## COVID 19

# Etat des connaissances et Perspectives

M. Alvarez

Praticien Hospitalier

SMIT - CHU Purpan

21 mars 2022

#### Introduction

• 1<sup>ier</sup> cas officiel décembre 2019 à Wuhan (probable circulation du virus dès mars 2019)

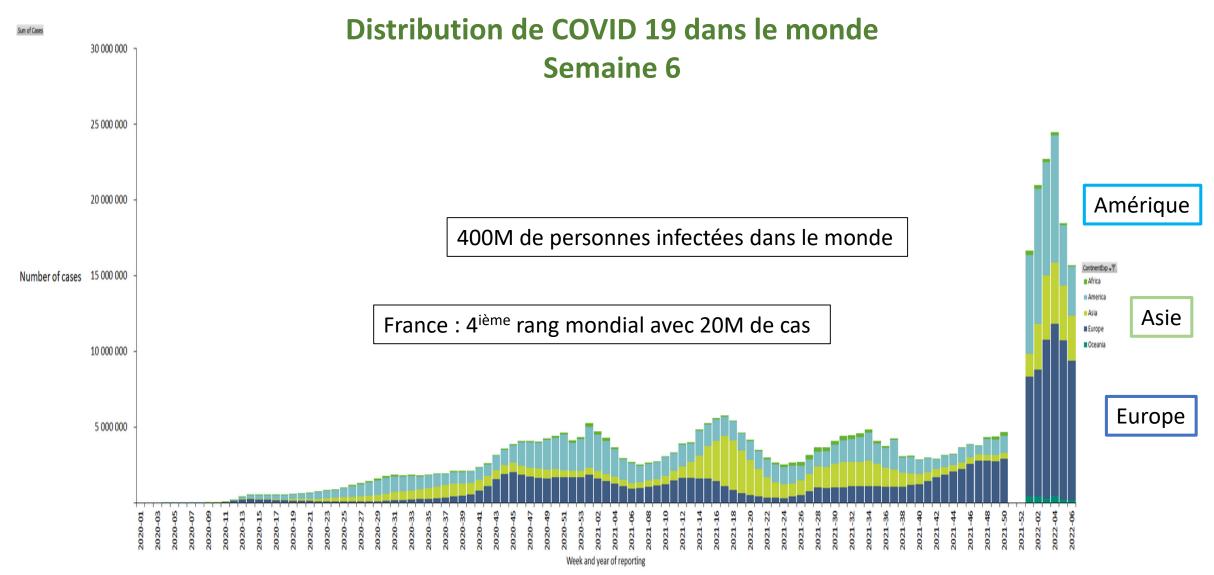
Génome décodé dés le 11/01/20

• 11/02/2020 : SARS-CoV2, COVID 19 (OMS)

