20	10
	Sensibilité (%)	100 %	93 %	60 %	50 %

○ Panel B

Spécificité = 100%

Prélèvements congelés

	Echantillons Panel B n=116	Résultats RT- PCR SARS-CoV-2			
		Ct < 25	Ct 25-30	Ct 31-33	CT >34
Résultats Test Antigène COVID-19 Biosynex	Positif	44	47	1	0
	Négatif	0	8	13	3
	Total	44	55	14	3
	Sensibilité (%)	100%	85 %	7 %	0 %

- La spécificité de ces tests est excellente → **médicalement inutile de contrôler les tests +**
- La sensibilité des TDR est
 - Certainement sous estimée car elle a été étudiée sur des restes de PCR congelés (dilution du prélèvement +++)
 - BONNE pour les charges virales élevées → **REPERAGE DES PATIENTS CONTAGIEUX**

Avantages et Inconvénients comparés PCRs vs Tests Antigéniques

Jusqu'à présent, le diagnostic repose sur la **PCR** qui présente de nombreux inconvénients:

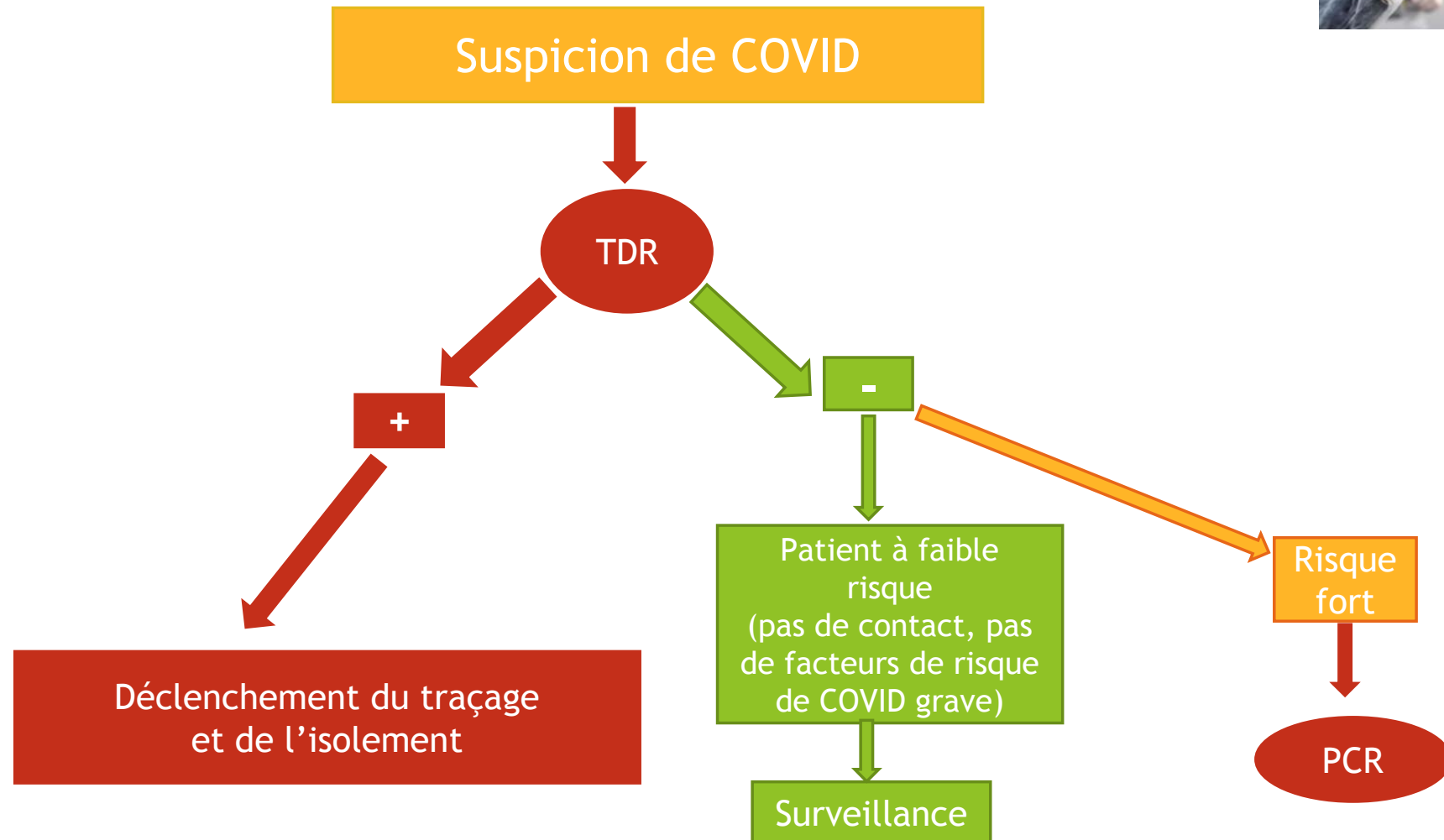
- ▶ Coût > 50€/test
- ▶ Équipement → laboratoire → transport
- ▶ Caractère désagréable du prélèvement
- ▶ Surtout, le délai en jours voire en semaines
- ▶ Durée de positivité >>> Durée de contagiosité → quarantaines inutiles.
- ▶ On estime qu'au mieux, seulement 1/5 à 1/10 des cas dans une population

Des **TDR** moins sensibles que la PCR sont probablement plus intéressants

- ▶ Très spécifiques
- ▶ Suffisamment sensibles pour les charges virales élevées
- ▶ Réponse en quelques minutes
- ▶ Aucun équipement
- ▶ Coût très faible (quelques € s'ils sont commandés en grand nombre)
- ▶ Répéter les tests pour avoir une vision plus réaliste de la réalité → isolement



Démarche de diagnostic si des TDR disponibles

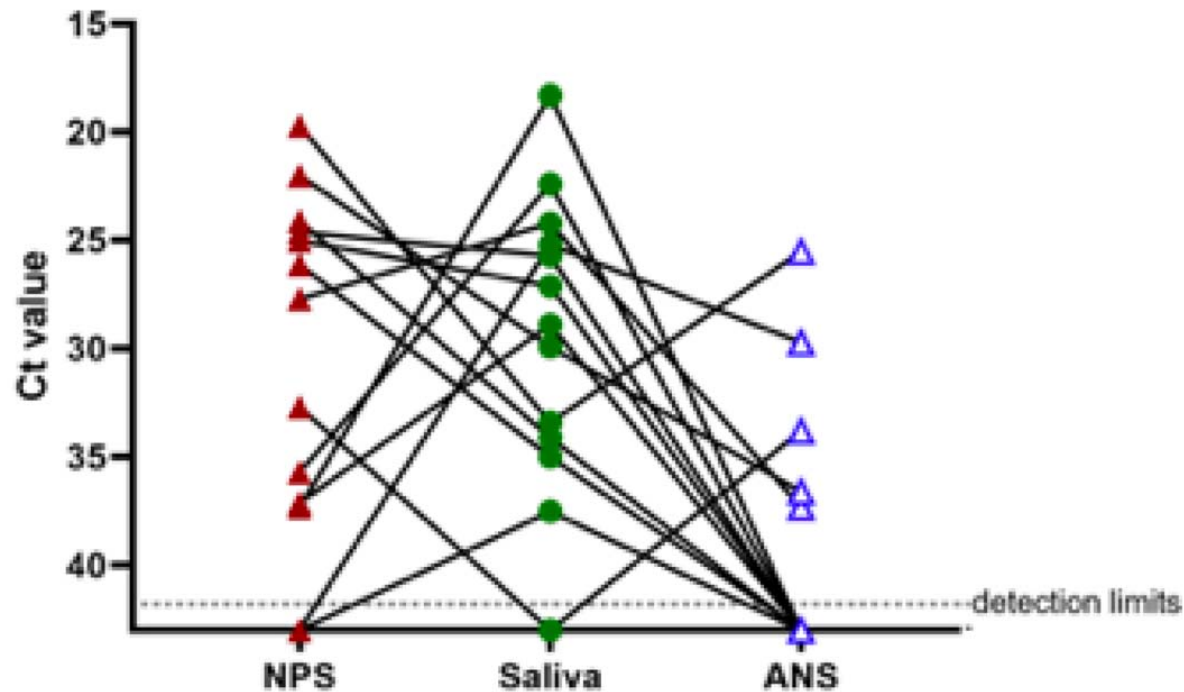


Ces TDR, si les autorités de santé comprennent (enfin !!!) leurs rôles, vont être un tournant dans la maladie



- **Positif** : ils permettent un diagnostic rapide des patients infectés et d'installer très rapidement et très fermement les mesures d'isolement ainsi que le dépistage précoce des contacts
- **Négatif** : ils éviteront des isolements inutiles, car les patients les plus contagieux seront dépistés précocement
- Ils pourraient s'avérer **utiles** pour dépister les sujets (les plus) contagieux **avant des réunions** comportant plusieurs personnes
 - Cérémonies religieuses
 - Fêtes
 - Réunions professionnelles....
- Enfin, ils pourraient rapidement être envisagés comme **home-test réalisés (fréquemment) par les patients eux-mêmes**

Title: Self-Collected Anterior Nasal and Saliva Specimens versus Healthcare Worker-Collected Nasopharyngeal Swabs for the Molecular Detection of SARS-CoV-2



Cette étude suggère qu'en cas d'auto-prélèvements par les patients, la charge virale est plus élevée dans la salive que dans la partie antérieure du nez

Assessing a novel, lab-free, point-of-care test for SARS-CoV-2 (CovidNudge): a diagnostic accuracy study

