



Institut de Médecine et Épidémiologie Appliquée - Hôpital Bichat - Paris

SARS-CoV-2 : le point virologique

L'IMEA promeut l'approche "One Health" ou Santé Globale avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO). Cette approche intégrée en santé humaine, animale et environnementale prend tout son sens face à l'épidémie de la covid 19 pour l'IMEA qui depuis 50 ans lutte contre les maladies infectieuses au Nord comme au Sud. Les axes de recherche et d'enseignement de l'IMEA portent particulièrement sur des pathologies souvent résultant de transmissions inter espèces prouvées ou suspectées comme la covid 19, les VIH et les hépatites ou proches des préoccupations écologiques comme le paludisme.

Professeur François Simon ; Virologie, Université de Paris

Directeur des Laboratoires du Groupe Hospitalier Saint Louis - Lariboisière

Directeur IMEA, Hôpital Bichat

Contact : francois.simon@aphp.fr

Avertissements

Les opinions et la sélection de texte ci-dessous n'engagent en rien la faculté de Médecine de l'Université de Paris, ni l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Les revues consultées sont essentiellement le NEJM, Science, Nature, Lancet, Lancet ID, CID, bioRxiv et MedRxiv et également QDM et JIM. Les références sont indiquées dans le texte ; le contexte de rédaction et de traduction a pu conduire à des oublis de référencement qui seront corrigés au besoin.

Dernière mise à jour le vendredi 11 décembre 5h15

SARS-CoV-2 Quid Novi en cette fin d'année 2020

24 Novembre - De l'origine du SARS-CoV-2

De nouveaux coronavirus étroitement liés au SARS-CoV-2 ont été découverts au Japon et au Cambodge doi: [Coronaviruses closely related to the pandemic virus discovered in Japan and Cambodia \(https://doi.org/10.1038/d41586-020-03217-0\)](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03217-0)

Ces virus, tous deux retrouvés dans des chauves-souris congelées seraient proches génétiquement du SARS-CoV-2 et les premiers hors de la Chine.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur au Cambodge auraient trouvé chez deux chauves-souris rhinolophes de Shamel (*Rhinolophus shameli*) capturées dans le nord du pays en 2010 et infectées par un virus très proche du SARS-CoV-2. Un autre coronavirus étroitement lié au SARS-CoV-2 a été rapporté par une équipe au Japon dans des excréments de chauves-souris congelés. Attendons les séquences complètes de ces virus avant de conclure à une homologie forte.

Un virus, appelé Rc-o319 avait déjà été identifié chez une *Rhinolophus cornutus* capturée en 2013 mais partageant seulement 81% de son génome avec le SARS-CoV-2 donc assez éloignée génétiquement.

Des virus étroitement liés au SARS-CoV-2 sont relativement courants chez les chauves-souris rhinolophus, et même chez les chauves-souris trouvées en dehors de la Chine.

Que ce virus soit transmis directement des chauves-souris aux humains, ou par un hôte intermédiaire, reste encore à déterminer. Seule une poignée de coronavirus connus sont étroitement liés au SARS-CoV-2, dont son parent le plus proche, RaTG13 chez *Rhinolophus affinis* de la province chinoise du Yunnan en 2013. Il existe également plusieurs autres coronavirus, trouvés dans d'autres chauves-souris rhinolophus et pangolins capturés entre 2015 et 2019. A suivre mais ces études vont certainement conduire à des identifications de plus en plus nombreuses de virus reliés génétiquement au SARS-CoV-2 dans le futur.

Voir la présentation du PR Vabret du 25 novembre lors des 14èmes rencontres Nord / Sud de l'IMEA :

<https://www.imea.fr/article/video/14eme-rns-astrid-vabret> (<https://www.imea.fr/article/video/14eme-rns-astrid-vabret>)

Vaccins en fin novembre : ce n'est pas le vaccin mais c'est la vaccination qui protège

Pour les présentations des différents vaccins, [voir ici](#).

Près de 1,5 milliards de doses sont d'ores et déjà préemptées par les pays occidentaux ;

L'OMS souhaite que les essais montrent une activité de 70 % au moins. La FDA veut au moins 50% - ce qui signifie qu'il doit y avoir au moins deux fois plus d'infections parmi les volontaires ayant reçu un placebo que parmi ceux du groupe vacciné. L'Agence européenne des médicaments a déclaré qu'elle pourrait accepter un niveau d'efficacité inférieur (?). Les USA pourraient autoriser pour un usage d'urgence en décembre les 60 millions de doses à base d'ARN messenger (ARNm) de Moderna et Pfizer qui seront déposées pour approbation dans les deux à trois prochaines semaines. Selon le plan de distribution de l'opération Warp Speed, le premier groupe de vaccins sera probablement distribué et administré dans les hôpitaux et les maisons de retraite. La plupart des Américains seraient inoculés en mai ou juin 2021 Une inconnue importante est de savoir si ce vaccin, ou l'un des vaccins actuellement en cours d'essai, prévient la transmission de la maladie. Il est probable que les vaccins qui préviennent les maladies symptomatiques réduiront la durée et le niveau d'infectiosité, et donc la transmission pour faire une différence significative dans la propagation du virus au sein des communautés.

Pas beaucoup de (vraies) nouveautés (cf ci-dessous) au-delà des annonces : plus de 320 présentations vaccinales différentes, dont seules quelques-unes auront une chance d'être (correctement) évaluées. De fait aucune nouveauté par rapport au texte antérieur sinon la multiplication des présentations et les annonces médiatiques de Pfizer et Moderna avec des vaccins ARN messenger jamais utilisés à grande échelle chez l'Homme et désormais l'annonce de Astra Zeneca.

Quelque 45 vaccins candidats sont en cours d'essais. Moderna (ARN m) et AstraZeneca (vecteur adénoviral) se suivent de près et ont d'ores et déjà déposé leur numéro d'enregistrement aux CDC et leurs caractéristiques produits ; il s'agira de multidoses donc à usage raisonné. Moderna ne concerne sûrement pas ou peu l'Europe avant de nombreux mois ; Vers une implantation aussi en Suisse-Espagne ?

La pression monte entre les fabricants de vaccins et les médias. Les annonces ne sont que des gestes commerciaux (dont comprend mieux les intentions boursières après la cession le jour de l'annonce de cession majeure d'actifs par le CEO de Pfizer) et n'éclaire en rien la politique de lutte qui sera basée sur différents vaccins :

- fabriquer un vaccin prototype est désormais à la portée du dernier bricoleur virologue : il y a plusieurs centaines de prototypes de ce type contre SARS-CoV-2. Ils ne présentent guère d'intérêt autre que de montrer le savoir-faire de leur producteur ;
- proposer une stratégie avec un modèle vaccinal ayant fait ses preuves chez l'Homme ;
- montrer la pertinence et l'innocuité du vaccin, des doses et des rappels obligent à des études considérables avec au moins 50 000 personnes incluses et ce dans des pays à forte incidence ;
- mais produire un vaccin sous assurance qualité est une question industrielle majeure d'autant que nous parlons en milliards de doses et seule une dizaine de groupes au monde en sont capables ;
- et le distribuer en respectant les chaînes de froid et de conservation aux populations est un enjeu de santé publique majeure. Penser le stockage à très basses températures est une utopie coûteuse et probablement inutile sur le moyen terme.

A ce jour, aucun des vaccins annoncés ne répond aux critères ci-dessus. Pfizer et Astra Zneca ont les reins solides mais leur vaccin ARNm n'a pas d'antériorité chez l'Homme et le vaccin Adénoviral a seulement été utilisé lors de l'épidémie Ebola. Ce sont donc des annonces encourageantes quant aux bons résultats de protection mais issus de start up qui n'auront ni l'expérience ni les reins pour produire ; Même si Pfizer supervise BioNTech, on ignore quels sont les engagements de production / distribution.

l'épidémiologie nous aura appris que ce virus hautement infectieux donne une véritable immunité qui dure au moins une année et certainement plus, l'observation se faisant en temps réel. Les dossiers anecdotiques rapportant des infections répétées ne sont ni assez bien établis et en tous cas trop peu nombreux pour remettre en cause cette notion d'immunité induite par le virus (voir ci-dessous). Les expérimentations animales, bien conduites, nous prouvent que la surinfection n'est guère possible. Et que l'immunité induite après l'infection tient la route.

Les baisses d'anticorps au fil du temps sont tout à fait classiques dans ce type d'infection sans persistance virale et cela ne remet pas en cause - quel que soit le titre d'anticorps - la possibilité d'une réponse immune secondaire forte.

Quelques soient les antigènes (lysats, ARNm, recombinants, protéiques) et les voies d'inoculation, il y a tout lieu d'être optimiste sur la réponse immune de l'organisme et la protection induite. Reste à savoir quelle sera la durée de cette immunité. Mais les rappels vaccinaux seront là pour rebooster.

Au total se rappeler du lièvre et la tortue et ce ne sont pas les annonces précipitées qui feront le(s) grand(s) vaccin(s) de demain. Au contraire, comme pour les grandes endémies actuelles, il faudra plusieurs producteurs pour répondre aux besoins.

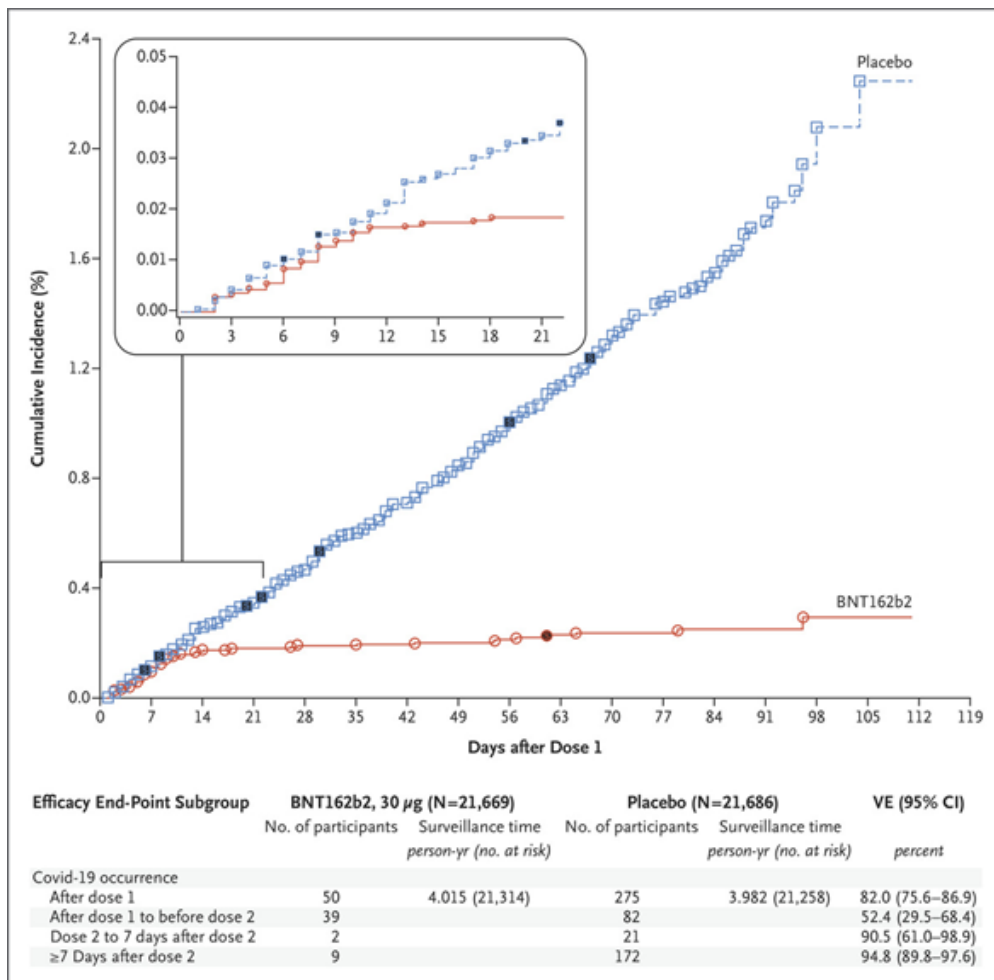
Voir les différents vaccins [ici](#).

Covax, une collaboration mondiale

COVAX souhaite accélérer la lutte contre le SARS-CoV-2 par une collaboration mondiale visant à accélérer la production de produits de diagnostic, de traitements et de vaccins avec un accès juste et équitable, à l'échelle mondiale. COVAX est co-dirigée par l'Alliance Gavi, la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI) et l'OMS. Son objectif est d'accélérer la mise au point et la fabrication de vaccins contre la COVID-19. <https://www.youtube.com/watch?v=5opR6x6NmpQ&t=2s> (<https://www.youtube.com/watch?v=5opR6x6NmpQ&t=2s>)

10 décembre - La publication du vaccin mRNA BNT162b2 de Pfizer dans le NEJM

43 548 participants randomisés : 43 448 inclus 21 720 avec BNT162b2 et 21 728 avec placebo : 8 cas de Covid au moins 7 jours après la deuxième dose parmi les participants BNT162b2 et 162 cas parmi le placebo; BNT162b2 a été efficace à 95% dans la prévention du Covid-19 (95%, 90,3 - 97,6). Une efficacité vaccinale similaire a été observée dans les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle de base et la présence de conditions coexistantes. Parmi 10 cas de Covid-19 sévères apparus après la première dose, 9 sont survenus dans le groupe placebo et 1 BNT162b2. L'incidence des événements indésirables graves était similaire dans les 2 groupes vaccin. L'innocuité sur une médiane de 2 mois était similaire à celle des autres vaccins viraux.



Efficacité de BNT162b2 contre Covid-19 après la première dose

Efficacité de BNT162b2 contre Covid-19 après la première dose. L'incidence cumulée de Covid-19 après la première dose en intention de traiter. Les symboles pleins représentent les cas graves de Covid. La période de temps pour l'accumulation de cas de Covid-19 va de la première dose à la fin de la période de surveillance. L'intervalle de confiance (IC) pour l'efficacité du vaccin (VE) est calculé selon la méthode de Clopper – Pearson.

Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.					
Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI) [†]
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥65 yr	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥75 yr	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (–13.1–100.0)
Sex					
Male	3	1.124 (8,875)	81	1.108 (8,762)	96.4 (88.9–99.3)
Female	5	1.090 (8,536)	81	1.114 (8,749)	93.7 (84.7–98.0)
Race or ethnic group‡					
White	7	1.889 (14,504)	146	1.903 (14,670)	95.2 (89.8–98.1)
Black or African American	0	0.165 (1,502)	7	0.164 (1,486)	100.0 (31.2–100.0)
All others	1	0.160 (1,405)	9	0.155 (1,355)	89.3 (22.6–99.8)
Hispanic or Latinx	3	0.605 (4,764)	53	0.600 (4,746)	94.4 (82.7–98.9)
Non-Hispanic, non-Latinx	5	1.596 (12,548)	109	1.608 (12,661)	95.4 (88.9–98.5)
Country					
Argentina	1	0.351 (2,545)	35	0.346 (2,521)	97.2 (83.3–99.9)
Brazil	1	0.119 (1,129)	8	0.117 (1,121)	87.7 (8.1–99.7)
United States	6	1.732 (13,359)	119	1.747 (13,506)	94.9 (88.6–98.2)

* Surveillance time is the total time in 1000 person-years for the given end point across all participants within each group at risk for the end point. The time period for Covid-19 case accrual is from 7 days after the second dose to the end of the surveillance period.

† The confidence interval (CI) for vaccine efficacy is derived according to the Clopper–Pearson method, adjusted for surveillance time.

‡ Race or ethnic group was reported by the participants. "All others" included the following categories: American Indian or Alaska Native, Asian, Native Hawaiian or other Pacific Islander, multiracial, and not reported.

9 décembre - Vaccins « chinois » 86% : résultats de l'étude pivotale Sinopharm

La China National Pharmaceutical Group (Sinopharm) annonce une efficacité 86% sur des études menées chez 31 000 volontaires de 125 nationalités avec le MOH des Emirats Arabes en phase III. Le vaccin fait partie des trois candidats les plus avancés de Chine en termes de développement et a été utilisé pour vacciner environ un million de personnes dans le pays dans le cadre de son programme d'utilisation d'urgence.

L'analyse montre un taux de séroconversion de 99% d'anticorps neutralisants et une efficacité de 100% dans la prévention des cas modérés et sévères de la maladie. Le MOH a officiellement enregistré le vaccin ayant participé à l'essai des EAU. Ce vaccin est basé sur un virus inactivé incapable de répliquer dans les cellules humaines et nécessite deux doses, ont montré des données d'essais antérieures. La société Group 42 (G42) et Sinopharm ont étendu l'essai à l'Égypte, à la Jordanie et à Bahreïn.

8 décembre - La première étude validant un vaccin Astrazeneca dans le Lancet

Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine

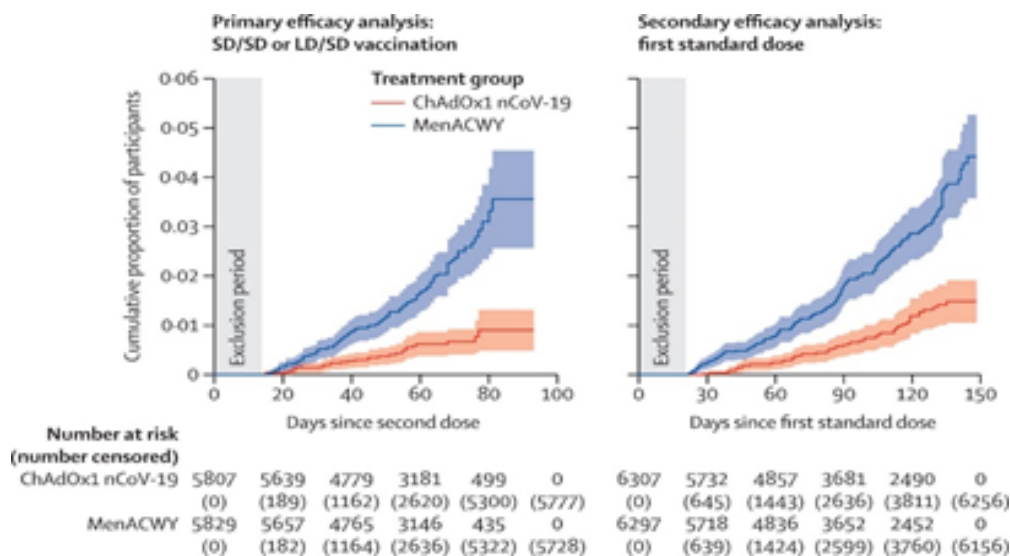
Entre le 23-4 et le 4-11, 23848 participants ont été inclus dont 11 636 participants (7548 au Royaume-Uni, 4088 au Brésil) ont été inclus dans l'analyse d'efficacité primaire intermédiaire.

Chez les participants ayant reçu deux doses standard, l'efficacité du vaccin était de 62% (IC à 95% 41–75) le groupe ChAdOx1 vs 6% dans le groupe témoin vacciné par le MenACWY. Chez les participants ayant reçu une faible dose suivie d'une dose standard, l'efficacité était de 90 % (67%–97%) . Attention les nombres sont petits et un phénomène de probabilité ne peut être exclu. Par ailleurs (selon FS) le risque d'une altération du vecteur Adénovirus par réaction croisée est possible. Cela a été vu lors d'un essai en Chine utilisant un Adénovirus humain. Les mêmes constatations lors du vaccin EBOV avaient conduit à favoriser un adénovirus hétérotypique. Mais des réactions croisées par les anticorps anti ADV humains vis de l'ADV chimpanzé sont possibles. A suivre donc.

À partir de 21 jours après la première dose, dix cas ont été hospitalisés pour COVID-19, tous dans le bras témoin; deux COVID-19 sévères, dont un décès. Sur 74 341 personnes/mois de suivi, 175 événements indésirables graves sont survenus chez 168 participants, 84 événements dans le groupe ChAdOx1 nCoV-19 et 91 dans le groupe témoin. Les analyses en sous-groupes n'ont pas non plus montré de différence significative.

			Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19	Vaccine efficacy (CI ^{95%})
				n/N (%)	
All LD/SD and SD/SD recipients			131	30/5807 (0.5%)	70.4% (54.8 to 80.6) *
	COV002 (UK)		86	18/3744 (0.5%)	73.5% (55.5 to 84.2)
		LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	90.0% (67.4 to 97.0) ‡
		SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	60.3% (28.0 to 78.2)
	COV003 (Brazil; all SD/SD)		45	12/2063 (0.6%)	64.2% (30.7 to 81.5) *
	All SD/SD recipients		98	27/4440 (0.6%)	62.1% (41.0 to 75.7)
Other non-primary			18	7/5807 (0.1%)	36.4% (-63.8 to 75.3) *
Any symptomatic COVID-19			149	37/5807 (0.6%)	67.1% (52.3 to 77.3)
Asymptomatic or symptoms unknown (COV002)			69	29/3288 (0.9%)	27.3% (-17.2 to 54.9)
	LD/SD recipients		24	7/1120 (0.6%)	58.9% (1.0 to 82.9) *
	SD/SD recipients		45	22/2168 (1.0%)	3.8% (-72.4 to 46.3)
Any NAAT-positive swab			221	68/5807 (1.2%)	55.7% (41.1 to 66.7)

Tableau résumé de l'efficacité en fonction des sous groupes (Low Dose et Standard Dose)



Incidence cumulative du COVID-19 symptomatique après deux doses (à gauche) ou après la première dose standard chez les participants recevant uniquement des vaccins à dose standard (à droite). Les zones ombrées sont les IC à 95%. LD / SD = low dose plus dose de rappel standard. groupe. MenACWY témoins vaccinés par un vaccin anti-méningocoque.

30 Novembre - Derniers résultats pour Moderna.

Moderna demande une autorisation d'urgence aux États-Unis et en Europe ce jour. Les résultats plus complets montrent une efficacité de 94,1% ; légèrement inférieure à celle de l'analyse intermédiaire du 16 novembre de 94,5% d'efficacité (différence NS) voir ci dessous. Ce taux d'efficacité du vaccin est constant en fonction de l'âge, de la race, de l'origine ethnique et du sexe, ainsi que le taux de réussite de 100% dans la prévention des cas graves. 196 volontaires ont contracté le COVID-19 dans l'essai avec plus de 30 000 personnes ; 185 ont reçu un placebo (un décès dans ce groupe) tandis que 11 avaient été vaccinés. Le groupe des volontaires comprenait 33 adultes de plus de 65 ans, 29 Latinos, 6 Afro Américains , 4 d'origine asiatique et 3 multiraciaux. Moderna n'a signalé aucun nouvel effet secondaire depuis son analyse intermédiaire. Le vaccin provoque des symptômes grippaux importants chez certains participants. Les effets secondaires les plus courants

sont la fatigue, rougeur et douleur au site d'injection, maux de tête et les courbatures augmentés après la deuxième dose et de courte durée. Moderna prévoit de commencer un nouvel essai pour tester le vaccin chez les adolescents avant la fin de l'année, suivi d'un autre chez des volontaires encore plus jeunes au début de 2021.

30 Novembre - Un premier calendrier vaccinal selon la HAS

Au niveau européen, « tous les pays membres de l'Union auront accès à un vaccin en même temps, dès qu'il aura été approuvé », a souligné la commissaire européenne à la santé, Stella Kyriakides. La répartition des doses se fera au prorata de la population de chacun des pays membres une fois obtenu le feu vert de l'Agence européenne du médicament pour un ou plusieurs vaccins.

Recommandations HAS du calendrier vaccinal

Début de la vaccination : fin décembre-début janvier

1. les résidents des Ehpad soit 750 000 personnes et les salariés de ces établissements soit de 90 000 à 100 000 personnes
2. Deuxième phase : personnes de plus de 65 ans et professionnels de santé. L'ensemble des personnes âgées, en commençant par « les personnes ayant plus de 75 ans, puis les personnes de 65 à 74 ans ayant une comorbidité, puis les autres personnes de 65-74 ans », ainsi que les professionnels du secteur de la santé, du médico-social et du transport sanitaire, en priorisant les professionnels âgés de plus de 50 ans ou présentant un facteur de risque de forme grave. Population non chiffrée mais probablement pas mal de monde et les livraisons US seront déjà courtes pour remplir l'objectif 1
3. Troisième phase : personnes de plus de 50 ans ou de moins de 50 ans mais à risque de forme grave, l'ensemble des professionnels du secteur de la santé et du médico-social et les professionnels issus des secteurs indispensables au fonctionnement du pays ».
4. Quatrième phase : professionnels vulnérables et personnes précaires. Les professionnels dont l'environnement de travail favorise une infection (contacts réguliers du public, milieu clos...) » et aux « personnes vulnérables ou précaires ayant un pronostic moins favorable en cas d'infection par la Covid-19 (résident en hôpital psychiatrique, sans domicile fixe, détenus...) »
5. Cinquième phase : personnes de plus de 18 ans.

26 novembre - Selon Piero di Lorenzo, dirigeant de la société italienne Advent-IRBM partenaire d'Astra-Zeneca, le ChAdOx1 sera désormais dénommé AZD1222. AZD1222 a été étudié sur 40 000 volontaires enrôlés pour les différentes phases, sur une période de 7 mois. La surveillance va se poursuivre parallèlement aux premières campagnes. 300 millions d'unités ont déjà été achetées et une option a été placée sur 100 autres millions par l'Union Européenne. Fin janvier, seront vaccinées : les soignants, les forces de l'ordre et les personnes en EHPAD. Ce vaccin coûterait 2,80 € les deux doses, contre 16 € à 20 € par dose pour les vaccins ARNm de Pfizer et/ou Moderna.

23 Novembre - L'annonce d'Astra-Zeneca de leurs résultats intermédiaires : son vaccin pourrait être efficace à environ 90 %. Ce vaccin utilise une version modifiée d'un adénovirus des chimpanzés - ceci pour éviter ou diminuer le risque de pré-existence d'anticorps chez l'homme si l'on utilisait un adénovirus humain commun. Le vaccin est fabriqué à partir d'un "adénovirus ChAdOx1 nCoV-19" isolé des selles de chimpanzés et modifié de manière à ne plus se répliquer dans les cellules mais les faisant produire la protéine S du SARS-CoV-2. L'adénovirus du chimpanzé agit comme vecteur transportant avec lui le gène codant pour la spike du SARS-CoV-2. Suivant l'infection cellulaire, le gène du SARS-CoV-2 donnera des instructions aux cellules pour coder pour cet antigène de spike et déclencher la réponse immune de l'organisme. Cette technologie a été utilisée avec succès pour le vaccin anti Ebola. Il s'agit donc d'une approche plus éprouvée que celles de Pfizer et Moderna se basant sur des ARN messager.

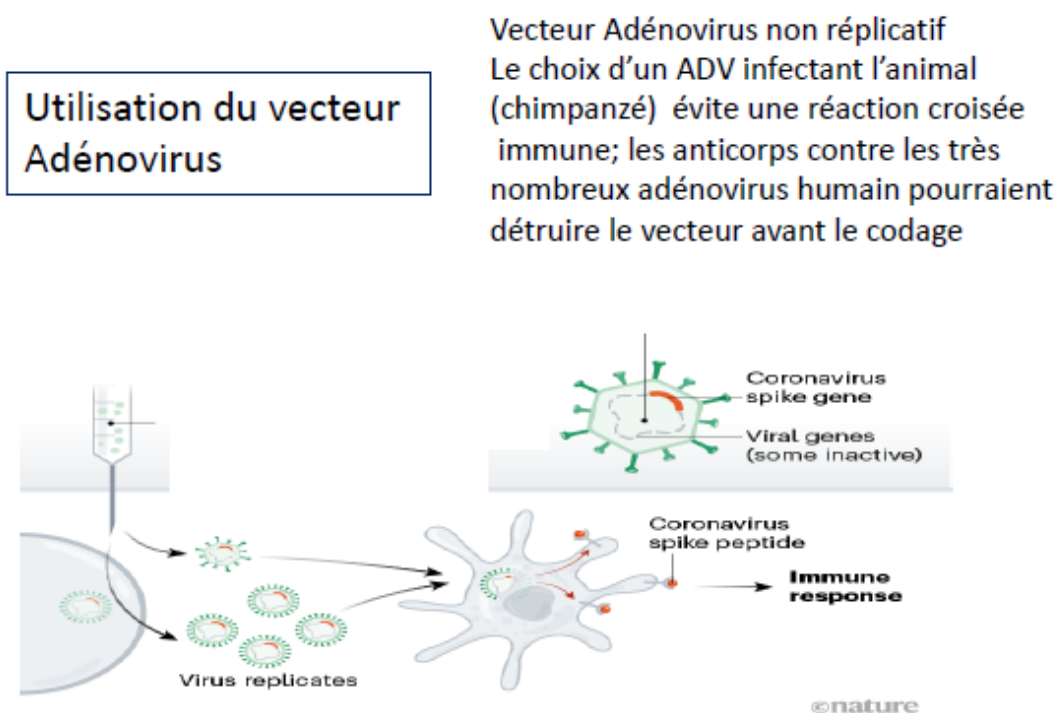
Selon AZ ce vaccin sera potentiellement moins cher à fabriquer, plus facile à distribuer et plus rapide à mettre à l'échelle que ses concurrents actuels. Le coût s'élèvera à quelques dollars par injection, soit une fraction du prix des médicaments de Pfizer et de Moderna, qui utilisent une technologie moins conventionnelle.

AZ promet 200 millions de doses d'ici la fin 2020 et 700 millions de doses pourraient être prêtes dans le monde dès la fin du premier trimestre 2021. Il peut être transporté et stocké à la température du réfrigérateur, donc plus facile à distribuer, surtout dans les pays pauvres, que ceux de Pfizer, qui doit être expédié et stocké à -70°C et Moderna à -20°C.

Le vaccin est efficace à 90 % administré sous forme d'une demi-dose suivie d'une dose complète au moins un mois plus tard (essais UK et Brésil). L'efficacité tombe à 62% lorsqu'il était administré en deux doses complètes ce qui est contre intuitif mais pas absurde. L'immunogénicité de la demi dose permet ainsi d'augmenter le nombre de sujets vaccinés par rapport à la dose pleine. Aucun participant aux essais n'a développé de formes sévères ou n'a dû être hospitalisé. Les résultats préliminaires portent sur des essais sur plus de 20 000 personnes, dont 131 ont contracté la maladie.

Une explication pourrait résider dans un biais d'interprétation des données: l'essai n'a peut-être pas été assez poursuivi pour mesurer une différence qui pourrait apparaître avec les données complètes. Les résultats plus efficaces demi-dose vs dose complète sont basés sur 2 741 participants le bras le moins efficace comprenant 8 895 volontaires. Une seconde hypothèse plus biologique ; selon Katie Ewer d'Oxford, il est possible que des doses plus faibles de vaccin stimuleraient mieux le sous-ensemble de cellules immunitaires T. Une autre explication potentielle serait la réponse du système immunitaire contre le vecteur viral. Ces adénovirus (ADV) sont assez proches des adénovirus humains contre lesquels la population est largement immunisée. Des anticorps humains anti ADV humain seraient dirigés de façon croisée contre l'ADV du chimpanzé qui serait détruit ou altéré ne permettant pas l'infection de la cellule et la traduction de son génome modifié.

La vaccination pourrait empêcher la transmission du virus. Certains participants se sont régulièrement prélevés par ENP et les différences de taux d'infection entre placebo et vaccin suggèrent que le vaccin bloque la transmission Nature doi: [Why Oxford's positive COVID vaccine results are puzzling scientists \(https://doi.org/10.1038/d41586-020-03326-w\)](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03326-w)



Principe des vaccins par vecteur adénoviral non répliquatif

18 Novembre - nouvelle annonce Pfizer :

Les résultats finaux de l'essai PFE.N COVID-19 montrent un taux de réussite de 95% avec deux mois de données de sécurité. Pfizer déclare 170 cas de COVID-19 dans son essai sur plus de 43 000 volontaires mais seules huit personnes atteintes de la maladie hors placebo. Sur les dix personnes avec forme grave, une seule avait reçu le vaccin. L'efficacité du vaccin développé avec le partenaire allemand BioNTech SE était constante dans les différents groupes d'âge et ethniques. L'efficacité chez les adultes de plus de 65 ans est supérieure à 94 %. Le seul effet indésirable pour 2 % des personnes vaccinées a été la fatigue (3,7 % après la deuxième dose). Pfizer a confirmé produire jusqu'à 50 millions de doses de vaccins cette année pour protéger 25 millions de personnes, puis 1,3 milliard de doses en 2021.

16 novembre - L'annonce Moderna

L'analyse - partielle à ce jour - de Moderna vaccin RNA messenger est basée sur 30 000 sujets aux USA avec 95 infections parmi les participants sous placebo alors que 5 infections se sont produites chez ceux qui ont reçu le vaccin administré en deux doses à 28 jours. C'est la première étude à faire état de ces cas graves soit aucun cas grave avec le vaccin et 11 cas avec le placebo. Le vaccin de Moderna est stable jusqu'à six mois à une température de moins 20 degrés Celsius lorsqu'il est expédié et stocké. Le vaccin est stable lorsqu'il est conservé à une température standard de 2 à 8 degrés Celsius au réfrigérateur pendant 30 jours. Le vaccin sera distribué en flacon de 10 doses et peut être conservé à température ambiante jusqu'à 12 heures après décongélation.

Les effets secondaires semblent correspondre à ceux observés pour d'autres vaccins pour adultes, notamment le vaccin contre la grippe. La première dose a provoqué des douleurs au point d'injection chez environ 3 % des personnes ; la deuxième dose a été associée à des symptômes transitoires généralisés chez environ 10 % des personnes, avec de la fatigue, des douleurs musculaires et des symptômes de type pseudo grippal.

Ce vaccin Moderna ARNm-1273 est un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour une protéine de pointe (S) stabilisée par préfusion du SARS-CoV-2. Selon Nature, ce vaccin ARNm-1273 code l'antigène S-2P, composé de la glycoprotéine SARS-CoV-2 avec un ancrage transmembranaire et un site de clivage S1-S2 intact. Le S-2P est stabilisé dans sa conformation de préfusion par deux substitutions consécutives de la proline aux positions d'acides aminés 986 et 987, au sommet de l'hélice centrale dans la sous-unité S2.8. La capsule de nanoparticules lipidiques composée de quatre lipides a été formulée dans un rapport fixe d'ARNm et de lipides. Le vaccin ARNm-1273 est fourni sous forme liquide stérile pour injection à une concentration de 0,5 mg par millilitre.

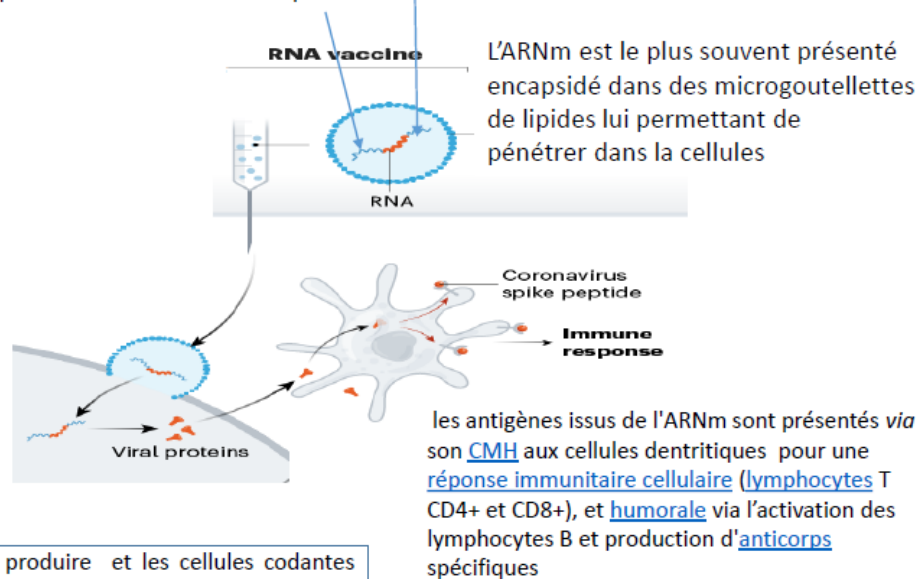
Moderna a déjà fait un coup de bourse avec des données de phase I sur huit personnes (!) : après la première vaccination, les réponses anticorps étaient plus élevées en fonction de l'importance de la dose (titre géométrique moyen [GMT] des anticorps anti-S-2P du test immuno-enzymatique du jour 29, 40227 dans le groupe 25-µg, 109209 dans le groupe 100-µg et 213 526 dans le groupe 250-µg).

Après le rappel de vaccination, les titres ont augmenté (respectivement le 57e jour GMT, 299 751, 782 719 et 1 192 154). Et une activité sérique neutralisante a été détectée chez tous les participants évalués, avec des valeurs généralement similaires à celles de la moitié supérieure d'un panel de sérum de convalescence de témoins. Des effets indésirables chez plus de la moitié des participants comprenaient la fatigue, les frissons, les maux de tête, la myalgie et la douleur au point d'injection. Les événements indésirables systémiques étaient plus fréquents lors de la deuxième vaccination, en particulier avec la dose la plus élevée, et trois participants (21 %) du groupe ayant reçu la dose de 250-µg ont signalé un ou plusieurs événements indésirables graves (Financé par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases et d'autres organismes ; mRNA-1273 ClinicalTrials.gov number, NCT04283461).

La phase 2a avait recruté 600 participants adultes. Dans le cadre "Warp Speed", la société américaine a démarré ses essais de phase III en juillet et délivre son analyse intermédiaire mi-novembre pour une montée en production rapide. Ce programme est soutenu par une subvention de 483 millions de dollars de la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA).

L'intérêt de Moderna outre sa facilité de production (??) comme vaccin ARNm est sa relative maniabilité en chaîne de froid par rapport à son concurrent Pfizer.

L'extrémité 5' de l'ARN est protégée par une coiffe contre les exonucléases. L'extrémité 3'UTR se termine par une queue poly-A pour la lecture par le ribosome et traduit en protéine



Simple à produire et les cellules codantes sont détruites après avoir été reconnues par le système immunitaire. L'ARNm est très fragile, avec une courte demi vie et dégradé rapidement pas la cellule. Aucun vaccin de ce type n'a reçu d'utilisation chez l'humain Existe contre le virus influenza du porc.

12 novembre - Le vaccin Sputnik est composé de deux adénovirus différents produisant de la protéine S. Le Centre Gamaleya à Moscou rapporte une analyse intermédiaire sur 20 cas de COVID-19 donnant 92% de succès sur plus de 16 000 volontaires 3 semaines après avoir pris la première dose. L'essai a recruté un total de 40 000 participants. Le faible nombre de cas COVID limite l'interprétation. Le protocole de l'essai n'est pas public. Les autorités russes prévoient un déploiement rapide des données de sécurité ou d'efficacité d'un essai de phase III., administrés à trois semaines d'intervalle.

[Russia announces positive COVID-vaccine results from controversial trial \(https://doi.org/10.1038/d41586-020-03209-0\)](https://doi.org/10.1038/d41586-020-03209-0)

Les résultats provisoires publiés le 11 novembre, ont montré une efficacité de 92 % après que 20 personnes aient développé la maladie permettant une analyse intermédiaire. Les différences devraient donc être significatives entre « groupe vaccin » et « groupe placebo » mais en l'absence de données, il est impossible de valider. Et ce nombre est très petit. Les autres fabricants misent sur une comparaison incluant plus de 100 patients infectés. Les vaccins Sputnik doivent être stockés à moins 18 degrés C. Mais une version lyophilisée en développement pourra être conservée entre 2 et 8 degrés, puis diluée avant d'être injectée.

10 novembre - l'Agence de vigilance sanitaire (Anvisa) du Brésil a décidé d'interrompre hier l'essai clinique du vaccin CoronaVac après un grave incident survenu chez un volontaire le 29 octobre. novembre. L'Institut brésilien Butantan coordonnateur de l'étude est surpris par cette décision. Plus d'info ce mardi 10. Ce candidat vaccin chinois. CoronaVac administré par voie intramusculaire deux doses : J0 et J14. de virus Entier inactivé avec adjuvant. Explications en attente. Ce 12-11 on apprend qu'il s'agissait d'un suicide, l'essai doit donc reprendre.

9 novembre - L'annonce Pfizer - BioNTech :

Leur vaccin par ARNm a été administré avec un rappel à trois semaines d'intervalle. Pfizer et BioNTech ont déclaré qu'une analyse intermédiaire a été conduite après que 94 participants à l'essai aient développé une COVID-19. L'efficacité serait de plus de 90 %. Ce qui théoriquement implique que moins de 8 des 94 personnes COVID-19+ avaient reçu le vaccin et non le placebo. Soit un taux d'efficacité supérieur aux 50% requis par la FDA. Pour confirmer ce taux de succès Pfizer a déclaré poursuivre l'essai jusqu'à 164 cas de COVID-19 parmi les participants, nombre qui pourrait être atteint début décembre. Ces données ont été revues par un groupe d'experts indépendants et n'ont pas encore été publiées. Elles seront publiées en fin de l'essai. L'étude a recruté 43 538 volontaires selon Pfizer et 38 955 ont reçu leur deuxième dose. 42% des participants sont hors USA et 30% des participants américains ont des origines ethniques diverses. reste l'aval de la FDA réunion prévue début décembre : la FDA serait disposée à accepter des données de sécurité de deux mois sur la moitié des volontaires de l'étude comme initialement prévu.

Donc pour ce type de communiqué, il s'agit pour Pfizer et BioNTech :

1. de prendre date,
2. de saluer les élections (ces données étant connues pour l'essentiel certainement avant le 4 novembre) au moins pour les 30 premiers COVID+
3. et / ou de faire un coup de bourse.

Pour mémoire, il s'agirait du premier vaccin de ce type utilisé chez l'homme à grande échelle : 2 doses seront nécessaires, avec un rappel à J14. Les ampoules multidoses (n : 5) doivent être conservées à une température de -80 °. Pfizer affirme que jusqu'à 50 millions de doses pourraient être disponibles dans le monde d'ici la fin de l'année, avec 1,3 milliard disponible en 2021.

Au moins quatre vaccins chinois sont en cours d'avancement, dont ceux du China National Biotec Group [CHNAPF.UL] (CNBG), CanSino Biologics 6185.HK et Sinovac. Sinovac et CNBG.

Epidémiologie : comme prévisible la progression se poursuit avec des grandes différences inter pays et une épidémiologie en France liée aux transmissions inter - jeunes au décours des vacances et des réunions intra familiales qui devraient être mieux contrôlées par la distanciation, le port de masques et par la protection des personnes les plus sensibles.

Voir la présentation du PR Arnaud Fontanet du 25 novembre lors des 14èmes rencontres NOrd /Sud de l'IMEA :

<https://www.imea.fr/article/video/14eme-rns-arnaud-fontanet> (<https://www.imea.fr/article/video/14eme-rns-arnaud-fontanet>)

En attendant... la troisième vague

Les effets des réouvertures des magasins et de mobilisation des foules ne se sont pas fait attendre.

Avant la reprise probable en janvier dans l'attente des premiers vaccins au printemps. On risque donc un modèle "start and stop" avec (on l'espère) des vagues de diffusion épidémique peut être de plus en plus longue mais de moins en moins intense.

Les chiffres clés en France au 08/12/2020

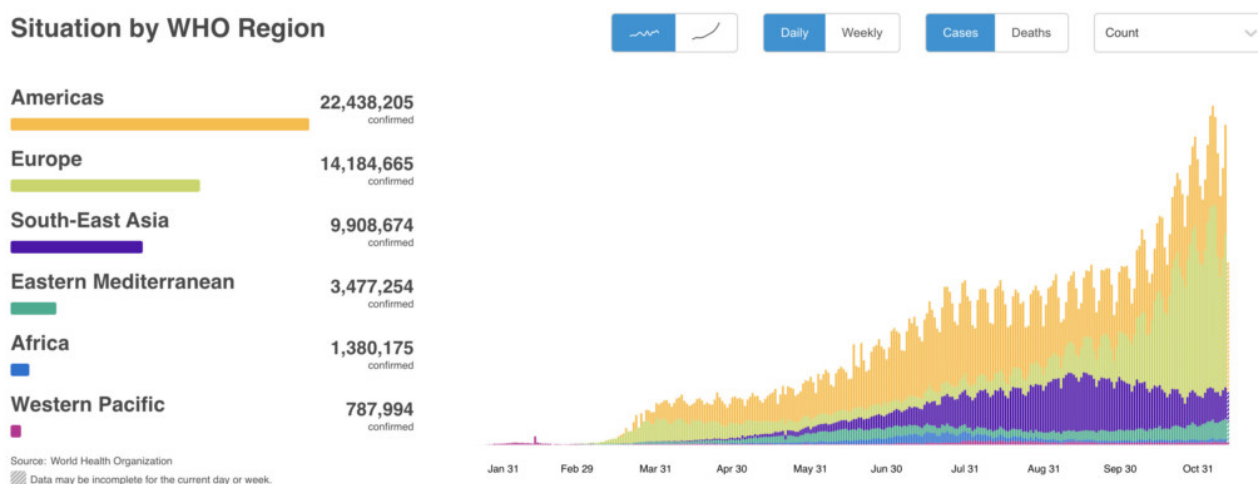


Evolution du coronavirus (SARS-CoV-2) Monde et Europe : les chiffres clés au 08/12/2020 (source : ECDC)

- Cas dans le monde : 67 367 046 cas confirmés depuis le 31/12/19 dont 14 185 108 en Europe

Décès dans le monde : 1 545 331 décès depuis le 31/12/19 dont 352 456 en Europe.

Monde 12 novembre



Les données de cet été et actuelles confirment bien que la pandémie dans notre pays va progresser selon le rythme sévère attendu cet hiver. Cependant les mesures barrières et les protections individuelles avec la montée en puissance des vaccins début 2021 sont les meilleurs arguments pour penser que nous contrôlons ou au moins arriverons à vivre en équilibre sanitaire avec cette épidémie grâce à l'immunité post vaccinale et naturelle avec le temps – probablement 3 à 4 ans – Le caractère monophylétique de la souche unique SARS-CoV-2 et l'effort de production vaccinale sans précédent, les bonnes réponses immunes naturelles, l'absence de ré-infections virologiquement et épidémiologiquement bien documentées ou de façon tellement anecdotiques, la forte circulation naturelle dans de nombreux pays et peut être l'aide d'un antiviral d'ici là... autant de points positifs.

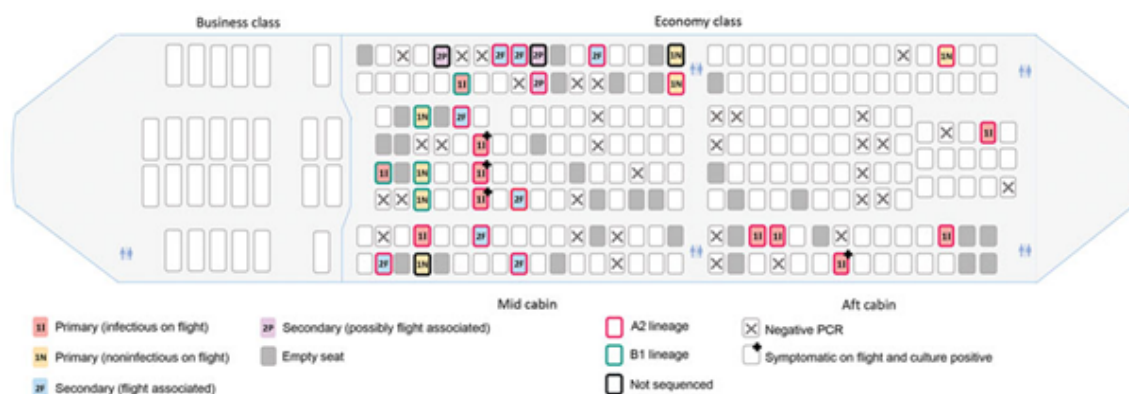
Pourquoi si peu de cas en Afrique subsaharienne ?

L'Institut de santé globale, qui analyse les tendances de 209 pays et territoires dans le monde (https://renkulab.shinyapps.io/COVID-19-Epidemic-Forecasting/_w_97a0b6be/?tab=ecdc_pred&country=Switzerland), estime que seuls les pays qui ont pu réaliser au moins 6000 tests par million d'habitants depuis le début de la pandémie fournissent des données permettant de faire des prévisions à 7 jours ce qui hors

la SAR n'est la cas pour aucun de ces pays. Selon A Flahault , la faible activité épidémique ne s'explique pas encore bien. La démographie jeune protège-t-elle l'Afrique (l'âge médian est de seulement 18 ans environ, contre 42,2 en Suisse) les modes de vie plus souvent à l'extérieur ? Ou une immunité croisée ? Ou encore un simple décalage dans le temps de l'arrivée de la vague épidémique ?

Transmission :

Modèle expérimental en cabine : 11 passagers ont été infectés lors d'un vol en Australie dans la même cabine avec des cas primaires positifs à la culture donc contaminants. Comme un rappel de l'épidémie de 2003 In EID Flight-Associated Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Corroborated by Whole-Genome Sequencing (https://clicktime.symantec.com/39hmnVPQFJseYm9iZf8FhCh6H2?u=https%3A%2F%2Femailupdates.cdc.gov%2F%2F%3Fid%3Dh2ff42147%2C12595309%2C1259550d%26ACSTrackingID%3DUSCDC_333-DM39408%26ACSTrackingLabel%3DLatest%2520Expedited%2520Articles%2520-%2520Emerging%2520Infectious%2520Diseases%2520Journal%2520-%2520September%252029%252C%25202020%2520https://doi.org/10.3201/eid2612.203910)



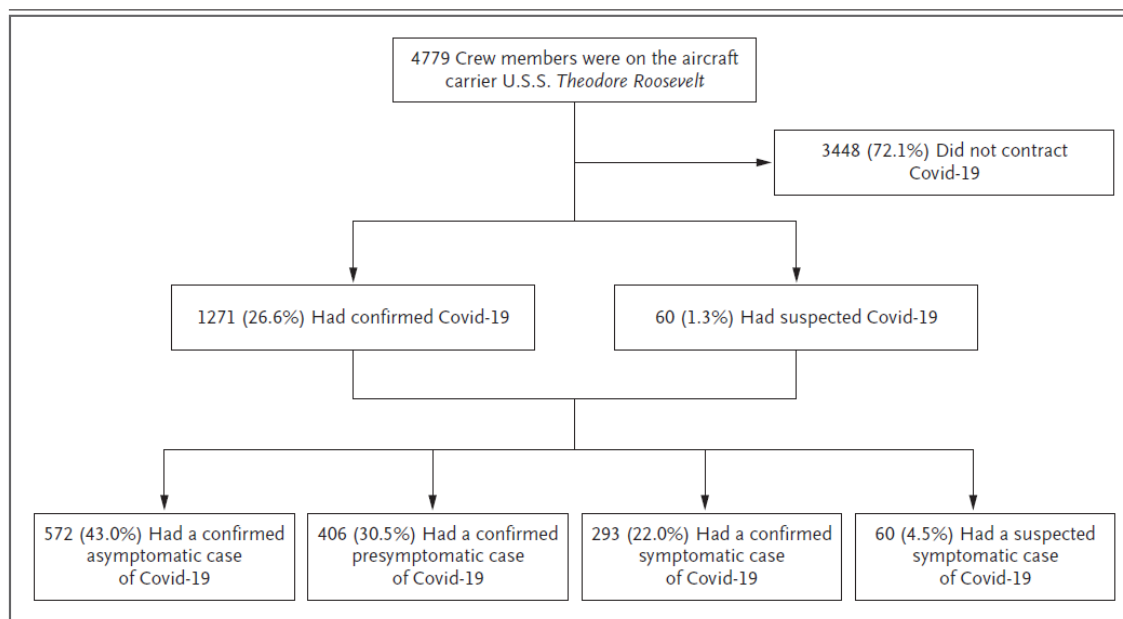
Répartition spatiale des cas primaires (infectieux et non infectieux) et secondaires (liés au vol et éventuellement à l'avion) de SARS-CoV-2 à bord du vol Sydney-Perth, Australie, le 19 mars 2020.