• 11/03/2020 : pandémie

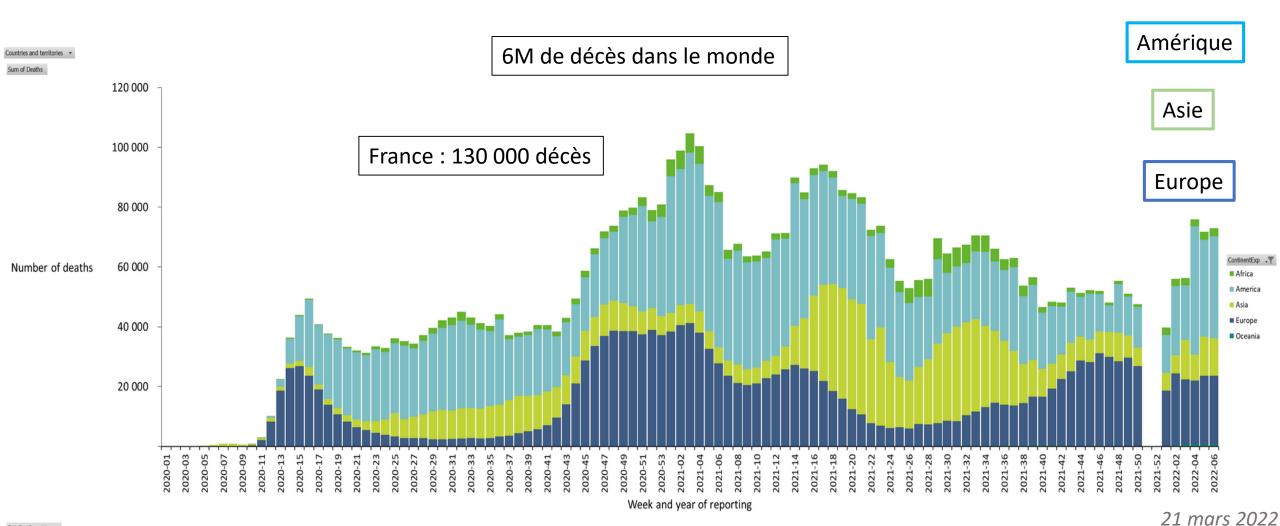


## **Epidémiologie**



## **Epidémiologie**

#### Répartition des décès liés à la COVID 19 dans le monde Semaine 6

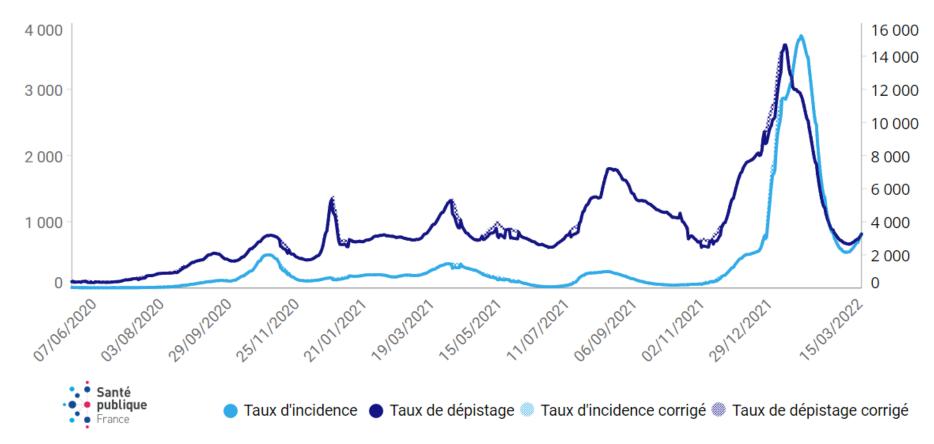


#### **Epidémiologie en France**



#### **Incidence et Dépistage**





## Médecine/Hospitalisation

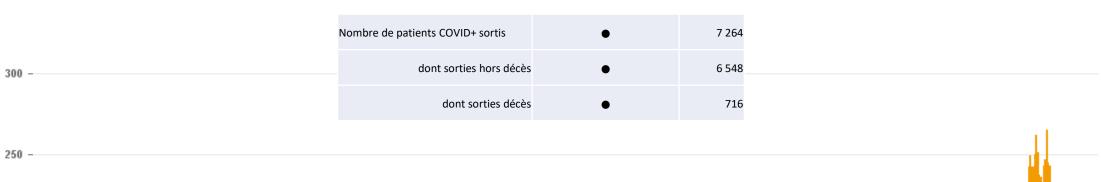


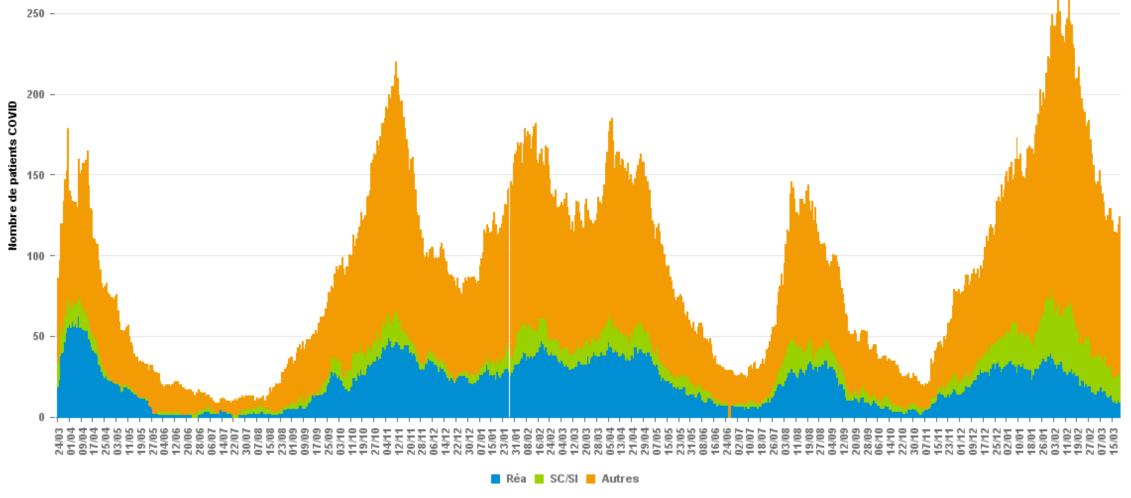


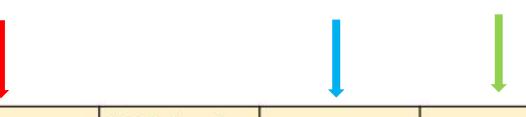


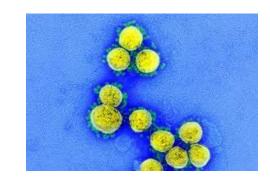




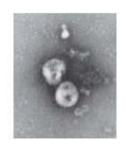








VIRUS	SARS_COV-2	hCoV saisonniers: 220E, OC43, NL63, HKU1	SARS-CoV MERS-CoV	
ANNEE d'EMERGENCE	2019	Découvert en 1960	2003	2012
TAUX DE MORTALITE	2,3%	0-0,1%	10%	37%
RESERVOIR ZOONOTIQUE				
NB DE CAS / NB DE DECES	65 millions / 1,5 millions de DC	Des milliards!	8000 cas / 800 DC dans le monde	1219 cas / 449 DC



Variants préoccupants ou VOC (« variant of concern ») est un variant pour lequel il a été démontré :

- une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie (échappement à l'immunité naturelle post-infection par exemple)
- une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique
- une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention mises en place

Alpha, Bêta, Gamma, Delta, Omicron...

Variants à suivre ou VOI (« variant under investigation » ou « variant of interest » ) est un variant :

- avec changement phénotypique ou des mutations
- ET responsable d'une transmission communautaire ou détecté dans différents pays. Eta, Kappa,...

Variants en cours d'évaluation ou VUM (« variant under monitoring ») est un variant :

- pour lequel les données épidémiologiques montrent l'absence de diffusion à l'échelle nationale ou internationale et sans impact significatif en santé publique.

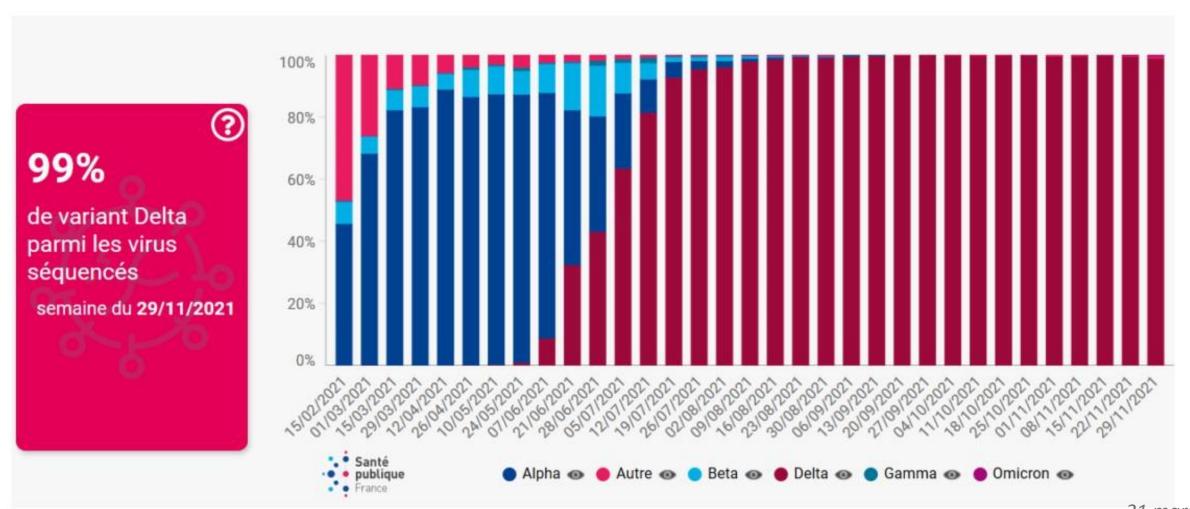
Iota, Epsilon, Lambda, Zeta,...