Malick M Gibani*, Christofer Tournazou*, Mohammadreza Sohbati, Rashmita Sahoo, Maria Karvela, Tsz-Kin Hon, Sara De Mateo, Alison Burdett, K Y Felice Leung, Jake Barnett, Arman Orbeladze, Song Luan, Stavros Pournias, Jiayang Sun, Barney Flower, Judith Bedzo-Nutakor, Maisarah Amran, Rachael Quinlan, Keira Skolimowska, Carolina Herrera, Aileen Rowan, Anjna Badhan, Robert Klaber, Gary Davies, David Muir, Paul Randell, Derrick Crook, Graham P Taylor, Wendy Barclay, Nabeela Mughal, Luke S P Moore, Katie Jeffery, Graham S Cooke



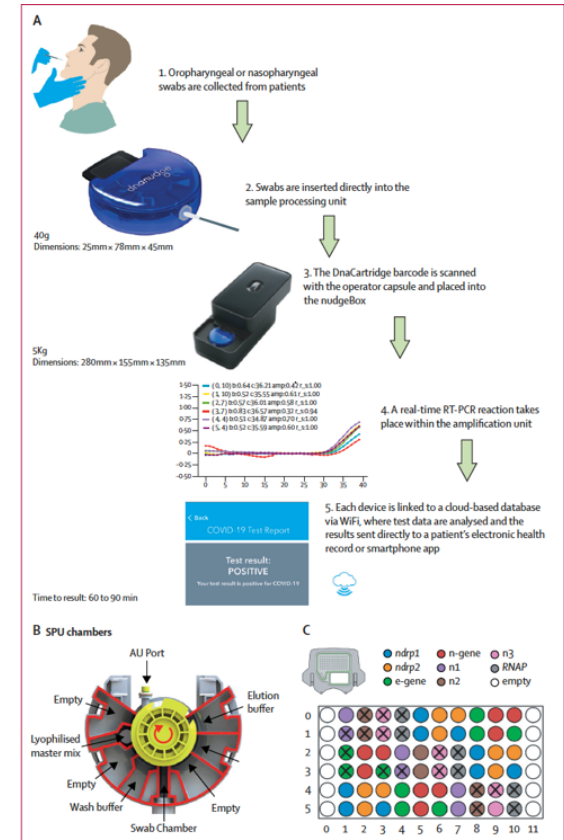
Summary

Background Access to rapid diagnosis is key to the control and management of severe acute respiratory syndrome *Lancet Microbe* 2020

	Tested (n)	Laboratory testing		Point-of-care testing		Prevalence	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)	Negative likelihood ratio (95% CI)
		Positive	Negative	Positive	Negative						
Total	386	71	315	67	319	0.18 (0.15–0.23)	94% (86–98)	100% (99–100)	1.00 (0.94–1.00)	0.99 (0.97–1.00)	0.06 (0.02–0.15)
Sample context											
Symptomatic staff testing	280	61	209	57	213	0.23 (0.18–0.28)	93% (84–98)	100% (98–100)	1.00 (0.94–1.00)	0.98 (0.95–0.99)	0.07 (0.03–0.17)
Emergency department	15	5	10	5	10	0.33 (0.12–0.62)	100% (48–100)	100% (69–100)	1.00 (0.48–1.00)	1.00 (0.69–1.00)	0.00 (NC)
All hospital admissions	91	3	88	3	88	0.03 (0.01–0.09)	100% (29–100)	100% (96–100)	1.00 (0.29–1.00)	1.00 (0.96–1.00)	0.00 (NC)
Sample period											
April, 2020	272	68	204	64	208	0.25 (0.20–0.31)	94% (86–98)	100% (98–100)	1.00 (0.94–1.00)	0.98 (0.95–0.99)	0.06 (0.02–0.16)
May, 2020	114	3	111	3	111	0.03 (0.01–0.07)	100% (97–100)	100% (97–100)	1.00 (0.29–1.00)	1.00 (0.97–1.00)	0.00 (NC)

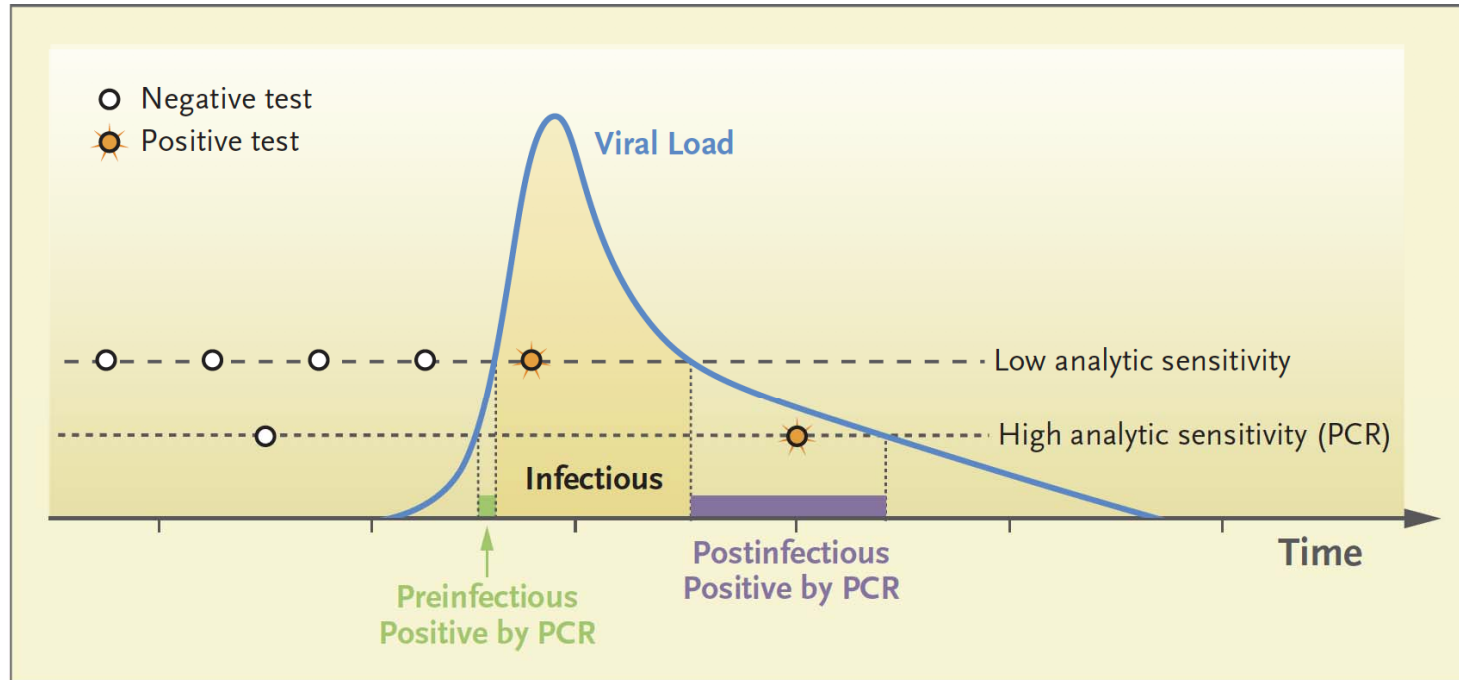
Data are for paired samples collected contemporaneously. 24 samples that were invalid on the point of care test and eight that were invalid on the NHS laboratory test were not included. Results are presented according to location of testing, context of testing, laboratory platform, and period of testing. All samples were collected via nasopharyngeal swabs. SARS-CoV-2=severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. NC=not calculable.

Table: Clinical assessment of point of care testing for SARS-CoV-2 compared with laboratory RT-PCR



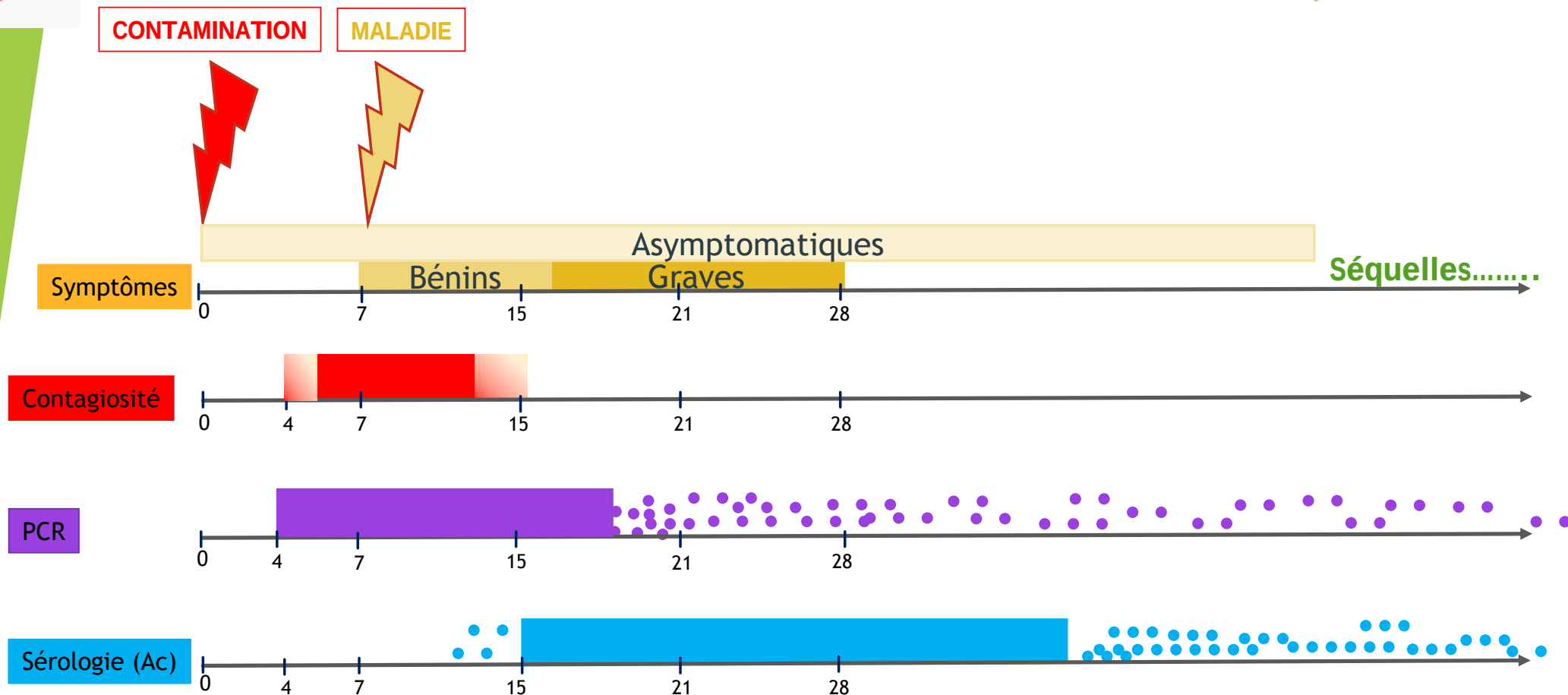
Rethinking Covid-19 Test Sensitivity — A Strategy for Containment

Michael J. Mina, M.D., Ph.D., Roy Parker, Ph.D., and Daniel B. Larremore, Ph.D.