12 novembre - Fluctuat nec mergitur... La leçon de l'U.S.S. Theodore Roosevelt

Kasper al rapporte dans le NEJM l'épidémie sur l'U.S.S. Theodore Roosevelt, porte-avions avec un équipage de 4 779 personnes pour la plupart jeunes et en bonne santé : 1 271 membres ont finalement été infectés par le SARS-CoV-2 ; 77% avec aucun signe de maladie au moment du diagnostic initial et 55% sont restés asymptomatique tout au long de la surveillance. 23 hospitalisés, 4 admis en réa et 1 décédé.

A noter 60 PCR négatives dans ce contexte de valeur pré test particulièrement élevée chez des sujets à hyper risque et symptomatiques.

Pas de séro status (à cette heure)



Toujours la Navy et la durée de quarantaine

Letizia et al ont examiné les effets sur 1 848 recrues après auto-quarantaine de 2 semaines à domicile, d'une quarantaine supervisée de 2 semaines sur le campus : 16 recrues ont été testées positives dans les 2 jours suivant leur arrivée (15 asymptomatiques). 24 ont ensuite été testés positifs au jour 7 et 11 ont été testés positifs au jour 14. Sur les 51 recrues qui ont été testées positives n'importe quel jour. La survenue d'infections tardives pendant la quarantaine supervisée montre que cette quarantaine aurait probablement dû durer plus de 2 semaines.

Quarantaine :

La réduction de la période de quatorzaine passée à une semaine semble tout à fait logique compte tenu du nombre infime de sujets pouvant être infectés au-delà et des conditions qui ne peuvent être comparées à celles des recrues de la Navy (voir ci-dessus).

La politique de dépistage connaît à l'évidence ses limites avec la multiplication de tests qui freine leur réalisation pour ceux qui en ont besoin par les anxieux et les voyageurs ou les demandes non justifiées de dépistage. **Les myopes et le COVID ! A examiner à la loupe ?**

Soit 276 patients en Chine COVID + 5,8 %, portaient des lunettes pendant plus de huit heures par jour du fait d'une myopie pour 31,5 % dans la tranche d'âge de Wuhan... Se rappeler que les lunettes de protection ont toujours été obligatoires dans les labos de microbiologie. Redécouvrons-nous les gestes et bons usages face aux virus ?

Re-contaminations ou "ré-infections" un faux problème épidémiologique mais un vrai problème de qualité des publications.

Autre dossier viral majeur de cet été, les cas de sur-contaminations : tous les virologues connaissent le risque de contamination des prélèvements au sein d'un laboratoire et il est donc absolument nécessaire de documenter ces dossiers de façon beaucoup plus contraignante que ce qui a été fait pour l'heure. Seuls les cas de patients immunodéprimés peuvent être retenus ce qui à contrario nous montre que l'immunité contre le virus existe bien.

Une cinquantaine de publications toutes plus indigentes et mal documentées. A ce jour, mis à part les cas de personnes immunodéprimées rien ne permet de conclure à l'absence d'immunité contre le COVID.

Kelvin Kai-Wang To in CID Serum antibody profile of a patient with COVID-19 reinfection.

Serum Antibody Profile of a Patient With Coronavirus Disease 2019 Reinfection (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1368>) : pour le moins, ce Xème cas de re-contamination en Chine n'est pas documenté ni en PCR ni en sérologie. Ce papier est un complément à leur précédente publication pas plus convaincante. Le plus probable est une fausse réactivité sur tests "maison " d'autant que les valeurs sont faibles et la technique en IFI sujette à caution. Quant aux résultats de PCR dans ce contexte hyper holo endémique seuls ceux qui n'ont jamais fait de virologie leur donneront une valeur absolue.

Vivek Gupta in CID : Asymptomatic Reinfection in 2 Healthcare Workers From India With Genetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1451>). Encore pire, ce papier ne présente même pas de sérologie pour étayer ces deux sujets travailleurs de santé "sur" contaminés. On aimerait que de tels dossiers soient aussi retrouvés ailleurs dans le monde pour étayer ou non la réalité de ces sur contaminations chez les patients non immunodéprimés. Le CID mériterait mieux que ces dossiers pauvrement documentés qui risquent de jeter la confusion.

Une très bonne mise au point de Arthur Y. Kim MD and Rajesh T. Gandhi MD sur la prudence voulue pour interpréter ces cas. Et encore comme cliniciens ils ne sont pas trop au fait des nombreuses erreurs qui peuvent altérer la marche des prélèvements dans les laboratoires d'analyses. A commencer par les erreurs de patients prélevés ou d'identité (carte vitale baladeuse en France) d'enregistrements dans le service clinique puis au laboratoire, puis les risques liés à la préparation et à l'étiquetage lors des aliquotages, et enfin les risques de contamination inter tubes particulièrement élevées lors des PCR... Bref pour être convainquant une re contamination doit exiger pour être imparable

- D'avoir deux prélèvements totalement indépendant lors de la première hospitalisation montrant la positivité et l'identité moléculaire puis une confirmation sérologique avec la négativité des PCR ;

- De retrouver une sérologie positive dès la seconde hospitalisation et de confirmer que la séquence du virus est bien fondamentalement différente de la première. Et bien sûr de le reconfirmer sur de second prélèvements.

A ce jour sinon un cas chez un immunodéprimé, aucun des dossiers examinés ne permet sur les données rapportés d'avoir cette sécurité pour emporter la conviction de la réalité de ces ré-infections. Qui peuvent peut-être exister dans de rares cas mais qui sont encore à prouver. Or ce qui est rare ne survient pas... Au risque de paraître politiquement incorrect la plupart de ces dossiers sont rapportés de pays où l'on est pas certain du degré d'accréditation des laboratoires.

Re-infection with SARS-CoV-2: What Goes Around May Come Back Around (<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1541/5920338>)

Citation	Location	Age (yrs) / Sex	Interval between episodes	Stage ^b (1 st episode)	Stage (2 nd episode)	CT values (1 st /2 nd episodes)		Epidemiology for 1 st case	Epidemiology for 2 nd case
To et al. [2]	Hong Kong	33 / M	17.5 wks	Mild	No symptoms	NR	26.69	NR	Travel to Europe
Tillett et al. [unpublished data]	Nevada, USA	25 / M	4.5 wks	Mild	Severe (Hospitalized, required oxygen)	35.24	35.31	NR	Confirmed household exposure
Larson et al. [3]	Virginia, USA	42 / M	7 wks	Mild	Severe (O2 sat 92-94% on RA)	NR	NR	Occupational exposure	Confirmed household exposure
Gupta et al. [4] ^c	North India	25 / M	14 wks	No symptoms	No symptoms	36	16.6	NR	NR
	North India	28 / F	14 wks	No symptoms	No symptoms	28.16	16.92	NR	NR
Van Elslande et al. [5]	Belgium	51 / F	13 wks	Mild	Mild, lesser magnitude of symptoms	25.6 (N1) & 27.2 (N2)	32.6 (N1) & 33.2 (N2)	NR	NR
Shastri et al. [unpublished data] ^c	India	24 / F	8 wks	Mild	Mild	32 (N)	25 (N)	NR	NR
	India	27 / M	8 wks	No symptoms	Mild	33 (N)	36 (N)	NR	NR
	India	31 / M	3 wks	No symptoms	Mild	36 (N)	21 (N)	NR	NR
	India	27 / M	7 wks	Mild	Mild	32 (N)	17 (N)	NR	NR
Goldman et al. [unpublished data]	Washington, USA	60s	12 wks	Severe	Severe (O2 requirement lower when compared to 1 st hospitalization)	22.8 (E) & 26.5 (RdRP)	43.3 (E) & 39.6 (N2)	Exposure in skilled nursing facility	Exposure in another skilled nursing facility

L'origine du virus et le jeu de la Chine vu par le NYT (https://www.nytimes.com/2020/11/02/world/who-china-coronavirus.html?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=fc6bf4b9de-briefing-dy-20201104&utm_medium=email&utm_term=0_c9dfd39373-fc6bf4b9de-45155970%E2%80%8B) voir sur le site du New York time, une analyse historique des relations de l'OMS et de la Chine sur l'origine du virus. Du travail de professionnels.

Traitements :

Quant aux traitements, les données actuelles ne font que confirmer ce que ce document présente déjà depuis plusieurs mois à savoir l'absence complète de traitement antiviral.

18 novembre - La fluvoxamine est un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et agoniste du récepteur α -1 les patients traités par la fluvoxamine ont une probabilité moindre de détérioration clinique sur 15 jours. Toutefois, l'étude est limitée par la petite taille de l'échantillon et la courte durée du suivi, 152 patients adultes en consultation externe aucune détérioration clinique si patient traité par la fluvoxamine contre 6 (8,3 %) patients traités par placebo sur 15 jours. doi:10.1001/jama.2020.22760

10 novembre - La FDA a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) au bamlanivimab d'Eli Lilly sur la base de données d'essais montrant qu'une perfusion unique de cet ACMC réduisait le besoin d'hospitalisation ou de visites à l'urgence dans les cas de COVID à haut risque.

Lilly prévoit de fabriquer jusqu'à un million de doses de bamlanivimab d'ici la fin de 2020, Un traitement similaire développé par Regeneron Pharmaceuticals Inc a été administré à Donald Trump. Ce qui selon Fauci aurait hâté sa guérison (de son covid uniquement !)

Un point complet sur ces traitements par ACMC et leur limite en infectiologie par Pelegrin M, Trends

Microbiol. 2015; 23(10): 653-665. doi: 10.1016/j.tim.2015.07.005. PMID: 26433697; PMCID: PMC7127033 ;

Un leurre pour le SARS-CoV-2 ?

hACE2 est un peptide que Karoyan et al propose comme leurre pour fixer le virus dès sa pénétration dans la sphère oropharyngée. A suivre comme l'ensemble des procédures de traitements locaux qui pourraient être des adjuvants et aide aux thérapeutiques systémiques. Karoyan P et coll. : An hACE2 peptide mimic blocks SARS-CoV-2 Pulmonary Cell Infection. <https://doi.org/10.1101/2020.08.24.264077>. (<https://doi.org/10.1101/2020.08.24.264077>.) doi: bioRxiv preprint.

25-10 : Gilead a annoncé avoir reçu l'autorisation FDA pour le remdesivir sous la nom de Veklury, L'Europe a également autorisé temporairement le remdesivir par une autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Il pourra être donné aux adultes et aux enfants de plus de 12 ans pesant au moins 40 kg, Gilead a passé des contrats de licences des fabricants de génériques en Inde, au Pakistan et en Egypte.

FS : pour mémoire le remdesivir n'a jamais prouvé qu'il réduisait la mortalité (<https://www.lefigaro.fr/sciences/covid-19-le-remdesivir-a-peu-ou-pas-d-effet-sur-la-mortalite-20201016>) contrairement à la dexaméthasone.

SARS-CoV-2 et HIV

Dima Dandachi et al avec et le HIV-COVID-19 consortium in Clinical Infectious Diseases, c1aa1339, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1339>

286 patients inclus ; 51,4 ans (ET, 14,4), 25,9 % femmes et 75,4 % Afro-Américains ou Hispaniques. La plupart des patients (94,3 %) suivaient un traitement antirétroviral (TAR), 88,7 % présentaient une suppression virologique du VIH et 80,8 % étaient atteints de comorbidités. Dans les 30 jours suivant un dépistage positif du SARS-CoV-2, 164 (57,3 %) patients ont été hospitalisés dont 47 (16,5 %) en soins intensifs. Le taux de mortalité était de 9,4 % (27/286) dans l'ensemble, de 16,5 % (27/164) parmi les personnes hospitalisées et de 51,5 % (24/47) parmi les personnes admises aux soins intensifs. L'âge avancé, les maladies pulmonaires chroniques et l'hypertension étaient associés aux évolutions péjoratives de même que des CD4 <200 cellules/mm³.

SARS-CoV-2 et immunosuppression sévère

Observation d'une persistance de répllication virale élevée pendant plus 50 jours avant le décès chez un patient sous glucocorticoïdes, cyclophosphamid et traitement intermittent par rituximab et eculizumab Bina Choi ET AL DOI : 10.1056/NEJMc2031364

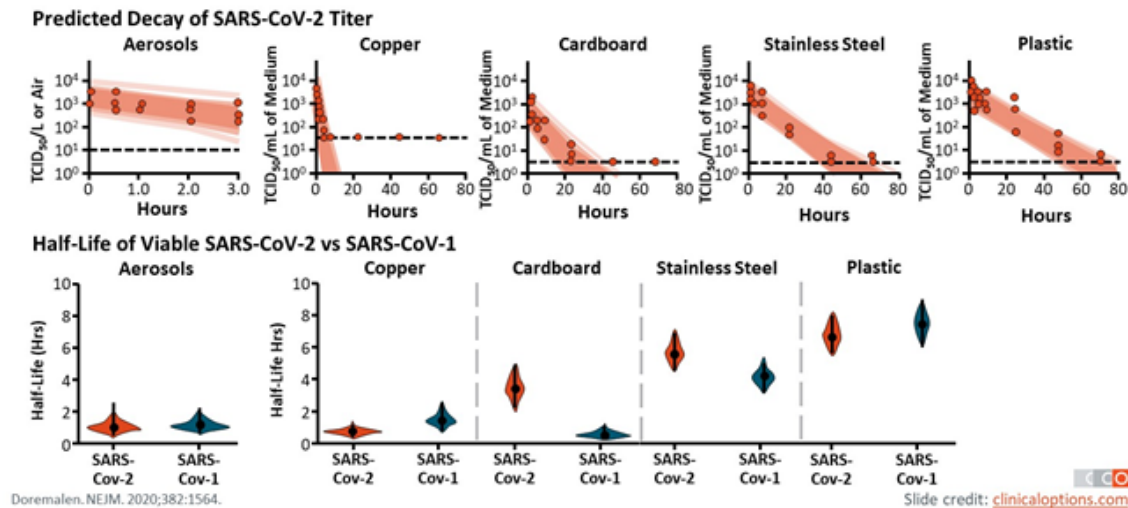
25 octobre FS Résumé sur la résistance du SARS-CoV-2

La résistance du virus dans le milieu extérieur.

On pensait que tout était bien résumé dans les pages du blog ci dessous mais Riddell S et al Virol J doi: 10.1186/s12985-020-01418-7. PMID: 33028356; PMCID: PMC7538848. ont mesuré les taux de survie du SARS-CoV-2 en suspension sur plusieurs types de surfaces communes hors UV. Les surfaces ont été incubées à 20 °C, 30 °C et 40 °C. Les taux de survie du SARS-CoV-2 ont des demi-vies comprises entre 1,7 et 2,7 jours à 20 °C, mais de quelques heures à 40 °C. Le virus a été isolé pendant 28 jours à 20 °C sur des surfaces communes telles que le verre, l'acier inoxydable et les billets de banque et polymère. À l'inverse, le virus infectieux a survécu moins de 24 heures à 40 °C sur la plupart des surfaces

Attention cette étude est théorique, les inoculum sont très importants et les expériences réalisés à l'abri des UV qui sont bien connus entre autres pour leur capacité de destruction/ altération des acides nucléiques.

Persistence du SARS-CoV-2 viable en aérosol et sur différent type de surface



A prendre avec critique car les expérimentations réalisées avec du virus de culture ne sont pas toujours extrapolable à la réalité.

Par rapport au virus de la grippe, la survie proposée de neuf heures du SARS-CoV-2 augmente le risque de transmission par contact par rapport à l'Influenza A Virus qui survit sur la peau pendant environ 1,8 heure sur des spécimens d'autopsie environ un jour après le décès. Les deux sont inactivés en 15 secondes par l'application d'éthanol, utilisé dans les désinfectants pour les mains.

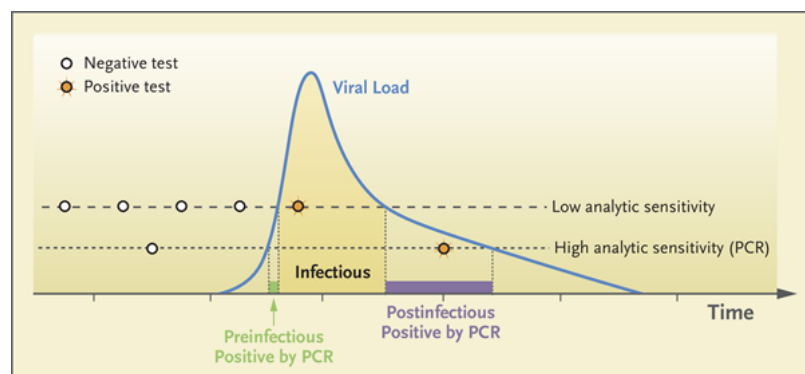
Les nouveautés sur les Tests :

La mise en place des tests dit salivaires que l'on imagine proche vus les publications risque de jeter un peu de confusion entre les tests salivaires PCR et les tests dit antigéniques selon la terminologie des médias, déjà largement décrite dans le document. La salive est un bon milieu pour le diagnostic, elle est largement utilisée en Asie. Les différentes études sérieuses rapportées dans le document ci dessous montre que le prélèvement naso-pharyngé reste la voie royale pour le diagnostic mais il vaut mieux une salive bien collectée plutôt qu'un prélèvement naso-pharyngé mal fait.

Très attendu, les tests antigéniques qui connaissent un rebond d'intérêt de par la facilité de réalisation. Leur indication est les sujets symptomatiques à un stade précoce tel que vus aux urgences ou lors d'épidémies en collectivité type EHPAD L'enjeu reste maintenant la sensibilité des tests qui pour les meilleurs d'entre eux peuvent dépister les sujets pour lesquels la PCR serait inférieure à 30 CT. Ces tests antigéniques sont moins sensibles que les tests PCR mais par contre ils indiquent qu'il y a une réelle répllication virale au moins partielle sinon complète et corrént théoriquement avec le maintien de l'infectiosité du sujet. L'alliance d'un dépistage PCR pour le diagnostic suivi d'un antigène pour le suivi simplifié.

Réflexions sur les sensibilités et les fréquences de dépistage par le NEJM :

Une jolie courbe mais on aimerait un surveillance rapprochée avec des tests de qualité; Nous y sommes arrivés (avec le temps il est vrai) pour le VIH. Nous y arriverons avec le SARS-CoV-2 DOI: 10.1056/NEJMp2025631



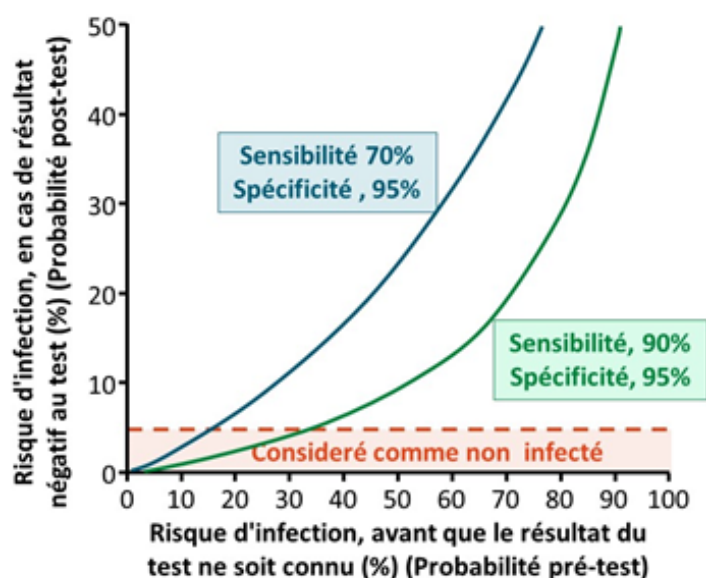
Deux régimes de surveillance avec des tests de sensibilité différente. Le test de faible sensibilité analytique est administré fréquemment et le test de haute sensibilité analytique rarement. Les deux schémas de test détectent l'infection (cercles orange), mais seul le test à haute fréquence la détecte pendant la fenêtre de transmission.

Quand le NEJM se lance dans le diagnostic... DOI: 10.1056/NEJMc2026172 NEJM

La technologie CRIPS (insertion palindromique) semble d'un modeste apport à ce jour même si elle paraît sophistiquée : STOPCovid.v2 combine une extraction simplifiée de l'ARN viral avec une amplification isotherme et une détection par CRIPS. Ce test peut être réalisé à une seule température en moins d'une heure et avec un équipement minimal.

25-10 ATTENTION AUX VALEURS PRÉDICTIVES DES TESTS

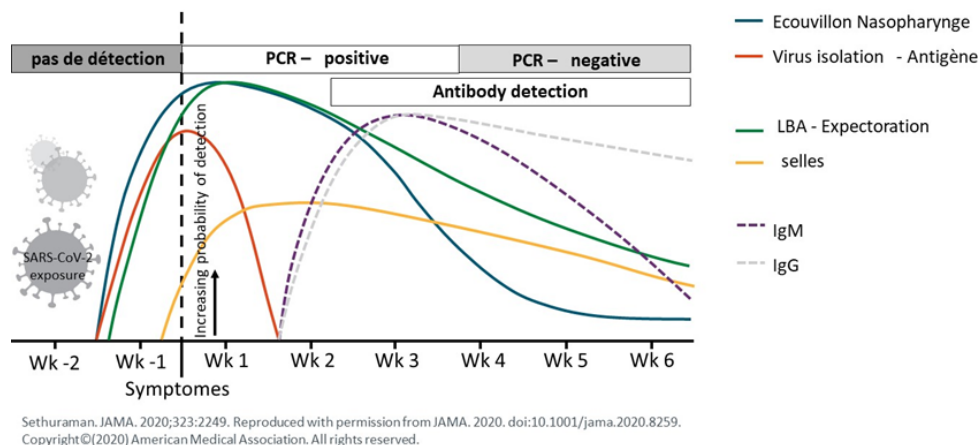
Bien illustré par les probabilité pré tests et la valeur post tests des résultats.



Un faux négatif dépend de la sensibilité du test : seuls les tests sensibles, validés dans des conditions réalistes ont de l'intérêt. Ce qui limite pas mal d'études avec des tests "maison".

Des résultats négatifs, même sur un test très sensible, ne peuvent exclure une infection si la probabilité de pré-test est élevée.

25-10 Cinétique des marqueurs du diagnostic



LES NOUVEAUTES :

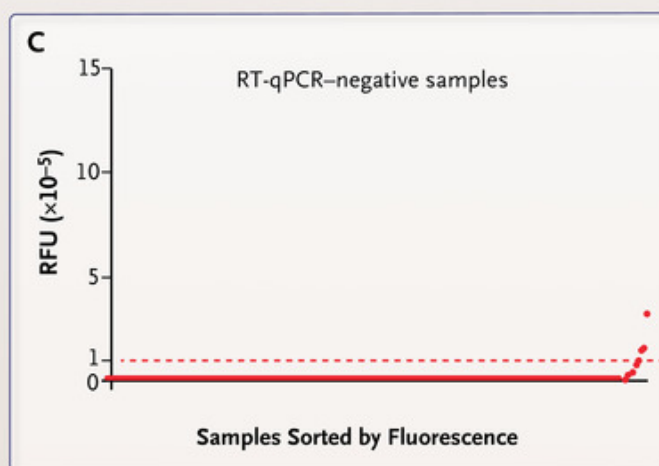
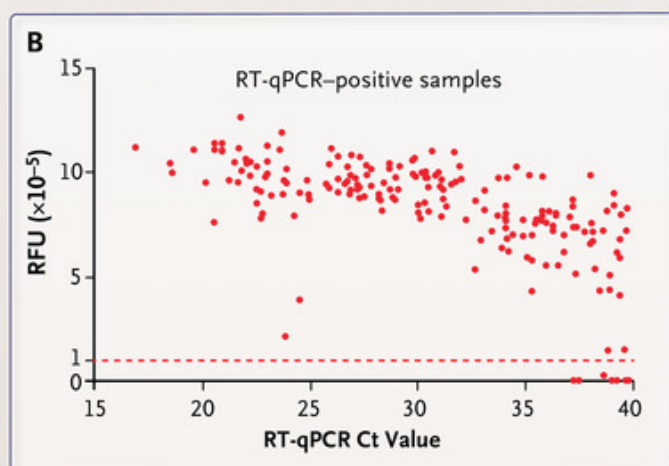
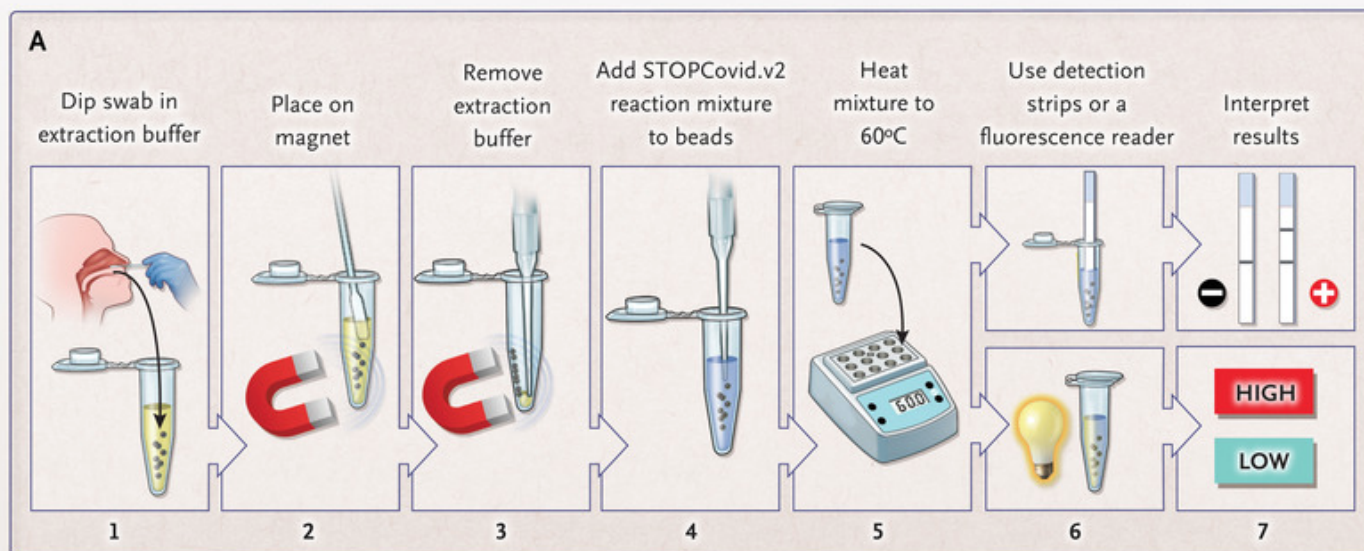
ATTENTION A LA VIROLOGIE DE « GARAGE » : beaucoup d'inventeurs, parfois géniaux, se lancent sans aucune expérience dans le milieu compliqué et difficile qu'est celui du diagnostic médical. Avoir une bonne idée dans son labo et créer une start-up, ne sont jamais suffisant pour distribuer de façon standardisée sous accréditation des tests qui devront passer les critères FDA et / ou CE IVD, et être produits en centaines de millions d'exemplaires. Par contre, cette crise va stimuler dans le futur les nouveaux tests types CRISP.

Pour l'heure pour les décideurs un conseil : rester dans le connu, le sûr et le solide...

SHERLOCK One-Pot Testing. Élémentaire ?

402 échantillons obtenus par écouvillonnage nasopharyngé (202 positifs et 200 négatifs en RT-PCR) ont été rétrospectivement analysés. Par rapport à la RT-PCR, la sensibilité et la spécificité de STOPCovid.v2 ont été respectivement estimées à 93,1 % et 98,5 %. La positivité du test est obtenue en 15 à 45 minutes ce qui fait rêver... Une validation prospective a porté sur 15 prélèvements nasaux recueillis conformément aux recommandations des CDC : les cinq positifs ont été correctement identifiés, tout comme les dix négatifs.

Joung J et coll. Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK One-Pot Testing. N Engl J Med 2020 (16 septembre) : publication avancée en ligne. DOI: 10.1056/NEJMc2026172.



400 μ l of extraction solution + 10 minutes at room temperature + magnet and extraction 50 μ l to the beads heated to 60°C : lateral-flow after 80 minutes dipped into the reaction mixture and after 45 minutes, a fluorescence reader

Table 1. Positive and Negative Predictive Values, Sensitivity, and Specificity of STOPCovid.v2 for Detection of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Samples.*

STOPCovid.v2 Result	Positive Samples on RT-qPCR (N=202)	Negative Samples on RT-qPCR (N=200)	Total Samples (N=402)	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Sensitivity	Specificity
	number					number/total number (percent)	
Positive	188	3	191	188/191 (98.4)		188/202 (93.1)	
Negative	14	197	211		197/211 (93.4)		197/200 (98.5)

* RT-qPCR denotes reverse-transcription–quantitative polymerase chain reaction.

Ce test a une sensibilité de 93,1% et une spécificité de 98,5% Les STOPCovid.v2 faux négatifs avaient des valeurs de Ct RT-qPCR supérieures à 37. Les échantillons positifs ont été détectés en 15 à 45 minutes.

FS : on voit mal l'apport par rapport aux organisations actuelles par PCR.

Les PCR ultra rapides : pourraient être utilisés sur le terrain ?



Loop Dee Science, France / test de détection rapide en biologie moléculaire du Covid-19 permet l'obtention d'un résultat en 30 minutes sensibilité et une spécificité de 96 % par rapport aux PCR classiques ; En collaboration avec le CHU de Caen.

Nanopore et Gridion : la Lamp PCR couplé au séquenceur NGS pour du très haut débit



LampORE est un nouveau test rapide, évolutif et précis, pour la détection du virus du SARS-CoV-2 qui provoque le COVID-19. LampORE est conçu pour être effectué sur un appareil de bureau, GridION, ou un appareil de la taille de la paume de la main, MinION Mk1C.

LampORE est marqué CE en utilisant le dispositif GridION. Le test LampORE COVID-19 est réalisé sur l'ARN extrait de prélèvements oropharyngés et nasopharyngés et basé sur la transcription inverse en loop (RT-LAMP) pour amplifier trois gènes (E, N, ORF1a) et un témoin actine humaine par une incubation de 30 minutes à 65°C. Sur plus de 500 échantillons, le LampORE montre une sensibilité de 99,1% [96,9-99,9] et une spécificité de 99,6% [98,0-100]. Le flux de travail verrouillé permet de traiter jusqu'à 480 échantillons par cycle (ou jusqu'à 9 120 échantillons en 24 heures) sur un maximum de cinq cellules de flux. Chaque cellule de flux peut être traitée et exécutée indépendamment, offrant ainsi une flexibilité à la demande de 24 à 480 échantillons par cycle ; jusqu'à plus de 9 000 échantillons en 24 heures

FS : dérivés de la technologies NGS voilà de quoi envisager de grandes études PCR pour tous. En attente pour la France. ! Ne pas oublier que la préparation du test est peut être fastidieuse si c'est la même que pour le NGS.

La détection "antigénique" : disponible désormais selon des procédés de fabrication de qualité.

Rien de neuf sur le fond car existaient en Chine dès le début de l'épidémie mais de piètre qualité. La HAS a rendu un avis favorable à l'utilisation et au remboursement des tests antigéniques (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3203094/fr/covid-19-les-tests-antigeniques-sont-performants-chez-les-patients-symptomatiques) pour le diagnostic de l'infection Covid-19 chez les patients symptomatiques. **Le seuil requis est de 80 % pour la sensibilité et de 99 % pour la spécificité.**

26 octobre : les tests antigéniques pourront désormais être utilisés pour le diagnostic de patients symptomatiques dans une situation de dépistage individuel par les médecins, pharmaciens ou infirmiers autorisant sous condition le remboursement par la Sécurité sociale. Les résultats doivent être remis dans les 30 minutes après le prélèvement nasopharyngé profond des voies respiratoires hautes par écouvillonnage (**FS : le test Abbott lui autorise le prélèvement nasal profond... Que faire ?**). La HAS a fixé une sensibilité minimum de 80 % (**FS : ce qui devrait exclure la quasi-totalité des tests antigéniques actuels !**).

L'évaluation réalisée AU CHU Henri Mondor : Aucun des 6 tests TROD antigéniques évalués ne répond aux exigences de performance diagnostique permettant une utilisation comme alternative à la PCR pour le diagnostic de la maladie COVID-19 chez des sujets symptomatiques ou des sujets contacts de patients infectés (sensibilité globale de l'ordre de 60% par rapport à la PCR pour les meilleurs tests), pour lesquels une recherche d'ARN viral par PCR doit être réalisée dans un laboratoire de biologie médicale, avec résultat en moins de 48 heures.

Les tests CORIS et NG BIOTECH ont fait la preuve d'une sensibilité insuffisante pour une utilisation en contexte de diagnostic comme de dépistage de l'infection COVID-19 (sensibilités respectives pour un Ct ≤ 3 de 42.6% et 38.9%). - La sensibilité des tests BIOSENSOR, ABBOTT, BIOSYNEX et AAZ a été considérée comme satisfaisante pour une utilisation dans un contexte de dépistage à large échelle.

SFM : Evaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19 (<https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/10/RAPPORT-TROD-ANTIGE%CC%80NE-COVID-HMN-7-octobre-2020.pdf>)

Les indications selon l'arrêté du 16 octobre

Critères prérequis HAS : sensibilité >80% et spécificité >99% + Marquage CE

Personnes Symptomatiques

Conditions d'éligibilité à remplir (cumulativement) :

- Les personnes **sont âgées de 65 ans ou moins** et ne présentent aucun risque de forme grave de la covid-19
- le résultat du test de référence RT PCR pour la détection du SARS-CoV-2 ne peut être obtenu **dans un délai de 48 heures**
- le test antigénique est réalisé dans un délai inférieur ou égal à **quatre jours après le début des symptômes**

Personnes Asymptomatiques

1/ Dans la situation de dépistage individuel

Ces tests sont réalisés sur les personnes asymptomatiques, **hors personnes contact ou personnes détectées au sein d'un cluster**

2/ Des opérations de dépistage à large échelle

au sein de populations ciblées peuvent être autorisées par le représentant de l'Etat dans le département

Pas de contrôle des résultats par RT PCR

1 - Tests antigéniques rapide pour la détection du SARS-CoV-2 : la guerre est déclarée.

Entre Abbott et Roche qui ont toutes les chances d'écraser le marché... au prix de 5 USD. 50 millions de kits produit chaque mois pour Abbott, 40 millions pour Roche... Sans compter les outsiders de poids tel Beckman. Les enjeux sont énormes avec plus de 200 000 nouveaux cas chaque jour dans le monde et que la détection reste la meilleure stratégie sanitaire.

Ces tests antigéniques sont des dosages immunologiques grâce à des anticorps anti SARS-CoV-2 de synthèse qui détectent la présence d'un antigène viral spécifique, ce qui implique une infection virale actuelle. Le principe : des anticorps de synthèse anti SARS-CoV-2 sont coatés sur une surface solide et vont capter les antigènes de capsides et/ou des fragments de la protéine S ou N qui seraient présents dans l'échantillons après recueil nasal profond ou oropharyngé ou salivaire selon les tests. En cas de détection une réaction colorée est visible. Les tests "antigène" sont actuellement autorisés à être effectués sur des échantillons nasopharyngés ou nasaux sur écouvillon placés directement dans le tampon d'extraction ou le réactif du test. A noter un test Français sur plasma mais probablement réservé au cas sévère uniquement.

La sensibilité des tests antigéniques rapides est de 84,0% à 97,6% par rapport à la RT-PCR. Les niveaux d'antigène dans les échantillons prélevés au-delà de 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes peuvent chuter sous la limite de détection du test. Cela peut entraîner un résultat de test négatif, tandis qu'un test plus sensible, tel que la RT-PCR, peut renvoyer un résultat positif. Nature doi: 10.1038/d41586-020-02661-2

La spécificité des tests antigéniques rapides est généralement aussi élevée que la PCR et particulièrement pas de réactions croisée avec les coronavirus bénins.

Les tests antigéniques rapides donnent de meilleurs résultats lorsque la personne est testée aux premiers stades de l'infection par le SARS-CoV-2, lorsque la charge virale est généralement la plus élevée. Des tests antigéniques rapides peuvent être utilisés pour les dépistages dans des contextes collectifs à forte incidence où il peut être utile de fournir des résultats immédiats même avec une sensibilité plus quand le délai d'exécution rapide est nécessaire. Les tests antigéniques rapides doivent être interprétés dans le contexte de la prévalence de l'infection ou de la maladie, des caractéristiques de performance du dispositif et des instructions d'utilisation, ainsi que des signes cliniques, des symptômes et des antécédents du patient.

Les autorités réglementaires américaines ont déjà autorisé les tests d'antigènes de Abbott, Becton Dickinson & Co, Quidel Corp et LumiraDX.

L'OMS et les CDC conseillent un test PCR si les personnes présentant de symptômes sont négatives au test rapide « antigénique ». La FDA autorise les tests « antigéniques » uniquement pour les personnes présentant des symptômes depuis moins de 12 jours. Les tests doivent être prescrits par un médecin et administrés par un professionnel de la santé.

ATTENTION : ces tests seront des aides très utiles seulement si leur indication est bien posée car :

Ils sont peu sensibles mais très intéressants pour ceux qui ont une importante quantité de virus dans les voies respiratoires et sont à risque de grande contagiosité pour la communauté et plus à risque d'évolution défavorable en cas de comorbidité ;

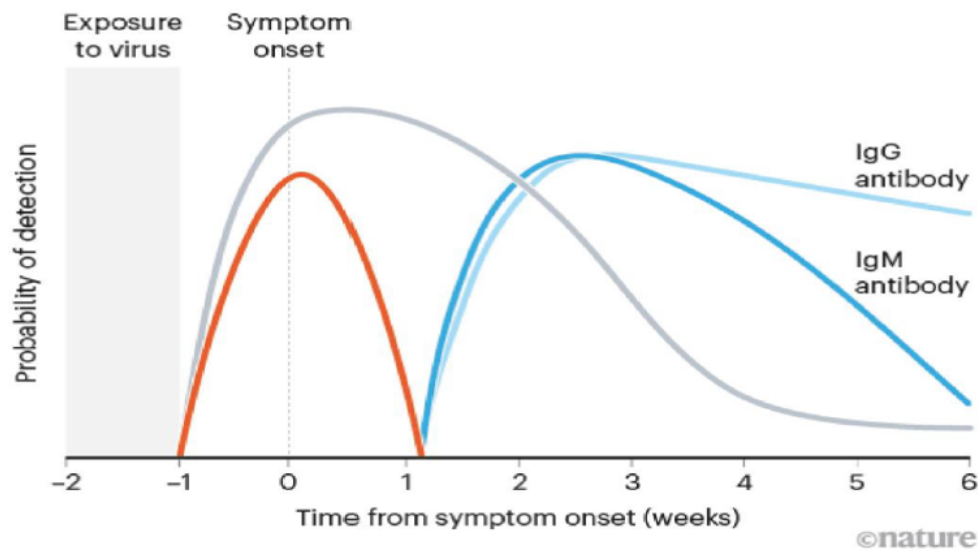
Les nouveaux tests Ag détectent le virus dans 80 % des cas vs plus de 95 % en PCR lors des premiers jours de l'infection ;

La PCR peut détecter une seule molécule d'ARN dans un microlitre de solution ; les tests antigéniques nécessitent probablement des dizaines de milliers - de particules virales par microlitre pour produire un résultat positif. A titre d'exemple dans le domaine bien connu des VIH, une RT-PCR va détecter la présence d'ARN plasmatique du VIH dès qu'il y a au moins une vingtaine de virus dans 1 ml de plasma alors que l'antigène VIH nécessite au moins 50 000 virus pour être détectable... Et les tests pour le VIH sont des sommets de qualité... Ceux pour le COVID, on va voir à l'usage ;

Les tests Antigène COVID plus sophistiqués (ie en plaque EIA réalisables au laboratoire) pourraient détecter par comparaison à la PCR l'équivalent d'ARN de 30 CT et moins et pourraient être utiles dans le suivi médical des patients ; A noter un test de recherche de l'antigène sur le plasma.

Les résultats faussement négatifs augmentent la probabilité que les personnes malades puissent propager le COVID-19 à leur insu. A éviter en milieu hospitalier sauf en cas d'urgence ;

La fenêtre de positivité est courte, probablement de l'ordre de quelques jours et précède la détection des anticorps.



Antigène du SARS-CoV-2

PCR

Anticorps :

Se présentent sous forme unitaire de bandelettes, de cartes ou de cassettes type test de grossesse ou sous forme hospitalière en tests EIA à haut débit.



Abbott's Binax COVID-19 Ag Card Abbot



En moins de 30 minute en général pour les tests unitaires ;

Simple à réaliser sur un écouvillon

ATTENTION MODE DE PRÉLÈVEMENT DIFFÉRENT SELON LES PRODUITS :

- ABBOTT suit les recommandations US et le prélèvement se fait en nasal profond posé à mi hauteur du conduit.
- ROCHE : sur un écouvillon nasopharyngé, a priori plus sensible mais moins populaire.

Leur positivité signifie que le virus est répliquant alors que la PCR détecte également les virus « squelettes » qui ne sont plus ou que peu transmissibles ;

Relativement bon marché. (4.5 € l'unité ?)

Leur indication de choix sera les urgences hospitalières pour différencier avec les autres viroses aiguës ou en cas de signes cliniques chez des patients pour le grand public.

Leur production : actuellement les meilleurs viennent des USA et risquent fort des préemptés.

100 millions en production aux USA par mois d'ici la fin de l'année : une demi-douzaine de tests dits antigènes seront probablement autorisés d'ici la fin du mois d'octobre par la FDA. La capacité mensuelle globale de tests aux États-Unis dépassera les 200 millions par mois d'ici la fin de l'année ce qui laisse peu d'espoir pour une large diffusion au-delà avec des livraisons pérennes.

Le ministre italien de la santé, Roberto Speranza, a annoncé son intention d'utiliser des tests antigènes pour contrôler les passagers dans tous les aéroports du pays.

Mais les tests rapides de dépistage d'antigènes ont des limites épidémiologiques de par le manque de sensibilité et ne seront utiles que pour les populations à forte prévalence.

Les tests antigéniques bientôt en OTC ??

Au moins aux USA... Et encore au risque de baisser la garde des gestes barrières. Et surtout de consommer les stocks de tests pour de mauvaise indication.

Les tests disponibles à part les tests asiatiques hors jeux

Abbott's Binax COVID-19 Ag Card Abbot

La carte BinaxNOW™ COVID-19 Ag est un immunodosage à flux latéral destiné à la détection qualitative de l'antigène de la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasaux **dans les sept premiers jours** suivant l'apparition des symptômes. Ne différencie pas entre SARS et SARS-CoV-2. Sensibilité démontrée de 97,1 % et une spécificité de 98,5 %

Abbott propose une application complémentaire gratuite, qui permet aux personnes d'afficher les résultats de leur test BinaxNOW sur leur smartphone, véritable passeport sanitaire new look qui permet aux personnes dont le test est négatif d'obtenir une carte NAVICA numérique temporaire cryptée, similaire à une carte d'embarquement. Les organisations utilisant NAVICA pourront vérifier les résultats négatifs du test COVID-19 d'une personne en scannant son NAVICA Pass numérique. Pas évident au niveau de la confidentialité.



Becton Dickinson : BD Veritor™ System for Rapid Detection of SARS-CoV-2

BD Veritor™ est un test immuno-chromatographique dans les prélèvements nasaux de patients avec un petit lecteur portatif. Qq faux positifs rapportés et sont en cours d'exploration <https://www.wsj.com/articles/covid-19-test-maker->

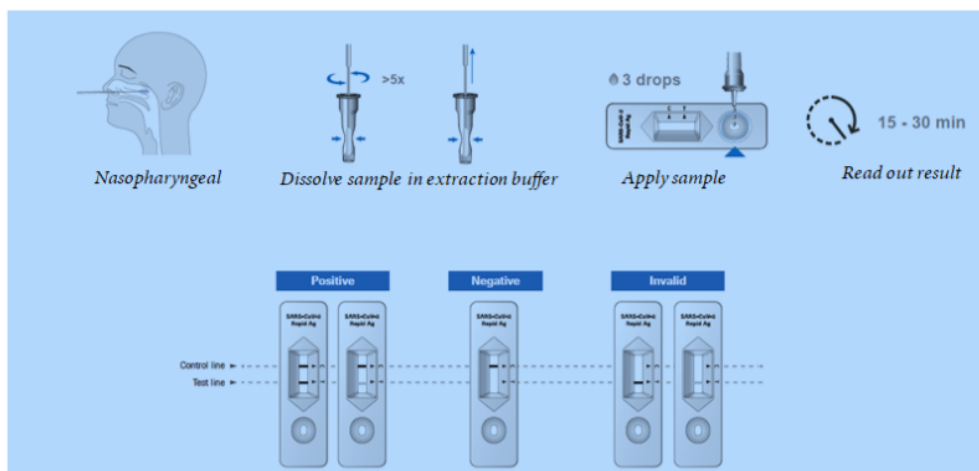


COVID-VIRO® pour la détection qualitative de l'antigène de la nucléocapside du SARS-CoV-2, en 15 minutes, à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Un des premiers tests « antigénique » de fabrication française, gage d'autonomie voire de qualité...

Le Quidel, SARS Antigen Fluorescent Immunoassay (FIA) est réservé aux laboratoires car basé sur l'IFI. Livré avec un petit lecteur (en plus €). Limites de sensibilités de cette technique à contrôler.

SARS-CoV-2 Ag LumiraDx est un test d'immunofluorescence microfluidique à utiliser avec la Platform LumiraDx pour la détection qualitative de l'antigène protéique de la nucléocapside du SARS-CoV-2 directement dans des échantillons sur écouvillon nasal recueillis dans les douze jours suivant l'apparition des symptômes auprès de personnes suspectées par leur médecin d'avoir contracté le COVID-19, ou présentant un risque plus élevé de l'avoir contracté. Ne fait pas la distinction entre le SARS-CoV et le SARS-CoV-2.

Le **test rapide d'antigène SARS-CoV-2 de Roche** est un test immuno-chromatographique destiné à la détection qualitative du SARS-CoV-2 présent dans le nasopharynx. Ce test est effectué par des professionnels de la santé à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé prélevé sur un patient. Le test a une sensibilité de 96,52% et une spécificité de 99,68%, sur la base de 426 échantillons provenant de deux centres d'études indépendants. Prévu fin septembre, partenariat avec SD Biosensor Inc.



A propos de BD biosensor : le test Standard Q COVID-19 Ag est un immunoessai chromatographique rapide pour la détection qualitative d'antigènes nucléoprotéique dans le nasopharynx humain par ENP. Des anticorps monoclonaux de souris anti-SARS-CoV-2 conjugués à des particules de couleur sont utilisés comme détecteurs pour le dispositif antigène SARS-CoV-2. Les performances ont été établies lors d'une étude prospective utilisant 202 écouvillons nasopharyngés de patients symptomatiques en Malaisie. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus à l'aide d'un test moléculaire commercial.

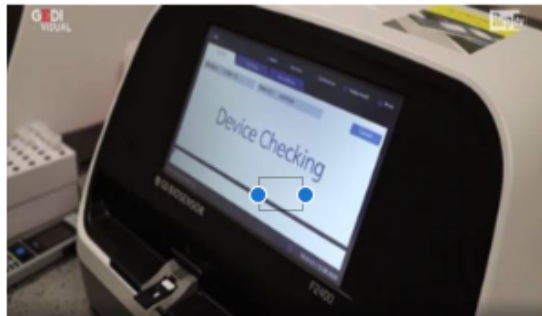
		PCR		
		Positive	Negative	Total
STANDARD Q COVID-19 Ag Test	Positive	111	1	112
	Negative	4	310	314
	Total	115	311	426
Sensitivity		96.52% (111/115, 95% CI 91.33 – 99.04%)		
Specificity		99.68% (310/311, 95% 98.22 – 99.99%)		

ANALYTICAL PERFORMANCE

1. Limit of Detection (LoD): The study used "SARS-CoV-2 (2019-nCoV) NCCP 43326/2020 / Korea" strain. The titer of cultured virus was confirmed by PCR. The cell is inactivated and spiked into Nasopharyngeal swab specimen. The LoD is $1.25 \times 10^{1.2}$ TCID₅₀/ml.

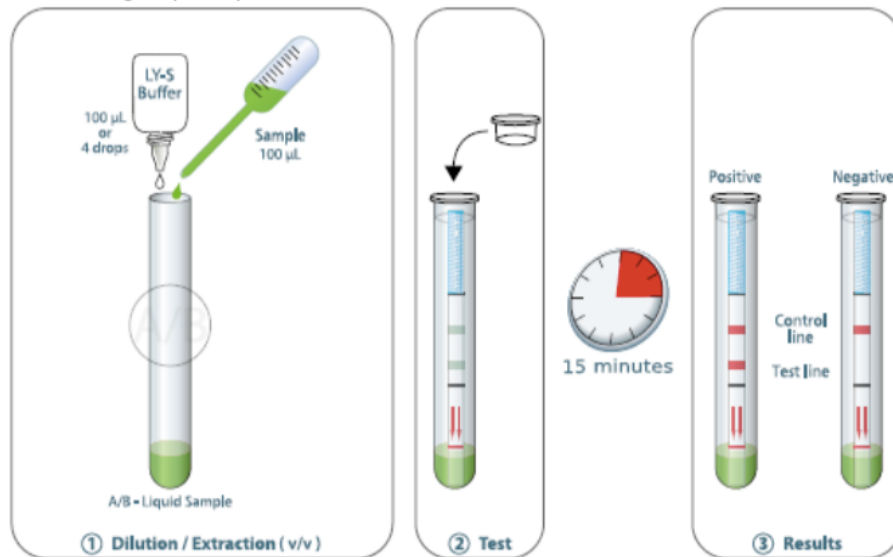
2019-nCoV Strain Tested	NCCP 43326/2020 / Korea								
Stock 2019-nCoV Titer	$1 \times 10^{6.2}$ TCID ₅₀ /ml								
Dilution	1/10	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600	1/3200	1/6400	1/12800
Concentration in Dilution tested (TCID ₅₀ /ml)	$1 \times 10^{5.2}$	$1 \times 10^{4.2}$	$5 \times 10^{3.2}$	$2.5 \times 10^{3.2}$	$1.25 \times 10^{3.2}$	$6.12 \times 10^{2.2}$	$3.06 \times 10^{2.2}$	$1.53 \times 10^{2.2}$	$7.1 \times 10^{1.2}$
Call rate of 5 replicates	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (5/5)	80% (4/5)	0% (0/5)	0% (0/5)	0% (0/5)
Call rates of 20 replicates near cut-off	NA	NA	NA	NA	100% (20/20)	56% (14/20)	0% (0/20)	NA	NA
Lowest Concentration with Uniform Positivity per Analyte	$1.25 \times 10^{3.2}$ TCID ₅₀ /ml								
Limit of detection (LoD) per Virus Strain	$1.25 \times 10^{3.2}$ TCID ₅₀ /ml								

BD biosensor propose également d'un test en fluorescence avec lecture sur petit automate Le STANDARD F COVID-19 Ag FIA est un immuno-essai par fluorescence permettant de détecter le SARS-CoV-2 dans un échantillon de prélèvement naso pharyngé humain.



Le test **QIAGEN** antigène **Access Anti-SARS-CoV-2** utilise le QIAGEN eHub une machine portable robuste, pour analyser les échantillons de prélèvement nasal de jusqu'à huit personnes symptomatiques à la fois. Facile à utiliser, l'eStick utilise une technologie de détection fluorescente par nanoparticules pour repérer la protéine de la nucléocapside du SARS-CoV-2, L'appareil donne des résultats négatifs en 15 minutes - et en seulement trois minutes dans le cas d'un fort positif. Le système eHub de Qiagen et Ellume peut traiter huit échantillons à la fois, en effectuant des tests d'antigènes et d'anticorps côte à côte.

COVID-19AgRespi-Strip



202 nasopharyngeal swab specimens. The following results were obtained:

Evaluation 1 (n=100)	95% confidence interval
Sensitivity	60% (40.8 to 76.8%)
Sensitivity threshold	85.71% on sampling with CT under 25
Specificity	100% (93.5 to 100%)
Positive predictive value	100% (78.1 to 100%)
Negative predictive value	85.4% (75.4 to 91.9%)
Agreement	88% (88/100)

Evaluation 1 (n=102)	95% confidence interval
Sensitivity	56.14% (42.4 to 69.0%)
Sensitivity threshold	68.97% on sampling with CT under 25
Specificity	100% (90.2 to 100%)
Positive predictive value	100% (86.7 to 100%)
Negative predictive value	64.3% (51.9 to 75.1%)
Agreement	88% (77/102)

Detectability:

- Viral detectability : 1,25 10e4 pfu/mL
- Recombinant protein detectability : 0,3 ng/mL

EasyCov : Le CHU de Montpellier et le CNRS ont présenté le 5 octobre les résultats de l'étude clinique de leur test salivaire rapide du Covid-19 EasyCov. Capable de détecter l'ARN du SARS-CoV-2 en moins de 40 minutes, il affiche une sensibilité de 75,9% sur 270 sujets recrutées de façon prospective dont 220 sujets symptomatiques ou cas-contact : EasyCov a détecté 35 cas sur 40, soit une sensibilité de 87,5 %. Sur la cohorte totale – 270 échantillons EasyCov a détecté 60 positifs / 79 avérés, soit 75,9 %. Écouvillonnage nasopharyngé de rigueur.

