

## ÉDITORIAL / EDITORIAL

## COVID-19 : les leçons de la pandémie

*COVID-19: the lessons from the pandemics*Jean-François Timsit<sup>1,2\*</sup>

Reçu le 16 décembre 2020 ; accepté le 22 mars 2021.

© SRLF 2021.

## Introduction

La pandémie Covid-19 nous a confrontés, nous réanimateurs, à une crise sanitaire à laquelle nous étions mal préparés [1, 2]. Nous avons été confrontés à un afflux massif et prolongé de patients, avec des risques de contagiosité inconnus [3]. Pour quelques mois, la politique médicale et les moyens techniques et humains ont été guidés par les besoins de santé publique et non plus par des nécessités économiques ou politiques [4]. Les efforts de recherches rapides collaboratives multicentriques avec des schémas adaptatifs ont été immédiats et ont porté leurs fruits pour certaines thérapeutiques [5]. Les essais multicentriques français adaptatifs n'ont malheureusement pas étudié les préoccupations des réanimateurs.

Nous avons incontestablement appris de nos erreurs initiales et fait des progrès dans le traitement des malades.

L'hypoxémie profonde, pourtant bien tolérée, a conduit à une intubation précoce des premiers malades du fait de la crainte d'aérosolisation virale et de contagiosité des techniques d'oxygénation à haut débit ou de la ventilation non invasive [6]. Le taux de contamination secondaire du personnel des réanimations a finalement été inférieur à celui observé dans les blocs opératoires ou des services des urgences [7] du fait de la mise en place précoce de précautions gouttelettes et aérosols. Par ailleurs, les études ont montré que le pic de contagiosité survient juste avant les premiers symptômes et en moyenne 7 à 10 jours avant la détresse respiratoire aiguë.

Le syndrome inflammatoire initial avec des CRP ou même une procalcitonine élevée ont fait prescrire systé-

matiquement des antibactériens comme nous le faisons usuellement dans les gripes graves. Il s'avère en fait que le risque de co-infection bactérienne est inférieur à 5-7 % et que l'exposition aux antibactériens expose à une augmentation du risque de surinfection secondaire à bactéries résistantes [8, 9].

Les phénomènes procoagulants et la résistance à la fibrinolyse ont été à l'origine de retards des diagnostics d'embolie pulmonaire inaugurale fréquente et parfois mortelle [10].

Cependant, les avancées scientifiques sont souvent apparues dans la bouche des hommes politiques ou des médias avant d'être communiquées par des scientifiques via des publications dans des revues à comité de lecture. C'est ainsi que certaines propositions thérapeutiques ont été largement communiquées au grand public alors que, finalement inefficaces voire dangereuses, elles n'auraient jamais été utilisées dans des circonstances habituelles en dehors d'essais thérapeutiques.

L'étude britannique RECOVERY multicentrique large pragmatique en ouvert utilisant la dexaméthasone à 6 mg par jour pour une durée maximale de 10 jours a été la seule à nous donner un grand espoir en montrant une amélioration spectaculaire de la mortalité en particulier chez les patients les plus sévères [5]. Ce résultat est soutenu par une méta-analyse des essais randomisés arrêtés prématurément [11].

Nous avons été surpris par un grand nombre de surinfections à la deuxième semaine d'hospitalisation : classique comme des bactériémies [12] et des pneumonies associées à la ventilation mécanique [13] mais difficiles à traiter du fait des altérations de l'immunité systémique

\*Jean-François Timsit

Médecine Intensive Réanimation des maladies infectieuses AP-HP, Hôpital Bichat, Paris  
Université de Paris, IAME, INSERM U1137 F-75018 Paris✉ [jean-francois.timsit@aphp.fr](mailto:jean-francois.timsit@aphp.fr)

et pulmonaire et de perturbations de pharmacocinétique systémique des antibiotiques, en particulier concernant leur diffusion dans le tissu pulmonaire [13]. Enfin des infections fongiques et des réactivations à virus du groupe Herpes [14] ont été notées avec des fréquences étonnamment élevées.