• Les virus évoluent, sélection des variants capables d'échappement immunitaire et d'une meilleure transmission)

Dénomination OMS			Premiers échantillons répertoriés
Alpha	B.1.1.7	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Royaume-Uni septembre 2020
Bêta	B.1.351	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Afrique du Sud septembre 2020
Gamma	<u>P.1</u>	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	Brésil décembre 2020
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	Inde décembre 2020
Omicron	B.1.1.529 Ba. 2	67V, Δ69-70, T95I, G142D, Δ143-145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y,	Afrique du Sud et Botswana novembre 2021

https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern

Evolution des variants en France de février 2021 à novembre 2021



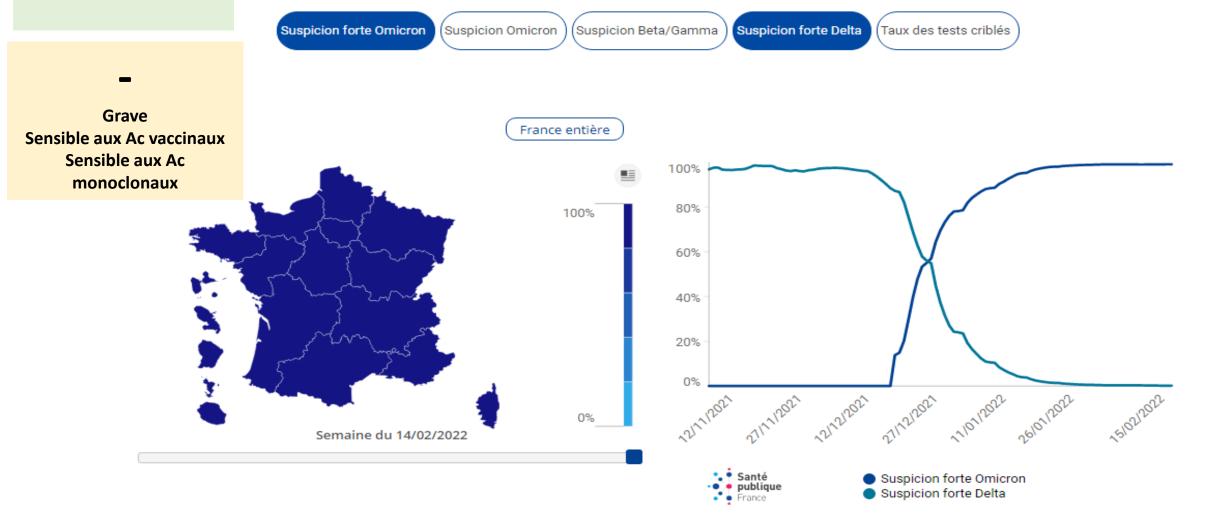


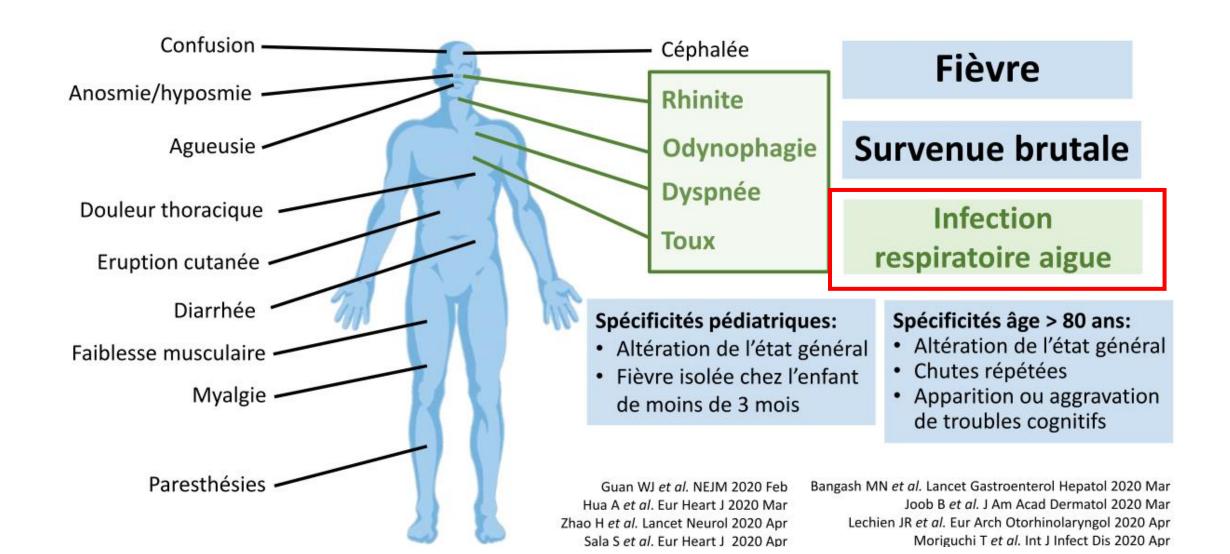
Transmissible: R0 = 7-8

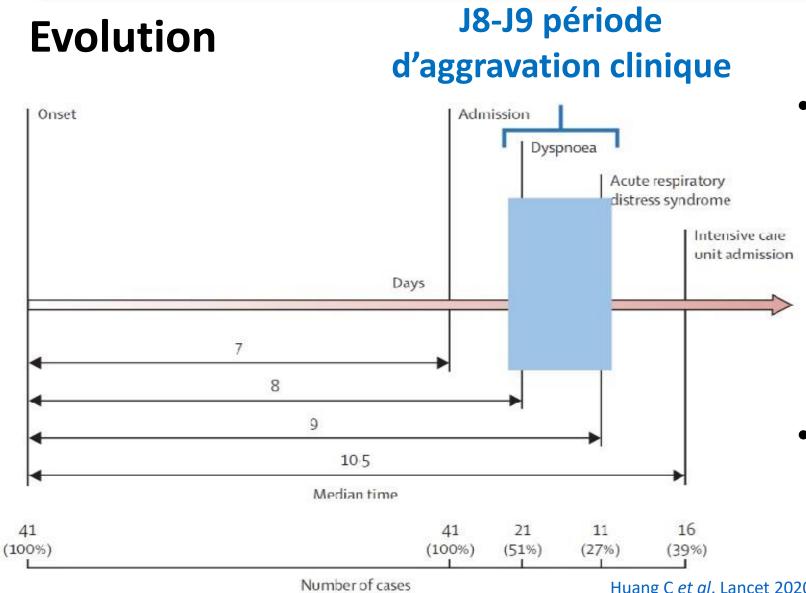
# Virologie

**Evolution des variants en France de novembre 2021 à février 2022** 

75% de BA.2







## **Complications vitales**

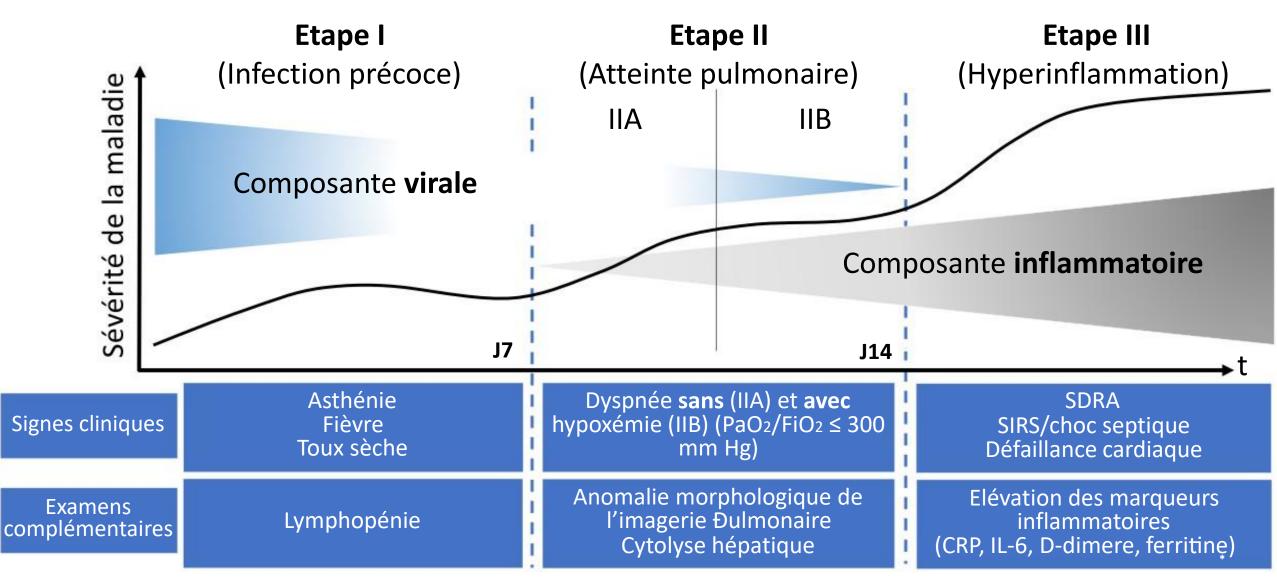
#### Respiratoires

- o Entre J8 et J12
- Dyspnée d'aggravation progressive
- Se méfier ++++
- Souvent plus grave que l'aspect ne le laisse penser