COVID-QUANTIGENE® est le premier test sur plasma qui permet la détection quantitative de l'antigène de la nucléocapside du virus SARS-CoV-2 à partir d'un échantillon de sang (sérum/plasma) par technique ELISA double-sandwich sur microplaque.medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.09.14.20191759> (<https://doi.org/10.1101/2020.09.14.20191759>)

Cf l'article de l'hôpital Bichat : SARS-CoV-2 N-antigenemia : A new COVID-19 marker and a potential alternative to nucleic acid amplification techniques Quentin LE HINGRAT

Sous forme de test EIA en microplaque. S'adresse aux laboratoires. Ce test dépasse 90% de sensibilité de détection de l'antigène de la nucléocapside (N) pour les prélèvements sanguins de moins de <14 jours après le début des symptômes chez des patients hospitalisées. Donc potentiellement avec de forte charge virale. La négativité était associée à la présence d'IgG anti-N et d'une faible charge virale PCR à l'ENP. Utilisable peut être pour un meilleur suivi pronostic des patients.

CERTEST One Step test to detect SARS-CoV-2 antigen in card format. Espagne

SARS-CoV-2,CE IVD, pour le diagnostic des patients symptomatiques jusqu'à 7 jours après apparition des symptômes en alternative à la RTPCR sur prélèvement nasopharyngé.

CerTest SARS-CoV-2 vs qPCR technique		
	Mean Value	95% confidence interval
Sensitivity	72.4%	64.5–79.3%
Specificity	98.4%	91.3–100.0%
PPV	99.1%	95.1–100.0%
NPV	59.2%	49.1–68.8%

Siemens Healthineers CLINITEST Rapid COVID-19 Antigen Test nasopharyngé 15 minutes.

9 novembre : Quelques nouveautés en tests US et UK

25 octobre : COMMENT PRÉLEVER et QUEL EST LE MEILLEUR SITE DE PRÉLÈVEMENT

Méta analyse des Sensibilités et spécificités selon les sites de collection par écouvillon. Les résultats montrent une bonne sensibilité des prélèvements simples réalisés dans la sphère ORL : nasal, salive, oral, nasal profond... Cependant la limite de cette analyses est le non appariement des échantillons sur les mêmes patients au même moment. De même les délais de prélèvement par rapport aux premiers signes sont variables.

Bref quand il y a assez de virus on en trouve quelque soit la manière de prélever !

Test, % (95% CI)		Sensibilité	Spécificité
(3 studies)	▪ voies respiratoires supérieures	76 (51-100)	100 (99-100)
	▪ voies respiratoires basses	89 (84-94)	100 (99-100)
Upper respiratory tract samples (11 études)	▪ Oral	56 (35-77)	99 (99-100)
	▪ Nasal	76 (59-94)	100 (99-100)
	▪ Nasopharyngé	97 (92-100)	100 (99-100)
	▪ Nasal (vs nasopharyngé)	95 (87-100)	100 (99-100)
	▪ Salive	85 (69-94)	100 (99-100)
	▪ Nasal profond	100 (93-100)	100 (99-100)
ecouvillon nasopharyngé (3 études)	▪ un seul test	71 (65-77)	100 (99-100)
	▪ test répété	88 (80-96)	100 (99-100)

Une abondance littérature permet de considérer la salive comme un milieu relevant (*FS même si l'ENP restera la voie royale*) :

- Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.001 [Online ahead of print]
- Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, et al. Saliva as a candidate for COVID-19 diagnostic testing: a meta-analysis. Front Med (Lausanne) 2020;7:465
- Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect 2020;81(1):e45-e50
- Caulley L, Corsten M, Eapen L, et al. Salivary detection of COVID-19. Ann Intern Med 2020 doi: 10.7326/M20-4738 [Online ahead of print]
- Hanson KE, Barker AP, Hillyard DR, et al. Self-collected anterior nasal and saliva specimens versus healthcare worker-collected nasopharyngeal swabs for the molecular detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol 2020 doi: 10.1128/JCM.01824-20 [Online ahead of print]
- Iwasaki S, Fujisawa S, Nakakubo S, et al. Comparison of SARS-CoV-2 detection in nasopharyngeal swab and saliva. J Infect 2020;81(2):e145-e147
- Becker D, Sandoval E, Amin A, et al. Saliva is less sensitive than nasopharyngeal swabs for COVID-19 detection in the community setting. medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.05.11.20092338

Le test salivaire, une alternative fiable pour le diagnostic de la Covid-19 !

Attention à ne pas confondre avec le tests antigénique. Il s'agit là de PCR mais réalisées sur salive. L'ENP restant une vision un peu punitive du prélèvement même si il garde toujours – et gardera – la faveur des virologues. Bien fait, c'est le meilleur. Cf le blog sur les études CDC au chapitre "Prélèvements". Mais ne vaut-il pas mieux un bon prélèvement salivaire qu'un mauvais ENP ? Le NEJM a remis cette question sur l'avant.

Wyllie AL et coll. : Saliva or Nasopharyngeal Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. DOI: 10.1056/NEJMc2016359.



Sensibilité comparable

Il est même détecté plus d'ARN dans la salive que dans le prélèvement nasopharyngé ENP (5,58 vs 4,93 log). De fait c'est fort similaire. L'auto-prélèvement est aussi une solution plus simple et moins risquée pour le biologiste/préleveur.

Idem excellente corrélation par Yokota et al in CID : Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva.

924 individus recherche des contacts ou cohorte de quarantaine aéroportuaire. échantillons nasopharyngés par FLOQSwabs (COPAN, Murrieta, CA, USA) et échantillons de salive auto-collectés dans un tube de collecte de crachats en polystyrène stérilisé de 15mL transporté à 4°C sans milieu de transport. qRT-PCR ou amplification isotherme;

La sensibilité par PCR/loop des échantillons nasopharyngés et de salive était de 86 % (90 % IC : 77-93 %) et 92 % (90 % IC : 83-97 %), respectivement, avec des spécificités supérieures à 99,9 %. La charge virale était fortement corrélée entre le NPS et la salive.

(a) Contact-tracing cohort (n=161)		
NPS	saliva	
	positive	negative
positive	38	3
negative	6	114

(b) Airport Quarantine cohort (n=1,763)		
NPS	saliva	
	positive	negative
positive	4	1
negative	0	1758

Lors de l'étude EasyCov ci dessus la RT-PCR sur échantillons nasopharyngés a identifié 13 patients positifs, mais sur échantillons salivaires en a découvert 27 de plus. Dans son avis du 18 septembre, la Haute autorité de santé (HAS) juge que les tests virologiques RT-PCR sur prélèvement salivaire peuvent compléter les tests sur prélèvement nasopharyngé chez les personnes symptomatiques dont les symptômes sont apparus il y a moins de sept jours et qui ne sont pas hospitalisés. Dans ce cas, la HAS se dit « favorable à leur utilisation et leur remboursement ».

En revanche, elle ne les recommande pas pour les personnes asymptomatiques chez qui ils sont jugés très peu performants ». Pour eux, le prélèvement par ENP et PCR reste indiqué.

Nouvelles recommandations sur les techniques PCR
Les prélèvements salivaires et oropharyngés

Intérêt:

- faciliter les prélèvements
- réduire les risques de contamination du personnel soignant
- Sont **moins désagréables** pour les patients.¹

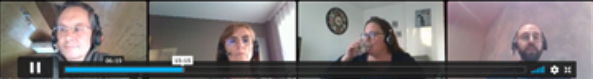
Le prélèvement salivaire est un peu moins sensible que le prélèvement nasopharyngé pour détecter le virus chez les personnes¹ mais a obtenu un avis favorable chez les patients symptomatiques (jusqu'à 7 jours après apparition des symptômes)

En revanche, la HAS ne recommande pas le prélèvement salivaire pour les personnes asymptomatiques, chez qui ils sont très peu performants.¹

En revanche, le prélèvement oropharyngé, entendu comme un prélèvement pharyngé par voie orale, conserve toute sa place pour les patients asymptomatiques pour lesquels le prélèvement nasopharyngé se révèle impossible ou difficile.²

1. Avis n° 2020047102121P du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnés à l'article L. 162-5-2 du code de la sécurité sociale de la diffusion de données de virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire
2. Avis n° 20200406102121P du 24 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnés à l'article L. 162-5-2 du code de la sécurité sociale de la diffusion de données de virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement oropharyngé

cobas



Avis du 29 septembre 2020 de la Société Française de Microbiologie (SFM) relatif à la réalisation des prélèvements salivaires pour la détection du SARS-CoV-2 par RT-PCR dans le cadre du diagnostic des formes symptomatiques de la COVID-19 - Version 1 du 29/09/2020 (https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/09/Avis-SFM-modalites-saliv-SARS-CoV-2.V1_29092020.pdf)

Fiche de gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect de la COVID-19, réalisée à la demande du Bureau des risques infectieux émergents et des vigilances de la Direction Générale de la Santé, par le groupe de travail SFM "Micro-organismes émergents" et la section SFM "sécurité et sûreté biologiques".

SFM : Fiche de gestion des prélèvements biologiques d'un patient suspect ou confirmé de la COVID-19 - Version 6 - Septembre 2020 (https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/09/Fiche-COVID-19_V6.0.pdf)

Les études comparatives de sensibilités des RT PCR :

Ce sont des étapes fondamentales de la prise en charge diagnostique

Becky Fung in JCM <https://jcm.asm.org/content/58/9/e01535-20>

Les limites de détection par RT PCR sur dilutions sérielles vont de ≤ 10 à 74 copies/ml pour les principaux automates à haut débit (Roche Cobas, Abbott m2000, et Hologic Panther Fusion) et de 167 à 511 copies/ml pour les instruments d'échantillonnage (DiaSorin Simplexa, GenMark ePlex) et de point of care (Abbott ID NOW). Le test CDC a donné des limites de détection allant de 85 à 499 copies/ml, selon la méthode d'extraction et le thermocycleur utilisés.

FS : Pas de surprise le diagnostic est un vrai métier sans compter les difficultés de gestion logistique. La qualité se paye.

Assay	No. of SARS-CoV-2 detected/no. tested at a viral concn (cp/ml) of:						Exp. LOD ^a	Probit LOD
	3,160	1,000	316	100	32	10		
Abbott m2000	ND	ND	20/20	19/20	20/20	16/20	32	53
Roche Cobas	ND	ND	20/20	20/20	20/20	20/20	≤ 10	≤ 10
Panther Fusion	5/5	5/5	5/5	20/20	15/20	1/20	100	74
DiaSorin Simplexa	5/5	5/5	20/20	19/20	14/20	ND	100	167
GenMark ePlex	5/5	5/5	5/5	19/20	8/20	ND	100	190
Abbott ID NOW	5/5	5/5	24/25	14/25	9/20	0/5	316	511
CDC ABI 7500 (MP24)	5/5	5/5	20/20	15/20	1/5	ND	316	237
CDC LC 480 (MP24)	5/5	5/5	19/20	14/20	1/5	ND	316	499
CDC ABI 7500 (EZ1)	5/5	5/5	20/20	20/20	13/20	ND	100	85
CDC LC 480 (EZ1)	5/5	5/5	20/20	19/20	10/20	ND	100	185

Assay	Minimum input vol (μl)	Sample processed (μl)	Elution vol (μl)	Eluate added to reaction (μl)	Effective sample vol(s) tested (μl)
Abbott m2000	760	500	80	40	250
Roche Cobas	600	400	50	50	400
Panther Fusion	500*	360	50	5	25.4
DiaSorin Simplexa	— ^b	—	—	—	50
GenMark ePlex	—	—	—	—	200
Abbott ID NOW	—	—	—	—	100 (target), 100 (internal control)
CDC ABI 7500 (MP24)	350	200	100	5	10
CDC LC 480 (MP24)	350	200	100	5	10
CDC ABI 7500 (EZ1)	400	400	90	5	22.2
CDC LC 480 (EZ1)	400	400	90	5	22.2

Les tests anticorps : les TROD ne désarment pas

Malgré les difficultés de sensibilités toujours de (trop) nombreux tests sur le marché... TROD COVID-19 IgG/IgM : COVID-PRESTO® permet en 10 minutes de déterminer la présence d'anticorps : www.covid19aaz.com/test-serologique/ (<https://clicktime.symantec.com/3KYaTyBsBjz5Mfzr1uPPKaf6H2?u=http%253A%252F%252Fwww.covid19aaz.com%252Ftest-serologique%252F>).

Tutoriel sur COVID-PRESTO : Vidéo de démonstration du test sérologique COVID-PRESTO® (AAZ) (<https://www.youtube.com/watch?v=oHpNYTkAkxA>) recherche Ig G et Ig M.

6 novembre - La perte d'immunité humorale :

Ce qui est contrariant est le nombre de publications mettant en évidence une baisse des anticorps après environ 60 jours type

Ward H et coll. : [Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219725v1) (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219725v1>). MedRxiv 2020 ; preprint : publication avancée en ligne 27 octobre).

Ce papier se base sur des tests rapides dont on connaît la très mauvaise sensibilité. Alors que la baisse des anticorps de faibles affinités plus largement détectés par ces tests est classique. Pour faire place à des anticorps de hautes affinités, probablement moins bien détectés par ces tests rapides car produits en plus faible quantité. De plus, il n'existe aucun rapport entre le taux d'anticorps humoraux et l'immunité du sujet; Ils ne sont que les témoins de l'infection passée et leur production sera réactivée au besoin si rencontre de nouveau le virus. Inutile de faire stresser les foules sur une soi disante perte d'immunité à ce jour non prouvée.

6 novembre Les anticorps salivaires : une voie royale pour l'épidémiologie de masse et une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'infection

Si la réponse des anticorps au CoV-2 du SRAS a été largement étudiée dans le sang, on en sait relativement peu sur la réponse des anticorps dans la salive et sur sa relation avec les niveaux d'anticorps systémiques. Isho et al de Toronto ont établi le profil des réponses IgG, IgA et IgM anti RBD dans le sérum et la salive de patients en phase aiguë et de convalescence entre 3 et 115 jours après l'apparition des symptômes. Les pics d'IgG sont atteints entre 16 et 30 jours après l'apparition des symptômes. L'analyse longitudinale montre que les IgA et IgM anti-SARS-CoV-2 sont rapidement dégradés, tandis que les IgG sont relativement stables jusqu'à 105 jours de PSO dans le sérum et la salive. Enfin, les réponses IgG, IgM et, dans une moindre mesure, IgA sont corrélées positives avec les échantillons de salive correspondants. Cette étude confirme que les anticorps IgG du sérum et de la salive contre le SARS-CoV-2 sont maintenus dans la majorité des patients COVID-19 pendant au moins 3 mois PSO.

Isho B et al. [Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in COVID-19 patients](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033173/) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033173/>). Sci Immunol. 2020;5(52).

06 novembre : bientôt des tests anticorps salivaires ?

Un peu de patience sûrement !! mais Roda et al [Dual lateral flow optical/chemiluminescence immunosensors for the rapid detection of salivary and serum IgA in patients with COVID-19 disease](https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112765) (<https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112765>) proposent leur test de détection des anticorps salivaires... avec lecture en utilisant la caméra du smartphone. A suivre donc.

- [La sortie de crise : fin du confinement au 11 mai soit les 45 jours prévus + 8 \(pour éviter les ponts\)](#)
- [Le rôle des asymptomatiques ou pré-symptomatiques dans l'épidémie](#)
- [Les chiffres clés et les perspectives de tests](#)
- [Le SARS-CoV-2 et les autres coronavirus](#)
- [Épidémiologie moléculaire du SARS-CoV-2](#)
- [La situation épidémiologique en France fin mai / début juin : une détente attendue](#)
- [La situation épidémiologique en IDF via la surveillance des eaux usées et OBEPINE](#)
- [La situation mondiale et l'incontournable site de la JHU](#)
- [Viabilité du SARS-CoV-2](#)
- [Prévention-prophylaxie : le masque et les gestes barrières](#)
 - [La désinfection des mains par la friction hydro-alcoolique est un élément essentiel de la prévention](#)
 - [Indications du masque chirurgical](#)
 - [Indications du masque FFP2](#)
- [Virologie : 7 coronavirus humains HCoV rapportés à ce jour.](#)
- [La covid 19](#)
 - [Pédiatrie et femmes enceintes](#)
 - [La covid 19](#)
 - [Pas de relaps, pas de réinfection documentée de SARS-CoV-2](#)
 - [Hypothèses physiopathologiques](#)
 - [La réponse anticorps](#)
 - [Le diagnostic virologique de l'infection](#)
 - [Le dépistage en France : une politique encore obscure](#)
- [Les prélèvements : indications et modalités](#)
 - [Quoi Prélever ?](#)
 - [Qui prélever ?](#)
 - [Comment prélever pour la détection SARS-CoV-2 \(covid 19\) ?](#)
- [Les tests virologiques](#)
- [Les traitements : plus de 350 protocoles en cours](#)
 - [La chloroquine et l'hydroxychloroquine : fin de partie](#)
 - [Autres médicaments](#)
 - [Sérothérapie et Ig G : un intérêt croissant](#)
 - [Les vaccins](#)
- [Conclusion au 1er juillet 2020](#)

INTRODUCTION

Le taux d'incidence : nombre de cas positifs par rapport à la population. Ce taux d'incidence atteint son seuil de vigilance lorsqu'on compte plus de 10 nouveaux cas positifs pour 100 000 habitants lors des 7 derniers jours. Le seuil passe ensuite à "l'alerte" lorsqu'on compte au moins 50 nouveaux cas pour 100 000 habitants sur 7 jours.

Le taux de positivité : concerne les tests PCR, effectués à l'aide d'écouvillons introduits dans le nez des patients. Le taux de positivité des tests PCR dépasse son seuil de vigilance quand il se situe entre 5 et 10 % et son seuil d'alerte au-dessus de 10 %. Selon les chiffres de Santé Publique France mi-juillet, nous sommes à 1% environ, ce que confirment nos laboratoires.

Le taux de reproductivité ou "R effectif" correspond au nombre de personnes de son entourage qu'un malade contamine. Il résulte de trois facteurs : le risque de contamination pendant un contact physique, le nombre de contacts quotidiens et la durée de contagiosité d'une personne malade (allant jusqu'à 14 jours). Ce "R" parvient à son niveau de vigilance entre 1 et 1,5 et à son niveau d'alerte au-dessus de 1,5. Concrètement, l'épidémie régresse quand il est inférieur à 1 et elle s'accélère quand il est supérieur à 1. Pour calculer le R effectif, Santé Publique France se fonde sur les tests de dépistage effectués dans chaque région. Le 10 juillet par exemple, 2.138 personnes ont été testées positives en Bretagne (avec un taux de positivité de 1,9 %), 2 969 dans les Pays de la Loire (taux de 1,9 %), 4 102 en Nouvelle Aquitaine (taux de 0,5 %), 5 601 en Paca (taux de 0,6 %), 5 006 dans les Hauts de France (taux de 1 %), et 14 183 en région parisienne (taux de 1,1 %).

Un cluster : c'est au moins 3 cas confirmés ou probables, dans une période de 7 jours, appartenant à la même communauté ou ayant participé à un même rassemblement de personnes, qu'elles se connaissent ou non.

La sortie de crise : une fin du confinement au 11 mai soit les 45 jours prévus + 8 (pour éviter les ponts).

Le conseil scientifique a établi 4 scénarios probables prenant en compte la situation actuelle et les connaissances acquises depuis le début de l'épidémie.

- Scénario 1 : une épidémie sous contrôle
- Scénario 2 : un ou des clusters critiques signes d'une reprise locale de l'épidémie
- Scénario 3 : une reprise diffuse et à bas bruit de l'épidémie
- Scénario 4 : l'épidémie atteint un stade critique

Le Retour de crise du (semi) confinement Novembre 2020 : c'est un mélange des scénarii 2 et 3 avec une poursuite cet hiver.

On confirme la paupérisation de l'épidémie avec clusters de migrants, de personnes en grande précarité (cf les chiffres en France actuels) moins médiatisés mais tout aussi préoccupants.

Rien n'illustre mieux la situation que l'exemple du cluster de l'abattoir géant de Rhénanie-du-Nord - Westphalie mi-juin. Plus de 1 300 sujets identifiés en quatre jours après la découverte du premier cas sur les 6 700 employés pour la plupart des migrants précaires venus des pays de l'est. Sachant que l'on peut faire confiance à nos voisins pour gérer la situation mais nul ne peut exclure la diffusion et l'hypothèse d'un re-confinement au moins local.

Billet de Philippe Sansonetti au CdF : Sortie de confinement, ou la somme de tous les dangers (<https://laviedesidees.fr/Sortie-de-confinement-ou-la-somme-de-tous-les-dangers.html>).

La Chine n'enregistre quasi plus de nouveaux cas ni de nouveau décès sauf importés d'où la crainte d'une nouvelle vague comme celle en cours à Singapour avec ses populations de migrants confinés en stalag-dortoirs. La reprise mi juin de plusieurs clusters à Pékin mérite toute notre attention mais semble vite sous contrôle. L'armée chinoise commence une campagne de vaccination.

Pas de dénouement avant l'immunité de troupeau soit par la contamination naturelle de X% - peut être 60% - alors qu'en immunité vaccinale on demande au moins... 80% de la population, soit par une vaccination à venir et qui nécessitera certainement des rappels. Les enquêtes en Lombardie, Oise ou autres annoncent à peine 15% de sujets contacts proches présentant des anticorps et parmi les soignants nous sommes vers 10% au plus. Mais peut être faut-il prendre avec critique ces premières données sérologiques vu la piètre qualité des tests actuels qui sont au mieux des tests ELISA le plus souvent sous format traditionnel indirect (ne détectant que les Ig G) voire des tests de diagnostic rapides (TDR) dont on connaît les valeurs prédictives limitées. Et surtout l'absence de compréhension de l'immunité post covid 19 des cas

asymptomatiques ou paucisymptomatiques... Quel sera le rôle des anticorps sécrétoires SIG et de la réponse cellulaire qui peuvent être d'autant plus efficaces précocement que les patients sont paucisymptomatiques ? Et que les Ig G tardives seraient produites au mieux à taux faibles ; le switch isotypique Ig M vs Ig G reste pour le moins obscure en infectiologie virale respiratoire. Quant aux Ig A c'est l'objet de notre protocole d'étude VIROCOV se mettant en place entre les hôpitaux Saint Louis et Saint Antoine de Paris.

De fait, au fil des années à venir et de la montée des immunités de par le monde, le SARS-CoV-2 s'ajoutera à la liste de la vingtaine de pathogènes respiratoires nécessitant une surveillance médicale et sa recherche fera partie des bilans systématiques hospitaliers dits syndromiques. Dans quelques années ! D'ici là...

STOP pour STOP COVID, la France connectée :

StopCovid est un contact-tracing qui permet d'être informés d'une exposition à un malade confirmé (si il est bien sûr lui même sur StopCovid). Lorsqu'un utilisateur se déclare positif anonymement, il saisit sa date de début des symptômes afin de notifier son historique de contacts bluetooth avec contact de plus de 15 minutes à 1 mètre de distance dans les 48h avant la date de début des symptômes.

- 7 jours avant la date de déclaration en l'absence de symptômes ;
- 14 jours avant la date de déclaration si la personne ne connaît pas la date de début des symptômes ou ne donne pas d'information.

LE 7 JUILLET : C'EST REPARTI POUR LA SECONDE VAGUE ?? ON CONFIRME !

Obépine (voir [surveillance des eaux usées \(https://www.mesvaccins.net/web/covid-19#chapitre6\)](https://www.mesvaccins.net/web/covid-19#chapitre6)) signale que 6 des 12 prélèvements dans l'eau de seine effectués du 22 au 25 juin se sont révélés positifs - Signe du relâchement ? On attend avec impatience les données suivantes. A priori rien de bien inquiétant mais à surveiller... Sachant que les prélèvements ont été fait avant les conséquences potentielles du grand relâchement.

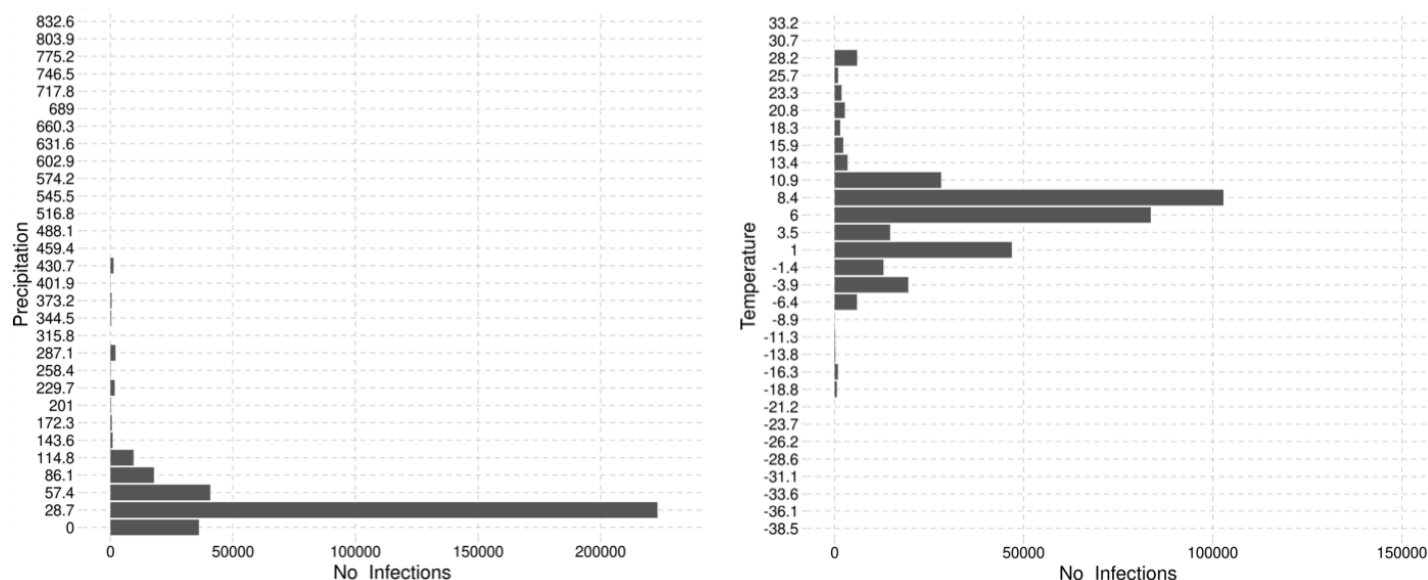
LES RECOMMANDATIONS DE L'ACADÉMIE

L'académie de médecine recommande dans sa séance du 28 juin :

- le contrôle des eaux usées destiné à localiser les collectivités entretenant une circulation du Sars-CoV-2 ;
- d'intensifier les dépistages dans les collectivités à risque (établissements de santé, entreprises, abattoirs, hébergements de personnes en situation de précarité [5], etc.) en exploitant au maximum les ressources actuellement disponibles pour le dépistage par RT-PCR ;
- de faire appel au sens des responsabilités plutôt qu'à des mesures obligatoires, souvent mal comprises, afin de maintenir le respect des mesures barrière et le port du masque, même pendant les mois d'été ;
- une campagne d'information ciblant les classes d'âge les plus jeunes pour leur rappeler qu'en se protégeant, ils protègent leur entourage.

Un lien entre température, humidité et transmission : biais épidémiologique ou réelles conditions favorisantes ?

Cela commence plutôt mal avec au moins 800 clusters mi-juillet. Attention l'été est avant tout l'occasion d'une distanciation sociale automatique car on vit plus au dehors et à l'air libre.



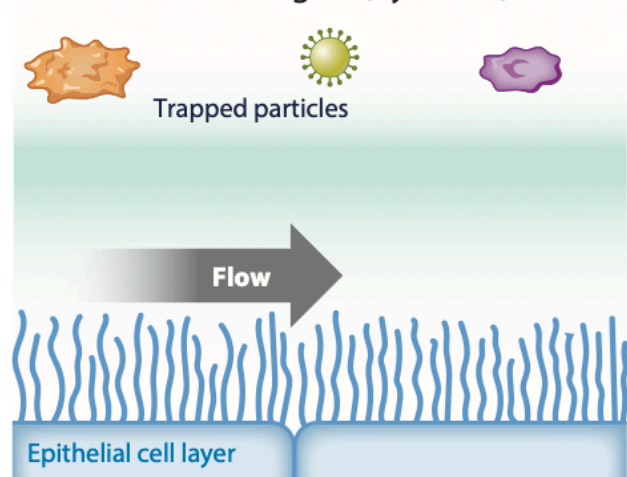
Cas de SAS-CoV-2 vs le gradient mondial de températures moyennes et des précipitations entre janvier et mars. Araújo and Naimi medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034728> (<https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034728>)

La propagation actuelle suggérerait que le Coronavirus affiche une préférence pour les climats frais et sec tout comme le SARS-CoV rendant improbable une pandémie synchrone. Au contraire les régions tempérées froides et sèches restent sa terre de prédilection, attaquant marginalement les zones arides et les tropiques.

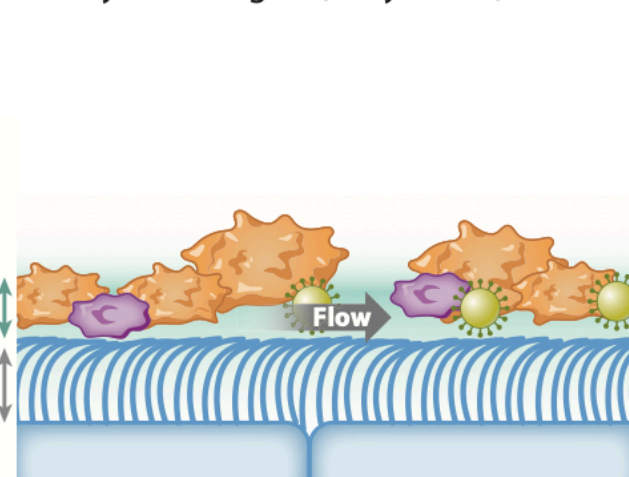
Les facteurs environnementaux de température et d'humidité, d'ensoleillement, dans la modulation des réponses immunitaires intrinsèques, innées et adaptatives aux infections virales dans les voies respiratoires sont fondamentaux. Quant aux populations confinées avec des circulation d'air asséchés (ie Porte-Avions, Diamond Princess et autres casernements) leur fragilité face au virus n'est plus à démontrer.

Enfin les épisodes des abattoirs au travers le monde entier plaident pour un lien de causalité de l'association température basse et ventilation.

a Humid breathing air (hydrated)



b Dry breathing air (dehydrated)



Moriyama et al *Annals Rev Virol* 2020 7 :2. 1-2.19 [source (<https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev-virology-012420-022445>)]
; En attendant la poursuite du semi confinement reste de rigueur.

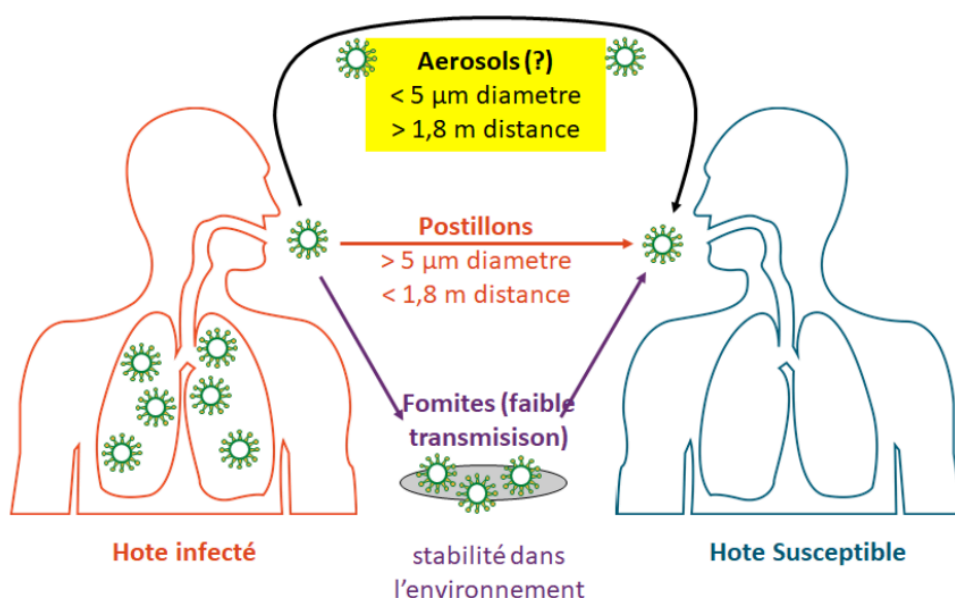
L'inhalation d'air sec et froid affecte directement la muqueuse des voies respiratoires supérieures, altère la clairance mucociliaire et augmente la production de mucine. L'inhalation d'air provoque dommages épithéliaux. Une courte période de lumière du jour et une carence en vitamine D qui en résulte altèrent la clairance directe des agents pathogènes. Air froid et sec altère les réponses immunitaires innées antivirales locales après une infection virale.

Idem sur cette étude chinoise : chaque augmentation de 1°C de la température est apparue associée à une baisse de 3,08% [1,53-4,63] du chiffre des nouveaux cas et à 1,19% [0,44-1,95] de celui des nouveaux décès. L'augmentation de 1% d'humidité relative serait en revanche associée à une diminution de 0,85% [0,51-1,19] et de 0,51% de ces chiffres [0,34-0,67]. Ces données de 166 pays (hors Chine) jusqu'au 27 mars 2020 se base sur 509.164 cas et 23.335 décès cumulés intégrant météo l'âge moyen de la population, capacité de détection des épidémies niveau de développement humain d'éducation et de niveau de vie... doi: Wu Y, 10.1016/j.scitotenv.2020.139051. PMID: 32361460.

Dans CID juin, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681> (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa681>) un modèle de régression binomiale négative pour déterminer si la température maximale quotidienne, les précipitations, l'indice UV et l'incidence du SARS-CoV-2 à 5 jours plus tard étaient liés. Une température supérieure à 11°F un jour donné est associée à un taux inférieur de nouveaux cas à 5 jours [IRR : 0,85(0,76,0,96)p=0,009]. Un indice UV supérieur d'une unité a été associé à un taux inférieur à 5 jours [IRR 0,97(0,95,0,99)p=0,004]. Les précipitations n'étaient pas associées à un taux plus élevé de cas à 5 jours [IRR 0,98 (0,89,1,08) p=0,65]. L'incidence de la maladie diminue avec l'augmentation de la température et est plus faible lorsque la température est plus chaude que plus froide. Toutefois, le lien entre la température et la transmission est faible et la transmission risque de rester élevée à des températures plus chaudes.

La distinction aérosol et gouttelettes est formelle mais le rôle des climatisations et flux d'air transportant les particules a été largement documenté.

Transmission du SARS-CoV-2

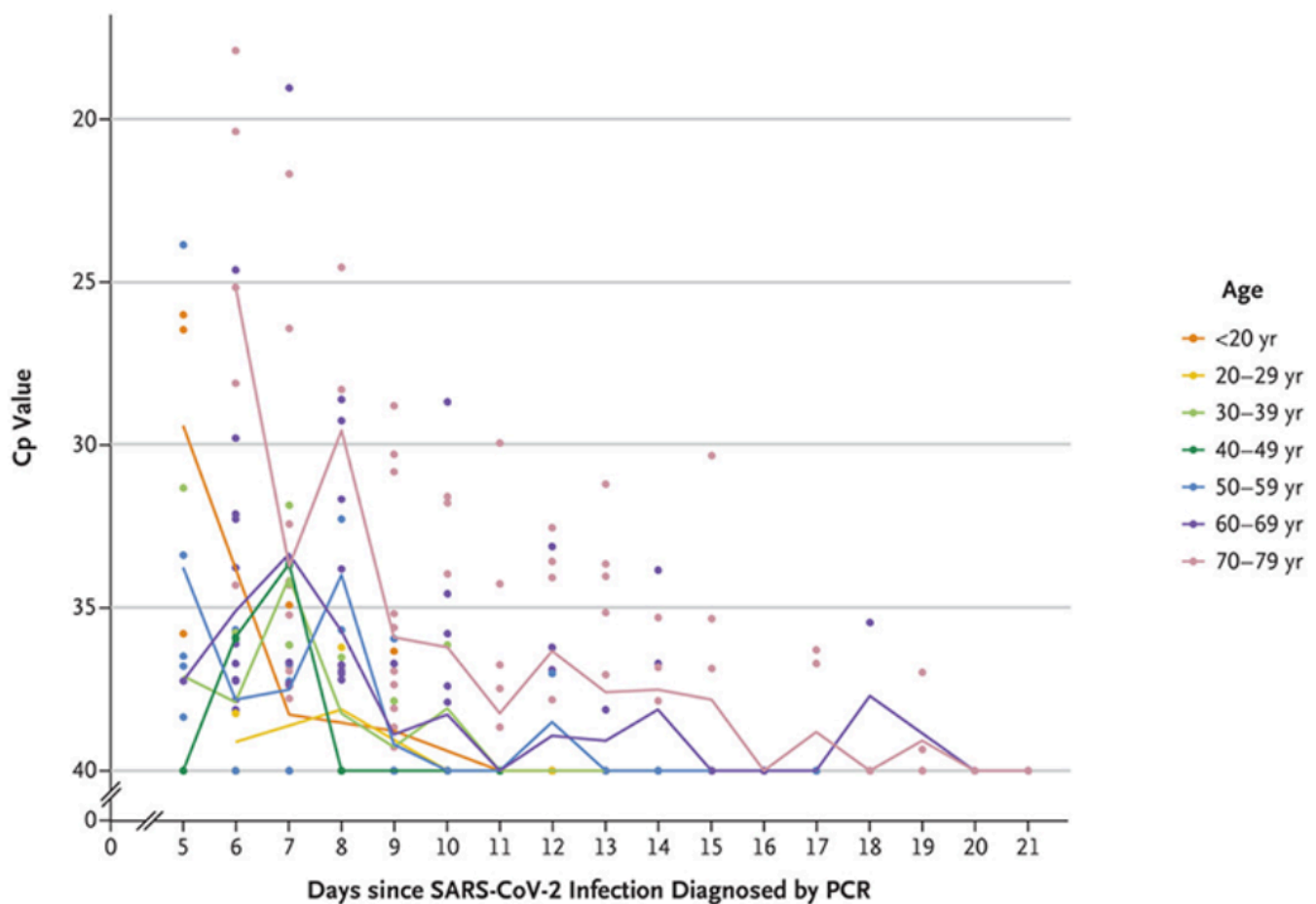


Galbadage. Front Public Health. 2020;8:163.

Slide credit: clinicaloptions.com

Le rôle des asymptomatiques ou pré-symptomatiques dans l'épidémie

Aki Sakurai in June 12, 2020, at NEJM.org : lors de l'épidémie du Diamond Princess, 712 personnes étaient SARS-CoV-2 sur les 3 711 passagers et staff mais 410 (58%) de ces personnes infectées étaient **asymptomatiques** ou **pré-symptomatiques** au moment de la PCR. 96 personnes asymptomatiques et 32 compagnons de cabine testés négatifs ont été maintenus en observation au Japon. Des symptômes de Covid-19 se sont développés chez 11 de ces 96 personnes avec une médiane de 4 jours (écart interquartile, 3 à 5 ; écart, 3 à 7) après la première PCR positive et ce risque d'être pré-symptomatique augmente avec l'âge. Huit des 32 compagnons de cabine ayant obtenu un résultat négatif au test PCR à bord du navire ont obtenu un résultat positif dans les 72 heures suivant leur arrivée à l'hôpital et **sont restés asymptomatiques**. Le nombre médian de jours entre le premier test PCR positif (sur le navire ou à l'hôpital) et le premier des deux tests PCR négatifs en série était de 9 jours (intervalle interquartile, 6 à 11) / LA figure ci dessous reprend les correspondances entre les âges et les CT des PCR exprimant le degré de répllication du virus et la rapidité d'évolution des CT dans le temps.



Il est important d'observer que les patients asymptomatiques ont bien transmis le virus à leur compagnons mais que ceux ci sont restés également asymptomatiques. Et que les CT sont relativement élevées témoignant d'une quantité assez faible de virus.

Les chiffres clés et les perspectives de tests

A ce jour les chiffres ne sont pas comparables d'un pays à l'autre selon la généralisation ou non des tests et des reports des décès.

Aucun chiffre délivré par la Chine et de nombreux autres pays dont le nôtre compte tenu des différences de politique de dépistage et de l'absence de sérologie ne peut être validé. Ce qui est clair est que la Chine a beaucoup tardé à prendre les choses en main et que le 17 novembre le virus y circulait déjà depuis de nombreuses semaines...

La transmission au sein des foyers (parents du premier degré quelle que soit l'adresse, ou parents habitant à la même adresse) ou parmi des personnes n'appartenant pas à la famille (collègues, professionnels de santé, contacts à risque sans protection...) au cours des 2 jours précédant l'apparition des symptômes d'un cas primaire a été évaluée sur 215 cas index, 134 cas secondaires/tertiaires et 1 964 contacts à risque. 67% des cas primaires étaient âgés de 20 à 59 ans (même nombre d'hommes que de femmes) et 73% de ces cas étaient importés depuis une autre ville. En prenant une période d'incubation moyenne de 5 jours et une période infectieuse maximale de 13 jours (dont jusqu'à 5 jours avant le début de la maladie), les chercheurs ont établi à 2,4% la probabilité de transmission secondaire à des personnes hors foyer, tandis que le taux d'attaque était de 12,4% parmi les membres de la famille et même de 17,1% pour ceux vivant à la même adresse que le cas index

Au sein du foyer, les taux d'attaques secondaires étaient plus faibles parmi les plus jeunes que parmi les plus âgés (5,2% [2,4-9,7] pour les moins de 20 ans vs 14,8% [11,7-18,4] et 18,4% [12,5-25,6%] pour les 20-59 ans et ≥60 ans, p significatifs). Les différences entre groupes d'âge n'étaient pas statistiquement significatives parmi les cas secondaires hors foyer. Jing QL doi: 10.1101/2020.04.11.20056010. PMID: 32511590

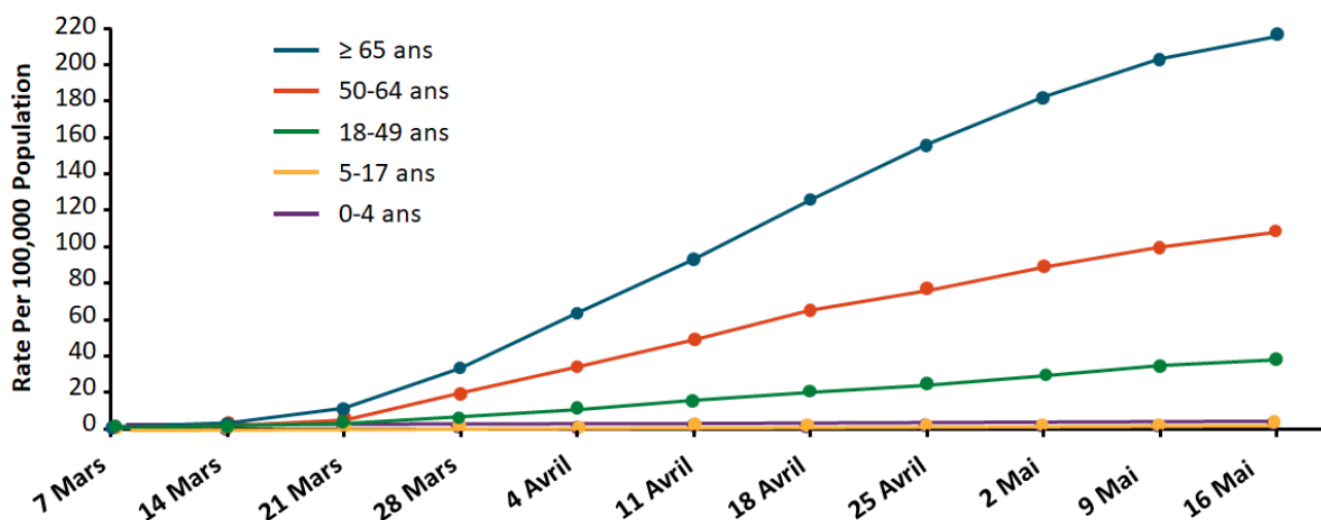
Mortalité globale 0,5 à 1 %, variable d'un pays à l'autre. 20-25% au-delà de 80 ans. En France, on dénombre 50% de décès en réanimation, dont 80% sont en surpoids. Sinon mauvaise grippe pour les autres. Nombreuses formes paucisymptomatiques (ie : anosmie isolée, conjonctivite sévère, toux simple avec ou sans fièvre... toute la gamme des signes pseudo grippaux) et des complications : orage cytokinique,

coagulopathie, atteinte directe cœur, reins et SNC...

Incubation 5 à 6 jours. Dure une semaine avec toutes les formes cliniques possibles y compris pédiatriques. Les charges virales souvent très élevées au début des signes baissent rapidement tout au long de la semaine. Le virus n'est plus isolable en culture au delà du 8-9ème jour lors des évolutions simples mais une détection par PCR peut rester positive pendant plusieurs semaines.

Les complications arrivent généralement vers le 7ème jour avec de sensible progrès de prise en charge. La réanimation et l'O2 précoces favorisent le pronostic. L'extension de l'emploi du remsidivir va encore améliorer les prises en charges même si son effet est modeste. Facteur aggravant : âge, HTA obésité/diabète. Existence de formes gravissimes rares chez des patients parfois jeunes sans comorbidité (orage cytokinique). Excrétion longue de virus de 15 jours à 3 semaines chez le sujet paucisymptomatique et jusqu'à 45 jours chez les patients sévères ; aucun traitement antiviral ne montre une activité spécifique réelle à ce jour, le remsidivir étant peu spécifique de la polymérase du

L'hospitalisation augmente avec l'âge (données USA)



<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covid-net/purpose-methods.html>

Slide credit: clinicaloptions.com

SARS-CoV-2. Cette revue se voulant sérieuse, la question de la Chloroquine ne saurait être abordée. Pour mémoire la CI50 de la Chloroquine pour le plasmodium est de 20 nanomolaires ; elle est de plus 250 micromolaires (CQ et HCQ) pour le SARS-CoV-2. Soit une concentration 1 000 à 10 000 fois plus élevée que celle demandée *in vitro* pour son action vacuolaire. Qui ne doit pas être très différente pour la pharmacologie entre les vacuoles des schizontes du paludisme et celles des cellules hébergeant le SARS-CoV-2.

Sachant que « **l'on ne prouve pas ce qui n'existe pas** », laissons cette fausse question - mais vrai problème - au(x) démiurge(s) et autres sécularistes...

Quant aux tests sérologiques - jamais validé chez les asymptomatiques - seuls quelques fabricants sérieux peuvent prétendre fournir au niveau planétaire. Les tests rapides - made in China ou autres productions asiatiques ou ailleurs - sont revendus sous appellation européenne CE IVD de fait avec des protéines made in China sans véritable évaluation. Ils ne seront d'aucune véritable utilité et risquent de faire perdre du temps (et de l'argent) vues leurs valeurs prédictives ; les premières évaluations confirment le manque total de sensibilité des tests rapides de détection des antigènes à partir des écouvillons ou les test rapides de détections des anticorps Ig M ou IgG même si nous gardons de sérieux espoirs avec de nouvelles technologies en développement. Des centaines de tests parfois frauduleux affluent de toutes parts alléchés par un marché considérable. Voir le chapitre correspondant.

Quant aux premiers tests Elisa commercialisés en Chine, on revient pour certain au niveau de 1985 avec parfois des tests par lysats viraux ou par recombinant de fabrication artisanale. Ni la sensibilité ni la spécificité attendues ne seront au rendez vous et leur format microplaque les condamne à un faible débit pour des études anecdotiques ou pour les premiers sondages épidémiologiques pour autant que leur sensibilité ne soit pas trop mauvaise.

Seuls les tests Elisa capables de très haut débit, automatisés, basés sur la chemiluminescence ultra sensibles sur des protéines recombinantes ou peptidiques de haute qualité seront capables de détecter les Ig A, les Ig M et Ig G en mode sandwich et/ou immunocapture. Ils doivent être spécifiques, reproductibles pourront répondre à nos besoins pour tester une large partie de la population. Abbott propose son test qui est utilisé depuis mai dans les hôpitaux universitaires sur Architect ou sur Alinity. Idem pour Roche. Bientôt pour les autres candidats répondant à ces critères, Siemens, ou Beckman (FDA approved), utilisés par les gros labo privés. Diasorin a libéré son test sur Liaison XL pour les plateformes de moyen débit. Son évaluation par les virologues de l'AP HP pose question et devra être renforcée par d'autres expériences. Il faut que les productions suivent (valable pour tous). BioMérieux commercialise désormais son test utilisable sur Vidas pour les Ig G et les Ig M ce qui est une bonne nouvelle si les évaluation confirment la qualité du test, ce qui est la règle en général, pour ce fabricant.

Les centres de transfusion sanguine seraient capables de tester des dizaines de millions d'échantillons par an. Leur suppléance serait bien venue. Pas certain qu'ils soient chauds pour reprendre du service en sanitaire...

Aucune idée sur l'immunité résiduelle ; surtout locale chez les asymptomatique ? aucune évaluation large immuno-viro-sérologique en population générale asymptomatique (il est vrai difficile à conduire) soit 80% de la population jeune et 20 % des personnes > 60 ans. Quant à l'immunité croisée de Grifoni et al le papier a de sérieuses limites (***FS : l'hypothèse de réactions croisées avec des anticorps de deux des HCoV "bénins" testés est mal documentée par un test sérologique fait "maison" non validé***)

Information limitée sur la situation en Afrique. Mais la catastrophe attendue tarde... Climat, réponse immune locale puissante ou absence de tests ?

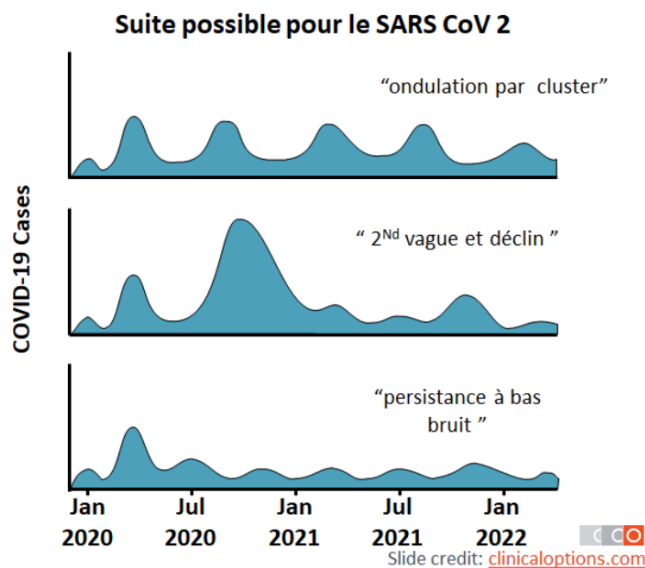
Les formes graves sont rarissimes si < 30 ans. Peu d'atteinte clinique chez les enfants : les anticorps anti-coronavirus étant moins fréquents chez les enfants que chez les adultes, la présence d'une immunité croisée augmenterait la réponse induite par une infection antérieure au coronavirus humain ? Voir le chapitre correspondant.

Persistance de clusters dans la population générale cet été

Un cluster, c'est au moins 3 cas confirmés ou probables, dans une période de 7 jours, appartenant à la même communauté ou ayant participé à un même rassemblement de personnes, qu'elles se connaissent ou non.

