

Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires

(COVARIS)

du 31 mars 2023

Note d'actualité relative à la situation COVID-19, France

Membres du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires associés à cette note :

Brigitte AUTRAN, Présidente, Immunologiste

Fabrice CARRAT, Epidémiologiste

Yvanie CAILLE, Association de patients

Simon CAUCHEMEZ, Modélisateur

Julie CONTENTI, Urgentiste

Annabel DESGREES du LOU, Démographe

Didier FONTENILLE, Entomologiste

Patrick GIRAUDOUX, Eco-épidémiologiste

Mélanie HEARD, Politiste en santé

Xavier de LAMBALLERIE, Virologue

Thierry LEFRANCOIS, Vétérinaire

Roger LE GRAND, Vaccins

Xavier LESCURE, Infectiologue

Bruno LINA, Virologue

Véronique LOYER, Représentante des citoyens

Denis MALVY, Infectiologue

Céline OFFERLE, Association de patients

Olivier SAINT-LARY, Généraliste

Rémy SLAMA, Epidémiologiste

Cette note d'actualité a été transmise aux autorités nationales le 31 mars 2023

Comme les autres avis du Comité de Veille et d'Anticipation des Risques Sanitaires, cette note a vocation à être rendue publique.

Situation COVID, France, COVARS le 31 mars 2023

Constats

La période de la COVID est actuellement sur une phase endémo-épidémique et après de grandes vagues « destructrices » nous constatons aujourd'hui des rebonds d'amplitude plus faible à impact sanitaire moins violent. Cependant, SARS CoV-2 circule toujours à un rythme et à une fréquence qui montrent qu'il n'est pas devenu un « virus respiratoire saisonnier » comme un autre (virus grippaux, virus de la bronchiolite, etc...).

Au 30 mars, le taux d'incidence hebdomadaire est en augmentation (80,4 pour 100 000 habitants, + 15 % vs la semaine du 12 mars 2023 au 18 mars 2023) même s'il reste relativement faible par rapport à ce qu'on a déjà connu depuis Omicron. Le taux de positivité a augmenté de près de 3 points sur les 7 derniers jours : sur 100 personnes qui ont réalisé un test la semaine dernière, 17 étaient positives à SARS-CoV-2. Lors de la semaine entre les 22 mars et 28 mars 2023, 2808 nouveaux patients ont été admis à l'hôpital soit + 5% vs les 7 jours précédents, dont 54% de ces patients étaient hospitalisés pour le traitement de la COVID-19. Cela représente environ 200 hospitalisations par jour en France pour des formes graves de COVID. C'est trop quand on a un test disponible et un accès à des traitements efficaces.

Ce rebond épidémique n'est pas corrélé à l'émergence d'un nouveau variant, nous sommes toujours sous l'ère d'Omicron avec un remplacement de sous-variant (BQ.1 par XBB) non significatif sur le plan transmissibilité ou échappement immunitaire. En revanche, la dérive génétique actuellement progressive de SARS CoV-2 et la baisse toujours assez rapide de l'immunité populationnelle à distance du dernier rappel notamment chez les personnes âgées ou immunodéprimées entraîne des rebonds environ tous les 3 mois relativement indépendamment des conditions environnementales influençant la transmission saisonnière des virus respiratoires (qui globalement diminue de 40% de R effectif).

L'étude française SEVARVIR a montré qu'entre janvier et juin 2022, 43% des patients hospitalisés en soins critiques pour Omicron en France étaient immunodéprimés (dont près de la moitié étaient des greffés d'organes) et que leur mortalité (47%) était très supérieure à celle des autres patients (26%)¹. Les dernières données de cette étude (décembre 2021-décembre 2022) non encore publiées montrent une tendance à la baisse de la proportion des patients fortement immunodéprimés dont les greffés mais ils représentaient encore 26% des patients admis en réanimation pendant la « période BQ.1.1 ». On note cependant une augmentation de la part des patients présentant une forte surcharge pondérale (patient ayant un indice de masse corporelle > 30) (38% sur la même période BQ.1.1 vs 16% pendant la période BA.2). Il est important de noter que 25% des patients admis en réanimation en 2022 n'avaient jamais reçu de vaccin contre le SARS-CoV-2...