« hypoxie heureuse »

## Thromboemboliques

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





A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus

6 October 2021



Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long : formes cliniques et prise en charge

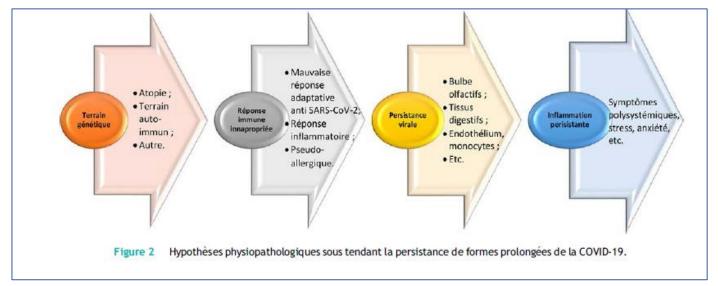
Long COVID: clinical forms and management

Dominique SALMON CÉRON<sup>a,b,\*</sup>, Benjamin DAVIDO<sup>c</sup>, Roland TUBIANA<sup>d,e</sup>, Françoise LINARD<sup>a</sup>, Catherine TOURETTE TURGIS<sup>f</sup>, Pauline OUSTRIC<sup>g,h</sup>, Alain SOBEL<sup>a,f</sup>, Antoine CHERET<sup>j,k</sup>

**COVID LONG** 

#### Encadré 1 : Définition OMS des formes prolongées de la COVID-19 (2)

- √ Persistance ou résurgence de symptômes
- √ dans les 12 semaines après un épisode COVID-19 et durant en général plus de 2 mois
- √ Confirmé ou fortement probable (selon la définition HAS)
- √ Survenus en période épidémique
- √ Sans autre explication à la survenue de ces symptômes



**COVID LONG** 

## La stratégie thérapeutique repose sur 4 axes

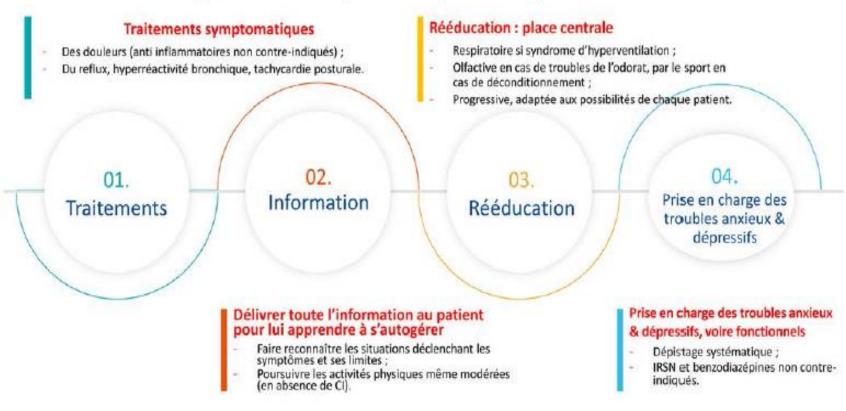


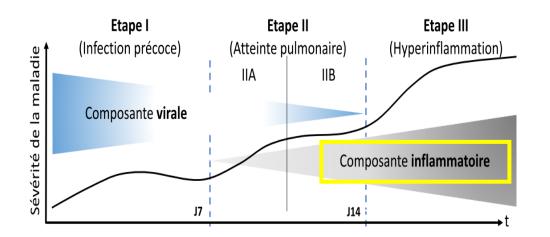
Figure 3 Stratégie de prise en charge des patients atteints de COVID long selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé en novembre 2021 (1).