High-Frequency Testing with Low Analytic Sensitivity versus Low-Frequency Testing with High Analytic Sensitivity.





Contagiosité

- 2 à 4 jours avant les symptômes
- Les asymptomatiques peuvent être contagieux
- Diminue après 1 semaine de symptômes et 14 jours après la contamination

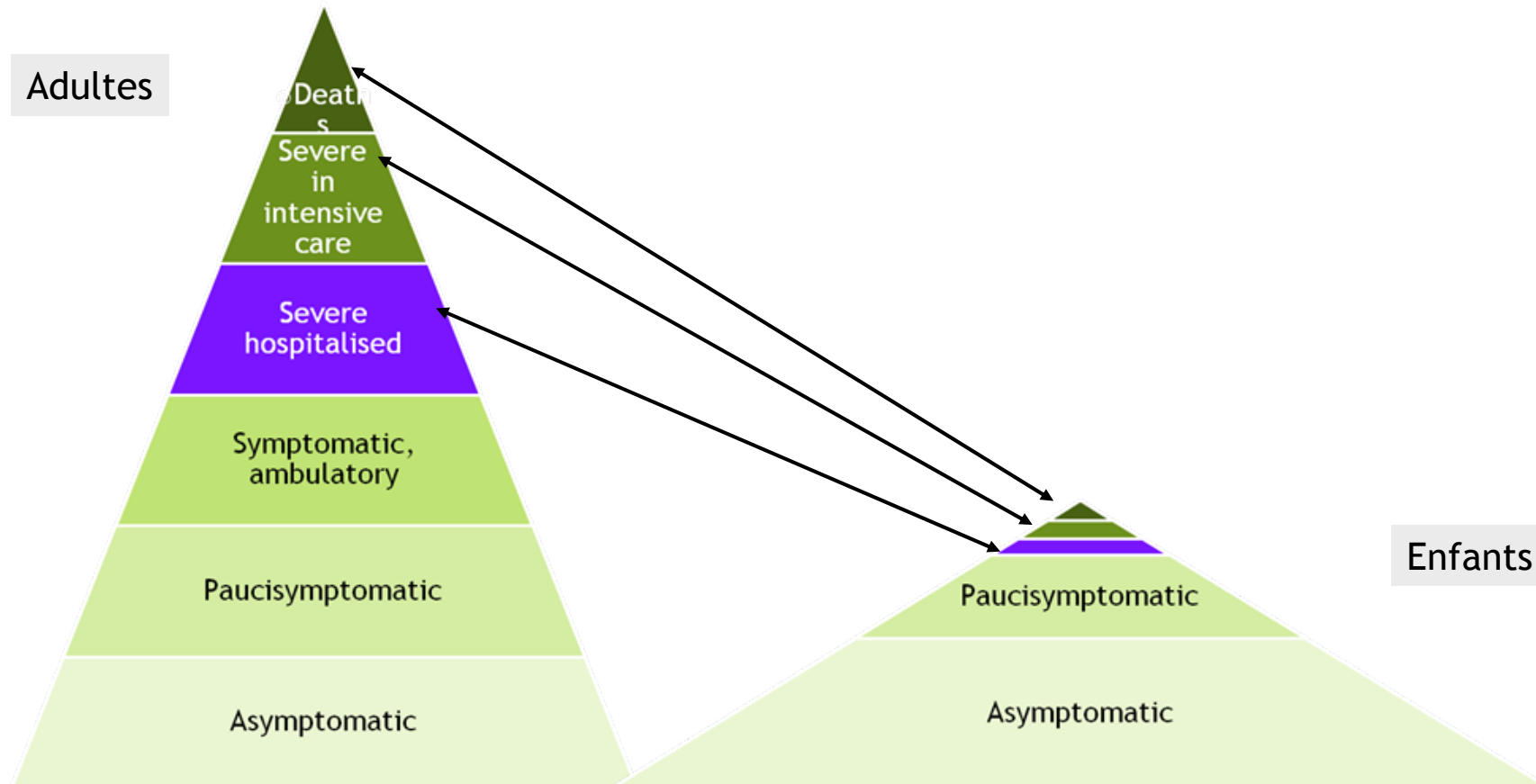
PCR

- Une PCR + ne signifie pas forcément contagiosité
- Tenir compte de la clinique, de l'existence ou non de symptômes et de la date estimée de contamination
- Si PCR + chez asymptomatique, sans date de contact identifiée, le considérer en début de maladie (sauf si sérologie positive)

Plan

- I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité
- II. Immunité - Méthodes diagnostiques
- III. Formes cliniques chez l'enfant et stratégies de dépistage

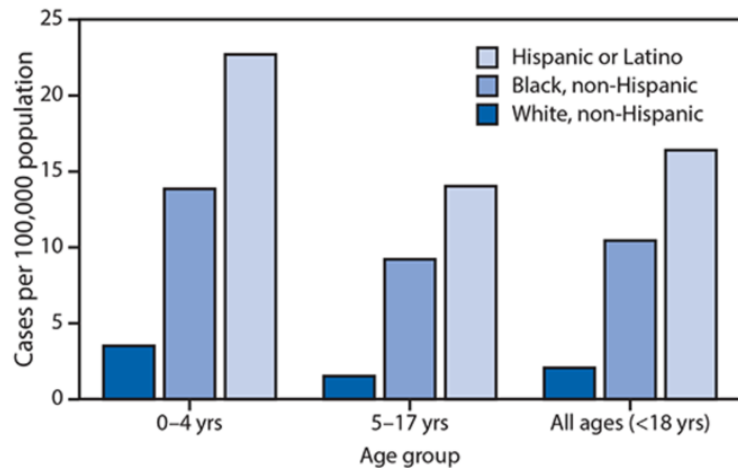
Pyramide des manifestations cliniques du SARS-CoV-2



SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

1. Wu Z, McGoogan JM. *J Am Med Assoc.* 2020;323:1239-42;
2. Götzinger, et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:653-61; 3. Ouldali N, et al. *Child Adolesc Health.* 2020;4:662-8