Le coronavirus a tendance à se disséminer en constituant des « clusters », en conditions favorables types chœurs, chorales, abattoirs, lieux de culte... Les abattoirs en Allemagne, aux États-Unis ou en France, c'est plus de 10 000 travailleurs contaminés ! Attention donc pour l'hiver prochain !

Pas de grande seconde vague à attendre. De fait, le virus en se diffusant semble perdre naturellement sa capacité de forte réplication. Les inoculums de virus, c'est à dire la quantité de virus projeté vers le sujet récepteur pourrait diminuer au fil du temps de l'épidémie. On peut représenter le phénomène comme plusieurs grosses pierres jetés dans un lac au même endroit : les ondes du choc avec l'eau sont centrifuges ; d'abord très importantes, elles deviennent de plus en plus faibles et éloignées. Ainsi les premières "ondes de choc virales" vont s'amenuisant en s'éloignant du centre de l'épidémie. Comme dans toutes les épidémies !



Entre le 13 et 25 mai, la CNAM a enregistré 8 000 patients positifs (soit 700 cas par jour en baisse encore continue) et en moyenne trois cas contacts pour un patient positif). L'hypothèse allait jusqu'à 4 000 nouveaux patients par jour avec 20 personnes contacts. L'accès aux tests PCR est élargi aux Ehpad et au grand public sont désormais possibles avec le développement des automates de haut débit mises en place dans toutes les régions, et les structures des CHU et des grands laboratoires privés. L'ensemble paraît très largement suffisant voire sur évaluée - mais sera prêt pour l'hiver prochain - car il serait logique de n'avoir désormais que ces clusters à gérer. Ils représenteront quelques milliers de personnes au plus... A ce jour (mi-juin), moins de 1 000 nouveaux cas par jour et moins d'une dizaine de décès. L'épidémie est vaincue... pour l'heure...

Le virus SARS-CoV-2 : son origine et sa nature

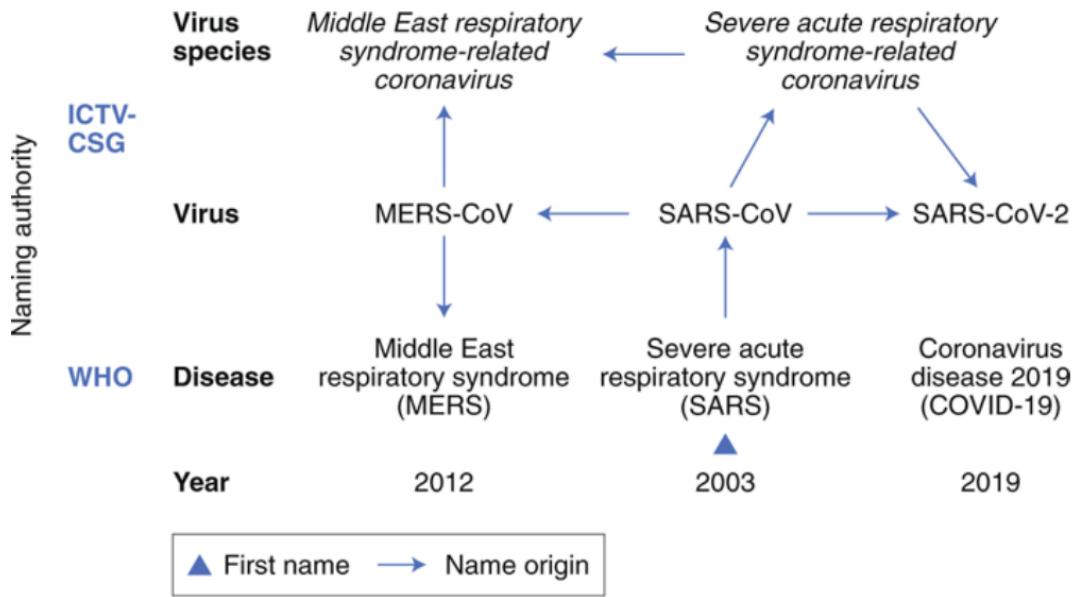
Ce nouveau virus chez l'homme est un β -coronavirus désigné **SARS-CoV-2** (anciennement 2019-nCoV) qui partage 96,3% de l'identité génomique avec la séquence du virus BatCoV RaTG13, qui est un virus de la chauve-souris de la province de l'Hubei (à 1 150 km au sud de Pékin et 700 km à l'ouest de Shanghai). Il n'y a - à cette heure - pas de recombinaison majeure mais juste une dérive génétique classique entre SARS-CoV-2 et BatCoV RaTG13, à l'exception d'un segment de six acides aminés de la spicule, fragment qui pourrait avoir été transféré lors d'une recombinaison entre BatCoV RaTG13 et pangolin-CoV. Ce sont tous les deux des β -coronavirus comme le virus du SARS. Les chauves-souris sont porteuses de coronavirus bien connus (SARS, MERS...) et contaminent probablement par leurs urines ou déjections un hôte intermédiaire comme le pangolin ou autres. SARS-CoV-2 semble bien adapté aux mammifères puisque l'on a retrouvé des chiens de compagnie porteurs infectés par les contacts avec leurs maîtres sans qu'une contamination inverse chien ? homme soit rapportée à ce jour. La spécificité d'espèce propre aux virus semble mise à mal car après les chiens ce sont les chats en Chine qui ont été identifiés porteurs du SARS-CoV-2. Les USA ne pouvant faire moins, c'est un tigre du zoo de New York porteur le 6 avril et pris de toux. D'autres tigres et lions dans les zoos US avec une transmission inter félins dans les zoos à partir d'un soignant covid 19 positif ! Idem lors d'études expérimentales en Chine sur les chats domestiques et aussi le rapport sur le tigre « T21 » dans une réserve en Inde, confirmé SARS-CoV-2+ et décédé début avril d'une pneumopathie. Idem en France confirmée par Maisons Alfort, la contamination de chat domestique par leur propriétaire SARS-CoV-2 positif.

Au-delà de l'anecdote, la constitution d'un réservoir de SARS-CoV-2 chez les mammifères domestiques de compagnie n'est pas une excellente nouvelle. L'hôte intermédiaire, le pangolin probablement, contamine l'homme par sa proximité, ses déjections, ses morsures ou autres. Cet accident dit de transmission inter espèces serait probablement survenu au début de l'automne selon les rétro calculs basés sur la dérive génétique entre virus BatCoV RaTG13 et SARS-CoV-2. Voire plus tôt dans l'année 2019 comme le laisse penser la situation épidémiologique du Hubei et l'importance du nombre de cas non liés au marché de gros de fruits de mer et poisson de Wuhan et signalés pour la première fois le 31 décembre 2019.

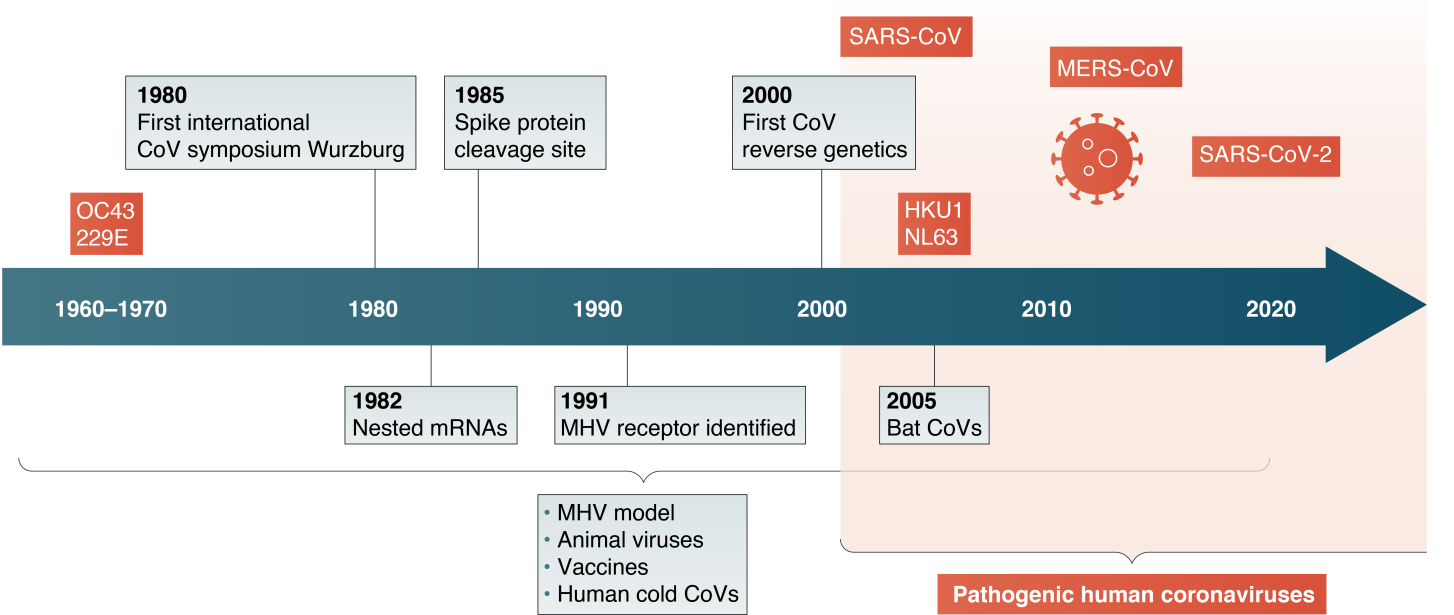
La suite est facile à imaginer dans un pays comme la Chine et ses 1.5 milliards d'habitants. Les autorités sanitaires chinoises sont responsables de ce désastre, la commercialisation de viande d'animaux sauvages étant normalement strictement interdite en Chine depuis l'épidémie de SARS en 2003.

Le SARS-CoV-2 et les autres coronavirus

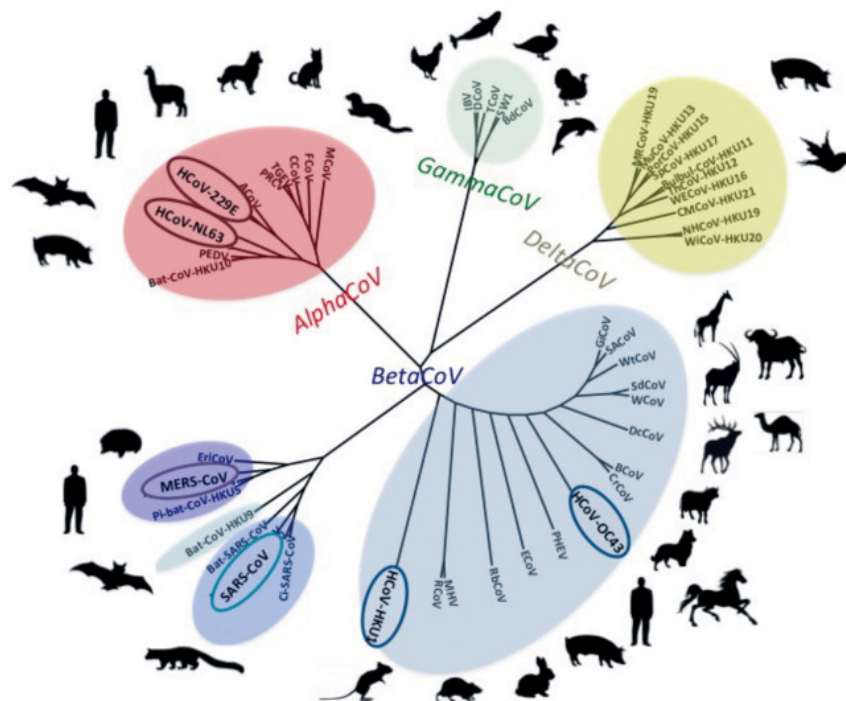
De très nombreux coronavirus infectent les hommes et les animaux. Chez l'homme, on compte 7 coronavirus dont 3 peuvent donner des infections graves : MERS-CoV (épidémie toujours en cours), SARS-CoV (virus disparu après l'épidémie de 2003) et le SARS-CoV-2 (anciennement nCoV 2019).



Les autres coronavirus humains (désignés sous HCoV avec les acronymes HKU1, OC43, NL63 et 229 E) ne sont guère dangereux sauf pour les patients immunodéprimés. Ce sont les virus qui donnent ce que l'on nomme communément un rhume. Les enfants les contractent très jeunes et nous sommes tous infectés sous toutes les latitudes. Résumé par Suzan Weiss in J. Exp. Med. 2020 Vol. 217 No. 5 Rockefeller University Press.



Il existe de très nombreux coronavirus comme le montre ce schéma indiquant la présence de ces virus dans une large partie du monde animal.



D'après A Vabret in *Virologie Médicale JM Huraux et Al. ESTEM AUF*

Sept coronavirus déjà identifiés chez l'Homme

Coronavirus humain (HCoV)	Origine possible (hypothèse)	Hôte intermédiaire identifié	Date d'émergence (détermination du MRCA)	Circulation chez l'humain
HCoV-229E <i>Alphacoronavirus</i>		 Camelidae, Alpaca sp.	Début XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-NL63 <i>Alphacoronavirus</i>		?	XIII ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-OC43 <i>Betacoronavirus</i> Clade A		 Bovidae	Fin XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-HKU1 <i>Betacoronavirus</i> Clade A			?	Ubiquitaire, saisonnier
SARS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade B		 <i>Paguma larvata</i> (civette)	2002	Pandémie décembre 2002 – juillet 2003 Arrêt de la circulation
MERS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade C		 <i>Camelus dromedarius</i>	2012	Circulation péninsule arabique. Risque pandémique lié aux voyages
2019-NCoV <i>Betacoronavirus</i> Clade B		 <i>Manidae</i> (pangolin) ?	2019	Chine Risque Pandémique lié aux voyages

Attention aux réactions croisées

Riche enseignement :
Pas de véritables immunités au-delà de qq années avec les Cov bénins et mutations d'échappement
Ac anti SARS 1 détectées après 17 ans (?)

La liste des Cov n'est pas close et le risque pour le futur reste maximal

Sars-CoV-2 et modèles animaux

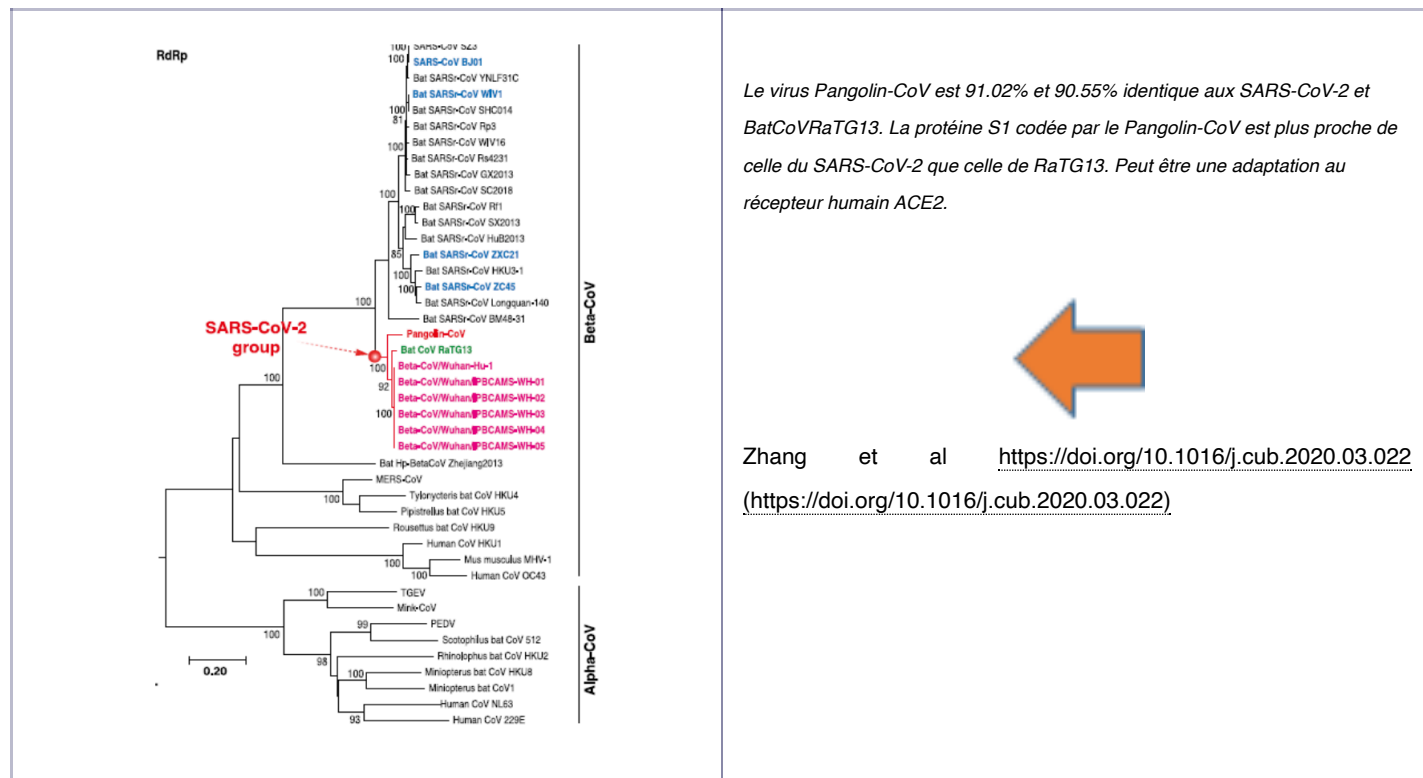
L'aptitude du SARS-CoV-2 à infecter les espèces animales autres que la chauve-souris est connue. Les furets, les félins (chats, lions, panthères), les visons et les porcs (quelques cas rapportés) sont capables de développer une infection mais la volaille semble épargnée par ce virus. Les primates et les furets ont été utilisés en tant que modèles d'infection au SARS-CoV. Les résultats obtenus chez les porcs et les poulets indiquent que ni les uns ni les autres ne développent d'infection au SARS-CoV-2 ni après inoculation directe, ni après contact avec une espèce infectée. Pour l'heure le macaque garde la primauté !

Schlottau K et coll. : SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *Lancet Microbe* 2020
doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30089-6.

Un peu de phylogénie

Les comparaisons des gènes des différents coronavirus montrent bien la proximité de ces gènes entre le SARS-CoV-2 et virus BatCoV RaTG13 des chauve-souris d'une part et avec le virus du SARS. Également la grande proximité génétique avec le SARS CoV.

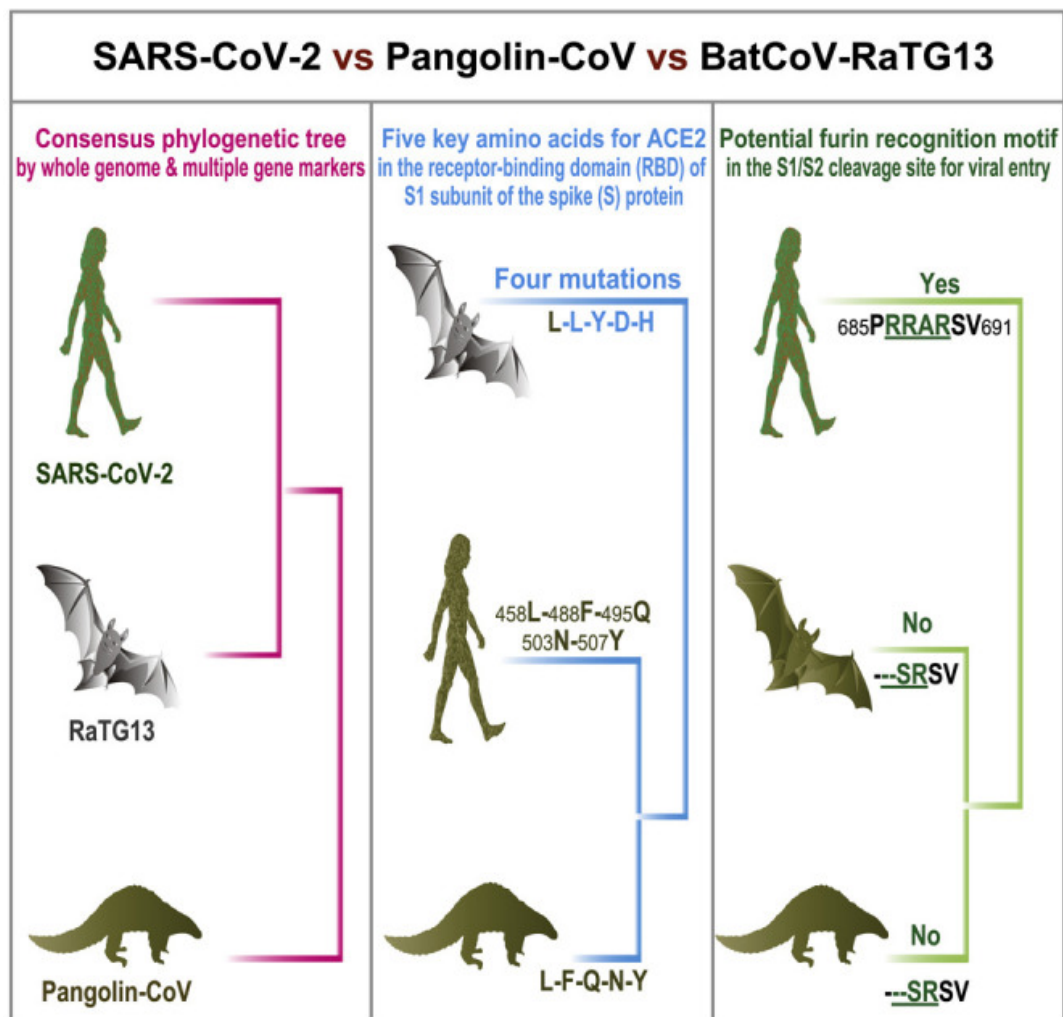
Le SARS-CoV-2 n'est pas lui-même un recombinant majeur et garde l'organisation génomique du BatCoV RaTG13. Ce dernier par contre pourrait être le résultat de recombinaison entre d'autres coronavirus des chauves-souris. Ce qui est banal et très commun.



Une affaire de famille

Comment expliquer l'existence de SARS-CoV-2 proche de la chauve souris mais distant sauf pour la région S du pangolin. Il manque l'hôte intermédiaire à ce jour qui a infecté l'homme. Le SARS-CoV-2 - ou un ancêtre très similaire serait en circulation chez un autre hôte depuis des... décennies. La lignée menant au CoV-2 se serait séparée il y a plus de 140 ans de celle que l'on observe aujourd'hui chez les pangolins. Puis, au cours des décennies, les ancêtres SARS-CoV-2 se sont écartés du Corona ancêtre des chauves-souris, qui eux ont perdu le domaine de liaison du récepteur efficace qui serait resté dans le SARS-CoV-2. Pour l'hôte on peut imaginer n'importe quel mammifère y compris le pangolin qui peut très bien être porteur de deux CoV un peu différents... Boni, M. F. et al. *Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic* (<https://doi.org/10.1101/2020.03.30.015008>).

Wang & al R. Preprint at bioRxiv : *Synonymous mutations and the molecular evolution of SARS-Cov-2 origins* (<https://doi.org/10.1101/2020.04.20.052019>) (2020).



Les 3 hypothèses de Zank et al in Current biology <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022> (<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>)

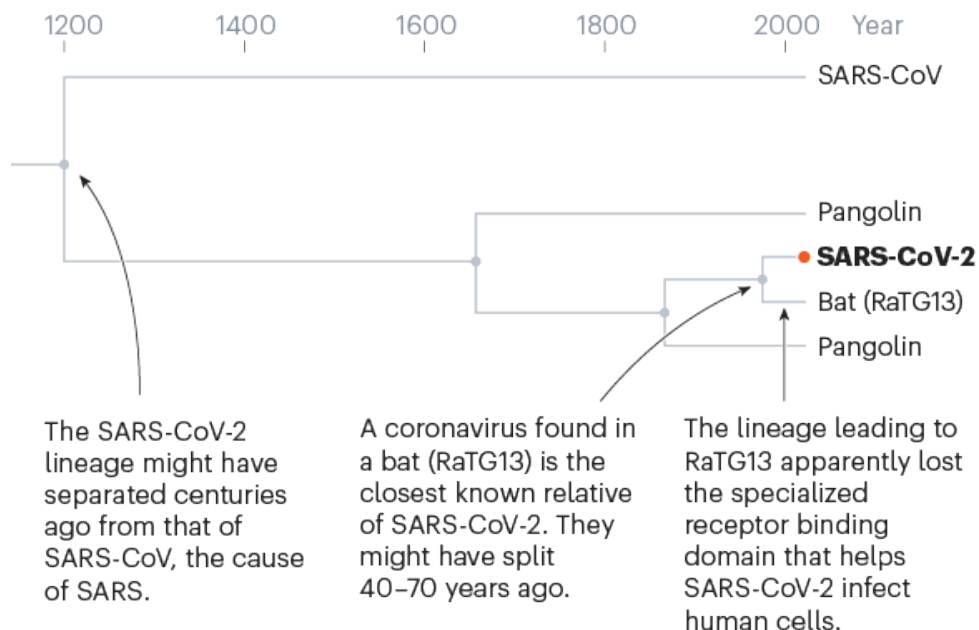
La variabilité entre les nucléotides du génome de SARS-CoV-2 et du virus RaTG13 de la chauve-souris a été globalement estimée à 4 %. Si l'on s'intéresse aux seuls sites neutres donc de mutations simples et sans conséquences pour le virus mais qui représentent son évolution sans pression, la valeur correspondante atteint alors 17 %. Ce qui indiquerait que le passage est plus ancien que cet automne et que la circulation chez l'homme est plus précoce que présentée par les autorités, que cette circulation soit sous forme essentiellement asymptomatique ou sous forme symptomatique non identifiée. D'où un important nombre de cas dans le Hubei, véritable réacteur de l'épidémie.

Par ailleurs Xiao K et coll montrent des similitudes entre SARS-CoV-2, et Pangolin-CoV soit une concordance de respectivement 100 %, 98,6 %, 97,8 % et 90,7 % pour les gènes E, M, N et S. Xiao Nature. (7 mai) : doi: 10.1038/s41586-020-2313-x.

Depuis quand est apparu le SARS-CoV-2 ? 40-70 années ??

A FAMILY OF KILLERS

Researchers are trying to work out the evolutionary relationships between the new coronavirus (SARS-CoV-2) and others in a large family of related viruses (a simplified version is shown below). A study, which has not yet been peer reviewed, suggests a possible scenario for how SARS-CoV-2 evolved.



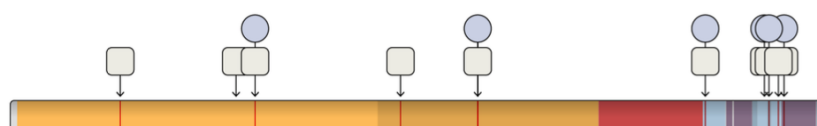
Une divergence des ancêtres peut être plus ancienne entre les trois virus en cause. <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01315-7>
(<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01315-7>)

Épidémiologie moléculaire du SARS-CoV-2

A ce jour, plus de 3 000 souches ont été complètement séquencées – sans que l'on comprenne très bien le pourquoi du comment de l'intérêt de ces séquences sinon que le NGS permet désormais des séquences plus rapides ! Aucune recombinaison, et les mutations observées sont celles naturelles de ce type de virus. Cela conforte la phylogénie. On retrouve les 3 grands axes en phylogéographie : [voir ici](https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/)
(<https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app/>)

La numérotation des sites et la structure du génome sont celle de la souche Wuhan-Hu-1/2019 comme référence. La phylogénie est enracinée par rapport aux premiers échantillons de Wuhan. La résolution temporelle se base sur un taux de substitution des nucléotides de 8×10^{-4} subs par site et par an.

Le SARS-CoV-2 mute très lentement et il n'a pas besoin de muter par ailleurs car ne subit pour l'heure aucune pression. C'est l'épidémie idéale : résistant répliatif et absence d'immunité de 7 milliards d'individus : à ce stade de la pandémie, les génomes des coronavirus comportant 10 mutations ou moins sont courants, et seul un petit nombre d'entre eux présentent plus de 20 mutations - ce qui représente toujours moins de 0.1% du génome.



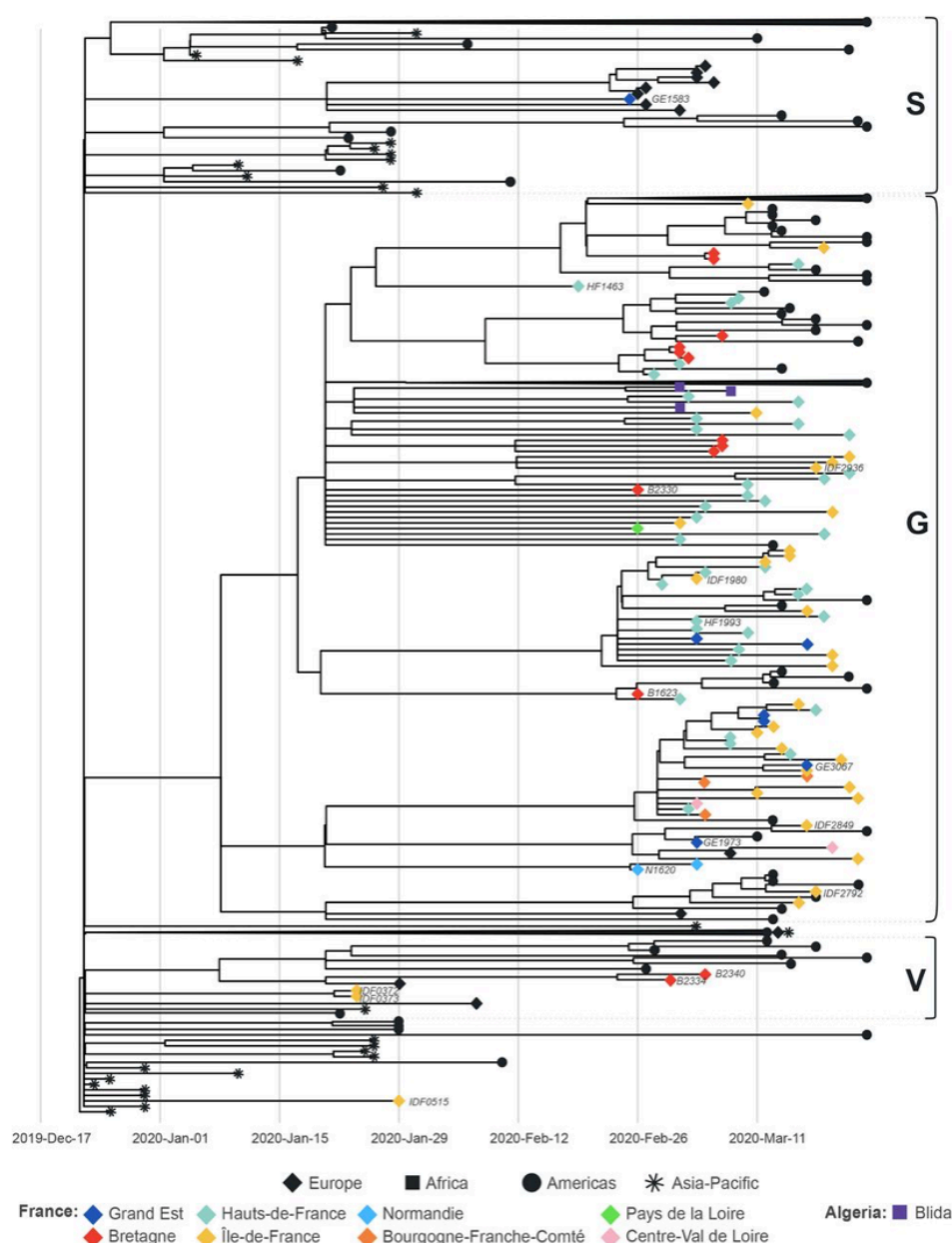
Mutation positions VIC995, collected on March 31 from a woman in Victoria, Australia.

Les premiers cas en France en décembre 2019 ?

Yves Cohen, CDS de réanimation Avicenne Bobigny et leur laboratoire ont repris les dossiers des patients atteints de pneumonie en décembre et janvier et ont retrouvés 24 patients, nous avons un cas positif au covid 19, le 27 décembre. Le patient a été symptomatique pendant 14 jours et a contaminé ses deux enfants.

Encore plus loin, 2456 scanners ont été relus par l'équipe du Dr Schmitt de Colmar, qui évoque pour une trentaine de personnes une potentielle covid 19 le cas le plus ancien remontant au 16 novembre. Colmar est un spot très recherché par nos visiteurs chinois. On attend les études sérologiques rétrospectives qui ne devraient pas manquer, les sérums de ces patients étant conservés un an en cas de demandes de sérologies infectieuses.

Les premiers cas français publiés (Lescure, Bouadma et al. 2020) étaient des importations directes du Hubei et les génomes s'enracinent dans le clade V avec tous une mutation V367F (G22661T) dans S, non observée dans les autres génomes. Dans l'ouest ou l'est de la France (B2334/B2340, clade V et GE1583, clade S), tous ont un historique récent de voyage en Italie. Les séquences du nord de la France tombent dans le clade G (défini par une seule mutation non synonyme, D614G) Contrairement à ce qui est observé pour de nombreux autres pays européens (Gudbjartsson, Helgason et al. 2020, Zehender, Lai et al. 2020), l'épidémie française a été principalementensemencée par une ou plusieurs variantes de ce clade G Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in France (<https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059576>) doi Gámbaro et al.



La situation épidémiologique en France fin mai / début juin : la détente attendue est là

On dépasse les 200 000 cas confirmés et les 30 000 décès dont plus de la moitié en EHPAD. Il faut probablement multiplier par 10 ce chiffre pour la prévalence réelle. On devrait théoriquement être plus de 4 millions de porteurs / ex porteurs du virus en France. Les médecins généralistes ont déclaré déjà plus de 1.5 millions de cas de covid 19 en France. (**FS : le "meilleur système de santé au monde" va devoir vivre une introspection poussée !**)

Les premières remontées sérologiques doivent être critiquées à l'aune de notre absence de connaissance des réactions immunes (locales ou systémique ? ou les deux ou aucune ?) des asymptomatiques ou paucisymptomatiques. De fait l'avenir nous dira si la population est plus largement immunisée que ne le rapportent les études sérologiques.

Une surmortalité de + 219 % pour les Africains subsahariens vivant en Ile de France

L'influence de l'épidémie de Covid-19 sur la mortalité s'observe dans l'immédiat par une hausse des décès en mars et avril, par rapport à la même période en 2019 (129 000 décès toutes causes confondues contre 102 800, soit + 25 %). L'INSEE s'est penché sur les décès des personnes nées à l'étranger qui ont augmenté deux fois plus que ceux des personnes nées en France : + 48 % contre + 22 %. La hausse des décès est + 54 % pour les sujets nés au Maghreb avec 8 300 décès en mars-avril 2020 contre 5 400 en mars-avril 2019 et + 114 % pour ceux nés dans un autre pays d'Afrique (2 000 décès contre 900). Covid-19 : une surmortalité accrue chez les personnes originaires d'Afrique et d'Asie (http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/docs/covid_19_une_surmortalite_accrue_chez_les_personnes_originaires_dafrique_et_dasie_en_france_183695/document_actu_pro.phtml)

Les clusters de l'été

Entre 9 mai et le 16 juin, 239 clusters, hors Ehpads et familiaux, ont été recensés, dont 20 dans les départements et DOM TOM selon [SPF](https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-juin-2020) (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-18-juin-2020>). Au 19 juin, 77 étaient encore actifs sans diffusion communautaire et concernent principalement des établissements de santé (28 %), des entreprises (16 %), ainsi que des personnes en situation de précarité et de vulnérabilité.

Sur 160 personnel hospitalier de Strasbourg atteints de formes mineures (153 ou 159 sur 160 selon le type de test) ont des *anticorps neutralisants* dans les 15 jours de l'infection (Etude IPP CHU Strasbourg). Cette étude menée par le pr Fafi Kremer de Strasbourg et l'IPP confirme bien la réponse Ig G pour tout patient symptomatique et la qualité des tests Elisa utilisés.

Au niveau moléculaire l'étude de l'IPP montre un aspect monophylétique et un grand rôle des asymptomatiques dans la transmission en France : Le séquençage a été mené à partir des prélèvements issus de 97 patients français (et 3 cas algériens). Les premiers cas symptomatiques de touristes chinois provenant de Hubei et de touristes français revenus d'Italie et diagnostiqués en France n'ont pas donné lieu à une transmission locale grâce à leur confinement. Parallèlement, ces données génomiques révèlent ensuite la circulation prédominante de virus d'un même clade dans de nombreuses régions françaises, compatible avec de multiples introductions. La séquence la plus précoce de ce clade, du 19 février 2020, correspond à un cas sans historique de voyage, ce qui implique une circulation locale silencieuse du virus avant la vague de cas de covid 19. Les autres génomes identifiés correspondent à des patients ayant des antécédents de voyage dans plusieurs régions du globe (Europe, Madagascar, Égypte, Émirats Arabes Unis) et semblent issus d'un clade commun.

Doi: [Introductions and early spread of SARS-CoV-2 in France \(https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059576\)](https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059576)

Un travail de précision est réalisé et actualisé en permanence par point de situation par René Migliani sur le site [MesVaccins.net](https://www.mesvaccins.net/web/news/15504-situation-hebdomadaire-de-la-pandemie-de-covid-19-n-5-22-avril-2020) (<https://www.mesvaccins.net/web/news/15504-situation-hebdomadaire-de-la-pandemie-de-covid-19-n-5-22-avril-2020>)

Début juin, tout était en place mais un peu tard pour les tests à grande échelle : des 700 000 prévus par semaines à ce jour moins de 300 000 sont réalisés avec un taux de positivité faible de l'ordre de 1.1 %.

Ces clusters concernent notamment "des personnes en situation de précarité et de vulnérabilité".

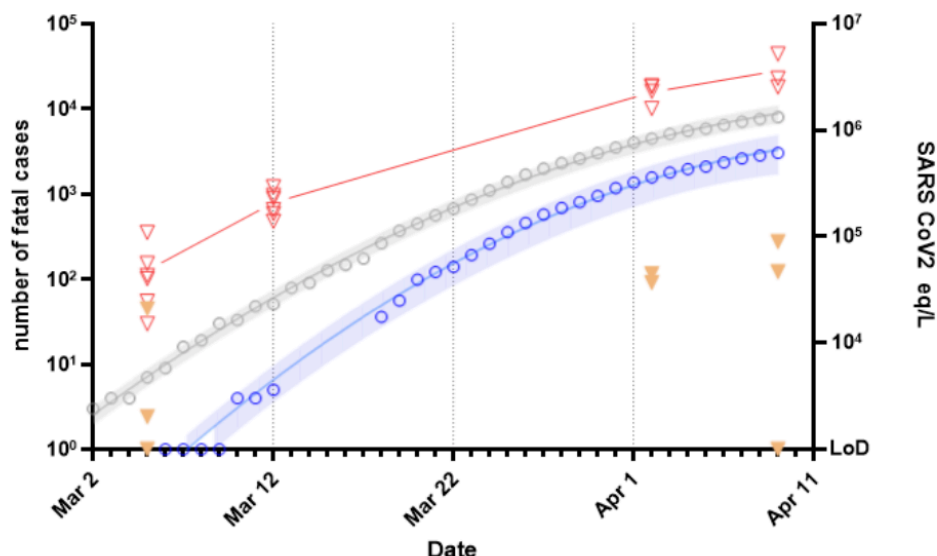
Début juin on enregistrait 142 clusters en France métropolitaine et 8 dans les départements et régions d'outre-mer. Parmi ces foyers de contamination, 66% ont plus de 5 cas. Plus de 800 sont rapportés mi-juillet.

L'Agence régionale de santé (ARS) Bretagne avait signalé 69 cas dans un abattoir des Côtes-d'Armor, l'air froid circulant dans les abattoirs. Il pourrait augmenter la survie du virus. La situation de la Mayenne actuellement est très limite en terme épidémiologique. A surveiller.

Bref tout le monde est prêts pour faire face avec masque en surproduction, des sérologies haut débit, des PCR automatisées et tests plein les frigos ! ... En espérant que l'on saura (mieux) s'organiser pour le prochain... In mémoires 46 médecins sont décédés...

La situation épidémiologique via la surveillance des eaux usées et OBEPINE

- Un outil recommandé pour la surveillance de l'épidémie



- SARS-CoV-2 dans des échantillons d'eaux usées en région parisienne : quantification des génomes du SARS-CoV-2 bruts (triangles rouges inversés ouverts) ou traités eaux usées (triangles rouges inversés pleins) de 3 Stations d'épuration ; nombre de cas mortels de covid 19 en France (en gris) ou en région parisienne (cercle ouvert en bleu foncé).
- De même la concentrations d'ARN dans les boues d'épuration (Connecticut USA) est fortement corrélées avec la courbe épidémiologique ($R^2 = 0,99$) et les admissions à l'hôpital ($R^2 = 0,99$). C'est un indicateur en avance de sept jours avant les données compilées des tests COVID-19 et devance les données sur les admissions à l'hôpital local de trois jours.

Jordan Peccia, et al [COVID-19 SARS-CoV-2 preprints from medRxiv and bioRxiv](https://connect.medrxiv.org/relate/content/181)
(<http://connect.medrxiv.org/relate/content/181>)

Le **projet Obépine** pour "Observatoire épidémiologique dans les eaux usées" est mené depuis deux mois par les chercheurs d'Eau de Paris en collaboration avec Sorbonne Université, le Syndicat interdépartemental pour l'assainissement de l'agglomération parisienne (Siaap) et l'Institut de recherche biomédicale des armées (Irba). Obépine vise à surveiller les eaux usées pour suivre l'épidémie de coronavirus. Le SARS-CoV-2 excrété dans les selles des malades se retrouve en effet dans les égouts, entre quelques heures et 3 jours après. L'Ifremer détecte de possibles traces de SARS-CoV-2 dans l'environnement marin dans les eaux usées du Grand Ouest, mais cela n'a pas affecté les coquillages.

Depuis plus de deux mois, les eaux d'une trentaine de sites de traitement, dont plus d'une dizaine sont situés en Ile-de-France Nancy et Clermont... sont sous surveillance ; Paris regarde dans quelle mesure ce dispositif peut être applicable à l'échelle de l'agglomération et sur la question des micro-clusters des quartiers, voire des établissements. La mise en place d'un suivi quantitatif de la charge virale de SARS-CoV-2 dans les eaux usées permettrait améliorer la surveillance de la circulation du coronavirus y compris des asymptomatiques.

La situation mondiale et l'incontournable site de la JHU : America first

Le site de la JHU : <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

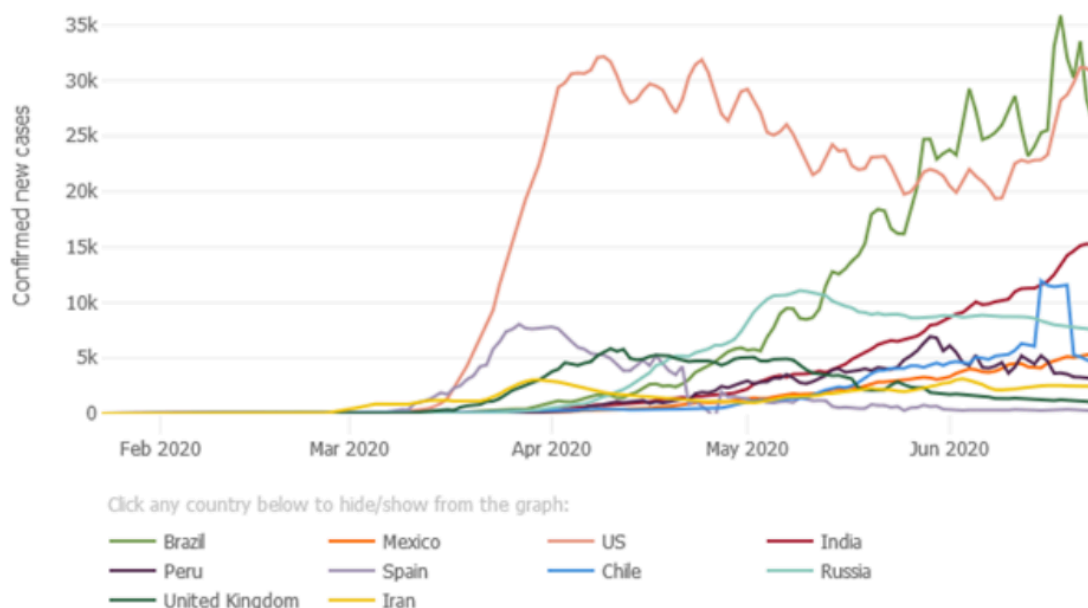
On dépasse désormais largement les 15 millions avec une mortalité de + 250 000 patients décédés les USA étant en première ligne. Mais tous ces chiffres n'ont guère de sens et ne peuvent être comparés tant les comptages sont différents. A relativiser car beaucoup de cas ne sont pas identifiés : sous-rapport des autorités chinoises et autres grand nombre de patients sans symptômes (au moins 20%) et les formes bénignes fréquentes. Sans ce dénominateur on ne peut connaître exactement la mortalité, l'incidence, les prévalences... réelles. Mais la

mortalité est sûrement de moins de 1 % et varie grandement avec l'âge, les comorbidités (HTA, insuffisance cardiaque, diabète) et les conditions sanitaires du pays. Des tableaux très sévères identiques au SARS 2003 sont observés chez des jeunes hommes sans comorbidité ni super infection. Avec une forte létalité.

Situation mondiale le 23 juillet 2020 sur le site Gisanddata : [voir le live \(https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6\)](https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6)

<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>)

Pour l'hiver prochain les premiers vaccins seront prêts mais certainement pas distribués (au moins 120 fabricants ont engagé la lutte pour sortir le vaccin...). Sanofi a l'avantage d'avoir un modèle SARS prêt et d'assurer la fabrication locale et une distribution à grande échelle tout comme Astra Zéneca, Johnson, GSK et Merck. Le vaccin ne sera pas disponible avant - au mieux - début 2021. Les enjeux de fabrication à l'échelle mondiale sont immenses et donc l'accès sera limité aux professionnels et personnes à risque.



L'épidémie pour les 10 pays les plus touchés au 24 06 20

L'Afrique, une bombe à retardement ?

La plupart des pays sont entrés en confinement. L'avantage est celui d'une population extrêmement jeune - 60 % des 1,26 milliard d'habitants Africains ont moins de 25 ans - et d'habitat dispersés en dehors des villes permettant une immunité collective en montée douce. Mais les conditions sanitaires sont préoccupantes et risquent de concourir à une catastrophe.

Voir BEKKER LG, Mizrahi V. COVID-19 research in Africa.

Science. 2020;368:919. : [COVID-19 Research in Africa \(https://clicktime.symantec.com/3Kg91U1p3JZBDs1QNcdSyq6H2?u=www.amedeo.com%2Fp2.php%3Fid%3D32467365%26s%3Dhiv%26pm%3D62c2e264d9c504b\)](https://clicktime.symantec.com/3Kg91U1p3JZBDs1QNcdSyq6H2?u=www.amedeo.com%2Fp2.php%3Fid%3D32467365%26s%3Dhiv%26pm%3D62c2e264d9c504b)

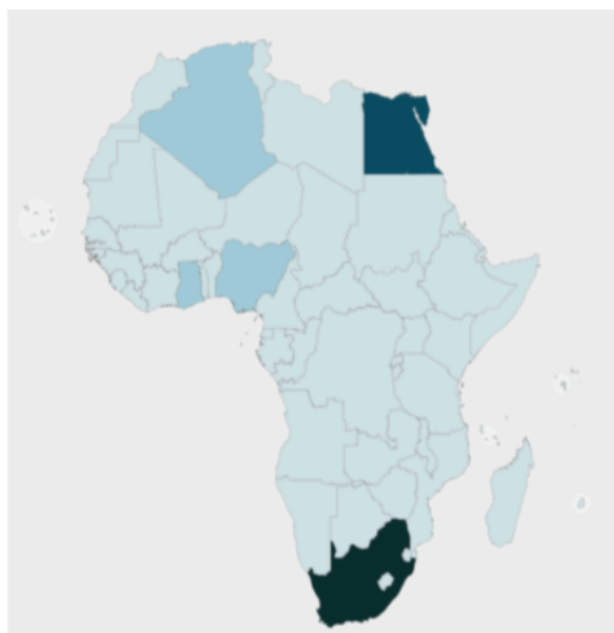
Mise en place à l'initiative de Nick White et du DnDi de la « covid 19 Clinical Research Coalition ». Initiative à laquelle participe l'IMEA.

La situation en République Démocratique du Congo : cela se complique. Au 1er mai 2020, 604 cas dont 32 décès et 7 guérisons ; Le Nord-Kivu et l'Ituri sont des régions où la transmission d'Ebola est en cours et des zones de conflits armés compliquant encore plus les activités de prévention.

7 provinces sont affectées :

- Kinshasa: 579 cases (30 health zones affected out of the 35 existing); - Haut-Katanga: 6 cases;
- Kongo Central: 6 cases; - North Kivu: 6 cases; - South Kivu: 4 cases; - Ituri: 2 cases;
- Kwilu: 1 case

Les chiffres au 12/06/2020 pour l'ensemble de l'Afrique : 112 273 cas rapportés dont 98 745 guéris ou convalescent et 5 852 décès. Chiffres à prendre avec les réserves d'usage vu les difficultés d'accès aux tests (John Hopkins).



Le réveil de l'épidémie en Afrique du Sud

Nul doute que nous allons assister à de nombreuses "reconversions" d'équipes et que les recherches locales vont se développer. Il existe une plateforme de la Communauté des essais cliniques hébergée par l'Académie africaine des sciences (AAS). L'AAS souhaite augmenter le niveau de participation aux essais cliniques sur le continent et rendre les informations sur les capacités disponibles facilement accessibles. Au fur et à mesure de sa croissance, la plateforme inclura également des informations sur les exigences réglementaires et éthiques nationales.

Déconfinement selon le **Comité de coordination pour le transport, la logistique et le commerce de la Communauté économique des États de l'Afrique de l'Ouest** : réouverture progressive des frontières dans la sous-région avec les vols intérieurs. Réouverture des aéroports internationaux pour les vols régionaux, africains et intercontinentaux en **août 2020**. Doit être approuvé par les chefs d'État de la sous-région.

L'Afrique du Sud a cinq niveaux et est actuellement au niveau 3, vol intérieur potentiel. Les voyages aériens seront autorisés aux niveaux 1 et 2 le niveau 1 permettant un retour à la normale. Les niveaux 2 et 3 permettent d'effectuer des vols intérieurs lorsque l'autorisation a été accordée.

En Afrique de l'Est, Kenya Airways a annoncé qu'il commencerait ses vols intérieurs d'ici le **8 juillet 2020**. Des vols internationaux vers quelques destinations suivront d'ici le **14 juillet 2020**. L'aéroport d'Addis-Abeba est resté actif pour les vols humanitaires et de rapatriement.

FS : éviter d'organiser vos vacances sur ces données probablement sujettes à variation.