Source : HAS.

**COVID AIGUE** 

- Traitement de support ou « standard of care » (SOC)
  - PARACETAMOL
    - à la demande ou systématique
  - Auto-kinésithérapie respiratoire
    - avec exercices pour mobiliser le diaphragme et lutter contre le collapsus alvéolaire, et entretien moteur pour les personnes fragiles
  - Oxygénothérapie
    - Si SaO2 ≤ 94%
  - Prévention du risque thromboembolique
    - maladie pro-thrombogène
  - Si indiqués : antibiothérapie
    - amoxicilline-Acide clavulanique

**COVID AIGUE** 



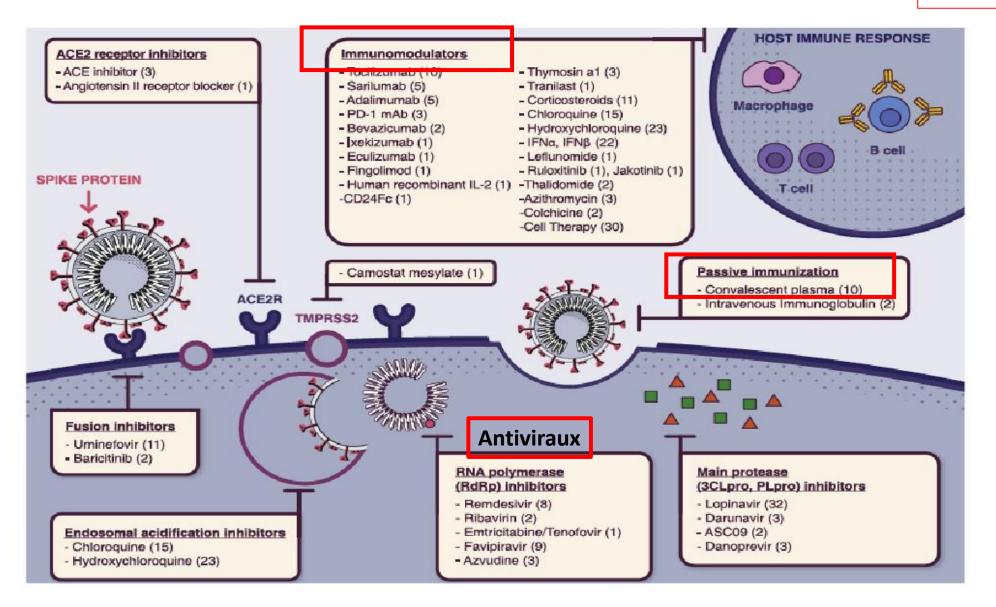
Choc cytokinique
Efficacité de la DXM
démontrée dés juin 2020
Diminution d'1/3 de la
mortalité des
oxygénodépendant

Corticoïdes
=
DXM 6 mg/jour
10 jours max

- - Uniquement chez l'oxygéno-requérant <u>et</u> sur un faisceau d'arguments:
    - 1. Après le début de la 2<sup>ème</sup> semaine des symptômes
    - 2. O2 dépendance ≥ 3l/min sans rapport avec une EP ou infection bactérienne non contrôlée
    - 3. Avec critères d'inflammation systémique: Fièvre, majoration paramètres inflammatoires

Pas d'indication chez les patients non oxygéno-dépendants +++

**COVID AIGUE** 



**COVID AIGUE** 

Lignes directrices de l'IDSA sur le traitement et la prise en charge des patients atteints de COVID-19

Publié par IDSA le 4/11/2020. Dernière mise à jour, 22/02/2022

Les « Recommend against »

#### Overview of IDSA COVID-19 Treatment Guidelines

Version 6.0.0 – January 12, 2022

		Post-exposure prophylaxis: exposed and healthy	Ambulatory care: mild-to- moderate disease	Hospitalized: mild-to- moderate disease without need for suppl. oxygen	Hospitalized: severe but non- critical disease (SpO2 ≤94% on room air)	Hospitalized: critical disease (e.g., in ICU needing MV, or septic shock, ECMO)
1	Hydroxy- chloroquine*	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○
2	Hydroxy- chloroquine*+ azithromycin	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕○○	Recommend against use	Recommend against use
3	Post-exposure hydroxy- chloroquine	Recommend against use ⊕⊕⊕○	NA	NA	NA	NA
4	Lopinavir + ritonavir	NA	NA	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○	Recommend against use ⊕⊕⊕○

**COVID AIGUE** 

- VEKLURY (remdesivir)
- LAGEVRIO (molnupiravir)
- PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir)

**COVID AIGUE** 



Lignes directrices sur le traitement de la COVID-19

VEKLURY<sup>R</sup> (remdesivir)

Gilead

Le remdésivir intraveineux est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement de la COVID-19 chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de ≥12 ans et pesant ≥40 kg). Il est approuvé pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les patients à risque élevé et non hospitaliers (c.-à-d. un traitement de 3 jours initié dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes) et pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19 (c.-à-d. un traitement de 5 jours). Voir <u>le tableau 2f</u> pour plus d'informations. Il est également disponible via

**D**ATE: 04/01/2022 **R**EFERENCE: MARS N°2022-02

**OBJET :** Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron.

Patients hospitalisés, variant Omicron, risque élevé de formes graves Symptômes < 5 jours



**COVID AIGUE** 

#### LAGEVRIO (molnupiravir)

DÉCISION D'ACCÈS PRÉCOCE - Mis en ligne le 10 déc. 2021

Autorisation d'accès précoce refusée le 9 décembre 2021 à la spécialité LAGEVRIO (molnupiravir) du laboratoire MSD France, dans l'indication « traitement des formes légères à modérées de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes ayant un test de diagnostic positif au SARS-CoV-2 et qui présentent au moins un facteur de risque de développer une forme sévère de la maladie ».