Après 12 mois de crise sanitaire mondiale, ce numéro de la revue fait le point sur les connaissances et la prise en charge des formes sévères d'infections à SARS-CoV-2. Il reste cependant des zones d'incertitudes de doutes et d'ombres qui nécessiteront de poursuivre des efforts de recherche efficaces et non précipités dans l'avenir.

### Physiopathologie rôle respectif du virus et de l'immunité ?

SARS-CoV-2 est un virus à ARN capable de synthétiser un nombre très limité de protéines. Il est toutefois capable d'entraîner des phénotypes clinico-biologiques très divers incluant une inflammation systémique modérée, une hypoxémie profonde causée par une inflammation pulmonaire [15] conjuguée à une dysfonction endothéliale, une coagulopathie combinant des phénomènes pro-coagulants marqués systémiques et pulmonaires et une résistance à la fibrinolyse physiologique. Le rôle du virus dans les phénomènes inflammatoires est mal connu. À la phase toute initiale, dans les formes bénignes, la prolifération virale conduit à une réponse normale Th1 aboutissant à la destruction du virus sans phénomène pro-inflammatoire marqué. Dans les formes plus sévères, il existe une dérégulation du système rénine angiotensine secondaire à l'entrée du virus dans la cellule, des dommages endothéliaux, une thromboinflammation et enfin une dérégulation de la réponse immune normale vers une réponse de type Th2, une déplétion en cellules lymphocytaires T et une production de cytokines pro inflammatoires [15]. Ce serait cette réponse pro-inflammatoire pulmonaire et systémique plus que la prolifération virale elle-même, qui serait responsable de la gravité de la maladie [16].

Certains déterminismes génétiques peuvent expliquer des anomalies de la réponse Th1 [17] et pourraient justifier une prévention (vaccination spécifique) et un traitement (interféron) spécifique. Par ailleurs, la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2 est associée à la production d'auto-anticorps anti IF-1 [18] et pourrait justifier des interventions thérapeutiques spécifiques précoces.

Les formes sévères surviennent en effet après la phase de prolifération maximale du virus, soit en médiane 7 à 10 jours après les premiers signes cliniques de la maladie. L'ARN viral disparaît ensuite progressivement, la culture devenant exceptionnellement positive après la 3<sup>e</sup> semaine de symptômes. Cependant, certains éléments plaident en faveur de la persistance du virus

dans les formes les plus sévères. Dans les syndromes de détresse respiratoire aiguë liés au SARS-CoV-2, l'excrétion de l'ARN viral persiste plus longtemps et s'accompagne de la présence d'ARN du virus dans le sang de façon prolongée [19]. La demi-vie de l'ARN viral dans le sang est très courte et sa présence signifie l'existence d'une synthèse virale tissulaire. Des biopsies de tissus pulmonaires, digestifs ou rénaux ont mis en évidence tardivement en microscopie électronique des éléments viraux semblants complets [20]. La part respective de la persistance du virus dans les tissus, de la production d'anticorps neutralisant et de l'inflammation dans l'évolution est inconnue. Cependant certaines données animales sur SARS-CoV-1 suggèrent que la coexistence du virus et de l'apparition d'Ac neutralisant en faible quantité pourrait exacerber la réponse inflammatoire [16].

Il semble donc persister du virus vivant assez longtemps chez les patients de réanimation. Les données récentes montrent que l'ARN du virus reste détectable dans les prélèvements respiratoires alors que les écouvillons naso pharyngés sont négatifs chez les patients de réanimation intubés [21]. Cependant, au-delà du 21<sup>e</sup> jour après les premiers symptômes, il devient impossible de cultiver le virus. Il existe des incertitudes sur l'impact respectif de la contamination par les gouttelettes ou par aérosols. Les manœuvres pouvant justifier le port de masque très filtrant de type FFP2, ou de masques de type chirurgicaux, sont basées sur des données indirectes et doivent être confortées par des études complémentaires. Cependant, il est raisonnable de proposer la levée de l'isolement respiratoire après 21 jours au moins, si l'ARN viral n'est plus détectable dans les sécrétions respiratoires.