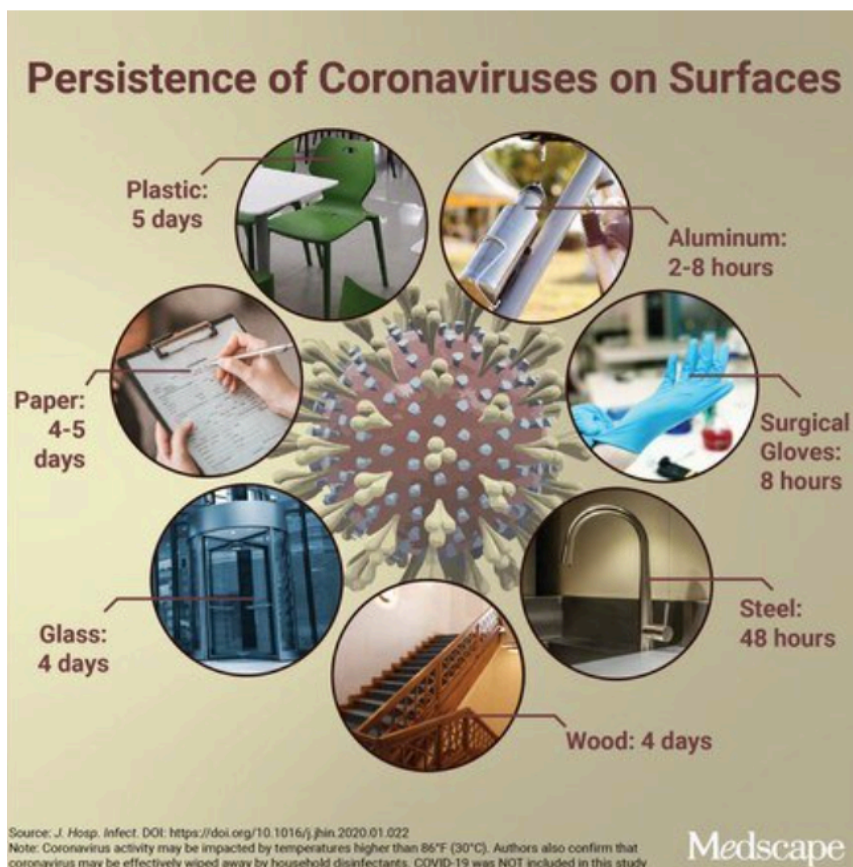
Viabilité du SARS-CoV-2

Elle pose beaucoup de questions : il est bien résistant, gardant sa capacité d'infection en aérosols pendant toute la durée d'une expérience de 3 heures, avec une réduction du titre infectieux de 103,5 à 10 2,7 DICT50 par litre d'air. Il est plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton. Il reste viable jusqu'à 72 heures après l'application sur ces surfaces bien que le titre soit fortement réduit. Sur le cuivre, aucun SARS-CoV-2 viable n'a été mesuré après 4 heures, reflet probable de l'activité anti-infectieuse du cuivre. Sur le carton, aucun CoV-2 viable n'a été mesuré après 24 heures.

Des échantillons d'air et de surface ont été testés entre dans les unités de soins intensifs ICU et les services classiques à Wuhan. La contamination était plus importante dans les ICU et largement distribuée sur les sols, les souris d'ordinateur, les poubelles et les mains courantes des lits et détecté via aérosolisation jusqu'à environ 4 m des patients. EID 110 04 Zhen-Dong Guo et al Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020 (<https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>).

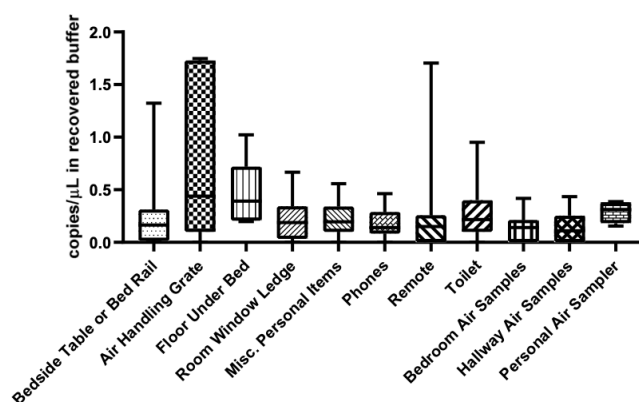
Au cours de l'isolement initial de 13 patients (University of Nebraska Medical Center) des échantillons d'air et de surface ont été prélevés dans onze salles d'isolement : les symptômes et l'excrétion virale dans l'environnement étaient très variables entre échantillons d'air et fomites présentant des signes de contamination virale, ce qui indique bien que le SARS-CoV-2 est rejeté dans l'environnement sous forme de particules expirées. La maladie est transmise à la fois par contact direct (gouttelettes et de personne à personne) ainsi que par contact indirect (objets contaminés et transmission aéroportée).

- medRxiv preprint doi (<https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>) : ce papier indique la persistance des ARN viraux sur les différentes surfaces de chambres hospitalières...



L'éthanol et le 2-propanol sont efficaces pour inactiver le virus en 30 secondes à une concentration > 30% (vol / vol). L'alcool constitue la base de nombreux désinfectants pour les mains couramment utilisés.

Attention : le temps d'inactivation défini d'exactly 30 secondes, rarement réalisé dans la pratique.



La somme de ces données de phylogénie moléculaire, de résistance du virus dans le milieu extérieur, d'une forte réplication et de la diffusion par voie respiratoire, de prévalence dans le Hubei liée au retard des autorités chinoises et des prévalences dans les foyers secondaires, du $R_0 > 2$ et d'une longue durée possible de portage du virus par les patients - jusqu'à 3 semaines et plus lors des cas graves - explique l'incidence actuelle et la diffusion mondiale. Même avec une pathogénicité modeste de 15 % de cas graves et de 5% de formes sévères compte tenu de sa prévalence, ce pathogène a conduit à l'asphyxie des systèmes de santé.

Liu et al Nature April 27 sur l'aérosolisation du SARS-CoV-2 dans différentes zones de deux hôpitaux de Wuhan. Les concentrations d'ARN étaient bas dans les salles d'isolement et chambres de patients ventilées mais élevées dans les toilettes des patients. Les niveaux d'ARN du SARS-CoV-2 en suspension dans l'air étaient indétectables sauf dans deux zones sujettes à surpopulation probablement en raison de porteurs infectés dans la foule. Certaines zones du personnel médical avaient initialement des concentrations élevées d'ARN réduits à des niveaux indétectables après la mise en œuvre de procédures de désinfection rigoureuses. Les espaces ouverts, les vêtements de protection, ainsi que l'utilisation des masques et la désinfection appropriées limitent efficacement la concentration d'ARN du SARS-CoV-2 dans les aérosols.

Peu de transmission par les objets/surfaces en confinement domestique par Manuel Döhla, Bonn Allemagne (sérieux++) <https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20114041> (<https://doi.org/10.1101/2020.05.28.20114041>) avec le suivi de 21 ménages en quarantaine ; 26 des 43 adultes testés (60,47%) se sont révélés positifs par RT-PCR. Les 15 échantillons d'air étaient tous négatifs. Dix des 66 échantillons d'eaux usées étaient positifs pour le SARS-CoV-2 (15,15%) ainsi que 4 des 119 échantillons d'objets (3,36%). Aucune corrélation statistiquement significative entre les échantillons environnementaux positifs par PCR et l'étendue de la propagation de l'infection à l'intérieur du ménage n'a pu être observée. Aucun virus infectieux n'a pu être isolé dans des conditions de culture cellulaire. **Les mesures comportementales hygiéniques sont importantes dans les ménages des personnes infectées** par le SARS-CoV-2 pour éviter une transmission potentielle à travers les surfaces. Le rôle de l'environnement domestique, en particulier la charge des eaux usées dans les lavabos et les douches, dans la transmission du SARS-CoV-2 devrait être clarifié davantage.

Prévention-prophylaxie : le masque et les gestes barrières

Aucune prophylaxie médicamenteuse pour l'heure. Une étude Kaletra versus Chloroquine a été proposée pour la prophylaxie des soignants avec aucune chance de succès de part l'inefficacité de ces molécules sur le SARS-CoV-2 - ce que les études cliniques ont rapportées !!

Aucune de ces molécules n'a fait preuve d'activité cliniquement. Il n'y a donc rien à espérer d'autant que in vitro sur la base des sensibilités en CI 50 des plasmodium à la Chloroquine (10 à 20 nM) la CI 50 du SARS-CoV-2 exige 200 microM soit 1 000 à 2 000 fois plus... No comment.

Porter des masques chirurgicaux, c'est **bien**, des FFP2, c'est **mieux**. Si vous êtes malade (du Covid 19 ou autre !), vous « protégez » les autres (au moins des postillons, sinon des virus).

Rester à distance des interlocuteurs (>1.80 en France et 6 pieds aux USA) ; éviter les endroits confinés et les grandes gueules, les chanteurs, les zozoteurs et les chorales (surtout au-delà de 10 minutes de présence).

La désinfection des mains par la friction hydro-alcoolique est un élément essentiel de la prévention

- avant et après chaque contact avec un patient, ou son environnement ;
- après retrait des gants ;
- après avoir été aux toilettes et avant le repas (lavage des mains au savon doux au préalable).

En cas de contacts extérieurs, lavage des mains sérieux au savon et si pas de possibilité utiliser une solution hydro-alcoolique.

L'éthanol et le 2-propanol sont efficaces pour inactiver le virus en 30 secondes à une concentration > 30% (vol / vol). L'alcool constitue la base de nombreux désinfectants pour les mains couramment utilisés

Les contacts sur les surfaces en dehors du domaine médical semblent peu incriminés dans la transmission.

Les masques

L'avis du NEJM on line du 3 sur le port du masque à l'extérieur des établissements de santé offre peu ou pas de protection contre les infections. Une exposition importante au covid 19 est un contact face à face à moins de 1.80 m avec un patient présentant un SARS-CoV-2 pendant quelques minutes (pour certains de 10 minutes voire 30 minutes). La chance d'attraper la covid 19 au cours d'une interaction passagère dans un espace public est donc minime.

Le masque est un élément essentiel de l'équipement de protection individuelle (EPI) mais ne protège pas des gouttelettes qui peuvent pénétrer dans les yeux, des fomites sur le patient ou dans l'environnement rapportés par les mains sur le visage compte tenu que les porteurs de masques entraînent une tendance accrue à toucher leur visage. Par contre, la transmission par des personnes asymptomatiques est documentée, même si l'on ne peut en mesurer l'impact sur l'épidémie (Rothe C, et al. N Engl J Med 2020;382:970-971) et le masque réduit la probabilité de cette transmission des agents de santé et personnes asymptomatiques ou paucisymptomatiques à d'autres qui pourraient introduire le virus dans un établissement de soin. Un masque doit être accompagné d'une hygiène méticuleuse des mains, d'une protection oculaire, de gants et d'une blouse.

Indications du masque chirurgical

Toute personne, patient ou personnel, qui a des signes d'infection respiratoire (fièvre, toux, rhume, syndrome grippal...) doit porter un masque chirurgical pour limiter la projection de gouttelettes.

Transports en commun, lieu public et in extenso conseiller partout surtout pour les sujets à risques.

Indications du masque FFP2

- La distribution de masques FFP2 au 11 juin en pharmacie d'officine est portée à 5,5 millions et permet désormais d'approvisionner l'ensemble des professionnels de santé ;
- Tous les médecins quelle que soit leur spécialité, les chirurgiens-dentistes, les professionnels en charge des tests de dépistage nasopharyngés (dont les infirmiers libéraux) ayant conventionné avec un laboratoire pour la totalité de leur dotation, soit 24 masques FFP2 par semaine ;
- Aux kinésithérapeutes pour les actes de kiné respiratoire et tous les infirmiers au maximum 6 masques FFP2 par semaine. Les opérateurs funéraires se voient dotés en pharmacie d'officine de 15 masques chirurgicaux par semaine ;
- A compter du lundi 15 juin 2020, la distribution des masques chirurgicaux sera organisée en flux tiré. Les officines devront commander à leurs grossistes les quantités de masques chirurgicaux correspondant à leurs besoins, à la condition de respecter trois recommandations destinées à limiter les risques de rupture d'approvisionnement dans la chaîne logistique depuis Santé Publique France ;
- L'officine ne peut commander qu'à son grossiste principal une commande hebdomadaire globale de masques chirurgicaux correspondant à 120 % de sa dernière dotation.

ET LES GANTS ? actuellement pénurie en cours. Selon la pharmacie centrale du CHU St Louis, Paris :

- Les indications du port de gants à usage unique lors de soins sont limitées
 - Au risque de contact avec du sang ou des liquides biologiques (prélèvement sanguin et urinaire, pose et dépose de voie veineuse quel que soit le site),
 - Au contact avec une muqueuse ou une peau lésée (plaie chronique...),
 - Lors de la manipulation des tubes de prélèvements biologiques, de linge et matériel souillés
 - Lors de tout soin lorsque les mains du soignant comportent des lésions (coupure, blessure, excoriation ou dermatose)
- Les situations dans lesquelles le port continu de gants à usage unique est recommandé lors de soins sont lors de la prise en charge de patients présentant une infection à Clostridium difficile ou une gale ou dans de rares situations.
- Quelle que soit l'indication, **le port inadapté de gants** à usage unique par les professionnels de santé réduit le recours à la désinfection des mains, contribue à augmenter les risques d'auto-contamination, de transmission croisée et de contamination de l'environnement.

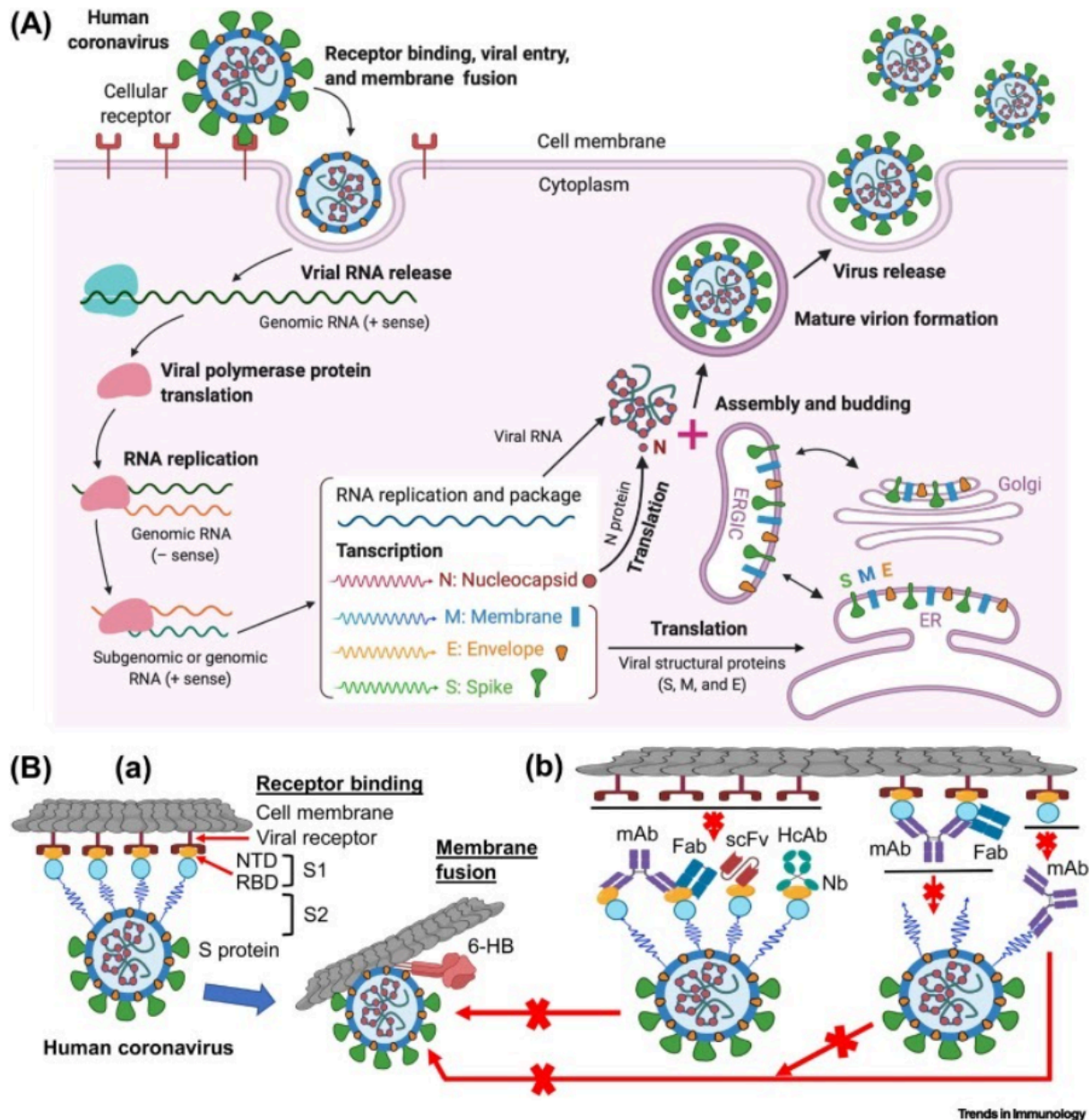
LES VISIÈRES - MASQUES FACIAUX :

Réduisent l'exposition virale immédiate de 96 % lorsqu'ils sont portés à moins de 18 pouces d'une toux. Ils bloquent 68 % des aérosols de petites particules. A la distance physique de 6 pieds (1.8 m), les écrans faciaux ont réduit le virus inhalé de 92 % ; ce qui est similaire à la distance seule prise comme barrière, ce qui renforce l'importance de la distance physique dans la prévention des infections respiratoires virales. Aucune étude n'a évalué les effets sur le contrôle à la source, c'est-à-dire en cas d'éternuement ou de toux, lorsqu'ils sont portés par des personnes infectées asymptomatiques ou symptomatiques. Eli N. Perencevich, JAMA. 2020;323(22):2252-2253. doi:10.1001/jama.2020.7477

Virologie : 7 coronavirus humains HCoV rapportés à ce jour.

Le SARS-CoV-2 est un bêtacoronavirus avec 29 903 paires de base, sous-genre Sarbecovirus.

La protéine virale S se lie à une protéine réceptrice appelée enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), tandis qu'une autre protéine appelée TMPRSS2 tel un corécepteur va activer/présenter S pour permettre au virus de pénétrer et d'infecter les cellules. L'expression du gène ACE2 est corrélée à l'activation par l'interféron produit en réponse à l'infection virale.



Jiang et al in Trends in Immunology <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007> (<https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>)

Les CoV pénètrent dans les cellules hôtes en se liant d'abord à leurs récepteurs cellulaires respectifs [enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) pour le (SARS)-CoV-2 ou SARS-CoV et dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) pour le (MERS)-CoV] sur les membranes des cellules hôtes exprimant l'ACE2 (par exemple pneumocytes, entérocytes) ou la DPP4 (par exemple, les cellules du foie ou des poumons, y compris Huh-7, MRC-5 et Calu-3). Cette liaison se fait par l'intermédiaire de la protéine de pic de surface (S), qui assure la médiation de la fusion virus-membrane cellulaire et de l'entrée du virus. Le CoV se lie d'abord à un récepteur viral (ACE2 ou DPP4) par l'intermédiaire du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S, puis le virus fusionne avec les membranes cellulaires par la formation d'un noyau de fusion en faisceau à six hélices (6-HB).

L'ARN génomique viral est libéré et traduit en protéines et polymérase virales. L'ARN génomique négatif (-) est synthétisé et utilisé comme modèle pour former l'ARN génomique sous-génomique ou génomique positif (+). L'ARN viral et la protéine de structure de la nucléocapside (N) sont répliqués, transcrits ou synthétisés dans le cytoplasme, tandis que d'autres protéines de structure virales, notamment S, la membrane (M) et l'enveloppe (E), sont transcrites puis traduites dans le réticulum endoplasmique (RE) et transportées au Golgi. Le complexe ARN-N viral et les protéines S, M et E sont ensuite assemblés dans le compartiment intermédiaire ER-Golgi (ERGIC) pour former un virion mature, puis libérés des cellules hôtes.

		<i>N</i>	<i>S</i>	<i>SI</i>	<i>S2</i>	<i>SI⁴</i>	<i>RBD</i>
<i>Beta-CoV</i>	SARS-CoV	90	77	66	90	52	73
	MERS-CoV	49	33	24	43	nd	nd
	HCoV-OC43	34	33	25	42	nd	nd
	HCoV-HKU1	34	32	25	40	nd	nd
<i>Alpha-CoV</i>	HCoV-229E	28	30	24	35	nd	nd
	HCoV-NL63	29	28	21	36	nd	nd

Distance génétique en % entre les différents HCoV

Le tableau ci dessus résume les différences entre les génomes des différents CoV humains. Il sera donc difficile d'interpréter les données de réponses immunes croisées actuellement proposées par les immunologistes alors que les distances sont très importantes même si la redondance du code génétique peut donner des distances antigéniques moindres que celles du génome.

La covid 19

L'incubation : la durée médiane de l'incubation est de 5,1 jours (IC 95 %, 4,5 à 5,8 jours) identique au SARS de 2003 avec une durée maximale de 12 à 14 jours. La durée de la quarantaine de 14 jours, adoptée en France, empêche 99% des infections par SARS-CoV-2.

He X, estime sur les données relatives à 77 paires de cas que l'infectiosité pourrait démarrer 2,3 jours [0,8-3,0] avant le début des symptômes, avec un pic à 0,7 jours [0,2 à 2,0 jours]. Ainsi, 44 % des transmissions pourraient être pré-symptomatiques. Nat. Med. 10.1038/s41591-020-0869-5. PMID: 32296168.

Pédiatrie et femmes enceintes

Les jeunes enfants sont peu concernés peut être grâce à une immunité non spécifique avec meilleure défense immunitaire ? Ou un manque/immaturité des récepteurs spécifiques au SARS-CoV-2 ou simplement une immunité croisée encore puissante avec les autres coronavirus bénins que nous avons tous attrapés justement dans l'enfance. L'infection ne semble pas se transmettre par voie verticale, de la mère à l'enfant.

Pour dix patientes SARS-CoV-2 tous les prélèvements vaginaux ont été testés négatifs (Liu Qiu et al ;Clinical Infectious Diseases, ctaa375, <https://doi.org/10.1093/cid/ctaa375> (<https://doi.org/10.1093/cid/ctaa375>))

Une grande série de 70 000 patients en Chine. Fuk-Woo Chan et al in CID A case series of children with Coronavirus Disease 2019: what have we learned? (<https://doi.org/10.1093/cid/ctaa469>)

Parmi les quatre nouveau-nés nés de femmes COVID confirmé au troisième trimestre, un seul nouveau-né a eu une RT-PCR pharyngée positives, les quatre nouveau-nés immédiatement séparés de leur mère. Ce qui est en accord avec l'absence de transmission périnatale chez 5 patientes enceintes atteintes du SRA. Un seul des quatre nouveau-nés a nécessité un accouchement prématuré par césarienne d'urgence à 30 semaines.

Une synthèse sur le covid et pédiatrie en juin par Zimmermann P, Curtis N.: COVID-19 in children, pregnancy and neonates : a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2020 ; 39 : 469-477 confirme l'absence de transmission verticale et la bénignité des cas. En chine la césarienne est cependant recommandée. A suivre.

Des premiers résultats pédiatriques en Chine avec une petite cohorte d'une dizaine d'enfants, infectés par leurs parents le plus souvent, et qui ne présentaient que des signes très légers. Aussi un nourrisson de 6 mois parfaitement asymptomatique. (CID du 4 mars).

Les enfants peuvent aussi être porteurs +++ pauci ou asymptomatiques avec du SARS-CoV-2 dans les selles.

Syndrome Kawasaki-like des enfants

Les pédiatres parlent d'une forme incomplète de la maladie de Kawasaki, plutôt une « inflammation multi-systémique avec des éléments en faveur d'une myocardite » qui se rapproche de ce qui peut être observé lors des chocs toxiques.

Rappel sur la maladie de Kawasaki : caractérisée par une inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins, particulièrement les coronaires avant l'âge de 5 ans. Son déclenchement a été associé à plusieurs types d'infections virales. Probable conséquence de la suractivation du système immunitaire et facteurs génétiques ? On est donc tenté de rapprocher ces formes chez l'enfant à celles de l'orage cytokinique des adultes.

A Trousseau, quatorze nourrissons (moins 3 mois) SARS-CoV-2+ rapidement favorable mais quatre avec des signes neurologiques à type d'hypotonie axiale et de somnolence, d'évolution favorable.

Les enfants, des transmetteurs comme les autres ?

DOI: 10.3201/eid2610.202403 : sur 23 enfants infectés **symptomatiques**, la culture à partir du ENP a été positive chez 12...

COVID et grossesses : Alexandre J. Vivanti et al ; dans EID CID Volume 26, numéro 9 - septembre 2020. Dans les maternités d'IDF, une étude rétrospective de 100 femmes enceintes SARS-CoV-2 : 52 (52%) ont été hospitalisées, 10 (10%) dans des unités de soins intensifs (USI). Les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (médiane 30,7 kg/m²) étaient plus susceptibles d'être hospitalisées en USI. Les femmes en USI avaient un nombre de lymphocytes plus faible au moment du diagnostic (médiane 0,77 × 10⁹ cellules/L) que les femmes non hospitalisées dans les USI (nombre de lymphocytes médian 1,15 × 10⁹ cellules/L). Toutes les femmes ayant besoin d'oxygène >5 L/min ont été intubées. L'évaluation clinique et biologique des femmes enceintes séropositives pour le SARS-CoV-2 au moment du diagnostic peut permettre d'identifier les patients à haut risque.

L'allaitement peut se poursuivre - surtout en PED.

Pour les infections en début de grossesse et de potentielles malformations du fœtus : pas d'informations claires à ce jour.

La covid 19

Les bases : le CDC de Shenzhen a recueilli du 14 janvier au 12 février les premiers cas index identifiés, et 1 286 de leurs contacts proches. Les hommes (187 cas) et les femmes (204 cas) étaient à peu près également représentés, bien que les hommes aient été environ 2,5 fois plus susceptibles de présenter des symptômes graves. Les enfants, moins susceptibles de développer des symptômes graves, présentaient un taux d'infection similaire à celui des adultes.

Environ 9 % des sujets infectés présentaient des symptômes graves alors que 20 % des cas secondaires ne présentaient aucun symptôme lors de leur première évaluation.

La durée médiane de la période d'incubation - de l'exposition à l'apparition des symptômes - était de 4,8 jours, tandis que le temps médian de récupération - de l'apparition des symptômes au test négatif pour l'ARN viral - était de 23 jours pour les 60-69 ans, 22 jours pour les 50-59 ans et 19 jours pour les 20-29 ans.

Les contacts familiaux étaient particulièrement exposés au risque d'infection, avec un "taux d'attaque" de 11,2 %, contre 6,6 % pour les contacts en dehors du foyer. Les chercheurs ont également observé une moyenne de 6,3 jours entre le moment où une personne est infectée et celui où elle infecte une autre. Et 80 % des infections parmi les contacts étaient causées par seulement 8,9 % des cas index.

Sources : Bi Q, Wu Y, Mei S et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect. Dis. doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5 (2020);

Les principaux signes :

Pour les adultes, cela se manifestera par une toux d'abord non fébrile d'allure type irritation pharyngée. Puis apparition d'une fièvre, état grippal (parfois aussi digestif avec diarrhée marquée) ; Dans 85% des cas surtout chez les jeunes (<60 ans) tout rentre rapidement dans l'ordre en une semaine. A noter que sur le *Diamond Princess* ou tous les voyageurs ont été testés, 18% étaient totalement asymptomatiques.

Il faut bien comprendre l'importance de ces cas sans symptôme ou avec très peu de symptômes mais qui peuvent transmettre le virus. Et pendant probablement sur une assez longue période. Leur rôle est sûrement prépondérant dans la circulation du virus.

Les virus des patients pré- ou oligo symptomatiques sont bien répliatifs et infectieux. Sur un suivi de 9 patients l'excrétion pharyngée était très élevée au cours de la 1ère semaine de symptômes (pic à 7 x10⁸ copies d'ARN à J4 ; SARS-CoV-2 étant facilement isolé de la gorge et des poumons, mais pas des selles malgré une concentration élevée en ARN viral. Aucune virémie ni virurie. La variabilité virale observée entre échantillons de gorge et de poumon du même patient montrent une répliation indépendante entre ces sites.

La séroconversion est survenue après 7 jours chez 50% des patients (14 jours ? tous) mais n'a pas été suivie d'une baisse rapide de la charge virale. Roman Wölfel et al Nature

Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 (<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>).

Attention : il est possible de retrouver des co-infections entre SARS-CoV-2, grippe saisonnière H1N1 surtout, Mycoplasme, Chlamydiae pneumoniae et bien sûr les surinfections classiques broncho-pulmonaires.

Les signes cliniques les plus fréquents du covid 19 sont ceux d'une infection respiratoire aiguë, allant de formes pauci-symptomatiques jusqu'à une pneumonie, sans ou avec signes de gravité (syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire défaillance multi-viscérale). Toutefois des formes avec symptomatologie digestive, état confusionnel, initialement non fébriles sont souvent au premier plan chez les personnes âgées. Le Conseil national professionnel de gériatrie et la Société française de gériatrie et gérontologie ont confirmé la symptomatologie atypique du covid 19 chez les sujets âgés, indépendamment des signes respiratoires plus classiques, se traduisant par des signes digestifs (notamment diarrhée), un état confusionnel ou des chutes, une fébricule avec variations de température entre hyper et hypothermie.

En présence d'une anosmie sans obstruction nasale et avec une agueusie, le diagnostic de covid 19 est à considérer comme vraisemblable et ces patients doivent être de facto isolés ; Ne pas les traiter par corticoïdes inhalés ou per os et les lavages de nez sont contre-indiqués. Idem conjonctivites sévères rapportées comme porte d'entrée probable du virus.

Les asymptomatiques vs les sujets symptomatiques : une différence dans la réponse CD4 ?

Table. Clinical Features and Prognosis of Patients With Coronavirus Disease 2019 From 26 Transmission Cluster Series

Characteristic	Patients, No. (%)		χ ² or F test	P value
	Asymptomatic (n = 33)	Symptomatic (n = 45)		
Age, median (IQR), y	37 (26-45)	56 (34-63)	10.221	.001
Women	22 (66.7)	14 (31.1)	9.685	.002
Incubation period, median (IQR), d	NA	3 (2-6)	NA	NA
Baseline liver injury ^a	1 (3.0)	9 (20.0)	4.905	.03
Duration of viral shedding, median (IQR), d ^b	8 (3-12)	19 (16-24)	7.022	.001
Duration of lung recovery, median (IQR), d ^c	9 (6-18)	15 (11-18)	6.914	.001
Maximum difference of CD4 lymphocytes during treatment, median (IQR), /μL ^d	203 (170-304)	328 (145-506)	4.570	.04
CD4 lymphocyte count during recovery, median (IQR), /μL ^e	719 (538-963)	474 (354-811)	7.203	.009
Fluctuated results of SARS-CoV-2 test ^b	4 (12.1)	15 (33.3)	4.649	.03
Deaths	0	2 (4.4)	1.505	.22

Abbreviations; IQR, interquartile range; NA, not applicable; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

SI conversion factor: To convert lymphocytes to ×10⁹ per liter, multiply by 0.001.

^a Liver injury was defined as serum alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase levels more than 1.5 U/L (to convert to microkatal per liter, multiply by 0.0167).

^b Measured via nasopharynx swab.

^c Defined as when lung lesions began to be absorbed or contracted, observed by chest computed tomography.

^d Treatment period was defined as the time from admission to the occurrence of 2 consecutive negative results for SARS-CoV-2 from nasopharyngeal swab.

^e Recovery period was defined as the time from the end of treatment period to when chest computed tomography results were within reference ranges.

78 patients issus de 26 cas cluster confirmés comme par RT-PCR : La baisse des lymphocytes CD4+T suggère que les dommages causés au système immunitaire dans les infections asymptomatiques sont moins importants que dans les infections symptomatiques. Les asymptomatiques ont une durée d'excrétion virale plus courte.

JAMA 27 mai 2020. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.10182

Les asymptomatiques et la dissémination du virus : La charge virale des porteurs asymptomatiques est comparable à celle des patients symptomatiques, l'excrétion virale est la plus élevée avant l'apparition des symptômes, ce qui suggère une transmissibilité élevée avant les symptômes. In Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies Hanalise V Huff, MD, MPH, Avantika Singh, MD CID <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa654> (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa654>)

Acrosyndromes douloureux

Une multiplication d'aspects d'engelures observées chez les médecins généralistes et les dermatologues incitent ces derniers à mettre en lien ces acrosyndromes douloureux confirmés par test PCR. Des patients sont asymptomatiques tandis que d'autres présentent des signes pulmonaires faibles. Idem quelques cas d'érythème du visage. Deux articles chinois et Taiwanais font état d'urticaire et d'acro-ischémie. Et en Italie, un autre papier, parle d'éruptions généralisées et d'urticaire, signale la Pr Beylot-Barry (QDM 06 04). Ces manifestations dermatologiques apparaîtraient plutôt en fin de maladie (peut être liés à la réponse immune).



Lésions distales : macule / papule / nodules rouge violacées ou lésions de type érythème polymorphe (macules eryth. / vésicules)

SARS-CoV-2 : complication vasculaire et formes graves

Une étude de l'Inserm montre que la E-Sélectine et l'angiopoïétine-2 sont des marqueurs circulants de l'activation endothéliale prédictifs de l'admission en soins intensifs chez les patients hospitalisés pour un covid 19. Les auteurs font l'hypothèse que la perte de l'intégrité des cellules endothéliales (et de leur effet thromboprotecteur) serait à l'origine de l'activation massive de la coagulation et des microthromboses diffuses observées chez les patients covid 19..

L'étude a inclus 40 patients consécutifs admis aux urgences, la moitié d'entre eux en service de soins intensifs.

- La comparaison des deux groupes a montré que ceux ayant nécessité une admission en soins intensifs avaient une saturation pulsée en oxygène plus basse, un rythme respiratoire plus rapide et une lymphopénie plus marquée. À l'admission, ils avaient aussi des taux significativement plus élevés de D-dimères, de CRP et de créatinine que les autres.
- L'analyse des taux de cytokines vasculaires, a également permis d'observer une augmentation significative de la E-sélectine et de l'angiopoïétine-2.
- L'augmentation de ces cytokines vasculaires a ensuite été confirmée au niveau de l'expression génique de la E-sélectine sur une cohorte indépendante de 32 patients, cette expression augmentant avec la sévérité de la pathologie.
- Une forte association a pu être retrouvée entre les taux d'angiopoïétine-2 et ceux de CRP, de créatinine et de D-dimères (p significatif pour tous les paramètres), alors qu'elle n'existait qu'avec la CRP et la créatinine pour la E-Sélectine.
- L'analyse de l'aire sous la courbe a permis d'identifier les valeurs de l'angiopoïétine-2 situées au-dessus de 5000 pg/mL comme étant un facteur prédictif optimum d'une admission en soins intensifs, avec une sensibilité de plus de 80% et une spécificité de 70%. Cette association était maintenue après ajustement sur les taux de D-dimères, de CRP ou de créatinine.

Des traitements vasculoprotecteurs et anticoagulants pourraient être intéressants en phase précoce de la maladie pour prévenir les microthromboses rénales et pulmonaires. Smadja DM et Angiogenesis. 2020 May 27 doi: 10.1007/s10456-020-09730-0.

SARS-CoV-2 & HIV

Chez les patients VIH, les caractéristiques cliniques de covid 19 semblent être similaires, selon une petite série à Barcelone.

SARS-CoV-2 & sperme

38 participants ont fourni un échantillon de sperme, 23 participants (60,5 %) en guérison clinique et 15 participants (39,5 %) étaient au stade aiguë : 6 patients (15,8 %) avaient des RT PCR positive SARS-CoV-2, dont 4 des 15 patients (26,7 %) au stade aigu de l'infection et 2 des 23 en convalescence. Intérêt limité sans culture cellulaire pour apprécier une éventuelle répllication. Anecdote donc.

JAMA Network Open. 2020;3(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292

SARS-CoV-2 & Transplantation

36 transplantés rénaux SARS-CoV-2+ médiane 60 ans Arrêt de antimétabolites chez 86% et du tacrolimus chez les 6 patients les plus sévères.

Six ont reçu un inhibiteur CCR5 r et 2 patients du tocilizumab. Mortalité 28% de DC à 3 semaines Akalin et al NEJM 24 04

Les complications lors de covid 19

Dans une analyse de 45 000 covid 19 en Chine, la mortalité était de 0,9 % pour les patients sans comorbidité documentée. Elle serait de moitié en Allemagne ; comme aucun chiffre n'est fiable quant à la prévalence...

Dans 15 % des cas, les situations peuvent s'aggraver particulièrement en fin de première semaine avec difficulté respiratoire voire dans 5 à 10% des cas, prendre une forme sévère. Les cas sévères ($\text{SaO}_2 < 90\%$) sont hospitalisés en réanimation (taux de décès $> 20\%$ après 80 ans).

Données de W. Guan, et coll (N ENGL J MED) sur 1099 patients en covid 19 confirmés et hospitalisés en Chine en janvier 2020 : âge médian des patients : 47 ans, 42% sont des femmes ; 67/1099 patients (6,1%) ont présenté une forme grave avec soit une admission en soins intensifs et/ou ventilation mécanique et/ou mort. Les symptômes les plus courants sont la fièvre (43,8% à l'admission et 88,7% pendant l'hospitalisation) et la toux (67,8%). La diarrhée était rare (3,8%). La période d'incubation médiane était de 4 jours (plage interquartile, 2 à 7). À l'admission, on retrouve des opacités en verre dépoli à la tomodensitométrie thoracique pour 56,4% des patients. La lymphocytopénie était présente chez 83,2% des patients à l'admission. Cette lymphopénie doit être soulignée d'autant qu'avec les élévations de la CRP et des marqueurs de l'inflammation, il s'agit d'un profil atypique de primo infection virale.

Les soignants sont aux premières loges avec fort risque d'être contaminés et parmi eux 40% sont des médecins.

Rôle du **récepteur nicotinique** : le taux de fumeurs était de 4,4% parmi les cas de covid 19 hospitalisés et de 25,4% dans la population générale française. L'acétylcholine exerce un effet régulateur de l'inflammation par son action sur le récepteur nicotinique macrophagique diminuant le risque d'hyperactivation macrophagique et sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette altération du récepteur nicotinique serait à l'origine de l'état résiduel inflammatoire décrit au cours de l'obésité et du diabète, qui pourrait être amplifié en cas d'infection par le SARS-CoV-2. Cela pourrait expliquer pourquoi ces deux comorbidités sont si fréquemment retrouvées au cours des cas graves de covid 19.

Pancréatite mineure et inflammation de D2 et D3 ont également été signalées in Pancreatitis. Gastroenterology 2020 ; publication avancée en ligne le 1er juin. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.069.

HTA : sur 170 patients décédés en janvier, 50% souffraient d'hypertension. Pour mémoire, les récepteurs de l'ACE2 (enzyme de conversion 2) sont le point d'entrée dans les cellules humaines du SARS-CoV et le SARS-CoV-2.

L'ACE2 est une exopeptidase transformant l'Angiotensine I en Angiotensine. L'ACE2 s'exprime surtout dans certaines cellules du cœur et des reins. L'HTA est le facteur n°1, suivie des problèmes cardiaques, diabète etc.. et bien sûr les conditions de réanimation des insuffisants respiratoires chroniques, obèses etc...

Kuba K et al postulent que la stimulation de l'ACE2 pourrait être un moyen d'atténuer les lésions pulmonaires aiguës, y compris ceux vus avec SDRA.

Zhang P : rétrospective : 3 661 patients 18-74 ans dont 188 étaient traités par IEC ou ARAI (moyenne d'âge 64 ans, 53,2% d'hommes et associés à un risque inférieur de décès toutes causes confondues (HRa : 0,29) 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. PMID: 32302265.

Les facteurs prédictifs de mortalité sur 150 cas de Wuhan : taux élevé de ferritine (moyenne de 1297,6 ng/mL chez les patients décédés versus 614,0 ng/mL chez les survivants ; $p < 0,001$) et d'IL-6 ($p < 0,0001$). La mortalité pourrait être due à l'hyper-inflammation d'origine virale. Comme lors des pandémies précédentes (SARS et MERS-CoV), les corticostéroïdes ne sont pas recommandés en routine et pourraient aggraver les lésions pulmonaires.

20 % de patients souffrent d'un dommage microvasculaires de par la présence des récepteurs au niveau du myocarde et des myocardites peuvent survenir en dehors de l'atteinte pulmonaire. La pro-thrombogénèse est également altérée avec des syndromes coronaires conduisant à anticoaguler lors des D-dimères très élevés. (JP Collet, P-S). Surveillance TnC élevée chez 1 patient sur 5 avec risque ++

Embolie pulmonaire, expérience Lilloise : sur les 107 patients en soins intensifs 20,6 % souffraient d'embolie pulmonaire. À titre de comparaison, le taux d'embolie pulmonaire était de 7,5 % pour les grippes.

Attention aux AVC même si < 50 ans.

Un sous-groupe de patients peuvent présenter un orage cytokinique, réaction immunitaire potentiellement fatale consistant en une rétroaction entre cytokines et leucocytes. Une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire avec hypercytokinémie et défaillance multiviscérale (comme parfois déclenchée par des infections virales) avec : fièvre constante, cytopénie et hyperferritinémie. L'atteinte pulmonaire y compris

le SDRA survient chez environ 50 % des patients. Forte létalité. Souvent associée à la prise antérieure d'ibuprofène.

Les patients graves doivent être soumis à un dépistage de l'hyper-inflammation : hyperferritinémie, thrombopénie, vitesse de sédimentation afin d'identifier le sous-groupe de patients chez lesquels une immunosuppression pourrait réduire la mortalité.

Intérêt du tocilizumab et des antagonistes du récepteur IL-6. Essais chinois rétrospectifs et essais internationaux en cours ; Genentech lance un essai phase 3 sur le tocilizumab (Actemra). Regeneron et Sanofi, mènent des études sur un autre inhibiteur de l'IL-6, le Kevzara® (sarilumab).

Génétique et covid 19

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?query=C19&cid=DM94101_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=217980135
([https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?query=C19&cid=DM94101_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=217980135)

[query=C19&cid=DM94101_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=217980135](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2020283?query=C19&cid=DM94101_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=217980135)) David Ellinghaus et al ont identifié un groupe de gènes 3p21.31 comme locus de susceptibilité génétique chez les patients atteints avec une insuffisance respiratoire et confirmé une implication potentielle du système de groupes sanguins ABO lors d'une étude d'association pangénomique portant sur 1 980 patients graves (définie comme une insuffisance respiratoire) dans sept hôpitaux des épicentres italien et espagnol. Au total, 8 582 968 polymorphismes mononucléotidiques ont été analysés suivis d'une méta-analyse des deux panels de cas-témoins Au locus 3p21.31, le signal d'association recouvrait les gènes SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 et XCR1. Le signal d'association au locus 9q34.2 coïncidait avec le locus du groupe sanguin ABO. Une analyse spécifique montre un risque plus élevé dans le groupe A que dans les autres groupes (odds ratio, 1,45 ; 95% CI, 1,20 à 1,75 ; P=1,48×10⁻⁴) et un effet protecteur dans le groupe sanguin O par rapport aux autres groupes sanguins (odds ratio, 0,65 ; 95% CI, 0,53 à 0,79 ; P=1,06×10⁻⁵).

HLA et Covid : parmi 145 génotypes de HLA étudiés, les « HLA-B*46 : 01 » auraient moins de peptides de liaison pour le SARS-CoV-2 pourraient ainsi être associés à une forme sévère de covid 19. Une étude de 2003 avait abouti à un résultat similaire dans le SARS-CoV.

Les allèles « HLA-B *15:03 » seraient au contraire en capacité de présenter des peptides SARS-CoV-2 hautement conservés partagés entre les coronavirus humains courants et ces allèles pourraient permettre une immunité cellulaire croisée (Nguyen et al ; J. Virol. doi:10.1128/JVI.00510-20).

Pas de relaps, pas de réinfection documentée de SARS-CoV-2

Expérimentation chez les macaques rhésus : réplication virale principalement dans le nez, le pharynx, les poumons et les intestins, ainsi qu'une pneumonie interstitielle modérée 7 jours après l'infection. Après contrôle clinique et apparition des anticorps, nouveau challenge avec la même dose SARS-CoV-2 : rien, aucune réplication observés dans les compartiment sus cités. Les singes avec réexposition n'ont montré aucune récurrence de covid 19.

Par contre la longue persistance de la sécrétion alliée avec les charges virales de plus en plus faibles sous 6 log et la qualité des prélèvements dépendant des aléas de la loi de Poisson expliquent des PCR faussement négatives trouvées positives par la suite. Voir [Lack of Reinfection in Rhesus Macaques Infected with SARS-CoV-2 \(https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226\)](https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226).

La Prise en charge des patients : le rôle de COVISAN et des MG :

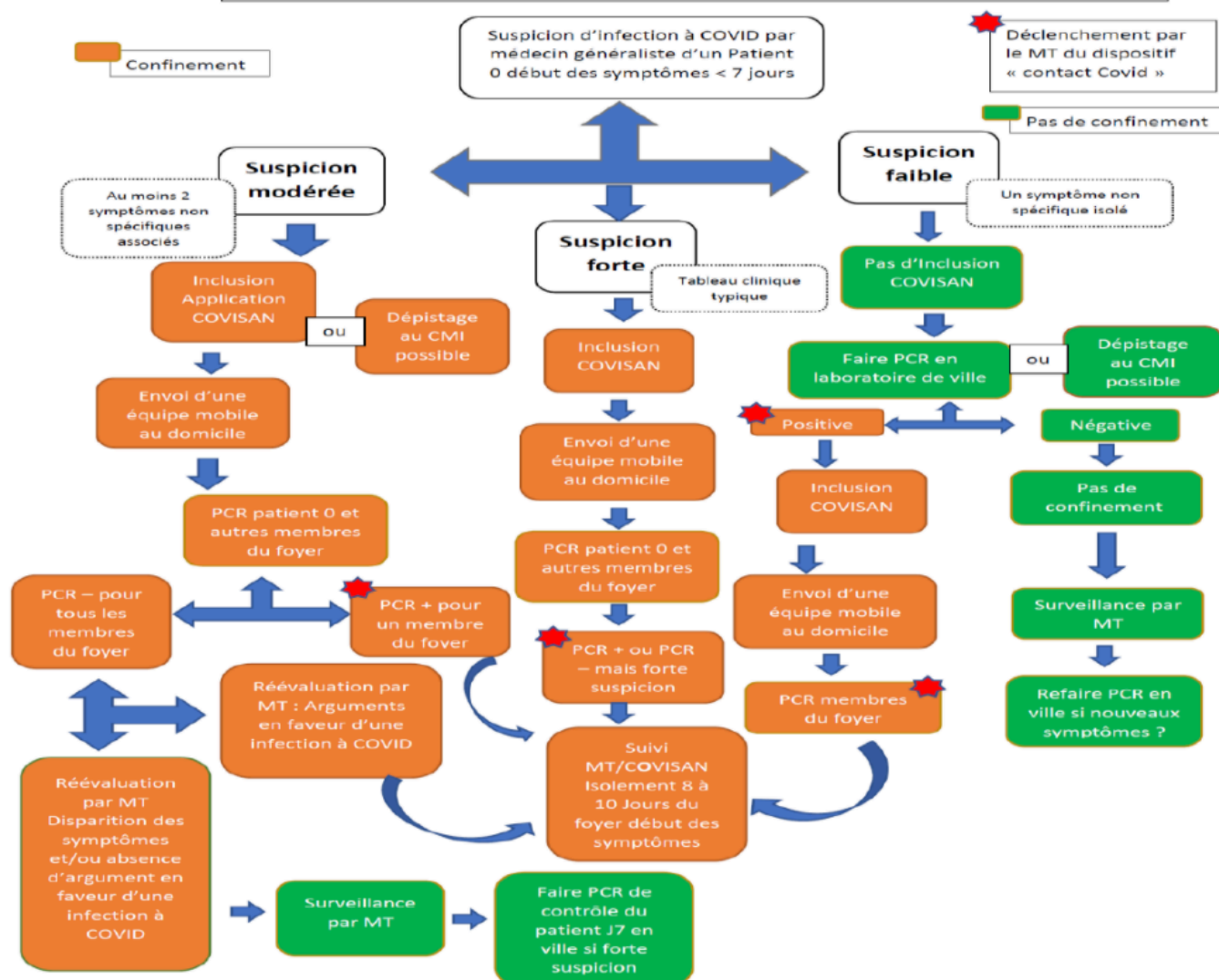
Cette approche intégrée a été mise en place par des médecins de l'APHP avec un multipartenariat ville hôpital pour une approche :

- sanitaire, sociale, de services et d'hébergement ;
- partenariale avec l'hôpital, les professionnels de santé de ville, les collectivités territoriales, le monde associatif et des entreprises ;
- avec des pilotes permettant d'adapter les dispositifs par des remontées quotidiennes.

Plusieurs milliers de personnes ont été prises en charge via Covisan pour mieux se protéger : dépistage, accompagnement, conseils, équipements tels que masques et solution hydroalcoolique et hébergement hors du domicile si l'isolement est difficile.

Exemple algorithme décisionnel appliqué à Saint Louis :

ARBRE DECISIONNEL Inclusions dans COVISAN en ville Paris 17-18-19-10eme arrondissement



Hypothèses physiopathologiques

L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ou ACE2 (de l'anglais Angiotensin-Converting Enzyme 2), est une enzyme liée à la face externe des membranes plasmiques de cellules. La mortalité covid 19 peut être liée à ces ACE2, récepteurs fonctionnels des « spikes » du SARS-CoV-2. La protéine S se lie à ACE2 qui est une peptidase liée à la membrane cellulaire et particulièrement exprimée dans le cœur, les poumons, les reins et le tractus gastro-intestinal.

Une surexpression de l'ACE2 faciliterait donc l'entrée et la réplication virales dans les pneumocytes et macrophages d'où la fréquence de SDRA du SRAS et de covid 19. Dans le même temps, les manifestations extrapulmonaires de covid 19 comme nausées vomissements ou les lésions cardiaques et myocardite fulminante sont aussi rapportées dans covid 19.

Dans une vision simplifiée, le système rénine angiotensine (RAS) l'ACE2 est responsable de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II principalement responsable de la vasoconstriction systémique et de la stimulation de la libération d'aldostérone. Inversement l'ACE2 régule la cascade RAS en fournissant un rétrocontrôle inhibiteur sur Ang II.

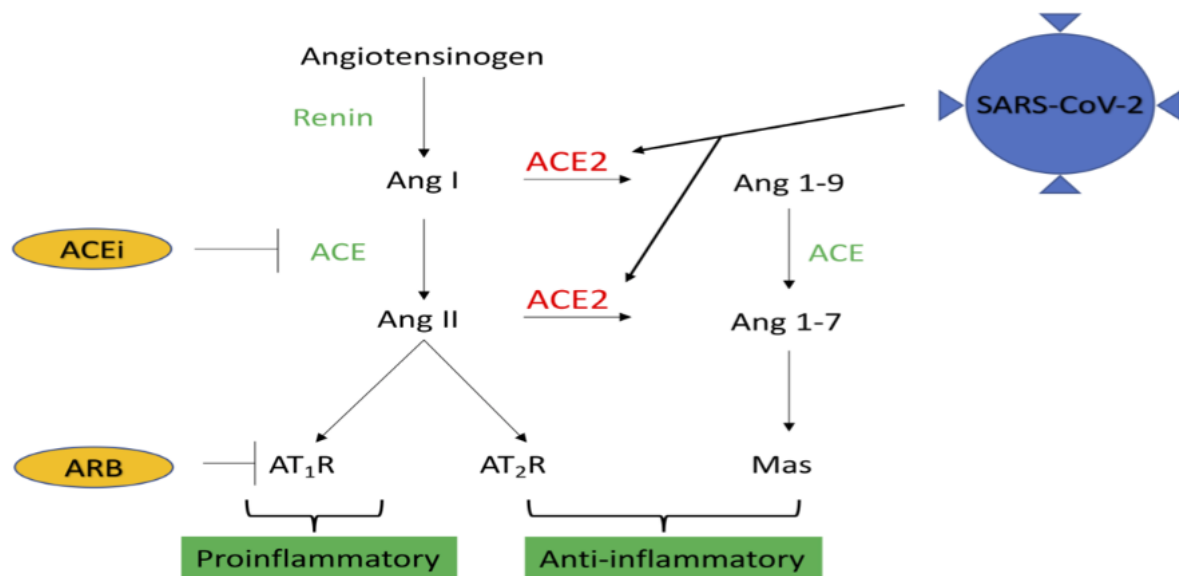
Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACEi) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (ARB) vont donc diminuer la production l'angiotensine mais conduisent indirectement à une augmentation de l'expression de l'ACE2. D'autres médicaments, y compris les thiazolidinediones ou l'ibuprofène, peuvent également augmenter les niveaux d'ACE2 expliquant l'association observée lors des cas de covid 19 sévères.

Le rôle putatif du ACE2 et des iACE2 et ARB dans la physiopathologie des complications

Les différences au niveau génétique de l'expression de l'ACE2 dans la population peuvent prédisposer au développement de maladies cardiovasculaires et à la gravité d'une infection par le SARS-CoV-2. De plus, le gène ACE2 est lié au chromosome X expliquerait une partie de l'effet protecteur du genre féminin observé lors du covid 19.