© CanStockPhoto.com - csp38655329



**COVID AIGUE** 

#### **PAXLOVID** (nirmatrelvir/ritonavir)

- → Réponse rapide n°1 : Paxlovid® (nirmatrelvir / ritonavir) est un traitement antiviral anti-SARS-CoV-2 indiqué dans le traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la Covid-19.
- Réponse rapide n°2 : Paxlovid® est à administrer dès que possible après le diagnostic de Covid-19, dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et pendant 5 jours.
- → Réponse rapide n°3 : Pour les patients qui ne présentent pas de contre-indication, la HAS recommande de prescrire Paxlovid® pour les patients adultes à risque de forme grave de Covid-19, c'est-à-dire :
- quel que soit leur l'âge et leur statut vaccinal, les patients sévèrement immunodéprimés ou présentant une pathologie à très haut risque citée en annexe 1;
- les patients au-delà de 65 ans présentant des facteurs de risques de développer des formes graves tels qu'énumérés en annexes 2 et 3, en particulier lorsque ces personnes ne sont pas ou pas complètement vaccinées.
- → Réponse rapide n°4 : L'utilisation concomitante de Paxlovid® et de médicaments qui dépendent fortement du CPY3A ou qui sont de puissants inducteurs du CPY3A est contre indiquée (cf. tableau 1).
- → Réponse rapide n°5 : Il existe une liste importante de médicaments qui ne sont pas contre indiqués mais qui nécessitent une adaptation du traitement et une surveillance rapprochée en association avec Paxlovid® (<u>cf. tableau 2</u>).

## **Traitement: les immunothérapie**

**COVID AIGUE** 

- Plasma de convalescent
- Ac monoclonaux
  - Bamlanivimab + Etesevimab
  - Casirivimab + Imdévimab (Ronapreve<sup>R</sup>)
  - Tixagevimab + Cilgavimab (Evusheld<sup>R</sup>)
  - Sotrovimab (Xevudy<sup>R</sup>)
- Immunomodulateurs
  - Anti IL6: Tocilizumab (RocActemra<sup>R</sup>) et sarilumab
  - Anti IL1 : Anakinra (Kineret<sup>R</sup>)
  - Inhibiteur de JAK : Baricitinib (Olumiant<sup>R</sup>)

## Traitement : le plasma de convalescent

**COVID AIGUE** 



#### Plasma de convalescent

En dépit des limites méthodologiques de cette étude, les résultats suggèrent que l'indication d'une transfusion de plasma de convalescents pourrait se discuter, dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, chez des patients lymphopéniques B présentant une forme prolongée de Covid-19 et ne développant pas de réponse immunitaire humorale vis-à-vis de SARS-CoV-2.

## **Traitement: les Ac monoclonaux**

**COVID AIGUE** 

Liste des anticorps monoclonaux à disposition	Préventif pré- exposition	Préventif post- exposition	Curatif précoce	Curatif grave
ASTRA-ZENECA Evusheld <sup>R</sup> (IM)	OUI	NON	NON OUI si BA.2	NON OUI si BA.2
ROCHE Ronapreve <sup>R</sup> (IV, SC)	NON passage vers Evusheld <sup>R</sup>	OUI	OUI Uniquement si Delta	OUI
Lilly Bamlanivimab + Etesevimab (IV)	NON	NON ATU sus	NON spendue le 31 décemb	NON ore 2021
GSK Xevudy <sup>R</sup> (IV)	NON	NON	OUI Si BA.1	NON

## Traitement : les anti-récepteurs IL1 et IL6

**COVID AIGUE** 

- Anti IL6: RocActemra<sup>R</sup> (tocilizumab/Roche) et sarilumab
  - L'Etude RECOVERY
  - AMM le 6/12/21

En conclusion, l'analyse rapportée dans ce travail suggère que l'utilisation du tocilizumab, prescrit en seconde intention chez des patients s'aggravant rapidement après la randomisation initiale, serait associée à une diminution modeste de la mortalité à 28 jours. L'interprétation de ces résultats reste difficile, en raison de la complexité du design et du manque de clarté sur les modalités exactes de traitements en évaluation et associés et de la description ambiguë de la chronologie des symptômes et de l'existence de deux phases de randomisation. Le niveau de preuve est jugé intermédiaire.

• <u>De l'anticorps inhibiteur de l'interleukine (IL-6)</u> RocActemra® (tocilizumab – laboratoire Roche), qui a obtenu une AMM le 6 décembre 2021, pour les patients atteints de Covid-19 recevant une corticothérapie systémique et nécessitant une supplémentation en oxygène ou une ventilation mécanique.

## Traitement : les anti-récepteurs IL1 et IL6

**COVID AIGUE** 

<u>De l'anti-inflammatoire Kineret®</u> (anakinra – laboratoire Sobi), antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine, qui a obtenu une AMM le 17 décembre 2021 chez les patients atteints de Covid-19 avec pneumonie nécessitant une supplémentation en oxygène et à risque de progression vers une insuffisance respiratoire. Les établissements et les officines pourront s'approvisionner auprès de leur fournisseur selon les procédures d'achats habituelles.