### Admission précoce des patients en réanimation vs utilisation de méthodes d'oxygénation à haut débit ou de CPAP en dehors des réanimations

Lors de la première vague, le pourcentage d'admission en réanimation chez les patients hospitalisés variait de 4 à 47 % et le pourcentage de patients intubés en ventilation mécanique de 30 à plus de 92 % [22].

Certains éléments suggèrent qu'une intubation trop précoce est délétère pour les patients [6]. Nous avons aussi appris que la mise en route précoce de l'oxygénation à haut débit permettait d'éviter le recours à l'intubation [23]. À l'inverse une intubation trachéale trop tardive pourrait pérenniser une hyperventilation prolongée délétère [24] pour les malades. La décision de recours aux différentes techniques en fonction du stade évolutif nécessite donc une expertise que seules les unités spécialisées peuvent fournir. L'admission précoce dans une unité de réanimation, de soins intensifs

ou de surveillance continue est donc probablement la plus efficace. Cette recommandation n'est applicable que si l'offre de lits spécialisés est suffisante et nous pensons qu'elle doit être défendue.

### Recommandations, médecine basée sur des évidences vs science de l'instantané, monde politique, média et groupe de pression

L'élaboration de recommandations nécessite une analyse approfondie et indépendante de la littérature et des preuves, des réunions d'experts, l'élaboration d'un texte relu par un groupe de personnel avant une validation définitive. La vitesse de la pandémie, la nécessité de résultats rapides, la pression politique pour proposer rapidement des solutions répondant aux demandes du public n'est pas compatible avec une analyse scientifique rationnelle.

La communauté scientifique a voulu aller vite et donc utiliser des résultats précoces ou des critères de jugement de substitution. Est-il encore acceptable de regarder la mortalité à J14 ou même à J28 chez les patients les plus sévères sachant que la durée de séjour moyenne d'un patient intubé ventilé en réanimation est de 3 semaines et que plus du tiers des décès en réanimation surviennent après J28. Les études récentes montrent que le pronostic vital n'est pas assuré pour les patients les plus graves avant J60 voire J90 [6, 25]. Autre question, peut-on encore accepter les échelles proposées par l'OMS pour définir la gravité des patients. Cette classification présuppose que la « distance » pronostique qui sépare chaque niveau est identique. Or cela ne semble pas être le cas. Par exemple, la « marche » pronostique qui fait passer de l'hospitalisation sans oxygène à la sortie de l'hôpital est très différente de la « marche » pronostique qui fait passer de la ventilation invasive à la ventilation non invasive.

Enfin, certains critères peuvent ne pas avoir d'impact sur un individu mais un impact potentiel sur un groupe d'individus dans des circonstances particulières. Par exemple, la vitesse de guérison ou de sevrage de la ventilation mécanique invasive peuvent être considérées comme des avantages secondaires mineurs, en particulier si le système de santé est non contraint, mais peuvent être permettre une économie d'utilisation des lits disponibles très bénéfique en situation de crise sanitaire.

La volonté d'obtenir des pistes thérapeutiques rapidement a abouti à essayer des molécules avec des effets possibles sur SARS-CoV-2, y compris chez les malades sévères. L'hydroxychloroquine [26] et l'association Lopinavir/ritonavir en sont de bons exemples [27, 28]. Leur utilisation a été large lors des premières semaines, avant de constater après quelques mois que ces molécules

entraînaient des effets secondaires graves et après 6 mois qu'elles n'avaient pas d'impact bénéfique sur les patients inclus dans les essais randomisés.

À l'inverse, les résultats préliminaires de l'étude RECOVERY montrant un effet spectaculaire de la corticothérapie à faible dose [5] n'ont jamais plus été remis en question alors que le suivi n'était pas terminé et que personne ne dispose de données confortant l'absence d'effets indésirables. De plus, alors que nous savons que la mortalité des patients intubés ventilés en réanimation survient dans plus d'un tiers des cas après le 28<sup>e</sup> jour, 5 mois après la parution de l'essai dans le *New England Journal of Medicine* nous ne disposons toujours d'aucunes données sur le pronostic à 3 mois des patients inclus.