Pyramide des manifestations cliniques du SARS-CoV-2 chez l'enfant



Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

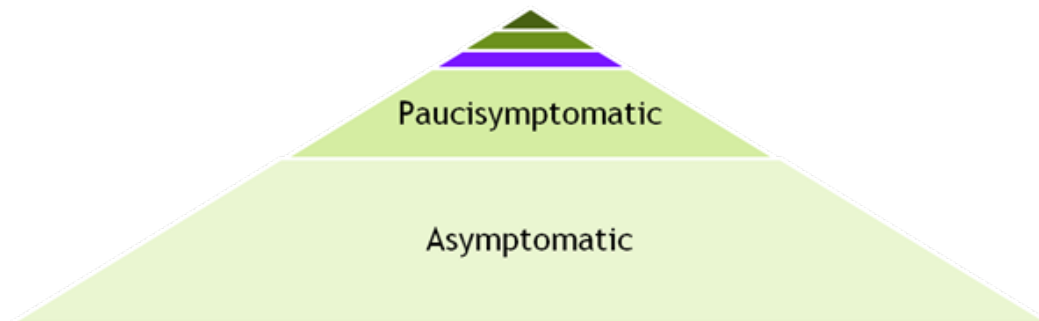
Early Release / Vol. 69

Morbidity and Mortality Weekly Report

August 7, 2020

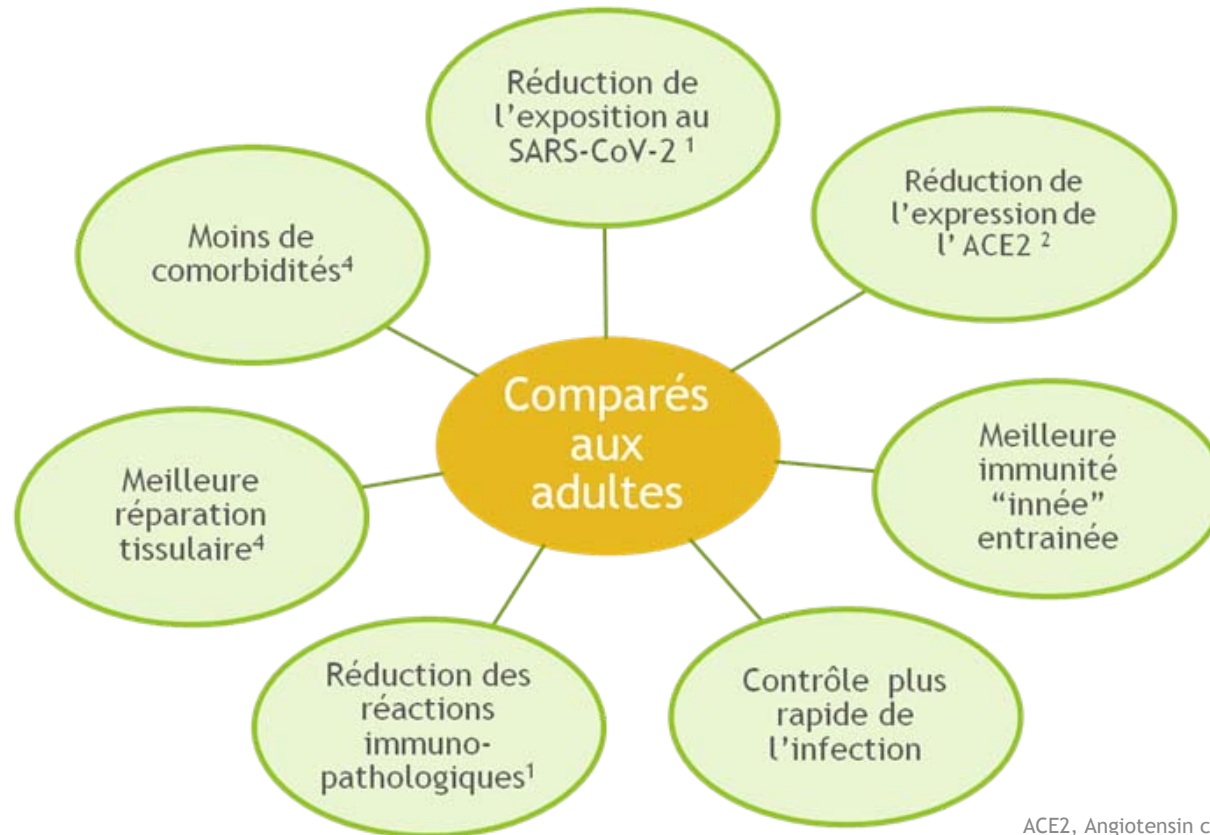
Hospitalization Rates and Characteristics of Children Aged <18 Years
Hospitalized with Laboratory-Confirmed COVID-19 —
COVID-NET, 14 States, March 1–July 25, 2020

La forme de la pyramide peut changer en fonction de l'âge, de facteurs ethniques, du stade épidémique, de facteurs sociaux...



Les enfants : moins contaminés, maladies moins graves, moins contaminants

Raisons potentielles



ACE2, Angiotensin converting enzyme 2

1. Fischer A. *Mucosal Immunol.* 2020;13:563-65; 2. Bunyavanich S, et al. *J Am Med Assoc.* 2020;323:2427-29;

3. Mantovani A, Netea MG. *N Engl J Med.* 2020;383:1078-80; 4. Dhochak N, et al. *Indian J Pediatr.* 2020;87:537-46

Quand faire une PCR ?

- ▶ **En présence de symptômes évocateurs : immédiatement**
- ▶ **Si contact* « unique » avec une personne se révélant ultérieurement PCR + et en absence de symptômes évocateurs:**
 - ▶ Effectuer PCR 6 à 8 jours après le contact
 - ▶ Surveillance clinique
- ▶ **Si contacts répétés sur une période donnée, avec une même personne se révélant ultérieurement PCR +**
 - ▶ Effectuer PCR 6 à 8 jours après le premier contact
 - ▶ Refaire une PCR 6 à 8 jours plus tard ?

* Contact : durée > 15 mn, sans distancement ni port rigoureux du masque

Quand proposer une éviction de collectivité ou isolement?

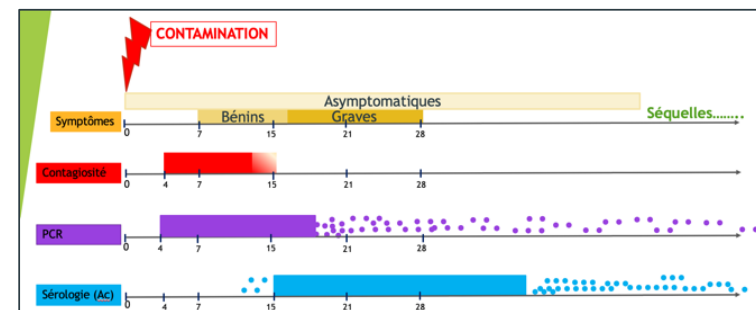
- **Tout enfant COVID+ doit être exclu de la classe pendant 7 jours**, et plus longtemps en cas de persistance des symptômes. Un contrôle PCR n'est pas nécessaire pour le retour en collectivité.
- Si un enfant est dépisté COVID+ (dépistage intrafamilial ou en collectivité) et est asymptomatique, la règle de l'exclusion pendant 7 jours s'applique. Un contrôle PCR n'est pas nécessaire pour le retour en collectivité.
- Tout enfant symptomatique, mais sans indication à une PCR COVID, est exclu de la collectivité pendant la durée des symptômes. Une PCR COVID n'est nécessaire qu'en cas de symptômes se prolongeant au-delà des délais habituels (ex: 3 jours pour la fièvre).
- **Une fermeture de classe ne se justifie que si au moins 3 enfants sont infectés COVID+ dans la même classe ou section.**

Vignette 1

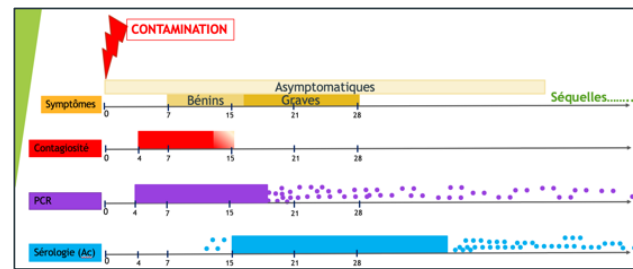
- Une adolescente de 12 ans vient en consultation le 6 octobre, car elle a participé à un dîner familial le 1^{er} octobre.
- Deux des personnes présentes à ce dîner, dont un enfant, ont présenté des symptômes évocateurs 2 jours plus tard. Leurs PCR sont positives.
- Quelle démarche proposez-vous ?

Les 2 personnes présentes étaient possiblement contagieuses lors du dîner.
Il faut donc proposer une PCR entre le 8 et le 10 octobre (délai idéal pour la réalisation du test) et en attendant le résultat, proscrire le retour en collectivité.

- Si la PCR est négative → retour en collectivité
- Si la PCR est positive → Eviction une semaine (à peu près 14 jours après la date du contage)



Vignette 2



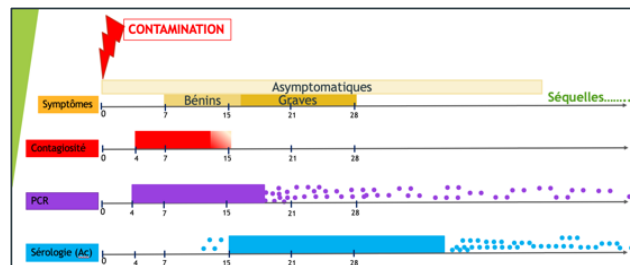
- Je reçois en consultation une mère avec son enfant de 8 mois, gardé en crèche.
- Cette mère, vient d'être dépistée dans le cadre de son travail, et a une PCR positive, sans symptôme ni notion de contamination. Son enfant a fréquenté normalement la crèche les jours précédents.
- Quelle démarche proposez-vous vis-à-vis de l'enfant qui ne présente aucun symptôme ?

Cette situation est plus difficile car on ignore depuis combien de temps cette mère a une PCR positive (intérêt de la sérologie ?) et le contact avec son enfant est quotidien.

Cet enfant étant en crèche, il est nécessaire de faire une PCR

- Si la PCR est négative, contagion antérieure peu probable au niveau de la crèche mais éviction de la crèche pendant 14 jours depuis la PCR + de la mère
- Si la PCR est positive, éviction pendant 8 jours et alerter la crèche pour une surveillance clinique des enfants:
 - Si un enfant présente des symptômes : lui faire une PCR et si elle est positive, il faut tester tous les enfants et les adultes.
 - La fermeture de la section ou de la crèche doit être envisagée si 3 sujets (enfants et/ou adultes) sont infectés

Vignette 3



- Je reçois un appel d'une « mamie » médecin toujours en activité libérale, qui a été dépistée de façon systématique en septembre du fait des recommandations officielles.
- Sa PCR est positive mais elle n'a pas eu, ni n'a de symptômes, et n'a pas de notion de contamination.
- Elle a eu ces derniers temps, des contacts répétés avec ses enfants et nombreux petits enfants.

Quelle démarche proposez-vous ?

Cette situation est difficile car on ignore depuis combien de temps sa PCR est positive.