#### **Traitement: inhibiteurs de JAK**

**COVID AIGUE** 

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 4, 2021

VOL. 384 NO. 9

Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

Autorisation d'urgence de la FDA du 16/12/2021 en association avec le remdésivir

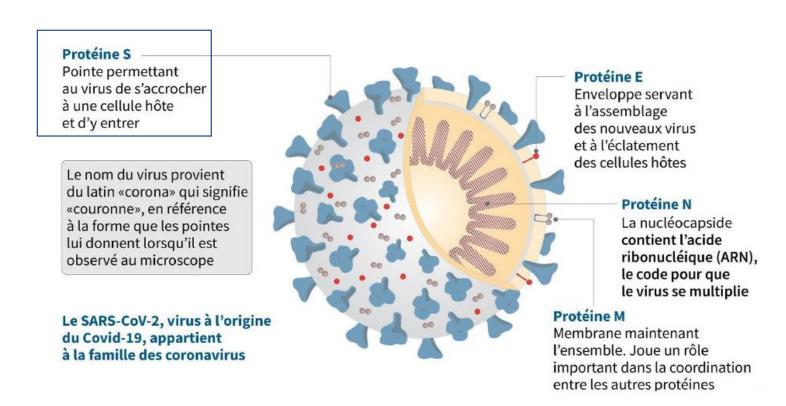
• 9/11/2020 : efficacité du 1<sup>ier</sup> vaccin à ARNm

Vaccination de masse dés 12/2020

• 9 vaccins homologués par l'OMS

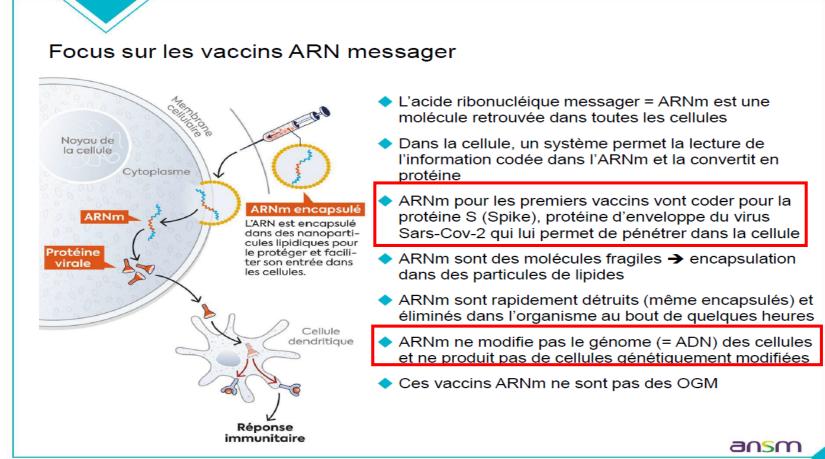
• Dans le monde 53 personnes/100 ont un schéma vaccinal complet et 77/100 en France

#### Représentation du Sars-Cov-2



#### **Vaccins SARS-CoV-2**

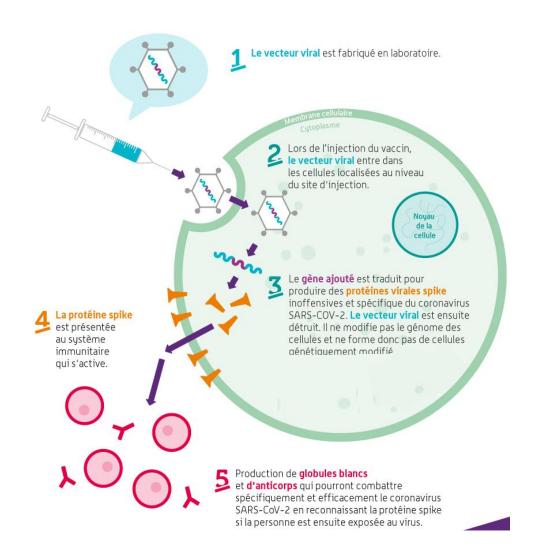
Différents types		Candidats SARS-CoV-2 Phase III	Firmes	Pays	
Vaccins à virus inactivé	***	✓	SinoVac SinoPharm Bharat Biotec	Chine Chine Inde	On distingue :  Les vaccins à germes entiers, contenant les corps bactériens ou les particules virales dans leur totali (hépatite A, poliomyélite). Leur inactivation est chimique (formol) ou thermique (chaleur).  Les vaccins sous-unitaires, constitués d'antigènes susceptibles d'induire une réponse protectrice :  antigènes de surface ou virions fragmentés (grippe saisonnière);  toxines « détoxifiées » (anatoxine diphtérique ou tétanique);  antigènes capsulaires polyosidiques (polysaccharides capsulaires de pneumocoque).
Vaccins à virus vivant Atténué		ROR, VZV, zoi	na		
Vaccin à sous-unités protéiques ou Pseudoparticules	*	✓	Novavax	USA	à base de protéines : VHB polysaccharidiques : pneumocoque sous-unitaire conjugués : haemophilus
Vaccins à vecteur viral Vecteur non réplicatif Vecteur réplicatif	<del>\</del>	<b>√</b>	AstraZeneca Cansino Gamaleya Janssen	UK Chine Russie Belgique	
Vaccins basés sur les acides nucléiques ADN ARNm		<b>√</b>	Pfizer/BioNTech Moderna CureVac	USA/Allemag USA Allemagne	gne



Source: Nature. E.Callaway: The race for coronavirus vaccines / L'Express Nov.2020

### Focus sur les vaccins à vecteurs viraux non réplicatifs

- On utilise un virus non pathogène pour transporter une information = « vecteur »
- On a modifié le génome (ADN/ARN) de ce virus pour y introduire une information = la séquence génétique qui code pour la protéine S du SARS-Cov-2
- Le vecteur viral, après avoir pénétré dans la cellule, va délivrer son ADN/ARN qui permet la fabrication de protéines S dans la cellule de l'hôte
- La protéine S est ensuite présentée au système immunitaire permettant ainsi d'activer les lymphocytes T et B (globules blancs) et de fabriquer des anticorps
  - Covid-19 Vaccine AstraZeneca
  - **Covid-19 Vaccine Janssen**
  - Vaccin Sputnik V



Vaccination			
vaccination		Date de l'autorisation	
ARN Fragment d'ARN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques	Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	21 décembre 2020	
	Covid-19 Vaccine Moderna	6 janvier 2021	
Vecteur viral non réplicatif Virus modifié génétiquement pour permettre l'insertion d'un fragment génomique codant pour la protéine S du SARS-CoV-2	Covid-19 Vaccine AstraZeneca Janssen	29 janvier 2021	