Deuxièmement, soit la pathologie cardiovasculaire elle-même, soit le blocage pharmacologique du système rénine angiotensine utilisé dans la maladie cardiovasculaire peut augmenter les niveaux d'ACE2 augmentant la susceptibilité au SARS-CoV-2 dans certains organes comme les poumons et le cœur. Cette augmentation des taux d'ACE2 est retrouvée dans de multiples maladies cardiovasculaires et les comorbidités qui y sont liées, comme le diabète et l'hypertension. Paradoxalement, le blocage pharmacologique du système rénine angiotensine a également été associé à une augmentation de l'expression ACE2 dans des modèles murins ou chronique. Il n'est pas clair à cette heure si le blocage du système rénine angiotensine améliorerait ou aggraverait la gravité de l'infection par covid 19 chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire (MCV).

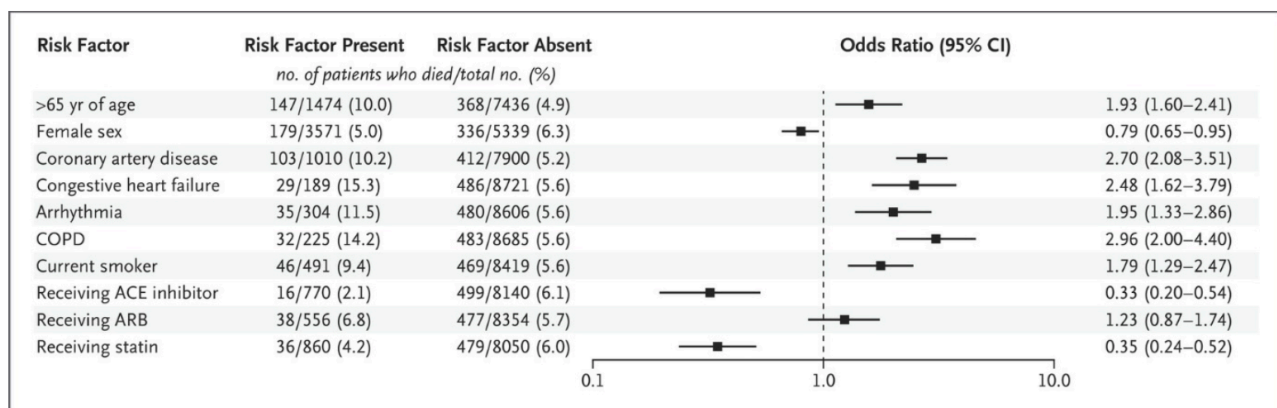
Enfin, SARS-CoV-2 pourrait surtout réduire la régulation de l'ACE2 chez les patients atteints d'une MCV préexistante. D'après les données du SARS-CoV 2003, l'interaction avec l'ACE2 pourrait être importante et délétère. Des modèles animaux CoV-SARS-CoV ont montré une baisse d'expression de l'ACE2, générant une réponse inflammatoire avec lésion pulmonaire aiguë et une contractilité cardiaque altérée.



SARS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme récepteur fonctionnel. L'Ang II et le récepteur AT1 (AT1R) ont des effets pro-inflammatoires qui peuvent entraîner des lésions pulmonaires aiguës ou une myocardite, tandis que les récepteurs AT2 et Mas ont des effets anti-inflammatoires. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).

Au total soit le blocage du système rénine angiotensine diminue l'activité pro-inflammatoire de l'Angiotensine II, diminuant le risque de SDRA, soit ce blocage augmente l'expression de l'ACE2, favorisant la virulence du SARS-CoV-2 et l'évolution vers le SDRA, la myocardite et la mort. Des études pharmaco-épidémiologiques doivent être réalisées rapidement par des essais cliniques. Les patients sous IEC ou les ARA ne doivent pas modifier leur traitement pour l'heure. Et la communauté doit veiller – s'il y avait un effet positif – pour éviter un effet « chloroquine »...

Et nos traitements ACE et ARB pour les hypertendus ? Que faire ?



Trois papiers dans le NEJM du 2 mai concluent au maintien des sartans voire comme celui de Merha ci-dessus à leur bénéfice en terme de réduction de mortalité ; Ce qui n'est pas retrouvé par les autres auteurs... A suivre : [Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2012924?query=C19&cid=DM91174_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=190290004) (https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2012924?query=C19&cid=DM91174_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=190290004).

L'importance de la charge virale

La charge virale SARS-CoV-2 est plus élevée et maintenue de façon plus prolongée chez les patients présentant une forme grave de covid 19 que chez ceux ayant une forme légère. (Liu Y, Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 19 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016). La RT-PCR à partir des prélèvements nasopharyngés chez 46 cas légers vs 30 cas en détresse respiratoire a montré que la charge virale dans les formes graves de la maladie était environ 60 fois plus élevée que dans les formes légères. 90% des patients présentant des formes légères présentaient une clairance virale à J10.

Une autre étude à Hong Kong (Kai-Wang To, LID (20)30196-1) montre que la charge virale (valeur médiane) dans la salive de l'oropharynx postérieur et les autres prélèvements respiratoires est de 5,2 log₁₀ copies par ml (4,1–7,0) au début des signes baisse avec le temps, l'ARN viral pouvant être détectable jusqu'au 25ème jour. L'âge et la gravité de l'infection sont corrélés à la charge virale. A la différence du SARS-CoV-1 et MERS-CoV, le SARS-CoV-2 présente une charge virale maximale au moment où la maladie commence à s'exprimer cliniquement (alors que, dans le cas des deux autres viroses, la charge virale est maximale entre le 7ème et le 10ème jour). Mais des biais de recrutement clinique sont possibles, les outils et l'organisation actuel permettant une mise en évidence plus précoce des cas.

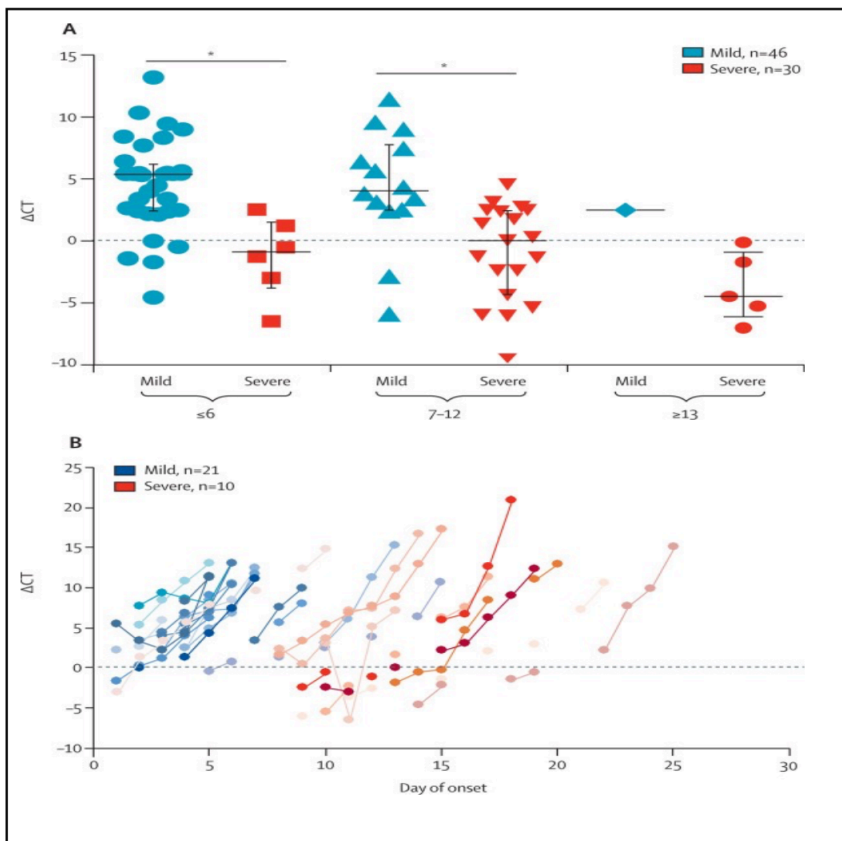
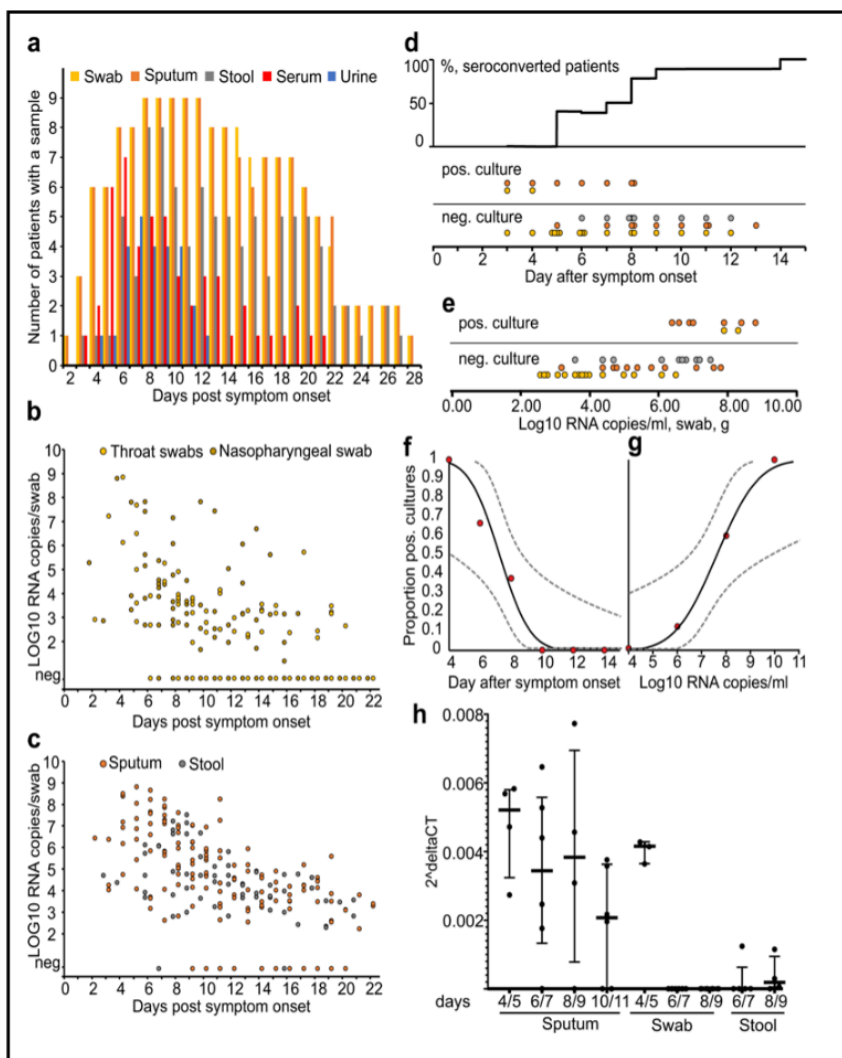
A QUAND UNE CHARGE VIRALE ?

A ce jour tout le monde semble se contenter d'une approche semi quantitative via les ct. Déjà que la standardisation des prélèvements et loin d'être acquise, l'absence de gamme externe ne favorise pas les comparaisons entre les études. La charge virale est associée à la mortalité du covid 19 (https://clicktime.symantec.com/372hb4bSmzS8Xc4z8hCkq6e6H2?u=http%3A%2F%2Ft.eml.lequotidiendumedecin.fr%2F%2F%3Fid%3Dhbf0ae78%2Cfc11b3%2Cc6c743%26xtor%3DEPR-3-%5BNL_edition_abonnes%5D-%5B20200630%5D%26utm_content%3D20200630%26utm_campaign%3DNL_editionabonnes%26utm_medium%3Dnewsletter%26utm_source%3Dc1c53-4d7a-b9df-02ad790daca3).

https://clicktime.symantec.com/372hb4bSmzS8Xc4z8hCkq6e6H2?u=http%3A%2F%2Ft.eml.lequotidiendumedecin.fr%2F%2F%3Fid%3Dhbf0ae78%2Cfc11b3%2Cc6c743%26xtor%3DEPR-3-%5BNL_edition_abonnes%5D-%5B20200630%5D%26utm_content%3D20200630%26utm_campaign%3DNL_editionabonnes%26utm_medium%3Dnewsletter%26utm_source%3Dc1c53-4d7a-b9df-02ad790daca3

L'équipe de l'hôpital Mount Sinai montre que sur plus de mille patients le test PCR quantitatif permet de mieux stratifier les patients et de guider les soins. Une forte charge virale nasopharyngée au moment du diagnostic prédit indépendamment la mortalité.

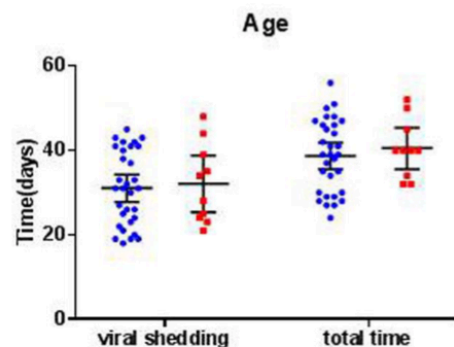
Elisabet Pujadas <https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128934> (<https://doi.org/10.1101/2020.06.11.20128934>)



Caractéristiques de l'excrétion virale dans les échantillons (données agrégées : B, ARN viral dans les voies respiratoires supérieures; C, ARN viral expectorations et de selles.D, séroconversion & isolement /symptoms; E,isolement du virus et charge virale. F et G, isolement du virus courbes probit (règle dose-réponse). H, transcrits d'ARN viral subgénomique en relation avec ARN viral. Les points représentent les valeurs moyennes des données RT-PCR obtenues à partir de au moins deux expériences indépendantes.

Pour un taux d'isolement du SARS-CoV-2 inférieur à 5%, il faut 9,78 jours (IC à 95%: 8,45-21,78) et 6,51 Log10 ARN / ml (IC à 95%: -4,11-5,40) Roman Wölfel, Nature [Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019](http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x) (http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x) (2020).

L'analyse de 48 cas de covid 19 montre que l'ARNémie n'était retrouvée que dans le groupe des patients gravement atteints. En outre, le niveau de cytokine inflammatoire IL-6 chez ces patients était augmenté de manière significative de près de 10 fois par rapport aux autres patients. Ce niveau élevé d'IL-6 est étroitement corrélé à la détection d'une ARNémie positive +(R = 0,902) Xiaohua Chen et in CID. [Detectable serum SARS-CoV-2 viral load \(RNAemia\) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 \(IL-6\) level in critically ill COVID-19 patients](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449) (https://doi.org/10.1093/cid/ciaa449).

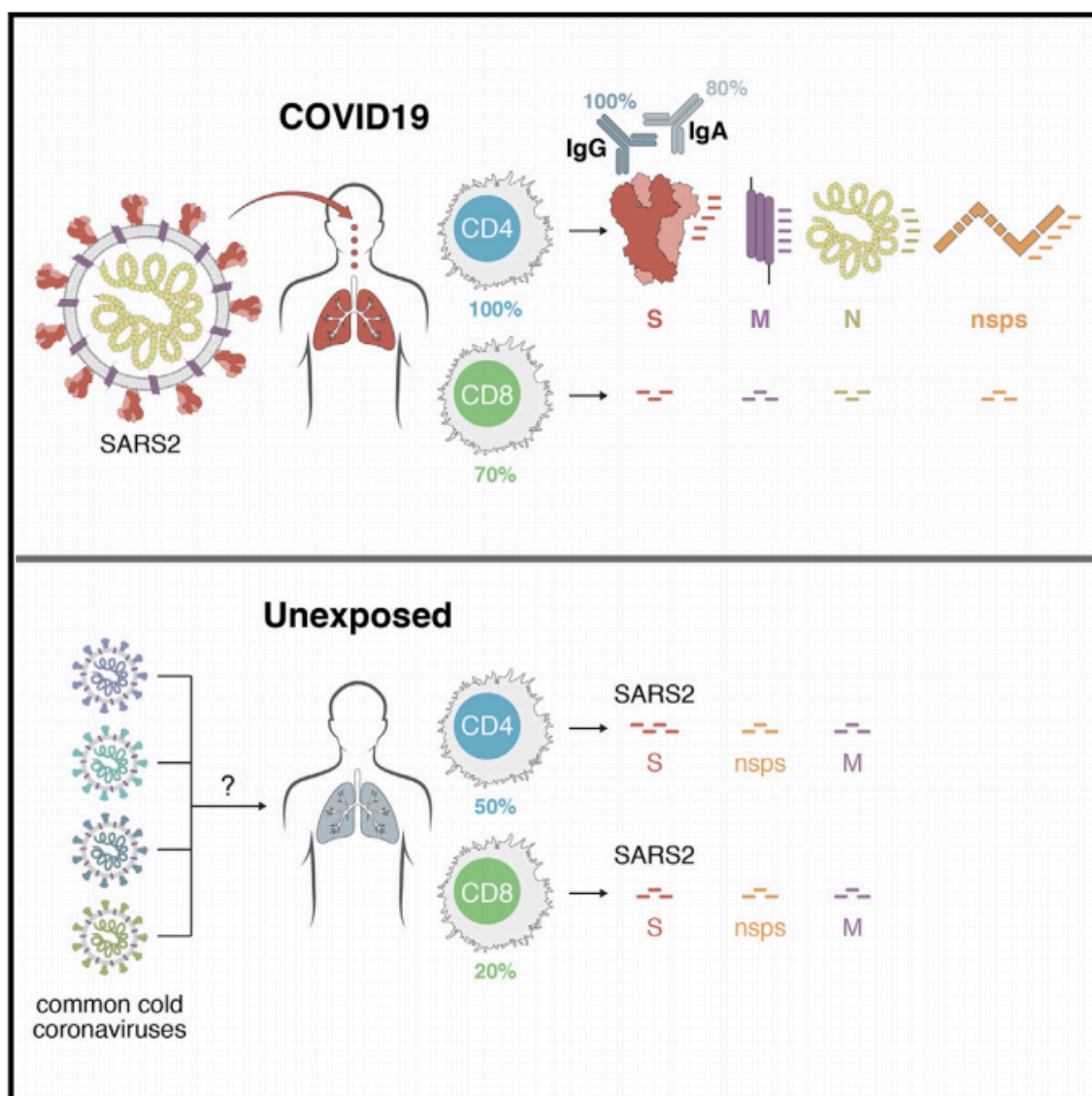


Durée de l'excrétion virale chez les convalescents d'un covid 19 sévère

22 hommes, 19 femmes âge médian 58 ans (IQR: 48,0 62,0) séparés en < 65 ans (n = 31, 75,6%) > 65 ans. La durée médiane de l'excrétion virale est de 31 jours (IQR: 24,0 40,0) jours après le début de la maladie. ?La durée la plus longue était de 48 jours. Pas de différence significative avec le temps d'excrétion virale entre hommes et femmes ni > ou < 65 ans.

Le réponse cellulaire, le mythe de l'immunité croisée ?

L'époque est propice aux espérances les plus folles, on le voit avec bien avec la covid ! Actuellement, l'immunité croisée à partir des possibles rencontres avec les autres hCov ; hypothèse intéressante résumée ci dessous dans

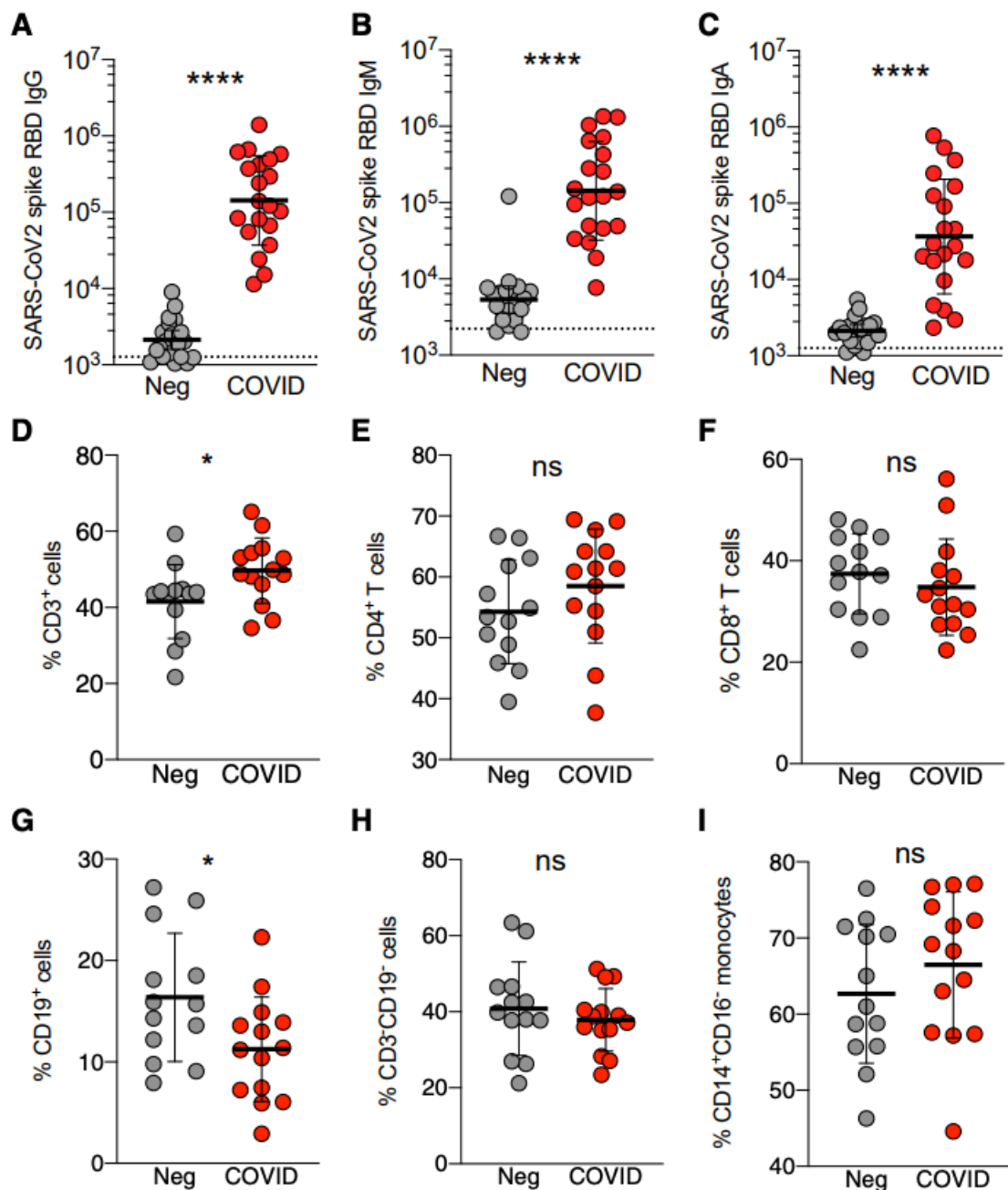


Grifoni A et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals, Cell (2020). ([https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30610-3.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30610-3.pdf))

Pour le SARS-CoV-1 les réponses T CD4+, ont été corrélées avec des évolutions positives, tandis que les réponses immunitaires des cellules T au SARS-CoV-2 n'ont pas encore été bien caractérisées.

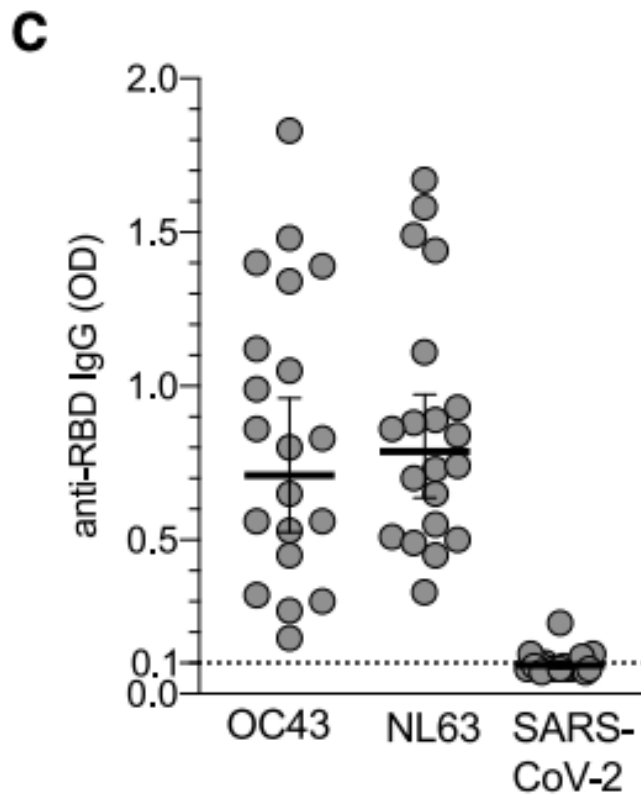
Le problème est que à part le SARS-CoV-1 et le MERS la distance génétique et antigénique avec les autres HCoV (Human Coronavirus) est très importante et que parler de réponse immune croisée est utopique. Les observations du papier semblent plus relever du bruit de fond de méthodes de recherche appliquée à la biologie clinique que de réelle réponse de neutralisation de l'infection.

La réponse CD4+ vis à vis des protéines internes représentées par les pools de peptides étaient positives chez 50% des sujets contrôles. La présence d'anticorps détectables contre HCoV-OC43 and HCoV-NL63 était positive.



Cette hypothèse est très attachante mais démentie par les grandes études épidémiologiques chez les sujets militaires US et Français qui malgré leur âge jeune ont tous ou presque été contaminés.

La preuve de cette immunité cellulaire croisée repose sur la présence d'Ig contre OC43 et NL63 deux virus fréquemment rencontrés par la population humaine. Le test Elisa proposé a été mis au point par les auteurs avec des dilutions élevées au 1/20^e alors que ces test utilisent en général des dilutions au 1/100^eme et n'a pas vraiment été évalué quant à sa spécificité et ne permet pas de telle conclusion. Enfin NL 63 est un alpha coronavirus assez distant génétiquement du SARS-CoV-2 est une telle réaction croisée cellulaire tient du miracle. Enfin 229E et HUK1 n'ont pas été explorés sérologiquement. Ceci fait un peu incomplet pour de telles conclusions.



Réactivité du test EIA pour la détection des Ig G anti OC 43 et NL 63.

Un second papier bien carré par les auteurs de la Charité proposent la même théorie mais détaillent un peu plus le paradoxe d'une persistance de réaction cellulaire chez les donneurs sains mais là encore les techniques d'identifications des infections passées par un HCoV bénin qui expliquerait la positivité des réactions cellulaires ne sont pas très convaincants. Publié par Julian Braun et al in <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440> (<https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440>) : les cellules T CD4+ sont réactives versus la protéine S chez 83% des patients covid 19 mais aussi chez 34 % des donneurs sains séronégatifs pour le SARS-CoV-2. Les T CD4 chez les patients covid 19 ciblent également la nucléocapside N et les épitopes C-terminaux de S alors que dans chez les donneurs sains, les cellules T CD4+ réactives au S réagissent presque exclusivement aux épitopes C-terminaux caractérisés par une homologie supérieure avec les glycoprotéine S des coronavirus endémiques humains (hCoVs).

Mais la recherche d'anti-SARS-CoV-2 IgG a été effectuée à l'aide d'un kit ELISA EUROIMMUN (critiqué pour sa spécificité et sensibilité) et les tests "à l'ancienne" de recherche d'iG anti HCoV par immunofluorescence sur cellules VeroB4 exprimant des protéines S de coronavirus recombinant clonés à partir HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1. Donc deux techniques peu spécifiques et peu sensibles qui nuisent aux conclusions de ce papier quant à l'exposition au covid 19 et aux autres HCoV dans les deux populations. Le rôle des réponses immunitaires de l'hôte dans la clairance virale du covid 19 est ainsi loin d'être résolu.

Pour contrecarrer cette hypothèse issue de laboratoires d'immunologie de pointe mais peut être peu critiques quant à la spécificité de leurs tests appliqués à la clinique et épidémiologie, le dernier Lancet sonne le glas de cette théorie :

in Okell LC et coll. : Lancet, 2020 ; publication avancée en ligne le 11 juin. [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31357-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31357-X)

Cette transmission du SARS-CoV-2 en net déclin deux explications possibles et très différentes :

1 - le déclin pourrait être due aux confinements et l'épidémie est à un stade relativement précoce avec un risque élevé de nouvelle transmission ;

OU

2 - le déclin pourrait être due à l'immunité de "troupeau", une grande partie de la population étant désormais protégée par l'acquisition d'une immunité suite à une infection antérieure ou par une protection croisée contre d'autres coronavirus ou autres.

La déclaration des décès dans les différents pays européens fortement comparables (population accès au soin etc..) est considérée comme l'une des statistiques les plus fiables mais avec des taux observés très différents entre les pays. Alors qu'avec une immunité collective, le taux de mortalité cumulé par million d'habitants devrait se stabiliser à peu près au même niveau dans les différents pays. Si l'immunité de troupeau était responsable de cette baisse de l'incidence, pour expliquer ces décès, l'exposition, la sensibilité ou la gravité de la maladie auraient dues être extrêmement différente entre les populations compte-tenu d'une exposition antérieure similaire à d'autres coronavirus humains.

En revanche, si le déclin et la stabilisation des décès est due aux interventions et aux changements de comportement associés, ces écarts peuvent s'expliquer par **le calendrier et la rigueur des interventions par rapport à l'introduction du virus**.

Les pays qui sont entrés en quarantaine plus tôt ont connu moins de décès au cours des six semaines suivantes, en contradiction avec l'immunité collective.

Si l'immunité collective a été atteinte parce qu'une grande partie de la population est infectée, on s'attend à une séroprévalence plus élevée et si l'immunité collective a été atteinte dans toutes les régions, on s'attend à une variation relativement faible de la séroprévalence. Le Danemark a moins de décès et une séroprévalence plus faible simplement parce que l'épidémie n'a pas progressé autant qu'en Espagne avant l'instauration du confinement. Les données relatives aux épidémies en milieu confiné montrent que la proportion de personnes infectées peut atteindre des niveaux élevés (ie le CDG par exemple, plus de 60%), ce qui ne laisse guère de raisons de penser que les personnes actuellement séronégatives dans ces pays ne sont pas susceptibles d'être infectées.

En résumé, il existe de grandes différences dans les schémas de mortalité par habitant dans les différents pays, qui sont difficiles à concilier avec l'immunité des troupeaux, mais qui s'expliquent facilement par le calendrier et la rigueur des interventions. Les études de séroprévalence fournissent également une source d'information indépendante qui est très cohérente avec les données de mortalité.

La fin du mythe : l'étude de Sermet et al in MedRxiv, doi.org/10.1101/2020.06.29.20142596 a étudié la fréquence et les titres des anticorps contre les coronavirus NL63, HKU1, 229E, OC43 chez 54 enfants positifs pour le SARS-CoV-2, et 15 enfants atteints d'un syndrome apparenté à la maladie de Kawasaki. 70% des enfants sont asymptomatiques. Les anticorps contre les 4 coronavirus sont retrouvés chez 67 à 100 % des enfants selon le virus. Mais leur fréquence et leurs taux ne sont pas différents entre les enfants séronégatifs ou séropositifs pour le SARS-CoV-2.

La réponse anticorps

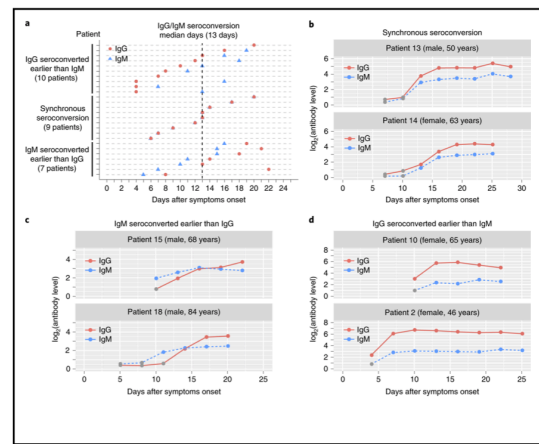
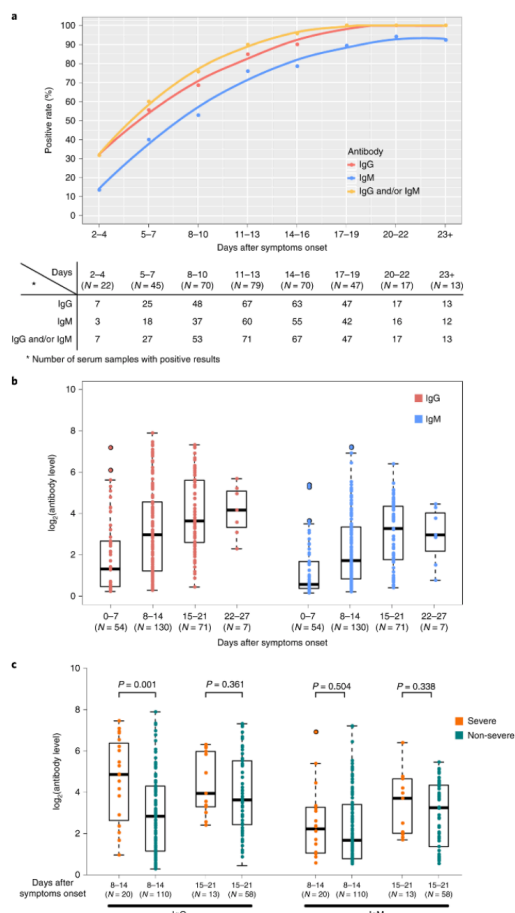
L'essentiel par Quan-Xin Long et al est in Nat Medicine 29 04 :

Réaction croisée : observée avec l'ag nucléocapside mais pas la sous unité S1 du SARS-CoV-1

- La séroconversion a lieu 13 jours (médian) après le début des symptômes ;
- A 19 jours 100% des patients ont des Ig G et à 20 à 22 jours 94% gardent des Ig M ;
- Le taux d'AC augmente pendant les trois premières semaines puis les Ig M ont tendance à baisser ;
- Le taux d'Ig G pendant les deux premières semaines est plus élevé en cas de formes sévères.

Dans un cluster de 164 contacts proches, 16 avec PCR+ et 7 avec PCR- étaient + en Ig G et/ou Ig M dont 10 contacts proches asymptomatiques : intérêt pour mieux tracer les chaînes de contaminations.

--	--

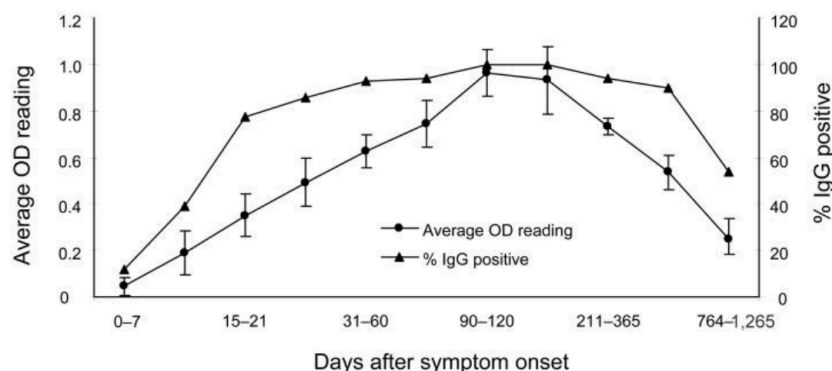


a :seroconversion type of 26 patients who were initially seronegative during the observation period. The days of seroconversion for each patient are plotted.

b-d : Six representative examples of the three seroconversion type: synchronous seroconversion of Ig G and Ig M (b), Ig M seroconversion earlier than that of Ig G (c) and Ig M seroconversion later than that of Ig G (d).

Il apparaît clairement que la réponse anticorps est liée à la gravité de l'infection. Donc que se passe-t-il lors des infections asymptomatiques ou paucisymptomatiques ? Une réponse locale peut être suffisante ? De fait, elle doit l'être puisque non symptomatique ; une réponse anamnétique sera-t-elle ensuite possible ?

Pour mémoire lors du SARS-1 les anticorps ont été largement produits en temps et en heure et bien persistant. Une positivité parfois jusqu'à ce jour (17 ans). Peu d'étude d'intérêts sur leur persistance comme pouvoir neutralisant, immunité cellulaire etc... Et aussi une surreprésentation des cas symptomatiques voir sévère dans le SARS.



Mary E. Wilson a fait une synthèse des travaux sur la sérologie au 3 avril en analysant les publications de Guo L et al. Clin Infect Dis 2020 21 mars, de Zhao J et al. Clin Infect Dis 2020 28 mars et de Li Z et al. J Med Virol 2020 27 février.

J'y ajoute mes propres commentaires (**FS**) car beaucoup de questions en suspens.

1 - Guo et al ont étudié la cinétique de réponse des Ig M, Ig A et Ig G par un ELISA basé sur la nucléocapside SARS-CoV-2 sur 208 plasma provenant de 82 cas confirmés et 58 cas probables de covid 19. Les anticorps sont retrouvés dès le premier jour suivant l'apparition des symptômes.

FS : ce qui ne manque pas d'être surprenant dans notre perception des primo infections en virologie et vaccinologie, les anticorps apparaissent en général la semaine suivant les symptômes. On pourrait penser que les inclusions dans l'étude ne sont pas carrées ou que la physiopathologie du covid 19 doit être mieux comprises au stade précoce.

Les Ig M sont plus souvent détectées que l'ARN dès 5,5 jour maladie. La combinaison de l'ELISA Ig M et de PCR détecte 98,6 % des cas contre 51,9 % avec une seule PCR.

FS : encore une fois, on est surpris par ces résultats de précocité de réponse des Ig M sachant que l'on attend déjà avant une réponse Ig A sécrétoire. La sensibilité / prélèvements des PCR de l'équipe est peut-être insuffisante ?

Aucune réactivité croisée n'a été trouvée avec les coronavirus courants. En groupe familial, les contacts négatifs en PCR avaient un test sérologique positif, confirmant la présence d'anticorps dans l'infection asymptomatique.

FS : L'absence de titrage ne permet pas de mieux connaître la réponse chez les asymptomatiques éléments essentiel pour le déconfinement.

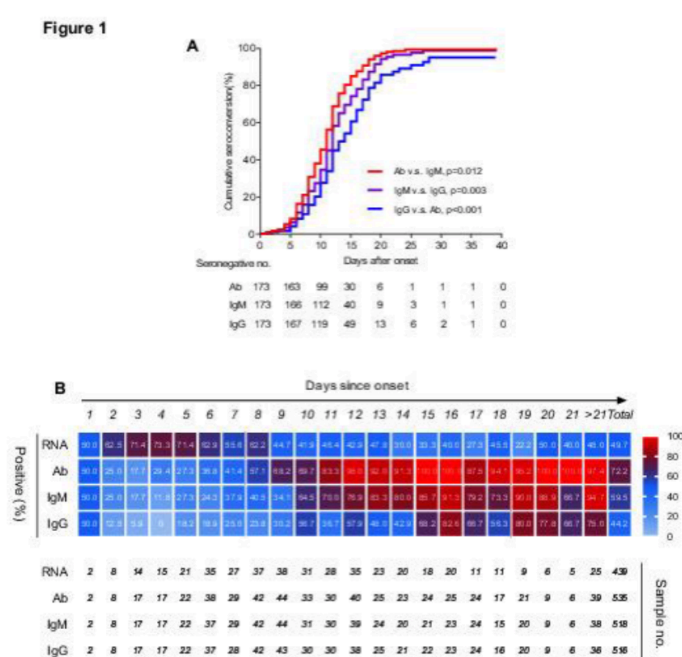
3 - Li et al : un test par immunochromatographie Ig M et Ig G du sang capillaire a été testé dans six provinces sur 397 patients dont la covid 19 par PCR et sur 128 négatifs : La sensibilité globale était de 88,7 % et la spécificité de 90,6 %. A noter que plusieurs auteurs étaient affiliés à la société Jiangsu Medomics Medical Technology Co., Ltd., Nanjing qui commercialise ce test.

FS : ces résultats sont très inquiétants car la sensibilité et la spécificité ne sont pas suffisantes. Et les lectures de ces tests liée à la subjectivité. Comme le montrent nos premières lectures sur ce type de test.

4 - Zhao et al ont recherché les anticorps totaux, les Ig M et les Ig G chez 173 patients (âge médian, 48 ans) atteints de covid 19 confirmés par PCR à Shenzhen par kits ELISA Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co, Ltd, Beijing, Chine.

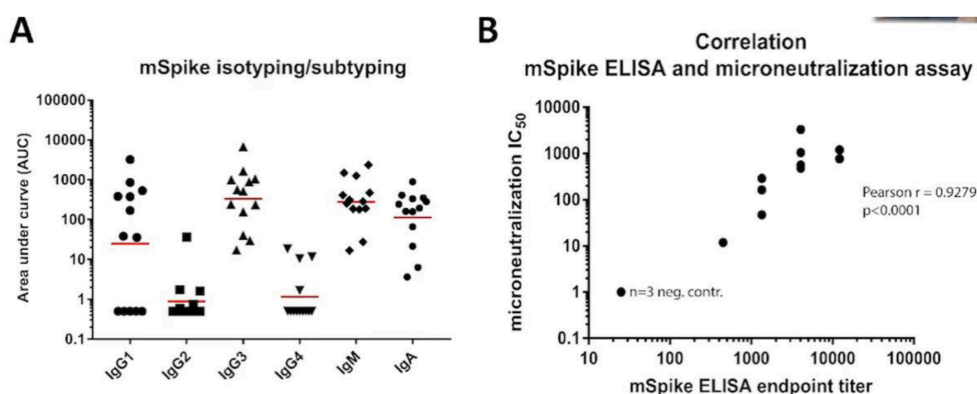
Au cours des 7 premiers jours suivant le début de la maladie, les taux de positivité étaient de 66,7 % pour la PCR et de 38,3 % pour les d'anticorps. Au cours de la deuxième semaine, les taux étaient de 54,0 % et de 89,6 % pour les tests d'anticorps. L'utilisation combinée de la PCR et d'anticorps améliore la positivité à travers les différentes phases de la maladie. L'augmentation des taux d'anticorps n'a pas été associée à la clairance de l'ARN, y compris chez trois patients atteints de forme grave. Une forte corrélation est constatée entre la gravité clinique et le titre d'anticorps plus de deux semaines après le début de la maladie.

La présence d'anticorps est < à 40 % la semaine suivant l'apparition des signes pour atteindre 100 % (Ab), 94,3 % (Ig M) et 79,8 % (Ig G) au 15e jour. La détectabilité de l'ARN passe de 66,7 % (58/87) dans les échantillons prélevés avant le 7e jour à 45,5 % (25/55) après le 15e, 16e et 19e jours. La combinaison ARN + anticorps améliore la sensibilité du diagnostic même dans la phase précoce d'une semaine. De plus, un titre d'Ac plus élevé est indépendamment associé à la gravité clinique.



FS : ce qui pourrait soulever la question d'anticorps facilitants ?

5 - Dans l'étude de Hong Kong (Kai-Wang To, LID (20)30196-1) combinant cinétique de charge virale et sérologie, au 14ème jour après le début des signes les taux de + Ac sont anti-NP Ig G (n=15) : 94 % ; (2) anti-NP Ig M (n=14) : 88 % ; (3) anti-RBD Ig G (n=16) : 100 % ; (4) anti-RBD Ig M (n=15) : 94 %. Les taux d'anticorps Ig G anti-SARS-CoV-2-NP ou anti-SARS-CoV-2-RBD sont corrélés aux titres des anticorps neutralisants ($R^2 > 0,9$).



On a déjà une bonne corrélation entre EIA dirigée sur les protéines recombinantes du spike et les ACN.

Jiuxin Qu1 Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1 : Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses : 23 patients (62 ans [extrêmes 37–75]). La charge virale médiane dans la salive oropharyngée postérieure était de $5 \cdot 2 \log_{10}$ copies par ml (IQR $4 \cdot 1 - 7 \cdot 0$ plus élevée au cours de la première semaine après symptômes et diminue avec le temps (pente $-0 \cdot 15$, IC à 95% $-0 \cdot 19$ à $-0 \cdot 11$; $R^2 = 0 \cdot 71$). Chez un patient, l'ARN viral a été détecté 25 jours après l'apparition des symptômes. L'âge est corrélé à une charge virale plus élevée. Pour 16 patients avec des échantillons de sérum disponibles 14 jours ou plus après le début des symptômes, les taux de séropositivité étaient de 94% pour les Ig G anti-NP (n = 15), 88% pour les Ig M anti-NP (n = 14), 100% pour les anti- RBD Ig G (n = 16), et 94% pour anti-RBD Ig M (n = 15). Les niveaux d'Ig G anti-SARS-CoV-2-NP ou anti-SARS-CoV-2-RBD étaient corrélés avec le titre de neutralisation du virus ($R^2 > 0 \cdot 9$).

Anticorps neutralisants : sur lignée 293T/ACE 2 et pseudotypes de SARS-CoV-2 PsV et de SARS-CoV-1 PsV

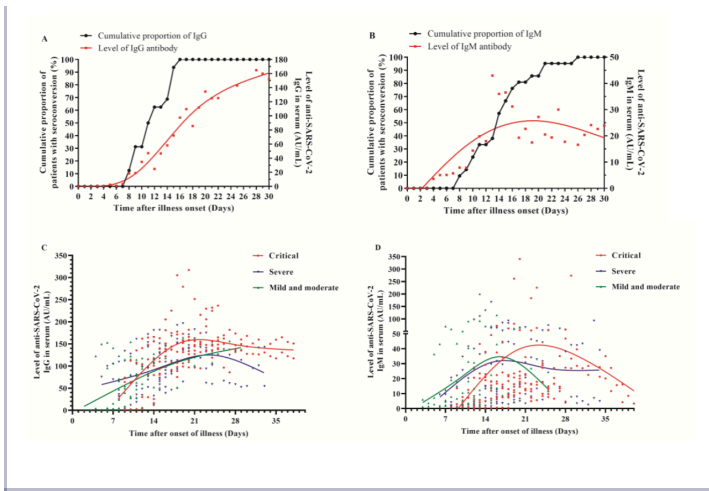
175 patients adultes guéris, infection bénigne ou moyenne : anticorps neutralisants dirigés contre la Spike spécifiques du SARS-CoV-2, simultanément, entre le 10ème jour et le 15ème jour de l'infection. 30 % avaient des taux très faibles et 10 d'entre eux des taux pratiquement indétectables. Pas de réaction croisée avec le pseudovirus SARS-CoV-1.

Deux semaines après la sortie, l'analyse de 47 plasmas ne montrait pas de modifications significatives des taux des anticorps neutralisants, comparés aux taux de la sortie L'âge des patients guéris du covid 19 et le titre des anticorps neutralisants spécifiques du SARS-CoV-2 étaient corrélés négativement au nombre des lymphocytes, et positivement au taux de CRP lors de l'admission.

Fan Wu et coll. : medRxiv preprint doi: [Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications](https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365) (https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365).

Jiuxin Qu et al in CID établi le profil chez les patients critiques des réponses sérologiques vs nucléocapside (N) et (S). La majorité des patients ont développé de fortes réponses anticorps entre 17 et 23 jours après le début de la maladie. Des réponses anticorps retardées, mais plus fortes, ont été observées chez les patients en phase critique.

Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (<https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciaa489/5825506>)



A : % de séroconversion et niveau des Ig G de 16 patients.

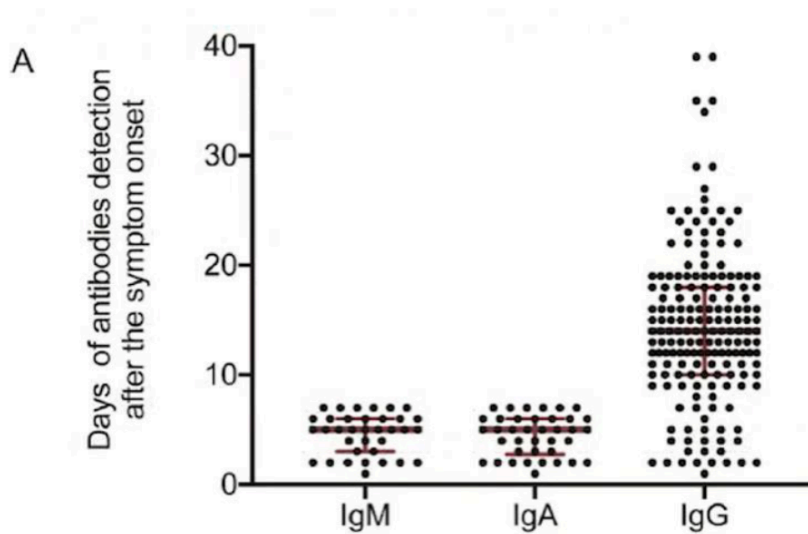
B : % de séroconversion et niveau des Ig M de 21 patients.

C : Ig G chez les patients atteints de covid 19 légers et modérés, graves et critiques.

D : Ig M anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de covid 19 légers et modérés.

Et les Ig A ?

Délaissés sauf par Euroimmun car les tests sont mal maîtrisés : manque d'anti Ig A ?? De fait peu connue. Les fabricants préfèrent les Ig M déjà pas faciles à maîtriser en test EIA.

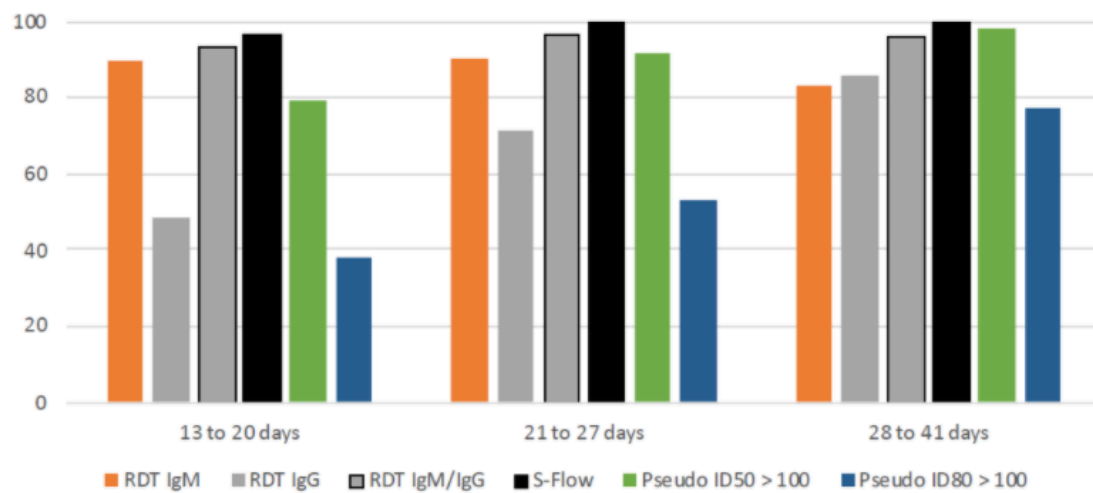


Au total pour la réponse anticorps : leur recherche est complémentaire à celle de la PCR. De fait, on réinvente l'eau chaude et les études bien conduites montrent :

- une relation à l'exposition antigénique, les formes graves étant plus immunogènes ;
- une absence de données nouvelles des cinétiques : - une positivité à 5 et 13 jours pour les Ig M et G soit tout à fait classique ;
- et une complémentarité avec les PCR pour le diagnostic.