L'impact de la modulation de la réponse proinflammatoire par les antagonistes des récepteurs à l'IL-1, IL6 et les anti-JAK font l'objet d'études randomisées dont les résultats sont parfois opposés. Les études souffrent des mêmes défauts que ceux évoqués pour les autres thérapeutiques évoquées. Compte tenu de l'existence d'effets secondaires potentiels, leurs indications nécessitent des travaux complémentaires.

De même la polémique sur l'intérêt du remdesivir pour les patients de réanimation reste entière. On peut s'accorder sur l'absence d'intérêt pour les patients intubés et en ventilation mécanique et probablement aussi sur les patients sous ventilation non invasive, CPAP ou optiflow quant à l'absence d'intérêt pronostique de la molécule. Par contre, il est extrêmement délicat de porter des conclusions formelles chez les patients nécessitant une oxygénothérapie entre 6 et 15 l/mn d'oxygène. De même, le délai entre les premiers symptômes et l'administration de l'antiviral était de 9 jours dans l'essai du NIH (ACTT1) et non mesuré dans l'essai de l'OMS (SOLIDARITY) [27]. Or, l'essai ACTT1 a montré que le bénéfice était évident si ce délai était de moins de 10 jours, mais qu'il n'existait pas dans les autres cas. En conséquence, les conclusions du NIH et de l'OMS sont en opposition complète sur le sujet. Il convient d'éteindre rapidement ces polémiques en incluant dans des essais irréprochables évaluant l'efficacité antivirale, la toxicité, et la mortalité afin de définir si cette molécule est efficace et surtout pour quel profil de patients.

En dehors de la réanimation, une autre polémique monte actuellement sur les vaccins. Il devient la règle de voir les résultats des essais être postés sur le net sous la forme de communiqué de presse des firmes 1 mois avant leur publication scientifique et donc être distillés par les médias ou les personnalités politiques avant d'avoir été revus par les pairs et publiés dans des revues à comité de lecture ou que les agences gouvernementales aient communiqué sur la revue détaillée de l'ensemble des données.

## Le temps de la réflexion, du retour aux arguments physiopathologiques

Il apparaît à tous les réanimateurs que chaque patient avec une détresse respiratoire liée à SARS-CoV-2 est particulier. Pour certains, la maladie virale est récente, la charge virale élevée, l'inflammation systémique élevée, pour d'autres l'évolution est plus torpide avec très peu d'éléments inflammatoires et une aggravation tardive vers la détresse respiratoire aiguë. Pour d'autres encore la détresse respiratoire est le fait d'une maladie thromboembolique sévère. Il est donc vraisemblable que certains traitements seront plus adaptés pour certains patients que pour d'autres.

Cette approche individualisée passe par une recherche combinant la physiopathologie, l'analyse de larges cohortes multinationale, l'approche « *big data* » et des essais randomisés. Elle prendra du temps. Espérons que, d'ici là, les campagnes vaccinales et l'immunité de population permettent le contrôle de la pandémie.

Ce numéro de la revue fait le point sur l'état des connaissances sur les infections sévères dues à la Covid-19 et les leçons de la première vague et de la deuxième encore en cours. Nous sommes certains qu'il nous aidera à prendre les bonnes décisions pour le bénéfice de nos malades dans l'immédiat.