- Proposer une sérologie :
 - Si elle est positive en IgG, elle affirmera qu'elle a été infectée depuis plus de 10 jours et qu'elle est probablement peu ou pas contagieuse et la reprise du travail peut être rapide
 - Si elle est négative, elle témoignera que la contamination est récente et elle devra donc observer une période d'isolement d'au moins 7 jours, si elle n'est pas symptomatique.
- Quelque soit les résultats de la sérologie, enfants et petits-enfants doivent être testés par PCR

Plan

- I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité
- II. Immunité - Méthodes diagnostiques
- III. Formes cliniques chez l'enfant et stratégies de dépistage
- IV. Transmissibilité chez l'enfant, écoles et crèches

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

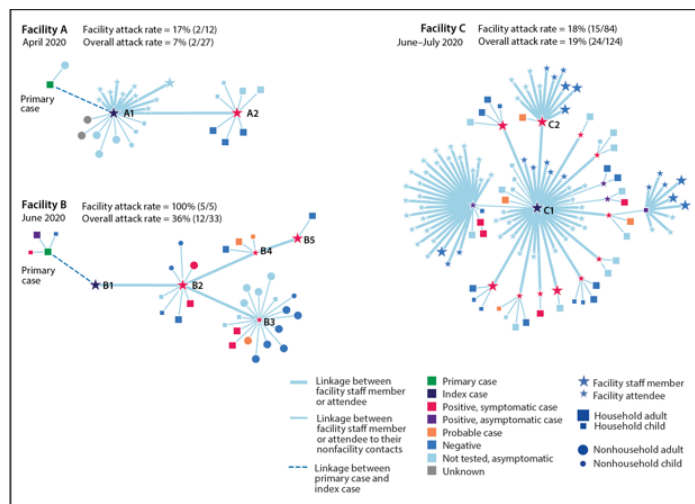
Morbidity and Mortality Weekly Report

Early Release / Vol. 69

September 11, 2020

Transmission Dynamics of COVID-19 Outbreaks Associated with Child Care Facilities — Salt Lake City, Utah, April–July 2020

Adriana S. Lopez, MHS¹; Mary Hill, MPH²; Jessica Antezano, MPA²; Dede Vilven, MPH²; Tyler Rutner²; Linda Bogdanow²; Carlene Claflin²; Ian T. Kracalik, PhD¹; Victoria L. Fields, DVM¹; Angela Dunn, MD³; Jacqueline E. Tate, PhD¹; Hannah L. Kirking, MD¹; Tair Kiphibane²; Ilene Risk, MPA²; Cuc H. Tran, PhD¹



Summary

What is already known about this topic?

Children aged ≥ 10 years have been shown to transmit SARS-CoV-2 in school settings.

What is added by this report?

Twelve children acquired COVID-19 in child care facilities. Transmission was documented from these children to at least 12 (26%) of 46 nonfacility contacts (confirmed or probable cases). One parent was hospitalized. Transmission was observed from two of three children with confirmed, asymptomatic COVID-19.

What are the implications for public health practice?

SARS-CoV-2 Infections among young children acquired in child care settings were transmitted to their household members. Testing of contacts of laboratory-confirmed COVID-19 cases in child care settings, including children who might not have symptoms, could improve control of transmission from child care attendees to family members.

Cette étude décrit quelques cas de contaminations familiales à partir d'enfants en crèche ou en école. Cela montre que c'est possible, mais que ce n'est pas la règle.

Plan

- I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité
- II. Immunité - Méthodes diagnostiques
- III. Formes cliniques chez l'enfant et stratégies de dépistage
- IV. Transmissibilité chez l'enfant, écoles et crèche
- v. Vaccination en période de pandémie

Pandémie SARS-CoV-2 et Vaccination Grippe

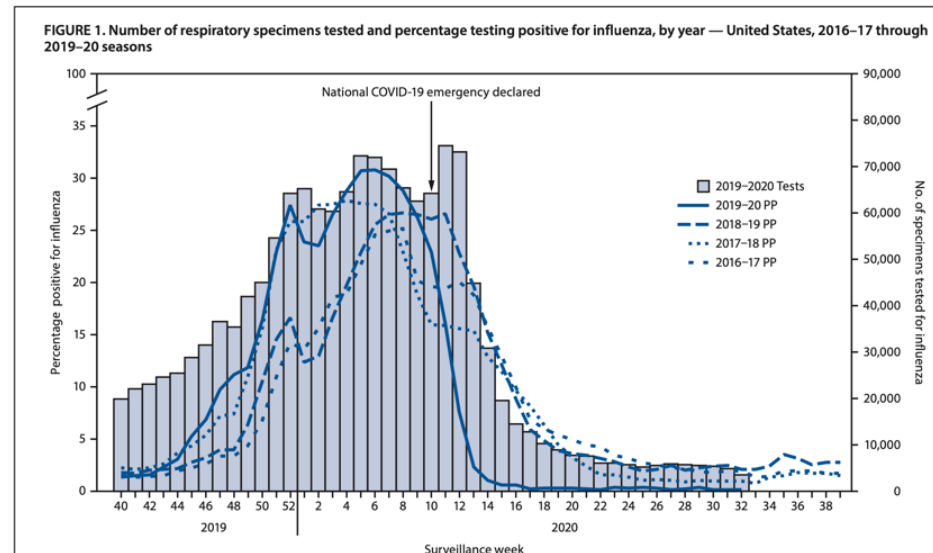
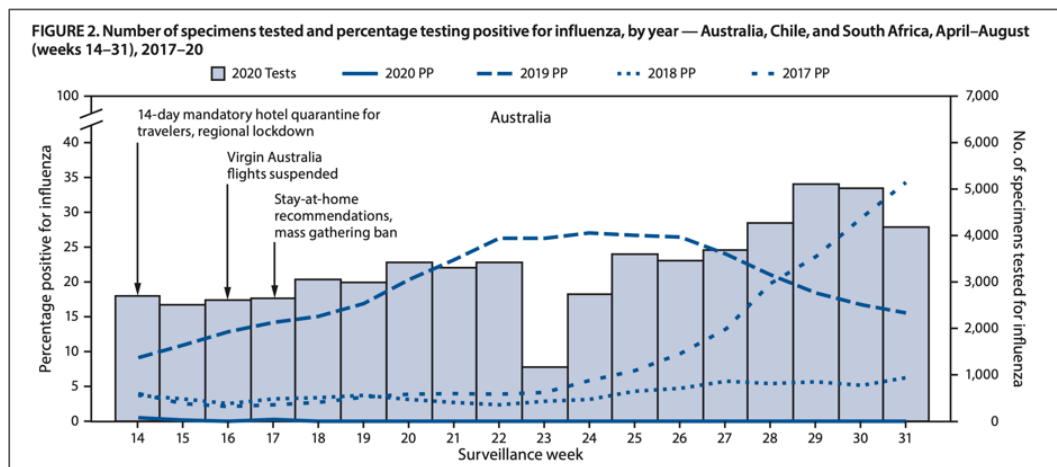
Arguments pour la vaccination

- ▶ Une épidémie de grippe même modeste survenant pendant un pic pandémique achèverait **le système de soin**
- ▶ Les signes cliniques de la grippe sont **indistinguables** des signes de la COVID-19
 - ▶ Test
 - ▶ Isolement...
- ▶ Les co-infections sont possibles et probablement délétères chez les sujets âgés
- ▶ Alors que **les enfants** jouent un rôle modeste dans la dynamique de l'épidémie, ils jouent un rôle majeur dans la grippe → les écoles doivent quand même rester ouvertes en hiver

Arguments contre la vaccination

- ▶ Bons arguments
 - ▶ Les **mesures** de distanciation, masque et lavage des mains **vont limiter l'épidémie de Grippe**
 - ▶ Les vaccins contre la grippe ont une **efficacité imprévisible** souvent modeste
 - ▶ **disponibilité des doses**
- ▶ Mauvais arguments
 - ▶ Vaccin « mal toléré »
 - ▶ Augmenterait le risque d'infection à d'autres virus y compris les autres coronavirus

Les mesures de distanciation, masques et lavages des mains, vont limiter l'épidémie de grippe : c'est vrai, mais jusqu'à quel point?



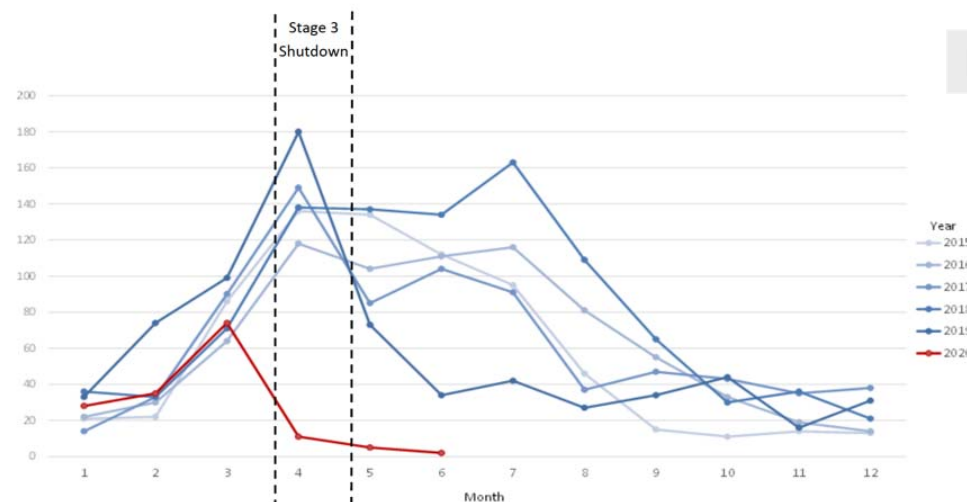
Si la pandémie progresse dans certaines régions, c'est que les mesures d'hygiène n'ont pas été suffisamment respectées.
 Risque de grippe plus important

COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus

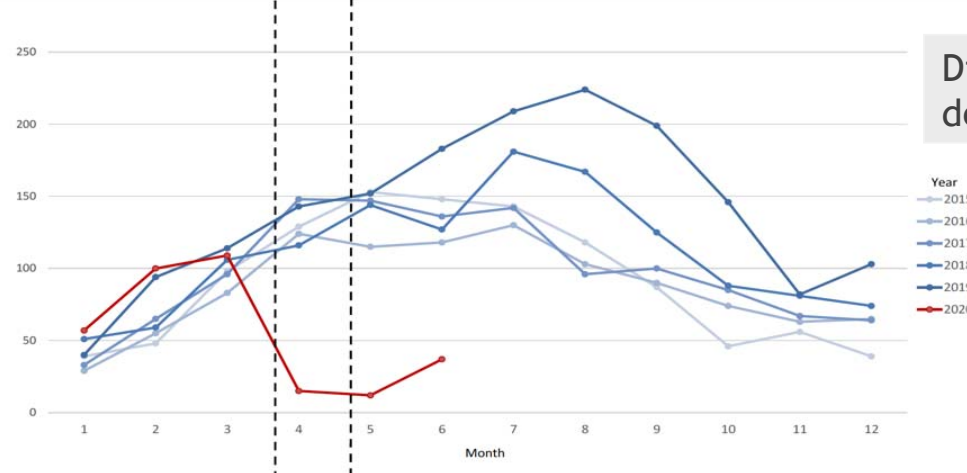


Comme pour la grippe, les épidémies de VRS et de bronchiolite ont été beaucoup moins fortes que les autres années. A noter cependant la petite remontée des bronchiolites probablement due au SARS-CoV-2

A.