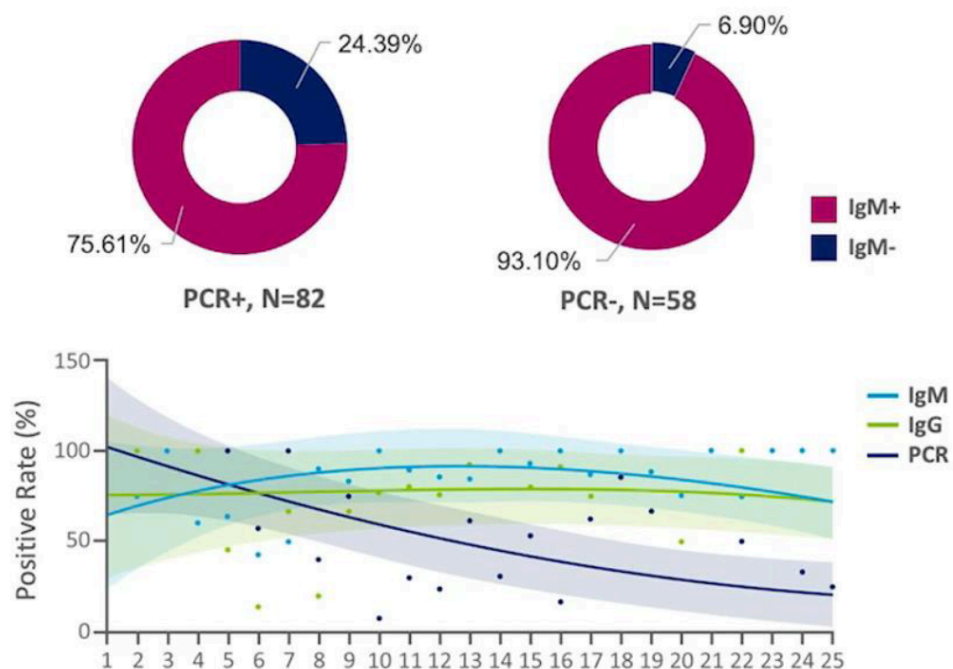
Très importants, les asymptomatiques ou paucisymptomatiques pourraient développer une bonne réponse Ig G : sur les 162 membres du personnel hospitalier qui ont participé à l'enquête, les anticorps contre le CoV-2 du SARS ont été détectés dans pratiquement pour tous à partir de 13 jours après l'apparition des symptômes et l'activité neutralisante des anticorps a augmenté au fil du temps.

Fafi-Kremer S et al. Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among healthcare workers with mild disease in eastern France, MedRxiv, 22 mai 2020.



RDT : test rapide bioSynex, S-Flow; test par cytométrie pour détection des anticorps (IPP) Pseudotype assay pour anticorps neutralisant.

La cinétique des tests moléculaires et sérologiques à utiliser pour le diagnostic est résumé sur la figure ci dessous :



Days After Onset	n	RNA		Ab		IgM		IgG		RNA+Ab	
		n (+)	Sensitivity%	n (+)	Sensitivity%	n (+)	Sensitivity%	n (+)	Sensitivity%	n (+)	Sensitivity%
Total	173	112	67.1	161	93.1	143	82.7	112	64.7	172	99.4
1-7	94	58	66.7	36	38.3	27	28.7	18	19.1	74	78.7
8-14	135	67	54	121	89.6	99	73.3	73	54.1	131	97
15-39	90	25	45.5	90	100	83	94.3	71	79.8	90	100

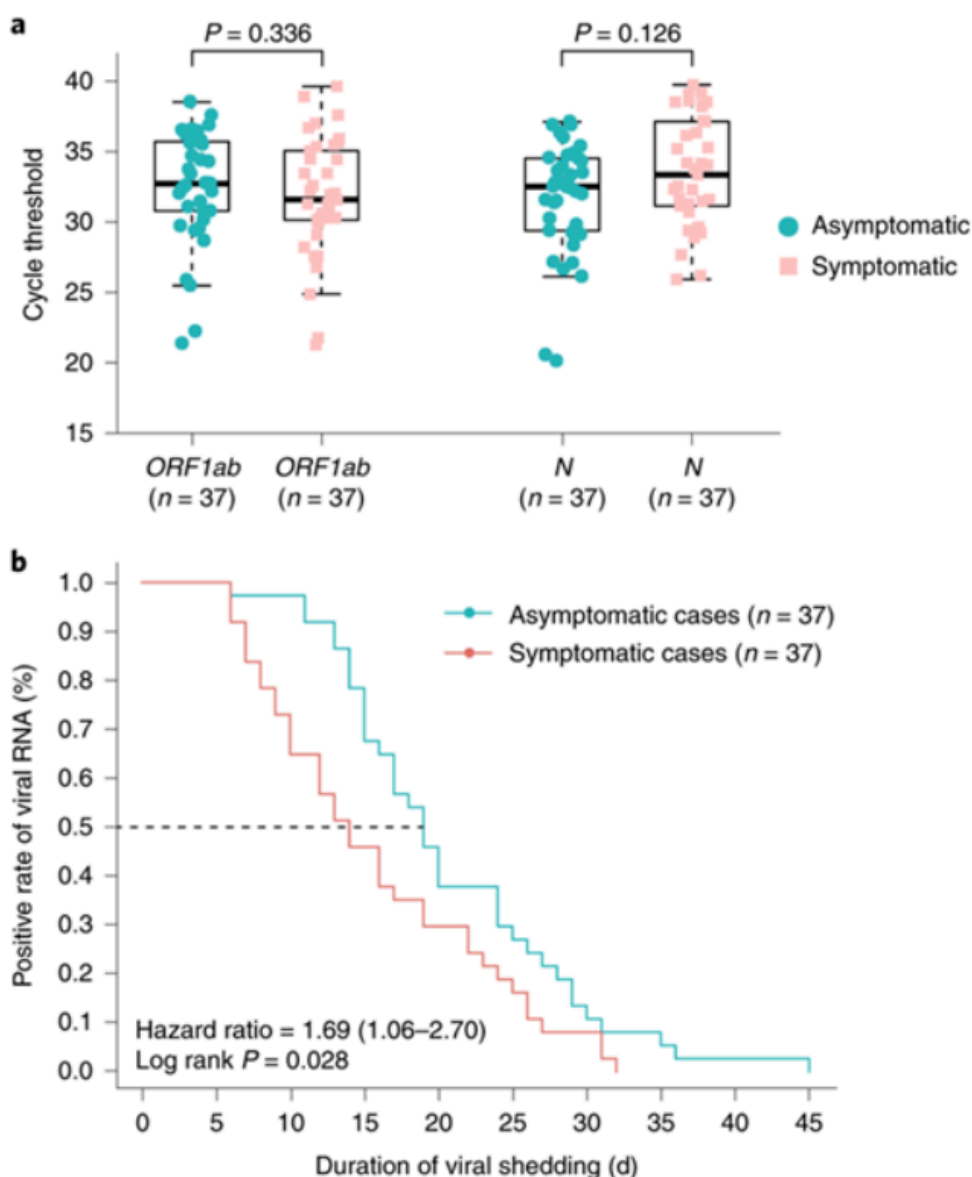
. Zhao et al. Clin Inf Dis (aop) 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189>

LA RÉPONSE ANTICORPS DES ASYMPTOMATIQUES EST PLUS FAIBLE

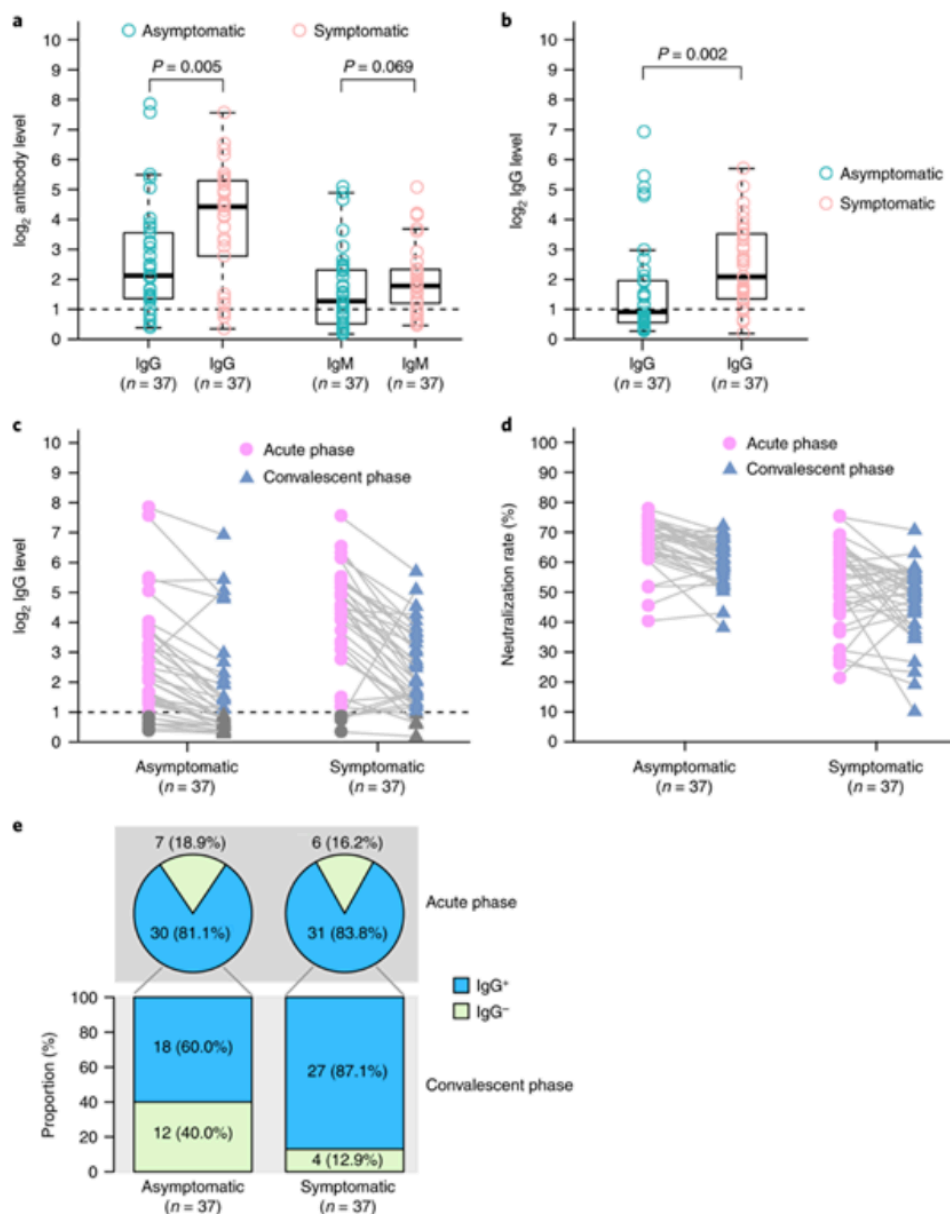
in Quan-Xin Long (<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6#auth-1>) Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6> (<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>)

37 personnes asymptomatiques SARS-CoV-2 par RT-PCR sans aucun symptôme dans les 14 jours précédents et pendant leur hospitalisation de confinement ont été suivies virologiquement. La durée médiane de l'excrétion virale dans le groupe asymptomatique était de 19 jours (écart interquartile (IQR), 15-26 jours). Le groupe asymptomatique a connu une durée d'excrétion virale significativement plus longue que le groupe symptomatique (log-rank $P = 0,028$). Les taux d'IgG spécifiques dans le groupe asymptomatique (S/CO médian, 3,4 ; IQR, 1,6-10,7) étaient significativement plus faibles ($P = 0,005$) que dans le groupe symptomatique (S/CO médian, 20,5 ; IQR, 5,8-38,2) en phase aiguë. Parmi les personnes asymptomatiques, 93,3 % (28/30) et 81,1 % (30/37) ont présenté une réduction des taux d'IgG et d'anticorps neutralisants, respectivement, pendant la phase de convalescence précoce, contre 96,8 % (30/31) et 62,2 % (23/37) des patients symptomatiques. 40% des asymptomatiques sont devenues séronégatives vs 12,9 % du groupe symptomatique lors de la phase de convalescence précoce. En outre, les personnes asymptomatiques présentaient des taux plus faibles de 18 cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Les asymptomatiques ont eu une réponse immunitaire plus faible à l'infection par le CoV-2 du SARS. La réduction des taux d'IgG et d'anticorps neutralisants au début de la phase de convalescence pourrait avoir des implications pour la stratégie d'immunité et les études sérologiques..

(FS : A condition que les tests utilisés soient sensibles ce qui n'est peut être pas le cas du test made in China Bioscience utilisé dans cette étude. Mais comme il s'agit de comparer entre les deux populations les données d'un "detuned assay" reste d'intérêt).



Ct des PCR sur ORF1b et N des écouvillons NP des asymptomatiques (n = 37) et symptomatiques (n = 37). Mann-Whitney U bilatéral, Kaplan-Meier pour estimer le taux de positivité de l'ARN viral,



a - Réponses anticorps spécifiques du virus chez les asymptomatiques (n = 37) et symptomatiques (n = 37) ;

b - Niveaux d'Ig G chez les patients atteints de covid 19 en phase de convalescence ;

c - Cinétiques des Ig entre phases aiguës et de convalescence ;

d - Cinétiques des anticorps neutralisants entre phases aiguës et de convalescence ;

e - Proportions d'Ig G positives chez les patients atteints de covid 19 en phase aiguë et en convalescence.

Existe-t-il des non répondeurs en Anticorps ? Comme proposé par Xu Zhao Zhang (<https://clicktime.symantec.com/32MdBvfsjZJb4MNCeziqyFy6H2?u=http%3A%2F%2Fclick.skem1.com%2Fclick%2Fbbu3-231y53-ol6yeb-63tb5il3%2F>) ;

Persistent negative antibody test in COVID-19 patient: a case report (<https://clicktime.symantec.com/3UMc3UF1jVKN56QQuCKXY1M6H2?u=http%3A%2F%2Fclick.skem1.com%2Fclick%2Fbbu3-231y53-ol6yeb-63tb5il2%2F>). CID a789, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa789> (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa789>). Mais ce papier est fort peu documenté et non convaincant ; on retiendra que lors d'une infection symptomatique, il y a toujours production d'anticorps et ce, d'autant plus que l'infection a été sévère.

UNE BAISSSE RAPIDE DES TAUX D'ANTICORPS ANTI SARS-CoV-2 ??

Selon Javier Ibarrondo et al. 21 juillet 2020, sur le site NEJM.org.

Chez 34 sujets, les concentrations d'Ig G sériques vs le domaine de liaison au (RBD) ont été quantifiées pendant au moins deux points de temps et les concentrations d'Ig G log-transformées en fonction du temps écoulé depuis l'apparition des symptômes chez chaque participant. Le niveau moyen initial d'Ig G était de 3,48 log10 ng par millilitre (fourchette, 2,52 à 4,41). Sur la base d'un modèle de régression linéaire incluant l'âge et le sexe des participants, les jours entre l'apparition des symptômes et la première mesure, et le premier niveau d'anticorps log10, le changement moyen estimé (pente) était de -0,0083 log10 ng par millilitre par jour (fourchette, -0,0352 à 0,0062), ce qui correspond à une demi-vie d'environ 73 jours sur la période d'observation. (*FS : ce qui ne préjuge en rien de la réponse anamnétique. On observe le même phénomène en post vaccinal*).

Le diagnostic virologique de l'infection

Avertissement : il existe près de 1 000 trousse de diagnostic diverses et variées à ce jour à la vente, la plupart sont produites en Chine ou ASE comme la quasi-totalité des tests rapides unitaires. Même les tests fabriqués en occident utilisent pour la majorité des protéines recombinantes produites en Chine. Ces réactifs de diagnostic sont des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et relèvent sur le plan réglementaire de la directive européenne 98/79/CE, c'est-à-dire qu'ils peuvent être mis sur le marché européen sous l'entière responsabilité de leurs fabricants qui se proposent CE sans évaluation externe.

Voir le site FIND (Foundation for Innovative New Diagnostics Foundation for Innovative New Diagnostics)

https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab

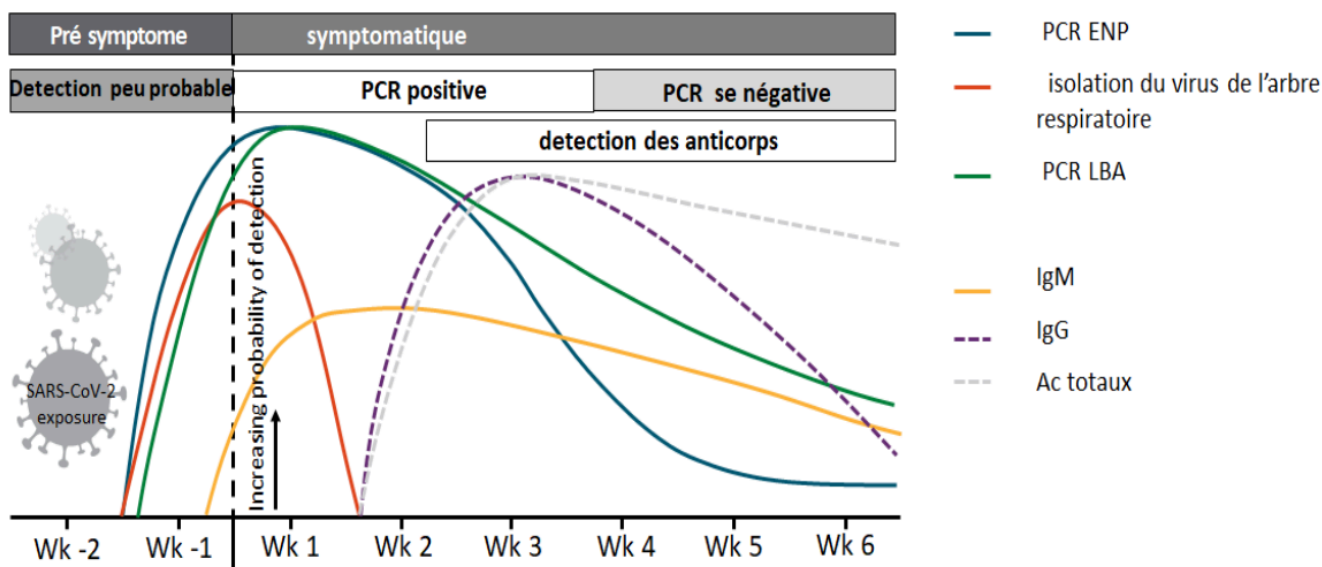
(https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab)

Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE trousse de détection de l'ARN ;

Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE trousse de recherche des anticorps ou des antigènes.

Les réactifs RT-PCR sont enregistrés à la HAS relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du Code de la sécurité sociale. A cette heure, pas d'information sur l'enregistrement des TROD et EIA.

Cinétique des marqueurs diagnostics



Sethuraman. JAMA. 2020;[Epub]. Reproduced with permission from JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.8259. Copyright©(2020) American Medical Association. All rights reserved.

Slide credit: clinicaloptions.com

Le dépistage en France : une politique encore obscure

Les 7 recommandations de la HAS 04 05 en résumé

1. En diagnostic initial pour les patients symptomatiques graves hospitalisés, dont la RT-PCR est négative mais chez qui les symptômes

cliniques ou le scanner sont évocateurs d'un covid 19 ;

2. En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais qui n'ont pas eu un test RT-PCR dans les sept premiers jours ;
3. En diagnostic initial de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire dont le test RT-PCR est négatif mais dont le tableau clinique est évocateur ;
4. En diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques sans signes de gravité suivis en ambulatoire mais chez qui un test RT-PCR n'a pu être réalisé avant 7 jours ;
5. En diagnostic différé des patients symptomatiques sans signes de gravité diagnostiqués cliniquement mais n'ayant pas fait l'objet d'une RT-PCR et ce depuis la mise en place de la phase 2 (à partir du 2 mars 2020) ;
6. En détection d'anticorps chez les professionnels soignants non symptomatiques ; en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative ;
7. En détection d'anticorps chez les personnels d'hébergement collectif (établissements sociaux et médico sociaux, prisons, casernes, résidences universitaires, internats...) non symptomatiques en complément du dépistage et de la détection de personne-contact par RT-PCR selon les recommandations en vigueur, si la RT-PCR est négative.

La HAS ne recommande pas de recourir aux tests sérologiques chez certaines populations comme les professionnels qui ont continué d'être en contact avec le public ou chez les professionnels qui ont été confinés et vont reprendre une activité en présentiel.

Plateforme COVID Ile de FRANCE et régions : le programme de dépistage massif de diagnostic du covid 19 par RT-PCR est prêt mi juin mais... un peu tard.

La DGS a mis en place 20 robots pipeteurs venant de Chine sur tout le territoire. Ce choix ne semble pas judicieux (FS) car ne s'intègre pas aux matériels déjà présents sur le territoire. Dans ce cadre, l'AP-HP a ouvert la plateforme régionale IDF de dépistage COVID en capacité de produire 4 000 tests par jours sur le site Broussais. Son déploiement a lieu actuellement mais les demandes sont peu nombreuses. Fonctionnerait jusqu'à fin juillet/septembre ? puis une période pouvant durer jusqu'à...

Ouvert à la population générale. Pour rattraper notre retard. Pour l'heure, on cherche les patients.

Les test qPCR seront de moins en moins demandés en l'IDF alors que les capacités avec les plateformes du gouvernement augmenteront de manière décalée et monteront en puissance.

Par contre les demandes de recherche anticorps vont exploser dans le contexte malsain de tests rapides ou Elisa non validés circulant tout azimut et dont nos premières expériences sont loin d'être concluantes. Quant aux tests « antigènes » venus de Chine sur l'écouvillon et certainement à ce stade non plus sur le pharynx mais la gorge antérieure voire la salive... cela risque d'être calamiteux en terme de sensibilité. Sauf bonne nouvelles d'industriels compétents qui développent des réels tests de détection des antigènes idéal pour le diagnostic et le suivi. En effet l'antigène viral renseigne sur la vitalité virale, ce que ne fait pas l'ARN qui ne peut être qu'un squelette de l'infection (voir le chapitre).

Attention : un dépistage généralisé ne peut s'entendre qu'avec des outils adaptés à savoir des tests Elisa réalisés sur des automates à haut débit, capables de gérer plusieurs milliers de tubes par jour. A ce jour, seuls au monde, Abbott, Siemens, Roche, et Beckman peuvent répondre à ces enjeux de qualité sensibilité, spécificité et haut débit.

D'autre part la réponse immune attendue risque d'être faible chez les patients asymptomatique ou paucisymptomatique. Elle pourrait aussi d'être de courte durée. Donc des outils peu adaptés en terme de qualité et de débit qui risquent de jeter un peu plus de confusion... Soyez prudent et pas espoir trop rapide.

Le projet EpiCOV par l'INSERM doit inclure 200 000 personnes de plus de 15 ans, sur l'ensemble du territoire (métropolitain et outre-mer). Cette cohorte sera d'abord sollicitée pour répondre (en ligne ou par téléphone) à un questionnaire de 20 à 30 minutes afin de tenter de préciser notamment leur susceptibilité d'avoir été en contact avec SARS-CoV-2. Parallèlement, la moitié de l'échantillon, sur la base du volontariat, sera invitée à réaliser un prélèvement de quelques gouttes de sang (grâce à un kit expédié à domicile), à envoyer par la Poste. Ce prélèvement permettra de réaliser une recherche d'anticorps anti SARS-CoV-2.

Pas évident vues les expériences antérieures avec VIH et les envois au domicile... et la fin de l'épidémie.

Actions entreprises et préconisées pour fluidifier le diagnostic

Olivier Véran depuis le 25 juillet : il n'y a plus besoin d'ordonnance pour se faire dépister et il n'est pas obligatoire de présenter des symptômes. L'arrêté « permet à n'importe qui de bénéficier d'un test virologique PCR entièrement remboursé sans avoir besoin d'une ordonnance et sans avoir à se justifier de la démarche ni à présenter des symptômes. »

De fait la moitié des cas en France (au moins) sont asymptomatiques.

Les TROD sont réalisables dans les pharmacies françaises, depuis le 11 juillet, selon l'arrêté au Journal Officiel (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000042106233&categorieLien=id>). La vente d'auto-tests Covid 19 au public reste interdite en France. Ces tests de dépistage ont été validés par le Centre national de référence et la liste des **54 tests sérologiques "rapides"** validés en France est disponible depuis le 25 mai. (***FS : c'est consternant et rien ne justifie une telle décision ! C'est ce que contre quoi les virologues se sont battus des années pour le VIH et les hépatites. Pour obtenir des tests de qualité et contrôlés. Comment peut on proposer des tests de dépistage des anticorps anti SARS-CoV-2 si peu évalués et si peu précis en terme de valeur prédictive ? Sans contrôle de qualité de production et de répétabilité inter lot... la politique et la santé ne font pas une politique de santé ! Et quelle perte pour la surveillance épidémiologique.***

Les TROD, selon la HAS :

- sont indiqués en cas d'orientation diagnostique et non du diagnostic ;
- pour les patients symptomatiques pour les populations ayant des difficultés d'accès à un laboratoire de biologie médicale ;
- pour les personnels soignants et les personnels d'hébergements collectifs symptomatiques sans signe de gravité ;
- pour la traçabilité des résultats au sein des enquêtes séro-épidémiologiques.

Un test sérologique effectué sans ordonnance ne sera pas remboursé par la Sécurité sociale.

Stop Covid est un **échec relatif** mais la décentralisation de gestion, prônée par Apple et Google à l'anglo-saxonne, s'appuie sur des données stockées dans le téléphone, et elle laisse le choix, à l'utilisateur, de partager ou non ses données personnelles, comme son état de santé. Les autorités sanitaires avec Stop Covid, très jacobines, ont perdu d'avance.

Prescription du dépistage en laboratoire de biologie médicale de ville

Le dépistage par un LBM de ville doit être prescrit par un médecin ; dans ce dernier cas la prescription peut être adressée par le médecin directement au laboratoire par tout moyen disponible (messagerie, fax...). Remboursée 100%. Des « Covid drive » ont été mis en place par certains laboratoires.

Les grandes campagnes de dépistage :

- proposés aux habitants qui le souhaitent sur la base du volontariat ;
- Des bons sont envoyés directement aux assurés ;
- qui peuvent se faire dépister **gratuitement, sans ordonnance** et sans avance de frais dans le laboratoire de leur choix après avoir au préalable pris rendez-vous.

Chaque bon de dépistage donne droit à un test virologique et sérologique.

Les prélèvements : indications et modalités

Quoi Prélever ?

Le virus est retrouvé pendant une durée médiane de 18 jours (13-29 jours) selon une cinétique variable en fonction de la gravité dans les sécrétions respiratoires. La charge virale s'élève selon la gravité jusqu'au 10ème ou 12ème jour, et reste ensuite élevée pendant la 3ème et la 4ème semaine de la maladie, alors que dans les formes bénignes, la charge virale diminue après le pic de la 2ème semaine.

22 jours dans les selles quelle que soit la gravité de la maladie

Dans les selles, le virus est retrouvé chez 59 % des patients (22 jours ; 17-31) et avec un pic plus tardif que dans les échantillons respiratoires. Dr Roseline Péluchon JIM d'après Zheng S et coll. : Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study.

Le virus SARS-CoV-2 ne se retrouve pas dans le sang sauf pour les cas graves, ni dans les urines et certainement pas dans les sécrétions génitales. Il est également présent dans les selles.

Le LBA (Lavage broncho-alvéolaire) est le plus sensible mais n'est pas pratiqué. Seul le prélèvement naso-pharyngé est utilisé en pratique. Sa sensibilité est excellente même si elle a été critiquée. En cas de doute ou d'impossibilité de pratiquer le prélèvement naso pharyngé, penser à la présence possible fréquente dans les selles.

Les test rapides de détection antigénique ne sont pas validés (que l'on pourrait faire sur place avec le patient), qui détectent directement le virus. Ce type de tests existe pour la grippe et ils peuvent aussi être d'intérêt pour écarter le covid 19 en cas de détresse respiratoire. Leur amélioration est attendue mais pour l'heure à éviter avant évaluations soigneuses du taux de faux négatif.

L'étude du JAMA du 11 Mars

1 070 échantillons de 205 patients par PCR :

Les prélèvements pharyngés ont été effectués entre le 1er et le 3ème jour après l'admission. D'autres prélèvements ont porté sur le sang, l'expectoration, les fèces et les urines tout au long de l'évolution de la maladie. Une fibroscopie avec lavage broncho-alvéolaire (+/-biopsie) n'a concerné que les patients atteints d'une pneumonie sévère ou encore ceux mis sous ventilation assistée (soit 19 % de la cohorte).

En cas de présence de virus dans les selles, quatre échantillons de ces dernières ont été mis en culture en vue d'une étude par microscopie électronique.

La positivité maximale dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (14/15 ; 93 %) rarement effectué (environ 7 % des cas), puis

- (1) l'expectoration (72/104 ; 72 %) ;
- (2) les écouvillonnages nasaux (5/8 ; 63 %) ;
- (3) la biopsie bronchique (6/13 ; 46 %) ;
- (4) les prélèvements pharyngés (126/398 ; 32 %) ;
- (5) les fèces (44/153 ; 29 %) ;
- (6) le sang (3/307 ; 1%).

Aucun échantillon urinaire ne s'est avéré positif.

Plusieurs cas de « faux négatifs » rapportés conduisent à la multiplication des scanners voire à leur utilisation comme diagnostic COVID 19.

Avec l'évolution de la maladie, les mécanismes inflammatoires et non virologiques pourraient expliquer des tests négatifs chez des patients. Ce qui est un peu en discordance avec le portage long rapporté en général. Au début de l'infection, bien avant de passer en réa, les faux-négatifs sont dus à la qualité du prélèvement qui doit être refait si le clinicien et le radiologue sont perplexes.

Pour une alternative à l'écouvillon naso-pharyngé :

Les salives de 25 patients mais forme sévère, obtenues par drooling vs prélèvements nasopharyngés positifs. Chez les patients intubés, la salive a été prélevée à la pipette.

SARS-CoV-2 a été identifié dans tous les échantillons de salive, les CT étant inversement corrélée aux taux plasmatiques de LDH. Azzi L et al 10.1016/j.jinf.2020.04.005.

Hong Kong avec salives médiane de deux jours après l'hospitalisation (0 à 7 jours). SARS CoV 2 positifs dans salives initiales de 11/12 patients (91,7%). Coronavirus disease (COVID-19) - Letters to Doctors (<https://www.chp.gov.hk/en/miniweb/letters/100063.html>)

Qui prélever ?

Les indications de RT-PCR pour recherche du virus SARS-CoV-2 ne concernent, en principe, que des personnes symptomatiques. Au 7 avril, seuls font encore l'objet de tests systématiques pour recherche du virus SARS-CoV-2 :

- Les patients hospitalisés pour un tableau clinique évocateur de covid 19 afin de valider le diagnostic et éviter la transmission par des mesures d'isolement et d'hygiène appropriées ;
- Le suivi de l'excrétion virale chez les patients graves en réanimation afin de guider le traitement ;
- Tous les professionnels de santé ou personnels des structures médico-sociales et d'hébergement dès l'apparition des symptômes évocateurs de covid 19 ;
- Les personnes à risque de formes graves et présentant des symptômes évocateurs de covid 19 ;
- Les femmes enceintes symptomatiques quel que soit le terme de la grossesse ;

- Les donneurs d'organes, tissus ou cellules souches hématopoïétiques.

Les trois premiers patients dans le cadre de l'exploration d'un foyer de cas possibles au sein d'une structure d'hébergement collectif (en particulier collectivités de personnes âgées mais aussi lieu d'accueil pour les personnes avec un handicap, milieu carcéral, caserne, résidence universitaire...).

De plus, les personnels symptomatiques des opérateurs d'importance vitale sont également prioritaires pour la réalisation des tests de diagnostic.

Pour les autres patients symptomatiques, l'examen clinique devient majeur dans l'identification et la bonne orientation des patients covid 19.

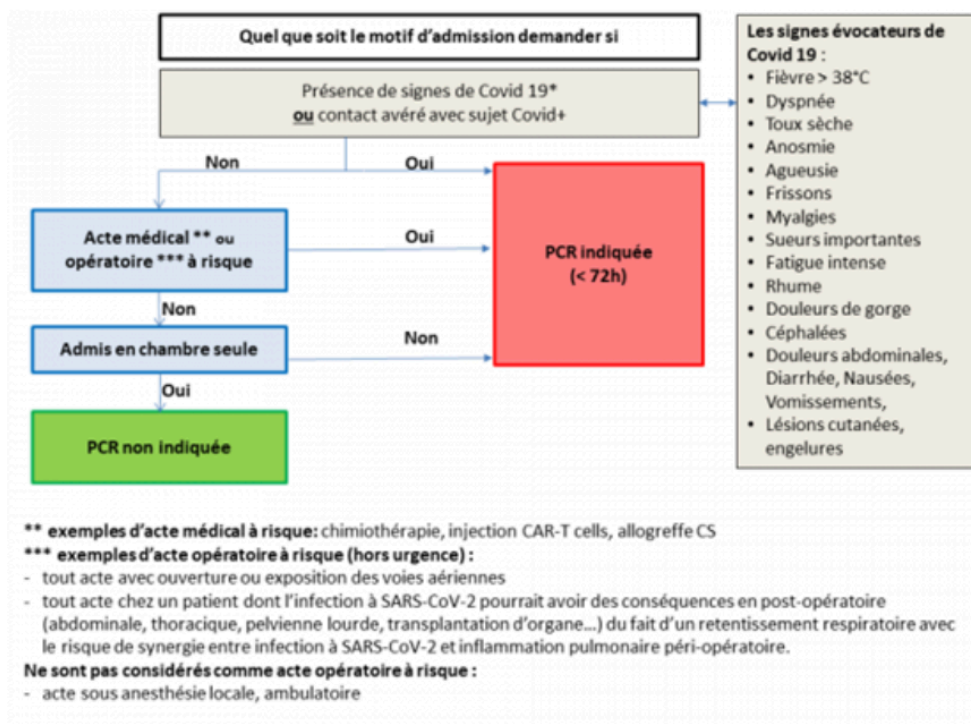
Dans le cas où un prélèvement en vue de confirmer le diagnostic serait indiqué, il faut indiquer sur l'ordonnance, en plus du test à réaliser, les facteurs de risque et les signes cliniques associés du patient.

Il conviendra d'indiquer au patient la procédure à suivre pour la réalisation du prélèvement (prescription, prise de contact avec le LBM qui indiquera le lieu de réalisation du prélèvement).

Les résultats devront être communiqués au patient dans un délai de 48 heures maximum.

Dans l'attente des résultats du test, le patient devra rester chez lui en respectant les consignes de confinement.

Les règles de dépistage PCR au CHU Saint Louis, Paris sont évolutives et **au 24/06/20** sont résumées dans le diagramme ci dessous :



Comment prélever pour la détection SARS-CoV-2 ?

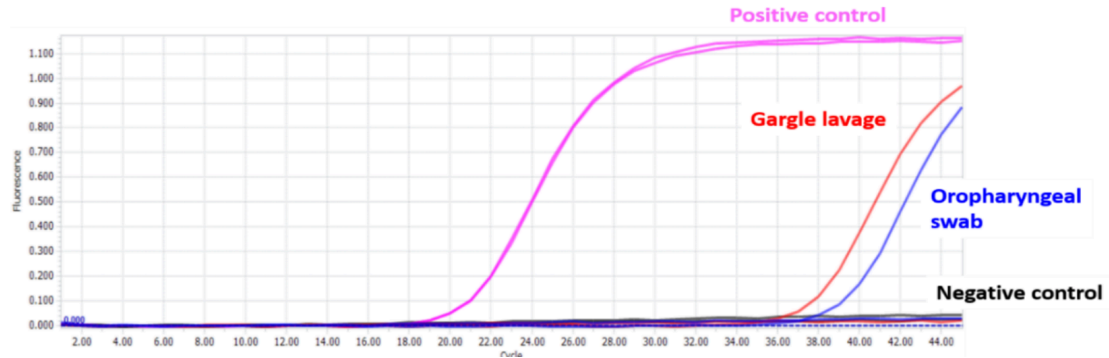
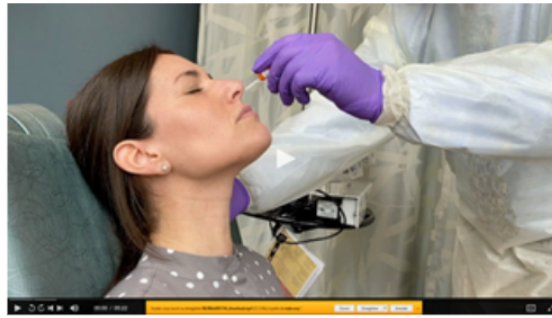
LES TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENTS

La PCR se pratiquera après extraction des acides nucléiques par le laboratoire sur écouvillon naso-pharyngé (Cf méthode de prélèvement pour la recherche de grippe/VRS sur VISKALI : 1 tube COPAN ou 2 tubes VIROCULT)

Voir les tuto : How to Obtain a Nasopharyngeal Swab Specimen (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=RP>)

- Ou Lavage broncho-alvéolaire
- Ou Aspiration trachéale ou bronchique
- Ou lavage de gorge (? À valider)

Voir le Tuto de NEJM 2020 : https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=recirc_curatedRelated_article
(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMvcm2010260?query=recirc_curatedRelated_article)



Le lavage de gorge avec 10 ml de solution saline est proposé par Makoto Saito et al in CID Gargle Lavage as a Safe and Sensitive Alternative to Swab Samples to Diagnose COVID-19: A Case Report in Japan (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>). Voir aussi Bennett S et al. J Virol Methods,2017;248:83-6.

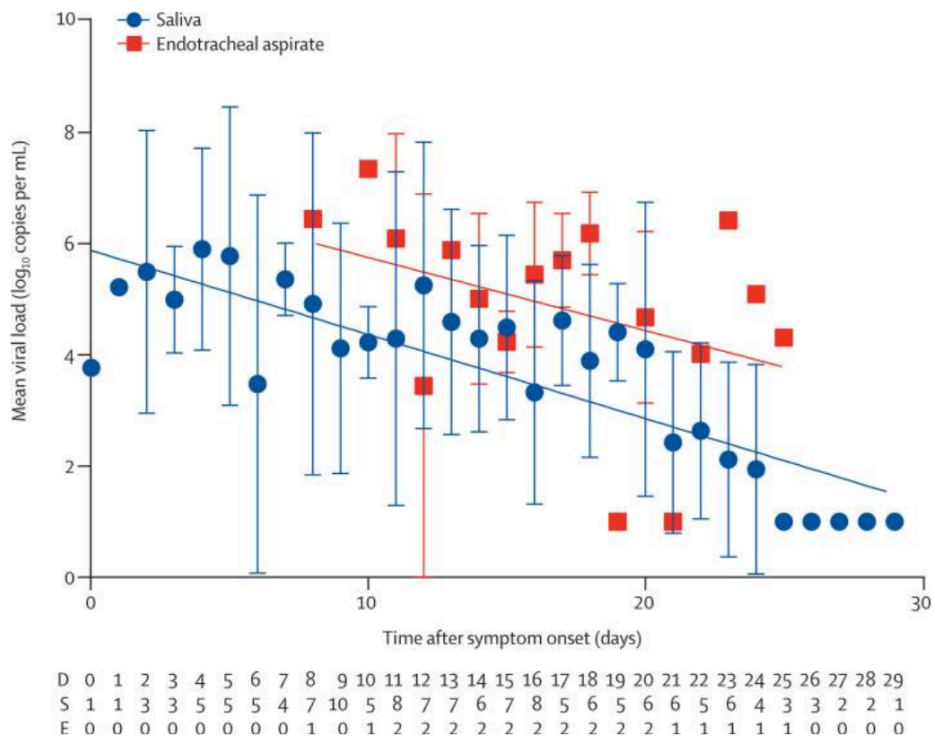
Salive : collecte par drooling ci-dessous 100% de corrélation dans les formes sévères.

Exemple du cortisol : cela peut servir de base pour un recueil standardisé.

1. Dans les 30 minutes qui précèdent le recueil de salive, ne vous lavez pas les dents, ne mangez pas, ne buvez pas de jus de fruits et ne fumez pas. Juste avant le recueil de salive, rincez vous la bouche à l'eau ;
2. Ouvrez la salivette et extrayez-en le coton ;
3. Placez le coton dans votre bouche et imbitez-le de salive pendant 2 à 3 minutes. L'important est que le coton soit plein de salive ;
4. Remettez le coton dans son support puis le support dans le récipient de centrifugation et rebouchez (voir schéma) ;
5. Mettez la salivette au réfrigérateur en attendant de l'apporter au laboratoire dans les 48h.

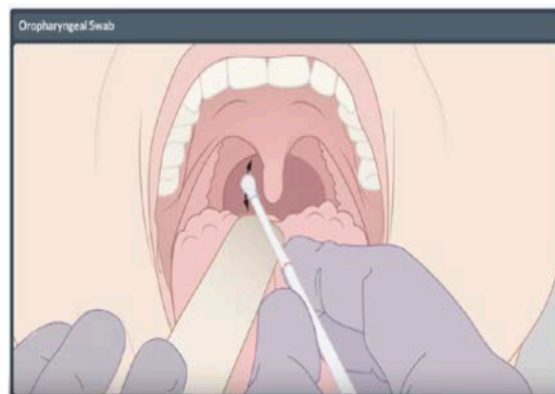
Le prélèvement oropharyngé : plus simple que nasopharyngé, on peut envisager l'auto prélèvement

Lancet Infect Dis. 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.



Penchez légèrement la tête en arrière du patient et demandez-lui de prendre une grande respiration.

- A l'aide d'une spatule en bois, poussez bien la langue vers le bas. Demandez au patient de dire "AH".
- Placer l'écouvillon contre la paroi arrière de la gorge et pressez-le 2 à 3 fois contre la paroi dorsale du pharynx, à gauche et à droite. Faites-le en douceur, mais de manière ciblée et rapide. Si vous ne réussissez pas un mouvement, demandez au patient de prendre une autre grande respiration et de dire "AH".

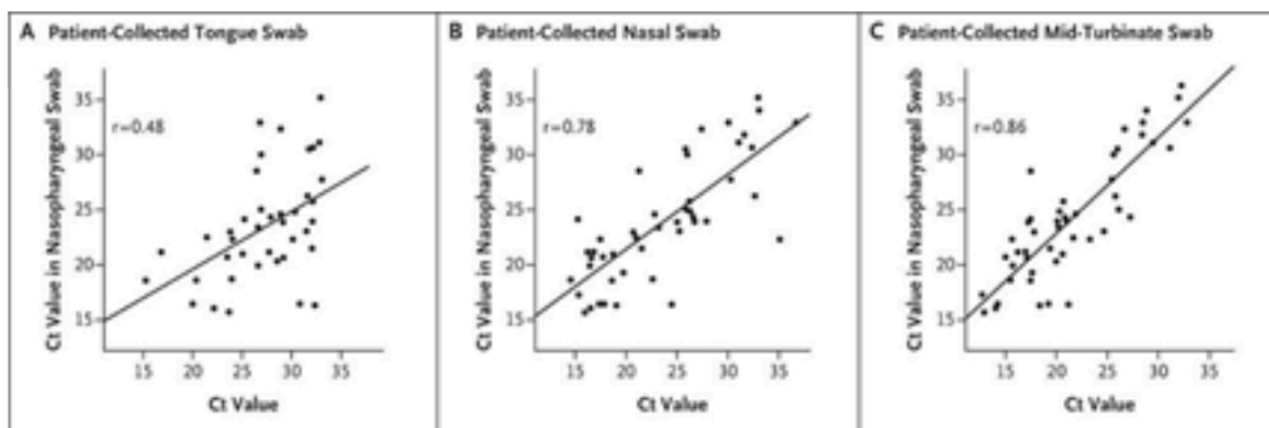


Document de l'UZ Gent, Belgique : Procédure de prélèvement d'un échantillon nasopharyngé ou oropharyngé pour le diagnostic de covid 19 - Version 6 mai 2020 (https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid19/COVID19_procedure_sampling_FR.pdf)

Liquide crémulaire : à explorer.

Peut-on pooler ?? Pour dépenser moins de réactifs propose de pooler les prélèvements PCR par trente. Et on depool par 10 ; la charge virale reste suffisante y compris pour un grand nombre d'asymptomatiques. Lohse et al. Lancet Infect Dis 28 04. **FS : les virologues et les transfuseurs ont un mauvais souvenir des pools des sérums VIH.**

Faisabilité des auto prélèvements d'échantillons de la langue, du nez ou nez profond prélevés par les patients par rapport aux échantillons nasopharyngés prélevés par le PM. Les coefficient thermique (CT) représentent la quantification pour 43 patients avec des écouvillonnages du nasopharynx vs langue (panel A), vs 46 dans le nez (panel B), et 48 dans le nez profond (mi chemin du pharynx).

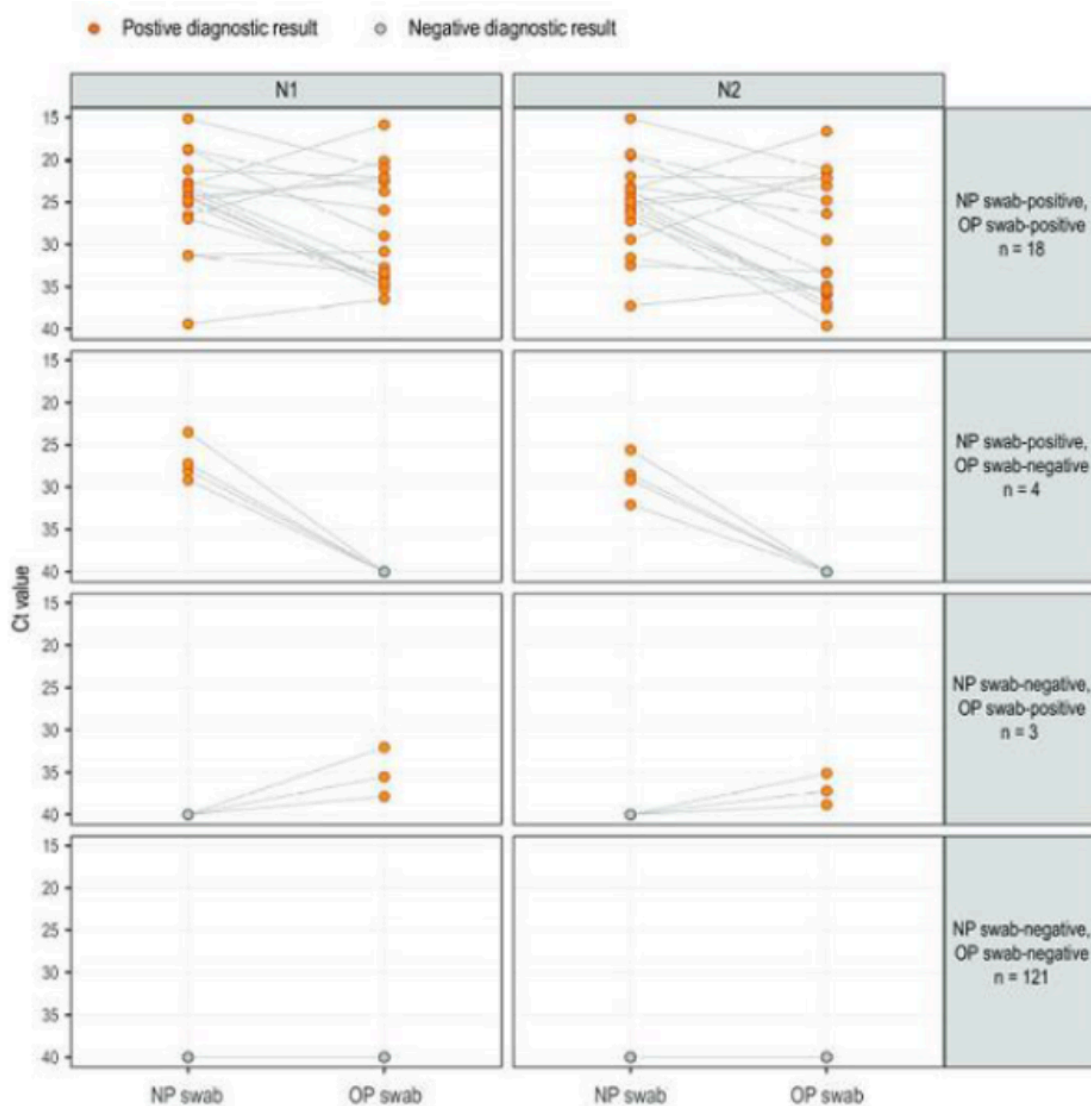


Comment choisir : le virologue dira que l'ENP bien fait ne saurait mentir !

Monita R Patel in CID 22 juin <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa759> (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa759>) : 146 paires d'écouvillons nasopharyngés (NP) et oropharyngés (OP) recueillis ≤ 7 jours depuis le début de la maladie montrent que les RT-PCR concordent à 95,2 %. Cependant, les valeurs de Ct des écouvillons NP étaient plus faibles dans 66,7 % des paires positives ce qui suggère que les écouvillons de NP pourraient détecter plus précisément la quantité de CoV-2-SARS.

Idem le CID du 2 juillet, Swetha Pinninti montre sur 40 dossiers COVID+ que le ENP (76/95, 80% de positivité) est plus sensible que le prélèvement nasal (61/95, 64%; $p=0.02$).

<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa882> (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa882>)



CT des PC SARS-CoV-2 par concordance/discordance (n=146) pour les paires d'écouvillons nasopharyngés (NP)-oropharyngés (OP). Le point à gauche représente un écouvillon NP et le point à droite un écouvillon OP. Valeur Ct fixée à la valeur seuil de 40. Résultat diagnostique positif (jaune) défini comme une valeur Ct <40. N1 et N2 représentent des cibles génétiques distinctes testées pour la présence de l'ARN du SARS-CoV-2.

LA PROCÉDURE DU PRÉLÈVEMENT

Prélèvement à domicile

- Demander au patient de revêtir un masque chirurgical et l'informer de la nécessité des mesures de protection devant être prises (fiche patient)
- Tenue recommandée pour le préleveur
- Port d'un masque de protection type (APR) FFP2 en vérifiant l'étanchéité au visage (réalisation d'un fit check) pour tout personnel de santé habilité aux prélèvements avant d'entrer dans la chambre ;
- Sur-blouse à usage unique à manches longues ;
- Port systématique de lunettes de protection ;
- Port d'une protection complète de la chevelure (charlotte, calot couvrant...) ;
- Port de gants à usage unique.

Réalisation du prélèvement

- Le prélèvement est réalisé par des personnels formés et équipés ;
- Prélèvement de type nasopharyngé des voies respiratoires hautes par écouvillon de type Virocult, UTM ou Eswab (voir ci-dessus en mode dégradé si écouvillon sec) ;
- La traçabilité du prélèvement doit être effectuée sur place (identification du patient et du prélèvement) ;

- Maîtrise de l'élimination des déchets ;
- En cas de prélèvement réalisé au domicile du patient, les équipements de protection individuelle (EPI) doivent être retirés avant la sortie du domicile et éliminés en double emballage fermé, sauf pour les lunettes qui seront retirées après la sortie du domicile ;
- Les lunettes devront être nettoyées au moyen de lingettes désinfectantes virucides ou à l'eau de Javel 0,5% ;
- Réalisation avec une rigueur absolue des gestes d'hygiène des mains par friction hydro-alcoolique ou lavage des mains.

Prélèvement dans le cadre d'un circuit ambulatoire dédié et isolé

Exemples : circuit isolé dans un centre de santé ou une MSP, centre de prélèvement dédié, circuit dédié au sein d'un LBM y compris par organisation d'un « drive », LBM dédié

Patient

- En cas d'organisation en « drive », le prélèvement naso-pharyngé peut être réalisé directement dans le véhicule du patient, fenêtre baissée, sur un site réservé où il peut stationner ;
- Le patient se présentant à pied devra être muni d'un masque chirurgical à son arrivée. S'il n'en dispose pas à son arrivée, un masque devra lui être remis dès son accès dans l'espace dédié. Il ne devra l'enlever que pour qu'il soit procédé au prélèvement naso-pharyngé.

Tenue recommandée

- Protection du préleveur habilité (charlotte, masque FFP2, lunettes et blouse et surblouse si non imperméable ou un tablier dessous).

Installation technique

- Le circuit dédié devra comporter un système permettant une identification fiable du patient par un étiquetage du tube prélevé, par connexion directe au système d'information du LBM lorsque cela est possible.

Conduite à tenir, en cas d'exposition accidentelle

En cas d'exposition accidentelle, vous devez respecter les recommandations aux professionnels de santé en contact avec des patients confirmés.

Conditionnement et conservation du prélèvement avant acheminement

Le prélèvement doit être conditionné dans un triple emballage souple s'il n'est pas acheminé directement au laboratoire de biologie médicale. Il doit être conservé à +4°C.

Transport des échantillons

- Il faut suivre les recommandations de l'EOH de protection individuelle pour la réalisation du prélèvement (incluant la double paire de gants, masque FFP2, charlotte, sur-blouse blanche, lunettes) ;
- Après réalisation du prélèvement respiratoire, le tube contenant l'écouvillon sera déposé dans un plateau ;
- Retirer la première paire de gants ;
- Désinfecter le prélèvement en le vaporisant de surfa' safe Premium® ? temps de contact à respecter = 5 minutes ;
- Ensuite, le tube sera ensuite placé dans un autre sachet sans contaminer l'extérieur du sachet ;
- Fermer le sachet ;
- Mettre ce premier sachet dans un second sachet avec la prescription « SARS-CoV-2 ».