	Comirnaty® (Pfizer/BioNTech)	Vaccin Covid-19 Moderna®	Vaxzevria® (AstraZeneca)	Vaccin Covid-19 Janssen®
Туре	ARN messager		Adénovirus non réplicatif	
Date obtention AMM	21/12/2020	06/01/2021	29/01/2021	11/03/2021
Nombre doses unitaires à prélever/flacon	6 à 7 doses unitaires de 0,3 mL	10 doses unitaires de 0,5 mL		5 doses unitaires de 0,5 mL
Schéma vaccinal recommandé (hors situation particulière)	2 doses espacées d'au moins 21 j	2 doses espacées de 42 j	≥ 55 ans 2 doses espacées de 12 sem	1 dose
Délai avant protection optimale	7 j après la 2 <sup>nde</sup> dose	14 j après la 2 <sup>nde</sup> dose	15 j après la 2 <sup>nde</sup> dose	14 j

AMM: Autorisation Mise sur le Marché

https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vaxzevria-astrazeneca https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-janssen

# Innocuité

### Innocuité du vaccin contre le SARS-CoV-2

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



Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

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

ORIGINAL ARTICLE

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

- Thrombose secondaire à la vaccination COVID-19 : Evénement rare
- Observé après une vaccination avec les vaccins à adénovirus vectorisé
- Présentation clinique similaire au thrombopénie induite par l'héparine
- Thrombocytopénie prothrombotique induite par le vaccin



Polack FP et al. NEJM Dec 2020 Hunter PR BMJ Apr 2021 Voysey M et al. Lacet Dec 2020 Sadoff J et al. NEJM Apr 2021

- Plus de 3 012 500 injections ont été réalisées du 28/01/2022 au 10/02/2022
  - Plus de 139 197 900 injections ont été réalisées au total au 27/01/2022
    - Plus de 107 167 500 injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer)
    - Plus de 23 075 900 injections avec SPIKEVAX (Moderna)
    - Plus de 7 853 900 injections avec VAXZEVRIA (AstraZeneca)
    - o Plus de 1 082 400 injections avec COVID-19 VACCINE Janssen



 Erythème polymorphe : l'EMA a conclu à l'existence d'un lien entre le vaccin Spikevax et le risque d'érythème polymorphe. La mention de cet effet indésirable figure désormais dans le RCP et la notice de ce vaccin.



Hypertension artérielle

Myocardite/Péricardite

Au niveau européen, des cas de myocardite et de péricardite ont très rarement été signalés après la vaccination avec Comirnaty. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours suivant la vaccination, plus souvent après la deuxième dose et chez des hommes plutôt jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général.



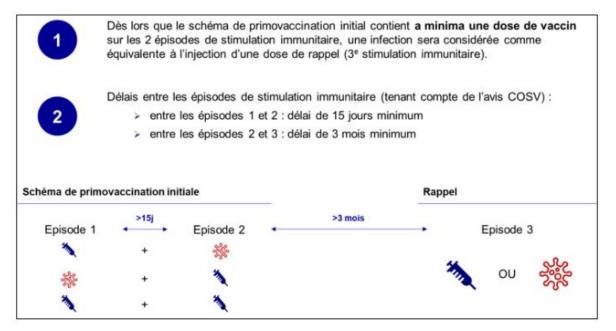


- Syndrome de Guillain-Barré (SGB) / Polyradiculonévrite : après une analyse des cas de syndrome de Guillain-Barré déclarés en Europe, l'EMA considère qu'il existe un lien possible avec le vaccin Janssen. La mention de cet effet indésirable figure dans le RCP et la notice de ce vaccin.
- Thromboses associées à une thrombocytopénie : à ce jour, on retient un total de 30 cas répondant à la définition de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV).
  - Syndrome de fuite capillaire: aucun cas signalé en France à ce jour.
     L'EMA a conclu que le vaccin Janssen peut entraîner de façon extrêmement rare un syndrome de fuite capillaire et a considéré que le vaccin Janssen ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été mis à jour avec ces informations.

### SCHEMA VACCINAL (DGS 16/02)

- Le rappel (3<sup>e</sup> dose) :
- doit être effectué au plus tôt 3 mois, au plus tard
   4 mois après la seconde injection
- pas nécessaire si infection Covid survenue ≥ 3 mois après la 2<sup>e</sup> injection
- si infection Covid < 3 mois après la seconde injection, le rappel vaccinal est nécessaire
- Si patient non vacciné et infecté Covid : Vaccin à faire 2 à 4 mois après l'infection
- La validité du certificat nécessite 3 stimulations immunitaires : vaccin ou infection, mais avec au moins une injection de vaccin dans les 2 premières stimulations
- Un professionnel de santé peut travailler à partir de 7 jours après sa première injection vaccinale

#### Schémas considérés comme valides :



DGS du 02/03/2022

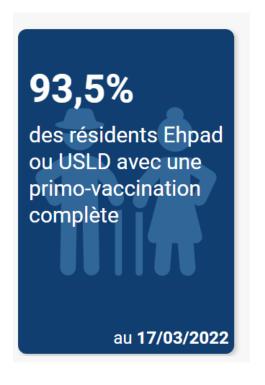
Mesdames, Messieurs,

L'Agence européenne du médicament a délivré le 20 décembre 2021 une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin Nuvaxovid, développé par la société Novavax, pour les personnes âgées de 18 ans et plus, en primo-vaccination contre le Covid-19.

Vaccin à sous-unité protéique



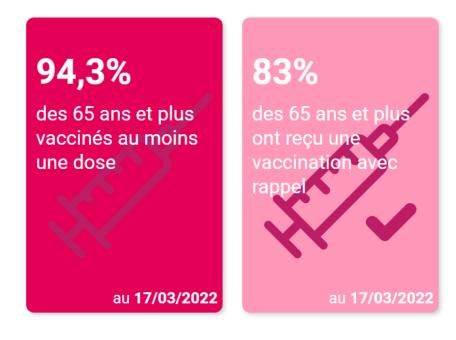




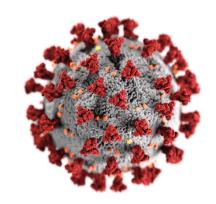
97,4%

des personnels soignants libéraux avec primovaccination complète

au 17/03/2022



# **Conclusion**



- La (1<sup>ière</sup>?) pandémie du XXIième siècle
- Des découvertes scientifiques collaboratives rapides

Et la suite ......