B.



www.thelancet.com/child-adolescent Published online September 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500894/>

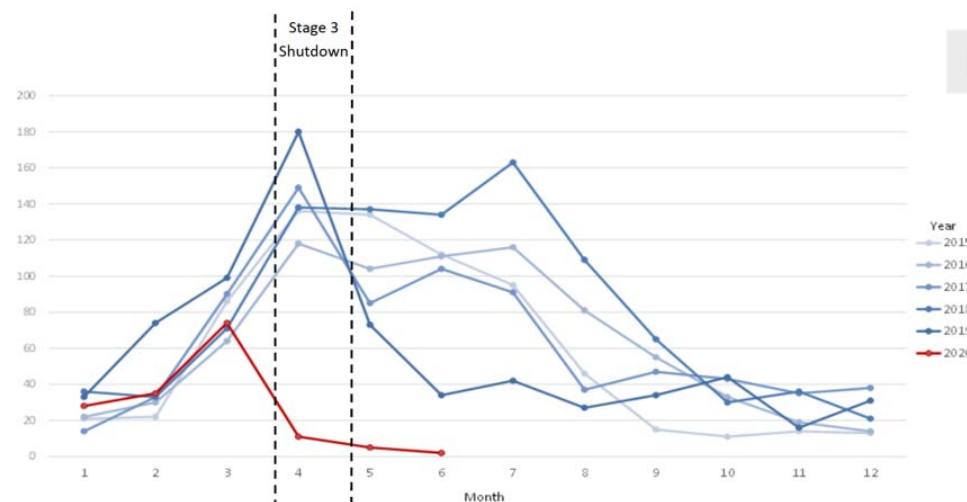
COVID-19 public health measures and respiratory syncytial virus



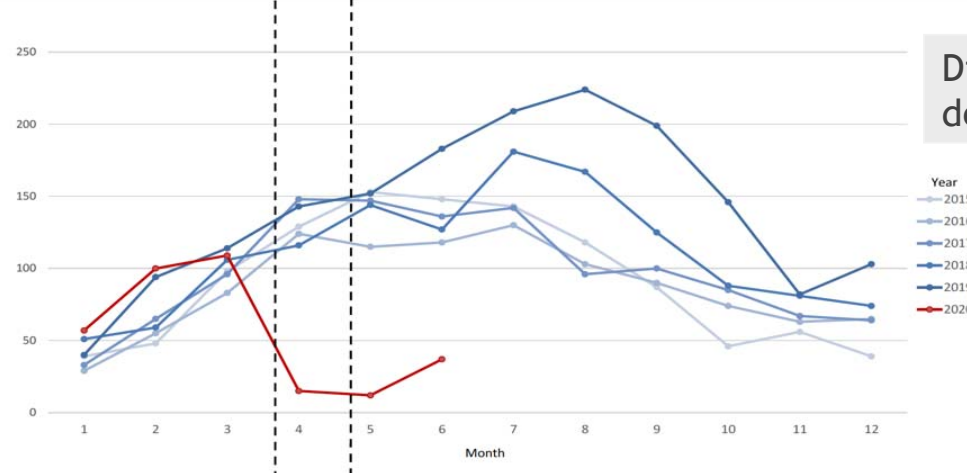
Cela ne sera pas forcément le cas en France

- Confinement et mesures d'hygiène moins stricts qu'en Australie
- Crèches et écoles ouvertes...

A.



B.



www.thelancet.com/child-adolescent Published online September 18, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30307-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30307-2)

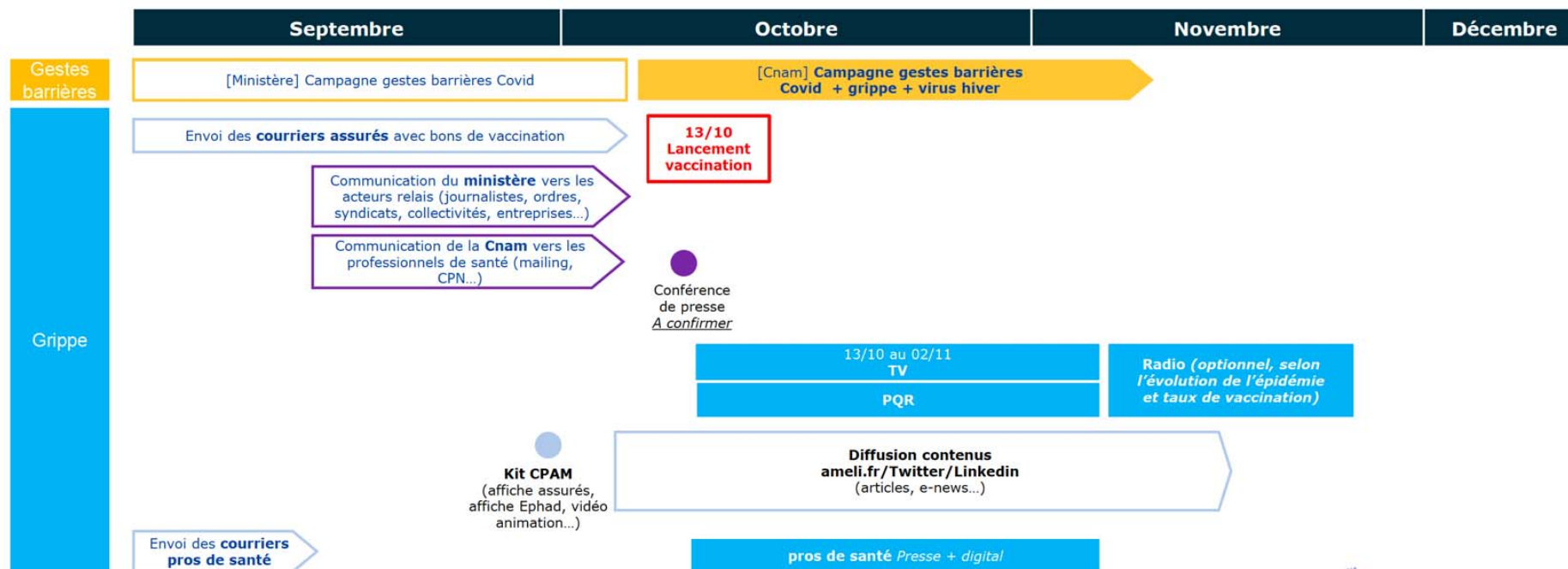
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7500894/>

Quelle stratégie de vaccination grippe cette année ?

Vu la disponibilité des vaccins

- 1) Assurer la meilleure protection possible des personnes à risques de complications.**
- 2) Les personnes en bonne santé souhaitant cette année se faire vacciner pour la première fois ne doivent pas priver de vaccin les personnes à risques.**
- 3) Il est donc demandé à tous les professionnels de prévoir 2 phases de vaccination :**
 - **Octobre- Début Novembre :**
 - vaccination des personnes appartenant aux **catégories à risque**
 - **celles régulièrement en contact personnel ou professionnel avec elles**
 - **Après le 15 Novembre :**
 - vaccination **des autres personnes** souhaitant se faire vacciner

PLANNING

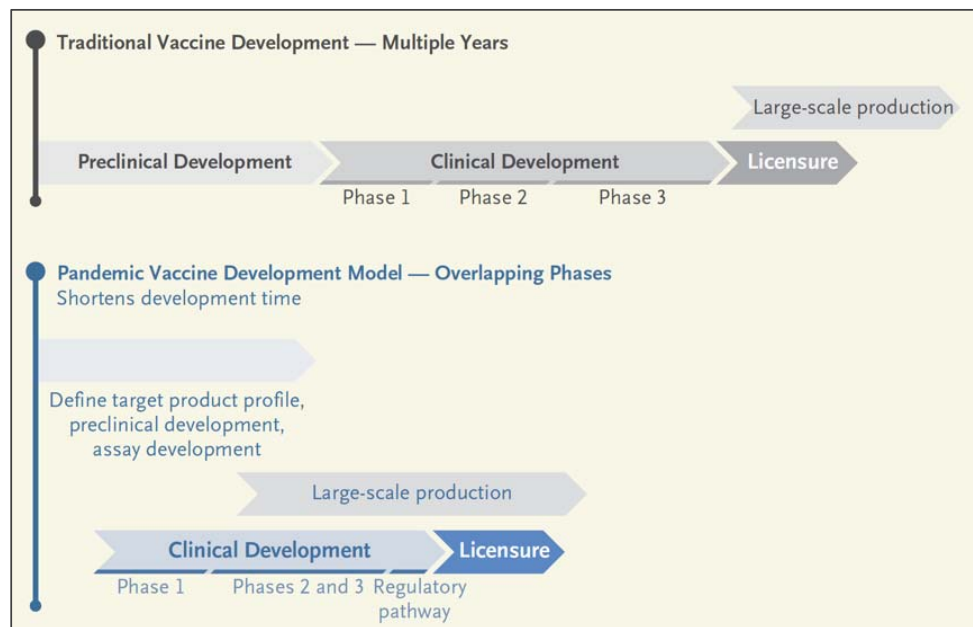
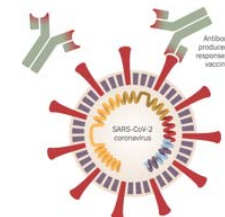