### Conflits d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêts en lien avec cet article.

### Affiliations

<sup>1</sup>Médecine Intensive Réanimation des maladies infectieuses

AP-HP, Hôpital Bichat, F-75018 Paris, France

<sup>2</sup>Université de Paris, IAME, INSERM U1137

F-75018 Paris, France

### Références

- Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, et al (2020) Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious diseases*. 20:697-706. DOI : [10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0)
- Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC et al, (2020). Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive care medicine*. 46:579-82. DOI : [10.1007/s00134-020-05967-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05967-x)
- Crawford C, Vanoli E, Decorde B, et al (2020) Modeling of aerosol transmission of airborne pathogens in ICU rooms of COVID-19 patients with acute respiratory failure. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2020:2020.12.11.20247551. DOI : [10.1101/2020.12.11.20247551](https://doi.org/10.1101/2020.12.11.20247551)
- Peiffer-Smadja N, Lucet JC, Bendjelloul G, et al (2020) Challenges and issues about organizing a hospital to respond to the COVID-19 outbreak: experience from a French reference centre. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 26:669-72. Epub 2020/04/12. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.04.002](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.002)
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al (2020) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*. 2020. Epub 2020/07/18. DOI : [10.1056/nejmoa2021436](https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436)
- Dupuis C, Bouadma L, De Montmollin E, et al (2021) Impact of Early Invasive Mechanical Ventilation on Day-60 mortality in COVID-19 patients with AHRF. *Crit care med exploration*. DOI : [10.1097/cce.0000000000000329](https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000329)
- Jeremias A, Nguyen J, Levine J, et al (2020) Prevalence of SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Workers in a Tertiary Community Hospital. *JAMA internal medicine*. Epub 2020/08/12. DOI : [10.1001/jamainternmed.2020.4214](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4214)
- Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-Garcia E, et al (2020) Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Epub 2020/08/04. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.07.041](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041)
- Luyt CE, Bouadma L, Morris AC, et al (2020) Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive care medicine*. 46:2168-83. Epub 2020/11/12. DOI : [10.1007/s00134-020-06292-z](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06292-z)
- Helms J, Severac F, Merdji H, et al (2020) Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive care medicine*. 46:1502-3. Epub 2020/05/22. DOI : [10.1007/s00134-020-06082-7](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06082-7)
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al (2020) Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama*. 324:1330-41. Epub 2020/09/03. DOI : [10.1001/jama.2020.17023](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023)
- Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, et al (2021) COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive care medicine*. 47:180-187. Epub 2021/01/29. DOI : [10.1007/s00134-021-06346-w](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06346-w)
- Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF (2020) Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive care medicine*. 46:2071-4. Epub 2020/09/10. DOI : [10.1007/s00134-020-06219-8](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06219-8)
- Le Balch P, Pinceaux K, Pronier C, et al (2020) Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 24:530. Epub 2020/08/30. DOI : [10.1186/s13054-020-03252-3](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03252-3)
- Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al (2020) Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 369(6504):718-24. Epub 2020/07/15. DOI : [10.1126/science.abc6027](https://doi.org/10.1126/science.abc6027)
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al (2019) Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI insight*. 4:e123158. Epub 2019/03/05. DOI : [10.1172/jci.insight.123158](https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158)
- Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al (2020) Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 370(6515). Epub 2020/09/26. DOI : [10.1126/science.abd4570](https://doi.org/10.1126/science.abd4570)
- Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al (2020) Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 370:eabd4585. Epub 2020/09/26. DOI : [10.1126/science.abd4585](https://doi.org/10.1126/science.abd4585)

19. Buetti N, Patrier J, Le Hingrat Q, et al (2020) Risk factors for SARS-CoV-2 detection in blood of critically ill patients. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Epub 2020/09/03. DOI : [10.1093/cid/ciaa1315](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1315)
20. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 395:1417-8. Epub 2020/04/24. DOI : [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
21. Buetti N, Wicky PH, Le Hingrat Q, et al (2020) SARS-CoV-2 detection in the lower respiratory tract of invasively ventilated ARDS patients. *Crit Care*. 24:610. Epub 2020/10/18. DOI : [10.1186/s13054-020-03323-5](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03323-5)
22. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B (2020) Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS one*. 15:e0235653. Epub 2020/07/11. DOI : [10.1371/journal.pone.0235653](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653)
23. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al (2020) High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 202:1039-42. Epub 2020/08/08. DOI : [10.1164/rccm.202005-2007le](https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2007le)
24. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al (2020) COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive care medicine*. 46:1099-102. Epub 2020/04/16. DOI : [10.1007/s00134-020-06033-2](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2)
25. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators (2020) Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive care medicine*. 47:60-73. Epub 2020/11/20. DOI : [10.1007/s00134-020-06294-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x)
26. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, et al (2021). Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 27:19-27. 2020. Epub 2020/08/30. DOI : [10.1016/j.cmi.2020.08.022](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022)
27. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al (2020) Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 384:497-511. Epub 2020/12/03. DOI : [10.1056/nejmoa2023184](https://doi.org/10.1056/nejmoa2023184)
28. RECOVERY Collaborative Group (2020) Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 396:1345-1352 Epub 2020/10/09. DOI : [10.1016/s0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32013-4)