Sur le plan thérapeutique, il y a eu quelques avancées récemment. Une étude en « vie réelle » (cohorte californienne « Kaiser Permanente ») confirme le bénéfice très significatif du nirmatrelvir – ritonavir (Paxlovid®) pour prévenir une évolution défavorable de la maladie COVID chez les patients fragiles quand le traitement est donné précocement (réduction de 90% d'hospitalisation ou décès) mais aussi au-delà de 5 jours de symptômes (réduction de 54%)². Une méta-analyse récente internationale regroupant 7 essais cliniques et cumulant plus de 10.000 patients révèle une protection par le

¹ De Prost, N. et al 2022. Clinical phenotypes and outcomes associated with SARS-CoV-2 variant Omicron in critically ill French patients with COVID-19. Nat. Commun. 13, 6025. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33801-z>

² Lewnard, J.A. et al, 2023. Effectiveness of nirmatrelvir–ritonavir in preventing hospital admissions and deaths in people with COVID-19: a cohort study in a large US health-care system. Lancet Infect. Dis. S1473309923001184. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00118-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00118-4)

remdesivir (Veklury[®]) de la mortalité à 28 jours (réduction significative de 12% chez les patients traités)³ sans qu'il ne soit apparu de signal en terme de toxicité. Cette bonne tolérance rénale a été confirmée dans d'autres travaux⁴. Un travail français mené *in vitro* suggère une persistance d'efficacité en terme de pouvoir neutralisant du sotrovimab (Xevudy[®]) sur les variants circulant actuellement, contrairement à Evusheld et à l'ensemble des autres anticorps monoclonaux⁵.

Il est important de rappeler que la primo-vaccination contre la COVID-19 et les rappels, notamment par vaccins bivalents, ont une efficacité de prévention contre les formes graves et le décès lié au SARS-COV2 de 80% à 90% contre les variants actuels. De plus, ils restent efficaces à prévenir l'infection et la transmission bien que dans une moindre mesure (30 à 40% selon les variants), justifiant le maintien de la vaccination face à cette endémo-épidémie⁶.

Messages du COVARS

Adressés aux personnes à risque de forme grave

1. Il est très important que les personnes à risque de forme grave et leur entourage continuent de porter le masque, en particulier dans les lieux clos ou à forte densité de population et qu'elles se fassent tester rapidement en cas de symptômes pour bénéficier des traitements efficaces afin de prévenir l'apparition ou l'aggravation des symptômes de la COVID-19.
2. Le COVARS rappelle l'intérêt d'une vaccination printanière pour les personnes âgées de plus de 80 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes à très haut risque de maladie grave (en respectant un délai d'au moins six mois depuis la dernière dose ou infection).

Adressés à tous

1. La vaccination reste de mise ; pas trop tard pour une primo-vaccination (cf les données des personnes hospitalisées fin 2022 en réanimation), un rappel au printemps 2023 pour les personnes à haut risque de forme grave et les nourrissons de moins de 6 mois, un rappel à l'automne 2023 pour les personnes à risque de forme grave (en respectant un délai d'au moins six mois depuis la dernière dose ou infection).
2. Même en l'absence de critère de fragilité et de confirmation diagnostique par un test (globalement, toute infection virale respiratoire est transmissible par les mêmes voies), la présence de symptômes respiratoires doit faire porter un masque à l'intérieur en présence d'autrui, a fortiori quand les locaux sont mal ventilés. En période de recrudescence virale, le

³ Amstutz, A. et al 2023. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* S2213260022005288. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(22\)00528-8](https://doi.org/10.1016/S22132600(22)00528-8)

⁴ -Ackley, T.W. et al, 2021. A Valid Warning or Clinical Lore: an Evaluation of Safety Outcomes of Remdesivir in Patients with Impaired Renal Function from a Multicenter Matched Cohort. *Antimicrob. Agents Chemother.* 65, e02290-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.02290-20>

-Davoudi-Monfared, E. et al 2022. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am. J. Ther.* 29, e520–e533. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001543>

- Zaki, K.E. et al 2022. Comparison of safety and outcomes related to remdesivir treatment among dialysis patients hospitalized with COVID-19. *Clin. Kidney J.* 15, 2056–2062. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac185>

⁵ Touret, F. et al. 2023. Enhanced neutralization escape to therapeutic monoclonal antibodies by SARS-CoV-2 omicron sub-lineages. *iScience* 26, 106413. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.106413>

⁶ Andersson, N.W. et al 2023. Comparative effectiveness of the bivalent BA.4-5 and BA.1 mRNA-booster vaccines in the Nordic countries. <https://doi.org/10.1101/2023.01.19.23284764>

- Tamandjou, C. et al (2023). Effectiveness of second booster compared to first booster and protection conferred by previous SARS-CoV-2 infection against symptomatic Omicron BA.2 and BA.4/5 in France. In *Vaccine*. Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.03.031>

- Auvigne, V. et al (2023). Protection against symptomatic SARS-CoV-2 BA.5 infection conferred by the Pfizer-BioNTech Original/BA.4-5 bivalent vaccine compared to the mRNA Original (ancestral) monovalent vaccines – a matched cohort study in France. *Cold Spring Harbor Laboratory*. <https://doi.org/10.1101/2023.03.17.23287411>

port du masque « solidaire » reste encouragé dans les milieux non ventilés et/ou en présence de personnes à risque. Au-delà du masque, le COVARs rappelle que la distanciation physique et le lavage des mains sont aussi des mesures « barrière » efficaces.