Plan

- I. Epidémie, Mesures barrières, Transmissibilité, Contagiosité
- II. Immunité - Méthodes diagnostiques
- III. Formes cliniques chez l'enfant et stratégies de dépistage
- IV. Transmissibilité chez l'enfant, écoles et crèches
- V. Vaccination en période de pandémie
- VI. Vaccination contre le COVID-19 & SARS-CoV2

Vaccins contre le SARS-CoV-2

► > 155 vaccins contre le SARS-CoV-2 sont en développement



15 Aout

2 Septembre

280.000 sujets
32 pays
À notre connaissance
- peu de sujet âgé
- pas d'enfant

Ref : The New York Times -Coronavirus Vaccine Tracker

By Jonathan Corum, Denise Grady, Sui-Lee Wee and Carl Zimmer Updated July 16, 2020

InfoVac Suisse Octobre 2020 <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/coronavirus-covid-19>

Nature Krammer F <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>

Lurie N NEJM May 2020 https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2005630?query=featured_home

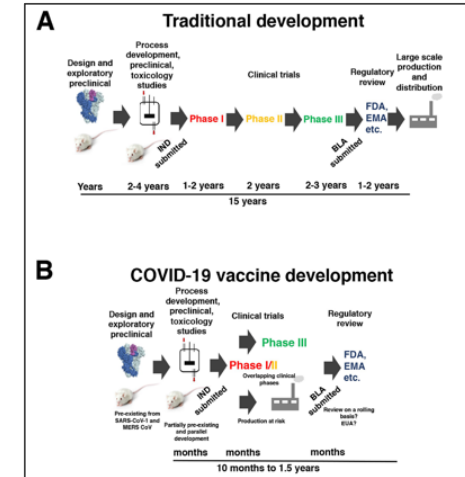
Than Le https://www.nature.com/articles/d41573-020-00151-8?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=6bcfacc11e-briefing-dy-20200904&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-6bcfacc11e-45659754

Déjà en Phase III (efficacité et sécurité):

- **Inactivated SARS-CoV-2** (virus inactivés, **Sinovac** et Butantan Institute)
- **Inactivated Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) vaccine** (virus inactivés, **Sinopharm**)
- **AZD1222** (vaccin à vecteur, **University of Oxford** et **Astra Zeneca**)
- **Ad26.COVS.S** (vaccin à vecteur, **Janssen Vaccines & Prevention**, **Johnson & Johnson**)
- **mRNA-1273** (vaccin à ARNm, National Institute of Allergy and Infectious Diseases et **Moderna**)
- **BNT162b2** (vaccin à ARNm, **BioNTech RNA Pharmaceuticals** et **Pfizer**)
- **Ad5-nCoV** (vaccin à vecteur, **CanSino Biologics**)
- **Gam-COVID-Vac** (vaccin à vecteur, **Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology**, **Health Ministry of the Russian Federation**)
- **Inactivated Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) vaccine (Vero cells)** (virus inactivés, **Wuhan Provincial Center for Disease Control and Prevention**)
- **NVX-CoV2373** (protéines recombinantes, **Novavax**)

Vaccins contre le SARS-CoV-2

- ▶ **Même si**
 - ▶ le temps nécessaire au développement habituel d'un vaccin est réduit
 - ▶ les **essais cliniques de phase 3 ont commencé (10)**
- ▶ Même si des premiers résultats **d'efficacité cliniques** seront probablement **disponibles dès les prochaines semaines** sur quelques milliers de malades
- ▶ Il faudra certainement encore de nombreux mois (**fin 2020-début 2021**) **avant de démontrer**
 - ▶ *Les niveaux d'efficacité d'un ou plusieurs vaccins*
 - ▶ *Contre la maladie (forme graves → pauci-symptomatiques)*
 - ▶ Contre le portage viral
 - ▶ Contre la transmission
 - ▶ Leurs tolérances (surveillance nécessaire plusieurs mois+++)



Permettant une
évaluation réelle du
rapport
bénéfice/risque

Vaccins contre le SARS-CoV-2



Même si la fabrication des vaccins débute avant les résultats des études cliniques, un délai plus important sera nécessaire pour

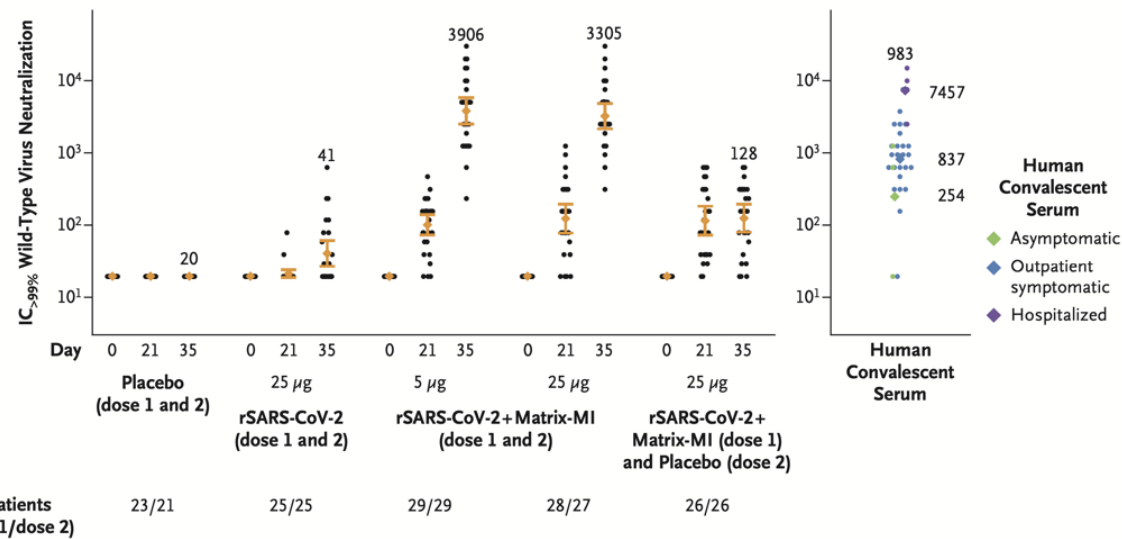
- ▶ Qu'ils soient **disponibles** en quantité suffisante pour être administrés
 - ▶ à la population générale
 - ▶ ou aux patients adultes à haut risque de complications
 - ▶ ou aux sujets à risque plus important d'exposition (personnel soignant mais pas que...)
- ▶ Que des **campagnes de vaccination** massive soient organisées
- ▶ Que l'on puisse **convaincre** la population d'être vaccinée

ORIGINAL ARTICLE

Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine

C. Keech, G. Albert, I. Cho, A. Robertson, P. Reed, S. Neal, J.S. Plested, M. Zhu, S. Cloney-Clark, H. Zhou, G. Smith, N. Patel, M.B. Frieman, R.E. Haupt, J. Logue, M. McGrath, S. Weston, P.A. Piedra, C. Desai, K. Callahan, M. Lewis, P. Price-Abbott, N. Formica, V. Shinde, L. Fries, J.D. Lickliter, P. Griffin, B. Wilkinson, and G.M. Glenn

B Wild-Type SARS-CoV-2 Microneutralization



- Recombinant, nanoparticule, adjuvé (Matrix-M1)
- Phase 1-2 : 150 sujets
- Bénéfice immunologique de l'adjuvant
- Réponse TH1
- Taux d'Ac > maladie naturelle
- Tolérance habituelle

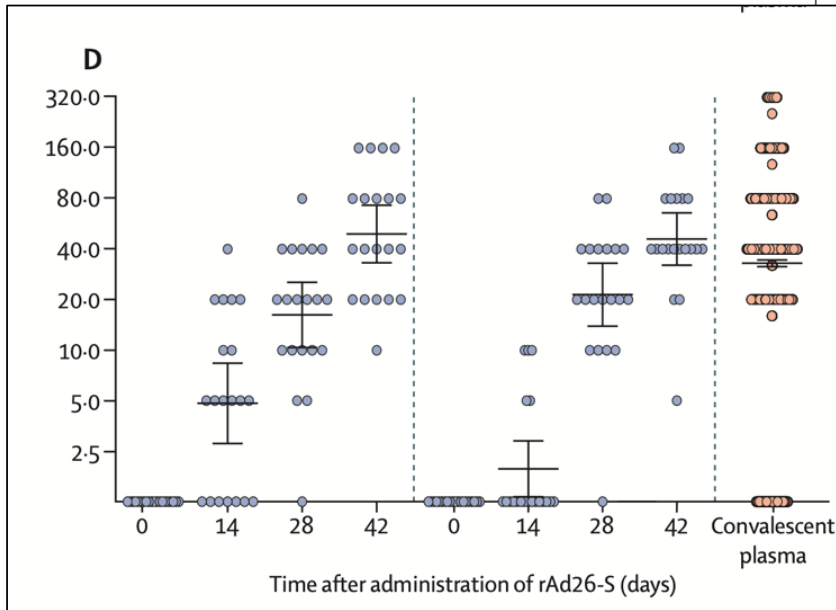


Et le vaccin Russe ?

Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia



Denis Y Logunov*, Inna V Dolzhikova*, Olga V Zubkova, Amir I Tukhvatullin, Dmitry V Shcheblyakov, Alina S Dzharullaeva, Daria M Grousova, Alina S Erokhova, Anna V Kovyrshina, Andrei G Botikov, Fatima M Izhaeva, Olga Popova, Tatiana A Ozharovskaya, Ilias B Esmagambetov, Irina A Favorskaya, Denis I Zrelkin, Daria V Voronina, Dmitry N Shcherbinin, Alexander S Semikhin, Yana V Simakova, Elizaveta A Tokarskaya, Nadezhda L Lubenets, Daria A Egorova, Maksim M Shmarov, Natalia A Nikitenko, Lola F Morozova, Elena A Smolyarchuk, Evgeny V Kryukov, Vladimir F Babira, Sergei V Borisevich, Boris S Naroditsky, Alexander L Gintsburg



- 2 composants : 2 vecteurs viraux avec 2 protéines « spike » ≠
- Phase 1 : 76 sujets
- Pas de groupe « contrôle »
- Réponse immunologique « similaire à celle des sujets
- Réponse TH1
- Taux d'Ac. neutralisants
- Similaire à la maladie naturelle
- Tolérance à court terme habituelle
- Aucun vaccin russe, chinois ou indien n'a jamais été enregistré en Europe ou aux USA : Standard de qualité et de contrôle ?

Interpretation The heterologous rAd26 and rAd5 vector-based COVID-19 vaccine has a good safety profile and induced strong humoral and cellular immune responses in participants. Further investigation is needed of the effectiveness of this vaccine for prevention of COVID-19.



Et les seniors ?

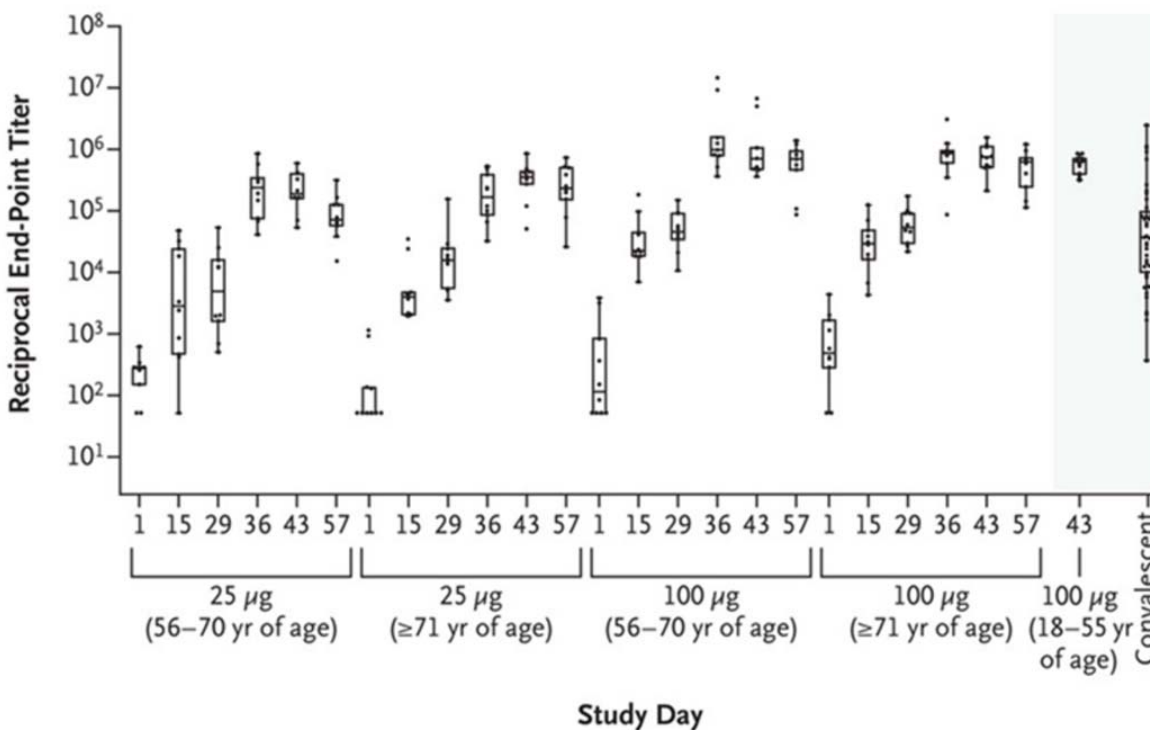
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults

E.J. Anderson, N.G. Rouphael, A.T. Widge, L.A. Jackson, P.C. Roberts,

RBD ELISA



Les seniors avec ce vaccin et la dose forte semblent avoir une immunogénicité et une tolérance comparables aux plus jeunes (70 patients)

This article was published on September 29, 2020, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2028436

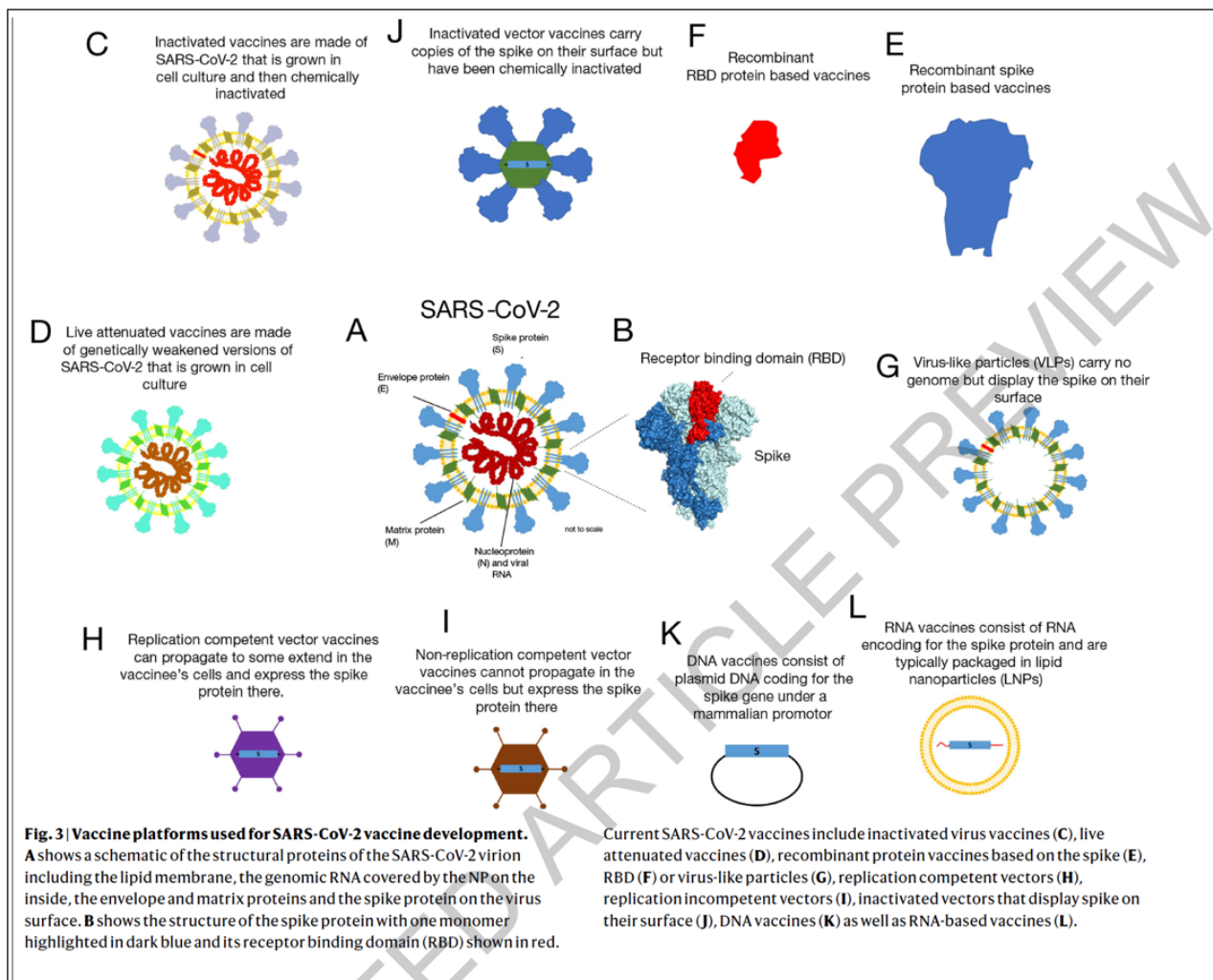


Fig. 3 | Vaccine platforms used for SARS-CoV-2 vaccine development. **A** shows a schematic of the structural proteins of the SARS-CoV-2 virion including the lipid membrane, the genomic RNA covered by the NP on the inside, the envelope and matrix proteins and the spike protein on the virus surface. **B** shows the structure of the spike protein with one monomer highlighted in dark blue and its receptor binding domain (RBD) shown in red.

Current SARS-CoV-2 vaccines include inactivated virus vaccines (**C**), live attenuated vaccines (**D**), recombinant protein vaccines based on the spike (**E**), RBD (**F**) or virus-like particles (**G**), replication competent vectors (**H**), replication incompetent vectors (**I**), inactivated vectors that display spike on their surface (**J**), DNA vaccines (**K**) as well as RNA-based vaccines (**L**).

Réponses et questions posées par les premières études vaccins chez l'homme

- ▶ **Par les technologies utilisées (ARN et Adénovirus vecteur)**
 - Une immunité dans les semaines suivantes $\geq$ à la maladie a été obtenue
 - Une tolérance « immédiate » acceptable (variable pour la seconde dose)
- ▶ **5 étapes majeurs restent à franchir en partie grâce aux phases 3 déjà débutées**
 - **Tolérance (El rares mais graves)** à large échelle d'autant plus que ces vaccins sont le fruit de technologies non utilisées en routine chez les vaccins disponibles dans l'espèce humaine
 - **Niveau d'efficacité à court terme pour :**
 - Portage-contagiosité
 - Maladie-sévérité
 - **Efficacité/tolérance dans les populations les plus à risque** non encore ou pas suffisamment testées
 - **Durée de protection**
- ▶ **Restera après**
 - ▶ La rapidité de la production industrielle
 - ▶ Le choix des cibles en fonction de la disponibilité et des résultats
 - ▶ Convaincre la population > obligation
 - ▶ La mise en place de campagne de vaccination à large échelle