3. La qualité de l'air intérieur peut être améliorée significativement par l'ouverture des fenêtres au moins 5 à 10 minutes par heure dans les logements de particuliers, dans les bureaux, les lieux de restauration collective, etc.

Adressés aux autorités

1. La dissociation relative entre taux d'incidence, taux de positivité et nouvelles hospitalisations montre que les gens se testent moins au cours du temps. C'est compréhensible après 3 ans d'épidémie mais cela implique de bien suivre aussi le taux de positivité en rappelant que le mètre étalon dans ces situations réside dans les admissions hospitalières. Cet indicateur hospitalier est plus tardif mais ce n'est pas un problème dans une situation sanitaire où les structures de prise en charge ne sont plus débordées.
2. Les risques importants auxquels continuent d'être exposées les populations les plus vulnérables, et la nécessité de maintenir des mesures de protection et de non-exclusion ne doivent pas être occultés par les caractères relativement contenus de l'épidémie à l'échelle de la population générale.
3. L'obésité est un facteur de risque de forme grave clair et identifié depuis le début de l'épidémie. La prise de conscience de cette caractéristique en tant que fragilité à la COVID pour les personnes concernées reste trop limitée. Il est important d'améliorer les messages de communication concernant ce groupe de personnes dont la part semble augmenter récemment en réanimation.
4. La qualité de l'air intérieur est un élément fondamental pour limiter la circulation des virus respiratoires. L'épidémie COVID aurait pu être un levier pour améliorer globalement la situation. Il n'est pas trop tard. Le COVARs rappelle les recommandations faites en octobre 2022 concernant l'intérêt des capteurs de CO₂.

Adressés aux professionnels de santé

1. Il est important qu'un schéma vaccinal à jour contre la COVID-19, le port du masque et le respect des gestes « barrière » soient maintenus dans les secteurs de soins en présence des malades, a fortiori dans les services prenant en charge des patients immunodéprimés, y compris dans les structures ambulatoires (centres de dialyses, hôpitaux de jour, consultations, etc.)
2. L'information par leurs médecins des personnes les plus vulnérables sur les risques qu'elles continuent d'encourir et sur les mesures qu'elles peuvent mettre en œuvre pour s'en prémunir est essentielle. Ne pas négliger l'obésité dans les facteurs de risque de forme grave.
3. L'accès au nirmatrelvir – ritonavir (Paxlovid[®]) doit continuer à être renforcé et donné si possible dans les 5 premiers jours de l'infection. Il est possible de prescrire le traitement conditionnellement à un test secondairement positif dans les délais escomptés. Le nirmatrelvir – ritonavir est indiqué chez les personnes présentant des facteurs de risque de forme grave même lorsqu'elles sont vaccinées. Ce traitement est indiqué même en l'absence de symptômes. Les interactions sont nombreuses avec ce médicament mais avec le recul, le maniement du nirmatrelvir – ritonavir s'est assoupli et il est possible d'arrêter ou de modifier transitoirement les traitements concomitants présentant des interactions (<https://www.transplantation-francophone.org>)(<https://sfpt-fr.org/recospaxlovid> ou <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>).

4. Le remdesivir (Veklury[®]) constitue une alternative efficace en cas de contre-indication au nirmatrelvir – ritonavir, essentiellement liée à des interactions médicamenteuses. Avec le recul, l'effet bénéfique a pu être démontré de façon robuste avec un rapport bénéfice /risque d'effet indésirable favorable. Il représente la contrainte d'un traitement uniquement injectable par voie intraveineuse mais des parcours en hôpital de jour sont possibles.
5. Le sotrovimab (Xevudy[®]) peut aussi être utilisé notamment en cas de contre-indication au Paxlovid[®] et au remdesivir en fonction de son activité sur les variants circulants et lorsque les patients ne sont pas encore oxygène-dépendants. Sous ce traitement, chez des patients souvent particulièrement immuno-déprimés, il est important de réaliser une surveillance virologique par séquençage. Il constitue à ce jour la meilleure option thérapeutique pour les patients insuffisants rénaux sévères.

Rappels

Les personnes concernées par un traitement antiviral sont : quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque; 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.

Les personnes à risque de forme grave sont : les personnes atteintes de diabète (de type 1 et de type 2), les personnes en situation d'obésité (IMC > 30 kg/m²), les personnes atteintes de BPCO et/ou d'insuffisance respiratoire, les personnes atteintes d'hypertension artérielle compliquée et/ou d'insuffisance cardiaque, les personnes atteintes de maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose, les personnes atteintes de troubles psychiatriques ou démentiels, les personnes présentant un antécédent d'accident vasculaire cérébral, les personnes sévèrement immunodéprimées.

Les personnes à très haut risque de forme grave sont : les personnes atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie, les personnes atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés, les personnes transplantées d'organes solides, les personnes transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, les personnes atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes, les personnes atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf), les personnes atteintes de trisomie 21.