Ne pas utiliser de système pneumatique ; en cas de transport à l'extérieur de l'établissement se conformer aux réglementations en vigueur.

LES TESTS RAPIDES EN PHARMACIE : attention danger

Un arrêté publié au Journal Officiel le 11 juillet donne la possibilité aux pharmaciens d'officine de réaliser des tests rapides (TROD) pour les anticorps anti SARS-CoV-2. ***(FS : mauvaise idée ; ces test n'étant que peu pertinents cf plus bas ce qui rajoutera de la confusion à la confusion et de la perte d'information épidémiologique)***. L'Ordre des médecins des syndicats (CSMF, MG France, FMF et SML), le Collège de médecine générale, la SPILF rappellent que l'information devant accompagner le résultat du TROD avec un risque d'une baisse "d'autoprotection". Les données épidémiologiques risquent de se détériorer les résultats n'étant pas colligés ni exploités sur le plan épidémiologique ».

Les tests virologiques

La culture et l'isolement viral : le test de référence

L'isolement du virus à partir d'un prélèvement prouve sa viabilité lors de ce prélèvement ; Mais ces techniques sont lourdes exigent un laboratoire expérimenté avec un niveau de sécurité de type L3.

Et surtout la technique n'est que très peu sensible. Elle n'est en pratique utilisée que pour la recherche.

Ainsi 90 échantillons RT-PCR SARS-CoV-2 + ont été inoculés sur cellules Vero. Seuls 26 (30 %) ont montré une croissance virale. La DICT médiane 50/ml était de 1780 (282-8511). Absence de croissance pour les échantillons ayant un Ct > 24 ou collectés 8 jours après le début des signes. Jared Bullard et al Clinical Infectious Diseases, c1aa638, <https://doi.org/10.1093/cid/c1aa638>.

Pour Roman Wölfel, Nature Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 (2020). un taux d'isolement du SARS-CoV-2 de plus de 95%, il faut uniquement des prélèvements précoces c'est à dire collectés dans les 10 jours après le début des signes. 8,45-21,78) et aussi une charge virale de plus de 6,5 Log10 ARN / ml (IC à 95%: -4,11-5,40)

Un autre papier s'adresse à la permissivité des différentes cellules. Avec l'avantage de donner beaucoup d'informations techniques des CDC pour réaliser la culture et les lames de fluorescence. Arinjay Banerjee https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/9/20-1495_article?deliveryName=USCDC_333-DM31126 (https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/9/20-1495_article?deliveryName=USCDC_333-DM31126)

Les cellules mononuclées du sang périphérique humain ne sont pas permissives pour le CoV-2-SARS. Qui peut pénétrer dans les lymphocytes T primaires CD4+ mais ne peut pas se répliquer efficacement.

Tests de recherche de l'ARN viral

Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>) trousses de détection de l'ARN ;

Fake news ! Il existerait de nombreux faux négatifs en PCR :

Gilbert Greub à l'Institut de microbiologie du CHU Vaudois Lausanne a réalisé plus de 14 000 tests PCR depuis le début de la pandémie. Sur ce total, seulement une quinzaine ont eu des résultats discordants alors qu'ils étaient prélevés à un ou deux jours d'intervalle. La qualité des prélèvements et le sérieux des laboratoires montrent que la PCR reste l'outil de base.

Institut de microbiologie (<https://www.chuv.ch/fr/microbiologie>)

Les techniques classiques automatisées « Haut débit »

- Roche cobas® 6800 System et 8800 System : ce test est un test RT-PCR en temps réel qui permet la détection qualitative du virus dans des échantillons d'écouvillons nasopharyngés et oropharyngés ; résultats en trois heures et demie. Attention seuls les laboratoires équipés des automates 6800 (les hôpitaux) ou 8800 (CTS et labos privés types Cerba) peuvent réaliser le test. Traite jusqu'à 384 (cobas® 6800) et 960 tests (cobas® 8800) dans un délai de 8 heures. En pratique optimale (!) jusqu'à 96 résultats en moins de 3,5 heures*, puis 96 résultats supplémentaires toutes les 90 minutes pour cobas® 6800 (et toutes les 30 minutes pour 8800). Les automates sont construits en Suisse mais le test produit aux USA ; c'est une RT-PCR en temps réel multiplex avec 2 cibles et un contrôle interne : -le gène ORF1 (target 1) -le gène E panSarsbecovirus (target 2) ;
- Abbott m2000TM System et Alinity (mai) ; l'amplification des trois cibles (SARS-CoV-2 RdRp, SARS-CoV-2 N et IC) a lieu simultanément dans la même réaction. Les séquences cibles pour le test Alinity sont dans les gènes SARS-CoV-2 RdRp et N du génome du SARS-CoV-2 ;
- Hologic Panther Fusion® System ;
- GeneXpert® Infinity System : une référence mais nécessite un automate spécifique qui peut réaliser de 3 à 6, 12, 24 ou plus selon le nombre de module. Proposé à 20 US\$ le point pour le fond mondial. Qualitatif l'AP HP est livré mais compte goutte ;
- NeuMoDxTM 288 Molecular ;
- L'automate Qiasat peut rendre un résultat en 1h unitaire et détecte 11 autres pathogènes respiratoires. Utile aux SAU ;
- Le test unitaire SARS-CoV-2 BioFire COVID-19 est disponible en quantité limitée pour happy few.

LES TESTS COMMERCIAUX ADAPTABLES SUR CHAÎNE OUVERTE

- Altona largement utilisé donne de bons résultats ;
- ARGENE® SARS-CoV-2 R-GENE 2 gènes s RdRp gène et N-gène (bioM aurait décuplé sa production) CE-IVD ;
- Atila iAMP® COVID-19 Detection Kit, iAMP-COVID-100-RUO De Fujirebio Inno LiA (isotherma-PCR I à partir directement de l'ARN de l'écouvillon, pas de procédures d'extraction ; gène N et de l'ORF-1ab du SARS-CoV-2 ;
- PrimeDirect Probe RT-qPCR de Takara Bio sans étape d'extraction en 35 - 45 minutes sur ENP, EOP et salive. Proposé à 1,5 € le point (à contrôler).

LES KITS COMMERCIAUX ASIATIQUES OU LES TECHNIQUES MAISON permettent de rendre un résultat en 3-4h. Des centaines sont proposés. A éviter si pas de validation nationale.

LES TECHNIQUES DITES MAISON (PCR test "Allemand" de Drosten ou Pasteur ou autres) doivent être manipulés avec soin uniquement par des laboratoires expérimentés en raison des risques de contaminations des tests donnant de faux positifs.

Les laboratoires moins équipés, moins expérimentés et avec un moindre débit pourront s'orienter vers les automates types Qiasat ; E pLex, bioFlre, Cepheid., unitaires. Et qui donnent les co-infections simultanément. Parfois cher (>100 euros le test).

Si les laboratoires sont déjà équipés en Cepheid GenXpert, le test est disponible réalisable en 45 mn.

D'autres automates font leur apparition sans cesse. Mais il faut rester sur du connu. Surtout pour l'Afrique pour assurer la distribution.

Les tests rapides moléculaires pour l'ARN

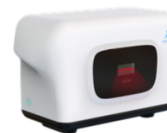
Vont détecter de façon unitaire l'ARN des écouvillons. Un grand avenir car ils seront sensibles dans le même ordre que les tests actuels et permettent un diagnostic dès les urgences. Un petit automate est nécessaire.

1 - ID NOW COVID-19 Test : Détecte l'ARN en 5 mn en cas de positivité et 13 mn pour un résultats négatif. La technique est la plus rapide basée sur un système isothermal. Abbott vise 50 000 tests par jour en production.

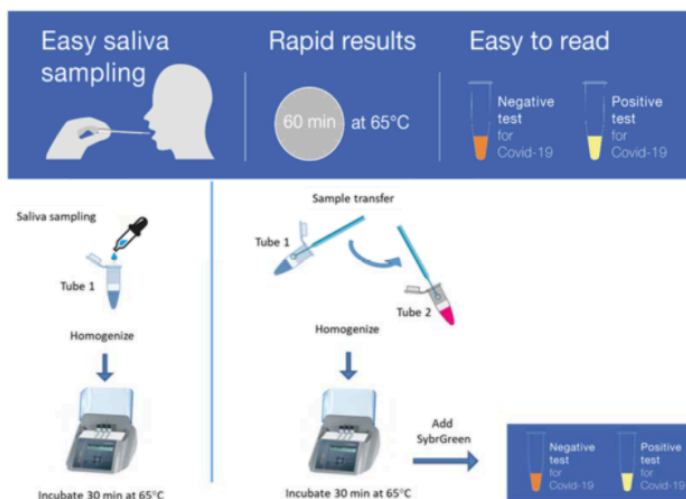
2 - Biosynex France commercialisera un test développé par la société singapourienne Credo Diagnostics Biomedical basé sur le même principe.

3 - Bfiocure : idem cette fois le résultat promis en... 10 mn

Avec leur système Chronos. Retenu par l'armée française Nomorecov « l'évaluation Nomorecov » devrait aboutir à un premier prototype dans six mois. Il sera testé par le laboratoire de virologie de l'hôpital Saint-Louis à Paris.



4 - En recherche Française : le test EasyCov à partir d'un écouvillon et de réactif mis à 65° pendant 30 mn lisible à l'œil nu a déjà permis de détecter de l'ARN viral isolé en laboratoire et du virus actif donc à très haute concentration. Sys2Diag, du CNRS et CHU de Montpellier.



La technique RT-LAMP permet d'amplifier l'ARN dans un échantillon salivaire chauffé une heure à 65 °C grâce à un système nomade avec une lecture colorimétrique. L'étude (n = 180 patients) a été réalisée en double aveugle. Les premiers résultats pour 93 soignants asymptomatiques montrent peu une spécificité de 95,7 % et sensibilité de 72,7 % (Prépublication sur la plateforme « medRxiv »);Pr2vu pour juin CE IVD par Skillcell pour 20€. doi: Nicolas L'Helgouach in <https://doi.org/10.1101/2020.05.30.20117291>

5 - SARS-CoV-2 DETECTR (~30 min) CRISPR-Cas12 based lateral flow assay à partir des écouvillonnages et d'une extraction ARN. Le 6 mai, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a autorisé un test SHERLOCK pour le coronavirus en cas d'urgence. Le test est fabriqué par la société de biotechnologie Sherlock BioSciences à Cambridge, Massachusetts (dont Zhang est co-fondateur), et la société s'est associée à un fabricant pour produire les kits en série. (Voir aussi "Évaluation des tests de coronavirus").

https://www.nature.com/articles/d41586-020-02140-8?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=aa002e5aa8-briefing-dy-
(https://www.nature.com/articles/d41586-020-02140-8?utm_source=Nature+Briefing&utm_campaign=aa002e5aa8-briefing-dy)

Traduit avec www.DeepL.com/Translator (version gratuite)

Rapid Detection of 2019 Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Using a CRISPR-based DETECTR Lateral Flow Assay
(<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032334v2>)

Les multiplex à venir :

A cette heure, les tests syndromiques sauf Qiasat ne sont pas encore modifiés pour reconnaître le SARS-CoV-2 et le seront dans les mois à venir.

Le test IRV (infections respiratoires virales) de la plateforme Vivalytic de Bosch permet de détecter dans l'échantillon prélevé chez le patient la présence du virus SARS CoV-2, ainsi que celle de neuf autres virus respiratoires, en 2,5 heures et de manière entièrement automatisée.

La société bioMérieux développe aussi une nouvelle version étendue de son panel respiratoire 2 BIOFIRE® FILMARRAY® (RP2) : le panel BIOFIRE® RP2.1. Ce nouveau panel intégrera le SARS-CoV-2 en plus des 21 pathogènes les plus fréquemment responsables d'infections respiratoires qu'il permet déjà de détecter en environ 45 minutes. Ces deux tests BIOFIRE® seront soumis aux autorités réglementaires aux deuxième et troisième trimestres 2020, respectivement ; leur lancement aura lieu immédiatement après l'obtention des autorisations de mise sur le marché.

La quantification de la charge virale : attention on l'exprime en CT (Cycle Threshold) ce qui doit être bien compris alors que les PCR se basent sur des dilutions donc sur un calcul en logarithme. CT correspond au point seuil pour lequel le signal est supérieur au bruit de fond, c'est-à-dire au nombre de cycles minimal pour lequel l'ADN amplifié est détectable. Ce point est atteint en début de phase exponentielle. Plus la quantité d'ADN initiale sera faible, plus le CT sera élevé. Plus le CT est bas (ie 16,18 cycles) plus la quantité d'ADN (donc après rétro-transcription dans le cas des virus ARN) dans l'échantillon est importante. Inversement plus le CT est élevé, moins il y a d'ADN et surtout moins la PCR est répétable. Au-delà de 35 CT il faut oublier la valeur « quantitative » de la PCR et interpréter avec prudence le résultat.

Les cliniciens sont habitués à faire confiance à leur virologue pour interpréter les résultats et se reposent sur l'idée de qualité des tests HIV HVC etc.. Mais un prélèvement sanguin hautement standardisé et répétable ne peut être comparé à un écouvillonnage.

High-throughput SARS-CoV-2 détection via qPCR

Takara Bio propose une [SmartChip Real-Time PCR System](https://www.takarabio.com/products/automation-systems/smartchip-real-time-pcr-system-chips-and-reagents?utm_source=internal-EB&utm_medium=newsletter&utm_campaign=EU-EB-30-04-20-Newsletter&mkt_tok=eyJpIjoiT0dSallUWmhNVFpoT0RjeilsInQiOiJnT3pcL1JMRzFJQUZhb2dHb3NJVVVhRzhuSG5QZERHOFBLdzkraVphXC9FSmRI) (https://www.takarabio.com/products/automation-systems/smartchip-real-time-pcr-system-chips-and-reagents?utm_source=internal-EB&utm_medium=newsletter&utm_campaign=EU-EB-30-04-20-Newsletter&mkt_tok=eyJpIjoiT0dSallUWmhNVFpoT0RjeilsInQiOiJnT3pcL1JMRzFJQUZhb2dHb3NJVVVhRzhuSG5QZERHOFBLdzkraVphXC9FSmRI) pour amplifier les coronavirus. Reste à voir la sensibilité et l'intérêt compte tenu de performances des grosses cylindrées.

Plusieurs protocoles NGS sont validés pour la génération de génomes complets à partir d'échantillons primaires par séquençage MinION ou MiSeq <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051417> External Link (<https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20051417>); X. Deng et al., unpub. data, <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20044925> External Link (<https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20044925>); M. Worobey et al., unpub. data, <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109322> External Link (<https://doi.org/10.1101/2020.05.21.109322>)).

Tests de recherche directe des antigènes sur la salive

Voir [SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE](https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) trousses de recherche des antigènes.

Le pire et le meilleur...

Attention aux tests de détection des antigènes sur les écouvillons nasopharyngés ou par auto-prélèvements de gorge. Ces test rapides venant de Chine ou du Sud-Est asiatique sont peu fiables et non recommandés par l'OMS : WHO does not currently recommend the use of antigen-detecting rapid diagnostic tests.

Une mine d'or exploitée par les fabricants, parfois peu scrupuleux sur la qualité des test, consiste à remplacer la PCR par un « docteur test » comme ceux décrits plus hauts détectant les anticorps mais ayant cette fois la prétention de détecter les antigènes du virus. Mais les méthodes de détection des antigènes sont compliquées et peu sensibles. Ils visent une utilisation en Afrique ou dans des contextes d'accès

aux soins ou au diagnostic difficiles. La sensibilité attendue est de 60 % seulement.

Quelques exemples à la lettre A : AmonMed Biotechnology Co., Ltd COVID-19 Antigen Test Kit (Rare Earth Nano Fluorescence Immunochromatography) (CE-IVD) ; Abwiz Bio RabWiz Ultra Sensitive COIV-19 Viral Antigen Test Kit; Academia Sinica SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Rapid Detection Kit; AmonMed Biotechnology Co., Ltd COVID-19 Antigen Test Kit (Rare Earth Nano Fluorescence Immunochromatography) (CE-IVD). qui n'hésite pas à s'intituler CE IVD... Pour les suivants allez sur le site FIND.

Mais peut être demain une solution de tri rapide avec des nouveaux tests de détection des antigènes plus performants ?

L'objectif de ces tests sera d'obtenir une sensibilité supérieure à 90 % et d'apporter un résultat en 15 minutes avec une manipulation très simple. Exportables sur tous les terrains et dans des conditions même difficiles, ils pourraient aussi être utilisés par les patients eux-mêmes (home test).

De plus, leur positivité traduisant la production d'antigène, elle témoignerait donc de la présence d'un virus vivant, répliquatif (capable de se multiplier).

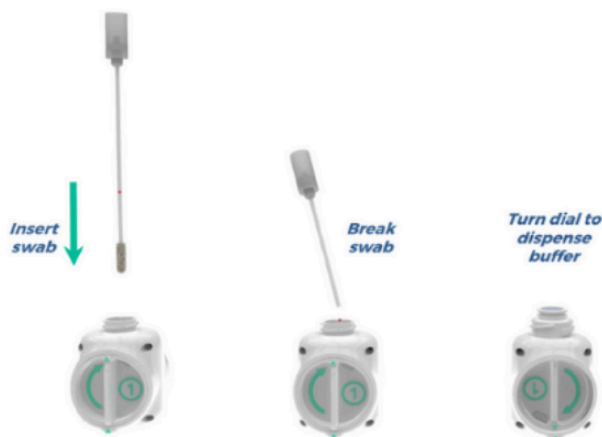
Le BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority) vient de mandater la plate-forme OraQuick® d'OraSure pour un auto-test ou par les professionnels de la santé de détection de l'antigène salivaire. A partir d'un échantillon de fluide oral (liquide crévulaire) pour des résultats en 20 minutes. Aucune instrumentation ni personnel qualifié ne serait nécessaire. Serait disponible d'ici 4 à 6 mois pour les coronavirus SARS-CoV-1 et 2.

Le test COVID-19 d'ArcDia® est un test finlandais utilisable sur la plateforme mariPOC®. Il est associé à un service épidémiologique utilisant le Cloud. Ce test est basé sur la technologie ArcDia™ TPX (Two-Photon Excitation) assay. La technologie utilise la détection d'antigènes sur microparticules par une méthode de fluorescence excitée par laser, la quantité de fluorescence mesurée étant proportionnelle à la quantité d'antigène présente dans l'échantillon prélevé.

La société a l'expérience de la détection des coronavirus : elle produisait déjà un test multiplex pour pathogènes respiratoires.



Luminostics développe un autotest avec détection chimioluminescence de nanoparticules via l'optique du smartphone : ce ne sont pas des loustic, c'est sérieux soutenu par Sanofi. Reste à évaluer.



E25Bio start up US fondée en 2018 au MIT, nanoparticules pour capturer et détecter les protéines virales sécrétées dans les fluides oraux et respiratoires des SARS CoV-2. Expérience passées avec Zika et dengue. Viennent de recevoir USD 2 millions pour commencer les tests. En 15 - 20 minutes.

Diao et Al Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>) Test immunochromatographique par fluorescence pour 239 participants dans 7 centres : protéine de la nucléocapside dans des échantillons nasopharyngien en parallèle avec PCR en 10 minutes. 100% des participants positifs et négatifs vs PCR. Etude préliminaire complémentaire détecte la protéine de la nucléocapside dans l'urine de 73,6 % des patients diagnostiqués covid 19.

Tests de recherche des anticorps

« No test is better than a bad test » M. Busch April 20 » : Lire ici (<https://www.nature.com/articles/d41586-020-01115-z>)

Il s'agira probablement d'une réponse locale pulmonaire de type sécrétoire Ig A de durée plus ou moins réduite. La présence d'Ig M et Ig G après le switch isotypique est aussi possible. Toutes les études bien conduites montrent que l'on est dans une infection classique quant à la dynamique d'apparition des anticorps : Ig A & Ig M puis Ig G vers 10-15 jours au plus tard 21 jours. La seule question est le taux d'anticorps et leur détectabilité chez les asymptomatiques ou paucisymptomatiques et surtout le manque de sensibilité des tests (surtout les tests rapides) pour détecter ces populations. Et de leur durée dans le temps mais l'expérience montrent la permanence des Ig G sur des années y compris pour les virus respiratoires pour autant que les tests soient sensibles. Et des patients SARS-CoV de 2003 ont encore des Ig G.

Recommandations HAS pour la sérologie

La HAS recommande que les tests soient évalués par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires avant tout achat ou utilisation

FS : il suffit de se reporter au site FIND qui collige l'ensemble des données internationales ; Et cela va vite... les données de sensibilité et spécificité avancées par le fabricant ne peuvent être validées que par une évaluation externe. A peine plus d'une dizaine ont la capacité de répondre aux attentes que ce soit la détection de l'ARN ou la détection des anticorps. La liste des tests disponibles est vertigineuse et ne répond à aucune logique de qualité.

Le site FIND tient à jour ce listing. [SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE \(https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab\)](https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab)

Un point très complet du John Hopkins Hosp sur le diagnostic sérologique aux USA et les tests FDA+

Tests that have been approved for diagnostic use in the United States (<https://www.centerforhealthsecurity.org/resources/COVID-19/serology/Serology-based-tests-for-COVID-19.html#sec2>)

Les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection covid 19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes.

- Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité de la personne.
- Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2.
- La cinétique de production des anticorps contre le virus est encore aujourd'hui mal caractérisée, principalement chez les patients asymptomatiques. La durée de protection éventuelle est également mal connue.
- C'est pourquoi, la HAS propose un cahier des charges qui détaille des critères de qualité et d'exigence vis-à-vis de l'ensemble des tests sérologiques détectant les anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2 afin de faciliter leur développement et leur évaluation.

Les valeurs prédictives des tests

- La HAS considère que les valeurs seuils minimales sont estimées à 98% pour la spécificité clinique et à 90% ou 95% selon l'usage du test pour la sensibilité clinique

FS : ces valeurs sont insuffisantes d'autant que les évaluations de la plupart de ces tests sont très limitées surtout pour les tests rapides qui présentent de grandes variabilités inter lots.

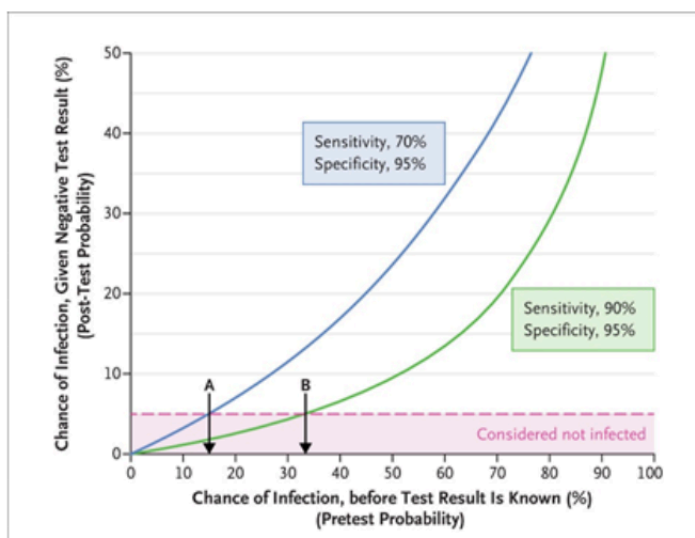
Pour calculer la probabilité, il faut une approche Bayésienne qui incorpore les informations sur la situation du sujet et la précision du test.

Pour un test négatif, il existe deux entrées clés : la probabilité du pré test - une estimation, avant le test, des risques d'infection de la personne

- et la sensibilité du test. La probabilité du pré test va dépendre de la prévalence locale de covid 19, des antécédents d'exposition au SARS-CoV-2 et des symptômes. Idéalement, la sensibilité et la spécificité cliniques de chaque test seraient mesurées dans diverses situations réelles pertinentes sur le plan des risques. Par exemple avec un test parfaitement spécifique et une probabilité de pré test pour quelqu'un symptomatique après un contact étroit avec un Covid de 20% et une sensibilité du test de 95%, la probabilité d'infection post-test avec un test négatif serait de 1%. Si la probabilité de pré test était aussi élevée que 50%, la probabilité de post-test resterait inférieure à 5%. Mais hélas la méta analyse réalisée par le groupe FIND sur les tests rapides suggère que 70% de sensibilité est une estimation raisonnable avec ces tests. À ce niveau de sensibilité, avec une probabilité de pré test de 50%, la probabilité de post-test avec un test négatif est de 23% donc totalement inacceptable pour gérer une politique de santé publique. S. Woloshin, N. Patel, and A.S. Kesselheim in [False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection – Challenges and Implications \(https://clicktime.symantec.com/3MhJVad27SjfL5jWY1sF5vS6H2?u=http%3A%2F%2Fresponse.nejm.org%2Fft%3Fr%3D3962%26c%3D27630%26l%3D2%26ct%3D5E8B7%3A4B1DAECD3BF4D1240DDEFA23E35E336\)](https://clicktime.symantec.com/3MhJVad27SjfL5jWY1sF5vS6H2?u=http%3A%2F%2Fresponse.nejm.org%2Fft%3Fr%3D3962%26c%3D27630%26l%3D2%26ct%3D5E8B7%3A4B1DAECD3BF4D1240DDEFA23E35E336)
DOI: 10.1056/NEJMp2015897 | June 5, 2020

La ligne bleue représente un test avec une sensibilité de 70%, la ligne verte un test avec une sensibilité de 90%. L'ombrage rosé est le seuil pour considérer avec 95% de probabilité qu'une personne n'est pas infectée (5%). La flèche A indique qu'avec le test de sensibilité 70%, ce seuil ne peut pas être atteint si la probabilité du pré test dépasse 15%. La flèche B indique que pour le test de sensibilité supérieure, le seuil a

la une probabilité de pré test d'environ 33%. Une version interactive de ce graphique est disponible sur NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMp2015897 | June 5, 2020.



Le graphique montre comment la probabilité d'infection post-test varie avec la probabilité de pré test pour les tests avec une sensibilité faible (70%) et élevée (90%). La ligne horizontale indique un seuil de probabilité en dessous duquel il est raisonnable de considérer la personne comme non infectée (par exemple, autoriser la personne à rendre visite à un EHPAD). Ce seuil est fixé ici, 5% de risque et peut varier selon le contexte. Un résultat négatif avec un test de faible sensibilité peut être considéré comme vraiment négatif avec 95% de certitude lorsque la probabilité d'infection de pré test est < 15%.

Le graphique souligne aussi l'importance des conditions épidémiologiques et l'importance des mesures barrières. Avec un test plus sensible, on peut alors garder cette assurance de vrai négativité à 95% même si le risque de contamination pré test est de 33%. D'où dans le contexte actuel de maîtrise de l'épidémie et de faible prévalence il est impératif de travailler avec des tests de hautes sensibilités.

La foire aux tests sérologiques

Des centaines de trousseaux déferlent sans contrôle sérieux. Anarchie totale et on redira avec M Bush.

« No test is better than a bad test »

Voir [SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE](https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) des trousseaux de recherche des anticorps.

Une poussée de fièvre jaune y compris pour les gros automatistes : Yhlo, MGI, Daan Gene, Snibe côté chinois, Seegene Genolution ou SD Biosensor côté coréen... difficile de recenser ces nouveaux arrivants, dont les noms nous sont inconnus lesquels leurs distributeurs français (eurobio...) restent discrets. Et comme ils ont tous un distributeur européen et s'accorde leur CE IVD...

L'éditorial de Nature du 18 04 est clair : certains tests anticorps commerciaux ont des spécificités de 40% en début d'infection. Dans une analyse de 9 tests commerciaux disponibles au Danemark, 3 des sensibilités allant de 67 à 93% et des spécificités de 93 à 100%. Dans la même étude, cinq tests sur six des sensibilités allant de 80 à 93% et une spécificité de 80 à 100%. Certains kits sont testés sur moins de 30 personnes. Lassaunière, R. et al. Preprint at medRxiv [Evaluation of nine commercial SARS-CoV-2 immunoassays](https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325) (<https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20056325>) (2020).

Selon l'Arrêté du 20 mai la commercialisation des tests sérologiques SARS-CoV-2 en France est limitée aux dispositifs marqués CE ET inscrits sur la liste publiée sur le site internet du ministère de la santé (<https://covid-19.sante.gouv.fr/tests> (<https://covid-19.sante.gouv.fr/tests>)). Les exigences de la HAS ont été publiées le 16 04 : la présence d'un marquage CE, la valeur seuil minimale de la sensibilité de 90% ou 95% en fonction de l'usage du test, une valeur seuil minimale de spécificité clinique de 98 %.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179988/fr/covid-19-la-has-definit-les-criteres-pour-evaluer-la-fiabilite-des-tests-serologiques (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3179988/fr/covid-19-la-has-definit-les-criteres-pour-evaluer-la-fiabilite-des-tests-serologiques)

Les grands tests sur automate : les plus sensibles et plus spécifiques

1 - Le test Diasorin fabriqué et évalué en Italie pourrait permettre du débit semi rapide. Il détecte les anticorps Ig G anti S1 et S2. Il dispose du marquage CE et disponibilité du kit fin avril en France mais jusqu'à fin juillet, en disponibilité limitée. Des plateformes automatisées Liaison XL (170 sérum /heure) permettent d'envisager des séries de plusieurs centaines d'échantillons par jour. Les évaluations ont été faites en Lombardie et Diasorin est reconnu pour son sérieux dans la production des kits de diagnostic. C'est le premier test ELISA de fabrication européenne qui peut inspirer confiance mais sa production va être très limitée et la demande très forte; Il serait idéal pour les études ponctuelles : épidémiologie, personnel Ehpad et soignants

2 - Le test anticorps Ig G Abbott :

Abbott est excellent et permet de grande série. Il est utilisé par les laboratoires de CHU et par CERBA.CERBALLIANCE. Mais ne fait que les Ig G pour l'heure. L'antigène utilisé est celui de la NUCLEOCAPSIDE N.

Ces tests fonctionnent sur les Architect i2000. Fin juin, ces tests seront ensuite disponibles sur les automates Alinity :

Les 1ères semaines, les calibrants et contrôles seront rationnés (1 boîte tous les 21 jours par paire d'Architect). Abbott annonce une production de 100 000 tests / semaine pour la France puis très rapidement 1 M de tests. Ils sont fabriqués en Irlande. 5 euros HT le test (calibrant : 115, contrôle 92).

- Le test est de bonne qualité : la sensibilité à 10 jours est de 93% et 100% à 14 jours (sur 90 patients hospitalisés et 30 guéris) ;
- La spécificité sur 1000 personnes > 99,5% ;
- CV < 3%.

ABBOTT va recenser les estimations de consommations par semaine des différents laboratoires concernés (à l'APHP et en France). Ensuite, le surplus sera envoyé dans d'autres pays, d'où l'intérêt de disposer d'une stratégie nationale de tests : seulement les patients et le personnels de hôpitaux/EHPAD ou toute la population à terme. Existe-t-il une immunité ? et combien de temps ?

- **Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 Ig G** pour sérum et plasma humains entièrement automatisés avec un résultats en environ 18 minute. Le débit de test est de 300 tests/H. Le principe est un test sandwich détectant donc tous les isotypes mais ne les différenciant pas. Le test utilise un format **Double Antigène Sandwich** en une étape. L'antigène utilisé est une protéine recombinante de la nucléocapside (N). **La spécificité du test a été évaluée sur un panel de 5 272 échantillons et est de 99,81%** [95%- 99,65%]. Un panel de 40 échantillons confirmés par PCR pour les coronavirus communs NL63, 229E, HKU1 et OC43 (ces 2 derniers étant du groupe β comme les coronavirus du SARS et du MERS) a été testé et tous les échantillons ont donné un résultat négatif. Les données de sensibilités sont résumées ci dessous ; l'ensemble de ces résultats est communiqué par Roche.

Days post PCR confirmation	N	Reactive	Non-reactive	Sensitivity, % (95 % CI)
0-6	116	76	40	65.5 (56.1-74.1 %)
7-13	59	52	7	88.1 (77.1-95.1 %)
≥ 14	29	29	0	100 (88.1-100 %)

After recovery from infection, confirmed by a negative PCR result, 26 consecutive samples from 5 individuals were tested with the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 assay.

Patient	Day of negative PCR*		Days after diagnosis with positive PCR						
			21-23	24-26	27-29	30-32	33-35	36-38	39-40
1	9	COI	24.7	-	27.4	31.7	38.9	56.0	-
2	12		28.8	29.8	30.6	32.7	35.7	-	-
3	17		-	46.5	53.6	-	67.1	73.7	77.0
4	21		24.1	29.8	40.7	51.2	61.5	67.5	-
5	24		-	0.990	1.12	1.55	-	1.66	1.97

* Day 0 represents initial positive PCR.

- Pour Siemens, en attente pour les plateformes Atellica® Solution et ADVIA Centaur® XP/XPT/CP.
- Beckman, en attente pour l'automate haut débit tests fabriqués en France ce qui évitera un embargo US l'automate UniCel Dxl 800 Access permet 400 tests /heure. L'antigène utilisé est le spike S. Premières évaluations à St Antoine. Déjà FDA approved et en attente de réponse du CNR pour la France.

YLHO iFLASH Chemiluminescence : automate chinois selon le débit de 180 à 300 par heure.

Eurobio Scientific SARS Cov-2 Ig G et Ig M CLIA sur MagLumi COVID-19 fabriqué par SNIBE (Chine) 0 à 280 échantillons par heure.



Les tests EIA en plaques semi manuels

Test EIA 96 puits distribué en France :SARS-CoV-2 virus lysat purifiés comme antigène ELISA kits indirect pour les Ig G et par immunocapture pour les ig M: GENOMIC VISION Green Square Bâtiment E 80-84 rue des Meuniers 92220 Bagneux - France Tél. (33) 1 49 08 54 41Tél (33) 6 81 87 37 91www.genomicvision.com

- Test EIA 96 Orgentec ;
- Test EIA 96 EuroImmun Ig A et I g G ; Antigène S
- EPLEX-SARS-COV-2 PANEL KIT RUO 12 TESTS de la société Elitech ;
- COVID-19 IGG ELISA DIAPRO 192 TESTS, COVID-19 IGM ELISA DIAPRO 192 TESTS et COVID-19 IGG CONFIRMATION ELISA DIAPRO de Launch Diagnostic ;
- etc... / Rien de validé pour l'heure.

LES TEST ELISA UNITAIRES

Le VIDAS® anti-SARS-CoV-2 Ig M et anti-SARS-CoV-2 Ig G donc un système type Nespresso et qui doit permettre une approche unitaire de qualité vues les antécédents de bioMérieux. L'avantage est la rapidité et aussi la présence de Vidas dans de très nombreux laboratoires (30 000 de par le monde) ce qui assure un accès à un test de qualité dans pas mal de pays y compris ceux très démunis.

Les tests VIDAS-SARS-COV-2-IgG et VIDAS-SARS-COV-2 IgM sur VIDAS® 3, VIDAS® PC et MINIVIDAS® sont CE-IVD et devraient être des tests sérologiques fiables compte tenu du délai de développement de 6 semaines et de l'expérience de bioM et produits en France. Les résultats sont obtenus en 27 minutes avec 100 microL de sérum ou plasma sur la détection de Spike par les anticorps évalués sur 190 échantillons de patients PCR positifs et sur 989 échantillons négatifs(prélevés avant septembre 2019) pour les IgG. tests IgM et IgG ont montré respectivement une spécificité de 99,4% et 99,9%. Quant à leur sensibilité, pour les anticorps IgM, elle était de 90,6 % à partir du 8e jour et de 100 % à partir du 16e jour après une PCR positive, et pour les anticorps IgG, elle était de 88,6 % (8e jour) et 96,6 % (15e jour) combinaison des résultats des tests IgM et IgG. Ils ont révélé 96,4 % de sensibilité à partir du 8e jour et 100 % à partir du 15e jour. (données bioM). L'antigène utilisé est le **spike S**.

Les tests rapides

Il faut impérativement sortir du piège des tests rapides. De fait ils ne servent à presque rien sont chers peu sensibles (cf FIND et leur méta analyses 60-70% de sensibilité et 90 % de spécificité). Voir ci dessus.

Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) trousse de recherche des anticorps ou des antigènes et les évaluations internationales

https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tabhttps://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab)

Le 8 avril, WHO recommends the use of these new point-of-care immunodiagnostic tests only in research settings

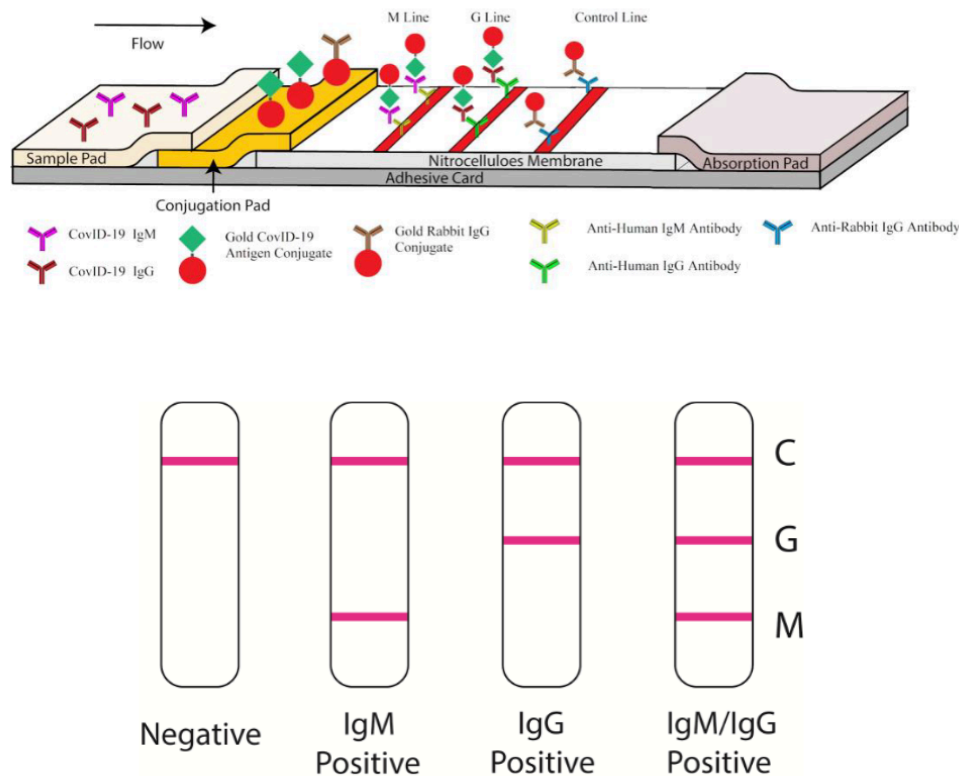
ATTENTION : Avis du CNBM 14 avril : la Commission nationale de biologie médicale recommande de n'autoriser que des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) et examens de biologie (RT-PCR ou trousse Elisa) dont les techniques ont été validées par les CNR). Tout usage de tests ou examens non validés par les CNR devrait être interdit. La CNBM souhaite la publication de textes réglementaires.

ATTENTION : Les tests rapides de détection des anticorps anti-SARS-Cov-2 disponibles en France sont pour la plupart importés de Chine. Les contrôles de qualité de production ont des marges de tolérance importantes voire inexistantes.

ATTENTION : les tests rapides ne disposent pas de contrôle de réaction. Ils ont tout au plus un contrôle de migration de l'échantillon sur la bandelette car comme indiqué sur le schéma ci dessous l'or colloïdal va se fixer sur la dernière bande C indiquant qu'il y a bien eu migration mais il n'y a aucun témoin qu'une réaction immune antigène anticorps a bien eu lieu.

ATTENTION : la lecture s'apparente souvent à de l'art divinatoire. Avec la CQ et les TDR Le COVID 19 est décidément ancrée dans la pensée magique.

ATTENTION : un test rapide va mobiliser les anticorps de 15 microL de sang total soit 7,5 à 10 microL de plasma alors qu'un test ELISA réalisé partir d'une prise de sang au pli du coude va tester la présence d'anticorps sur un volume de 100 à 200 microL de plasma. Chercher la différence.



ET SURTOUT ATTENTION AUX VALEURS PRÉDICTIVES

Recommandations pour la sérologie HAS

La HAS recommande que les tests soient évalués par le Centre national de référence des virus des infections respiratoires avant tout achat ou utilisation.

FS : il suffit de se reporter au site FIND qui collige l'ensemble des données internationales ; Et cela va vite... les données de sensibilité et spécificité avancées par le fabricant ne peuvent être validées que par une évaluation externe. A peine plus d'une dizaine ont la capacité de répondre aux attentes que ce soit la détection de l'ARN ou la détection des anticorps. La liste des tests disponibles est vertigineuse et ne répond à aucune logique de qualité. Le site FIND tient à jour ce listing.

SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab)

Les tests sérologiques ne sont pas recommandés dans le cadre du diagnostic précoce de l'infection covid 19 lors de la première semaine suivant l'apparition des symptômes.

- Les tests sérologiques ne permettent pas de statuer sur la contagiosité de la personne.
- Les tests sérologiques permettent uniquement de déterminer si une personne a produit des anticorps en réponse à une infection par le virus SARS-CoV-2.
- La cinétique de production des anticorps contre le virus est encore aujourd'hui mal caractérisée, principalement chez les patients asymptomatiques. La durée de protection éventuelle est également mal connue.

- C'est pourquoi, la HAS propose un cahier des charges qui détaille des critères de qualité et d'exigence vis-à-vis de l'ensemble des tests sérologiques détectant les anticorps spécifiques dirigés contre le SARS-CoV-2 afin de faciliter leur développement et leur évaluation.

- La HAS considère que les valeurs seuils minimales sont estimées à 98% pour la spécificité clinique et à 90% ou 95% selon l'usage du test pour la sensibilité clinique.

Quelques produits exemples ni pire ni meilleurs :

Voir le listing FIND sur les performances des trousses et leurs évaluations.

- Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE (<https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/>) trousses de détection de l'ARN ;
- Voir SARS-COV-2 DIAGNOSTIC PIPELINE (https://www.finddx.org/covid-19/pipeline/?section=immunoassays#diag_tab) trousses de recherche des anticorps ou des antigènes.

*1er test FDA Approved : CELLEX qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test (chine) Positive Percent Agreement of 93.75% (95% CI: 88.06-97.26%) and Negative Percent Agreement 96.40% (95% CI: 92.26-97.78%),

Mobidiag (HQ) : Anti-SARS-CoV-2 détecte les Ig G et Ig M dans le sérum, le sang ou le plasma en 15 minutes environ. Fabriqué par Autobio Diagnostics partenaire de Mobidiag 172 rue de Charonne 75011 Paris adv@mobidiag.com

PHarmact idem propose les seuils de sensibilité suivants :

- Stade précoce 4-10 j : Ig M 70 % ;
- Stade tardif Ig M 11-24 : 92.3% et Ig G 98.6%.

Hardy diagnostic

A priori double piste IgG et IgM pour sérum, le sang ou le plasma en 15 minutes environ. La double piste permettant de différencier les réponses IgG et IgM est un plus. Sensibilité et spécificité seraient supérieures à 96 % selon le fabricant.



COVID-PRESTO® IgG/IgM est marqué CE par AAZ - Nephrotek

En 10 minutes, à partir de 10 µl de sang au bout du doigt, le test montre une positivité entre J8 et J21 après l'apparition des premiers symptômes pour l'ensemble des patients testés (résultats préliminaires de deux études d'évaluation actuellement en cours en France). AAZ 43 rue de Bellevue ; 92100 Boulogne-Billancourt ; www.covid19aaz.com (<http://www.covid19aaz.com>)

NG-Test IgG-IgM COVID-19 de la société bretonne NG Biotech avec les honneurs de la presse : en 15 minutes pour détecter et différencier Ig G et M. premiers essais encourageant mais à transformer en production industrielle. Avec son « auto piqueur » pour collecte du sang capillaire... Chic.

BioSpeedia, développe une technique rapide par immunochromatographie. Une première étude menée sur 146 sérum montrerait une spécificité de 98,1 à 100% et une sensibilité de 95,5 à 100%.

STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Duo (SD BIOSENSOR) distribution par Orgentec.

DiaQUick Ig G et M : Aximed Route de Chirassimont. Chez Jeannot 42470 Fourneaux.

Test mis au point par la plate-forme sénégalaise Diatropix de l'Institut Pasteur de Dakar, en partenariat avec la société sénégalaise MOLOGIC.

St George's University Londres et Liverpool School of Tropical Medicine montrent des données préliminaires de performance clinique d'une sensibilité de 98% aux jours 14-21 et d'une spécificité de 96% pour la détection de l'antigène salivaire.

Le test fournira une indication sur la présence d'anticorps covid 19 (Ig A, Ig M et Ig G) dans un délai de 10 mn. Mologic est actuellement en train d'affiner une variante "stripped-down" (?)

En association avec l'IP de Dakar qui devrait produire les tests localement. Sous l'appellation Diatropix.

Et des centaines de tests tous basés sur de l'immunochromatographie et proposant des détection Ig G et Ig M à partir du sérum et du sang total. A retrouver sur la liste FIND. Sur la base des expériences acquises lors des infections par HIV et Hépatites il ne faut pas attendre de sensibilités ni spécificité correctes des ces tests non évaluées ; Le marquage CE une fois de plus ne veut rien dire. Idem FDA en Emergency Use Authorization (EUA) ne vaut guère plus. Seules les évaluations à grande échelle avec des fabricants capables d'assurer une standardisation des lots, d'assurer production et distribution.

Au Royaume Uni ,3.5 millions d'autotests du coronavirus en 15 minutes, devaient être distribués aux citoyens... mais les autorités se rendent compte à temps que les tests rapides ne sont pas évalués correctement et reviennent sur leur décision. Idem l'Espagne a retourné ses commandes au fabricant.

Il semble que l'Armée Française ait craquée pour l'achat massif de test. A priori « nationaux ». Peut être l'occasion d'avoir une grande étude indépendante.

Délivrance des résultats

- Patient négatif : le biologiste médical communique le résultat au patient dépisté et au médecin prescripteur ;
- Patient positif : le biologiste médical ;
- Contacte le médecin prescripteur qui communique le résultat aux patients avec les consignes (rester à domicile, surveillance des signes cliniques, numéro de contact, consultation à domicile à J7, équipement de protection du patient, règles d'hygiène à domicile...) ; si aggravation, déclenchement du circuit hospitalier (hors champ de la présente fiche) ;
- Transmet les résultats positifs à la cellule de crise des ARS selon le système de déclaration en vigueur ;
- Le prélèvement et les renseignements cliniques doivent être transmis au Centre national de référence des virus des infections respiratoires dont la grippe pour que celui-ci remplisse ses missions de surveillance.

Facturation et remboursements CNAM :

L'inscription de la détection du génome du SARS-CoV-2 par RT-PCR (code acte 5271) a été ajoutée au chapitre 19 de la nomenclature des actes de biologie médicale prévue à l'article L.162-1-7 du code de la sécurité sociale par arrêté du 6 mars 2020.

Le dépistage du SARS-CoV-2 par RT-PCR fait l'objet d'une facturation à l'acte par le LBM à l'Assurance Maladie selon le circuit classique pour les actes de biologie impliquant la transmission des données Carte Vitale et mutuelle par le patient.

B45	12,15 €	20/05/2020	RECHERCHE D'IGG ET D'IGM OU D'IG TOTAUX PAR TESTS AUTOMATISABLES DE TYPE ELISA
B45	12,15 €	20/05/2020	RECHERCHE D'IGG PAR TESTS AUTOMATISABLES DE TYPE ELISA
B35	9,45 €	20/05/2020	RECHERCHE D'IGG ET D'IGM OU D'IG TOTAUX PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE (TDR/TROD)
B35	9,45 €	20/05/2020	RECHERCHE D'IGG PAR TESTS SEROLOGIQUES PAR IMMUNOCHROMATOGRAPHIE (TDR/TROD)

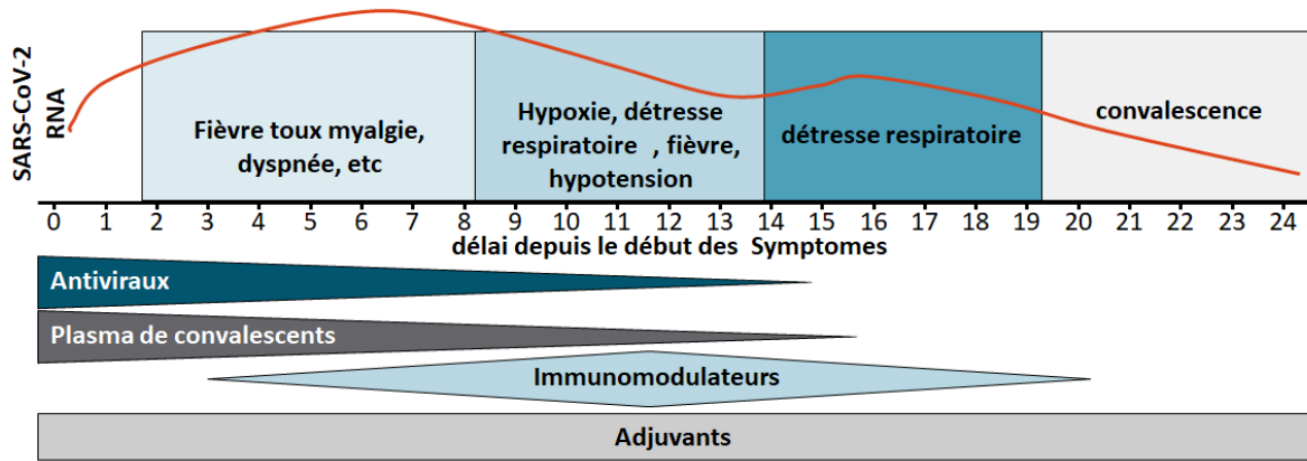
Les traitements : plus de 350 protocoles en cours

Purement symptomatique : paracétamol et repos avec hydratation abondante pour la majorité en s'isolant du reste de la maison et en portant un masque type chirurgical pour limiter la contagion.

A cette heure aucun traitement spécifique antiviral validé.

Voir : <https://clinicaltrials.gov> (<https://clinicaltrials.gov>) and <http://www.chictr.org.cn> (<http://www.chictr.org.cn>)

Timing thérapeutique proposé



JHMI Clinical Recommendations for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19. Last updated May 19, 2020.

Slide credit: clinicaloptions.com

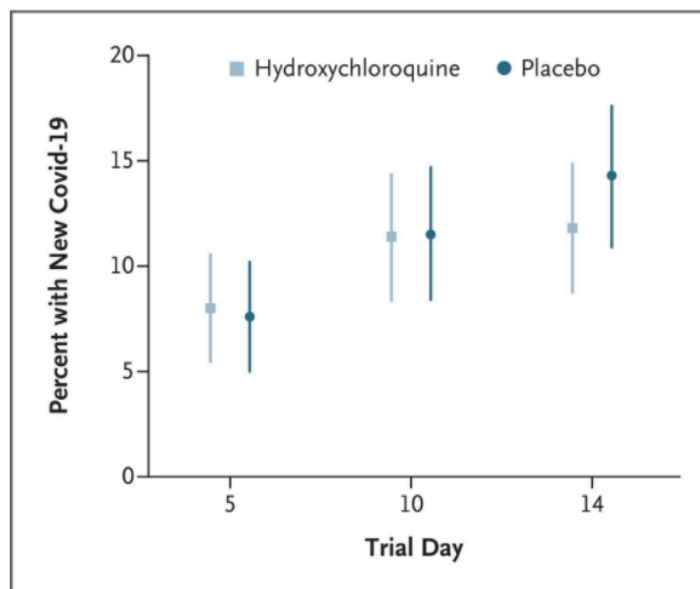
La chloroquine et l'hydroxychloroquine : fin de partie

Un article de deux pages a été publié, sans aucun résultat d'essais cliniques conduits en Chine : Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies (https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/14/1/14_2020.01047/_pdf/-char/en).

Tang et ses collègues rapportent chez 150 patients une réduction significativement plus importante de CRP jour 28 dans le groupe hydroxychloroquine (HCQ) par rapport au groupe témoin (6,986 vs 2,723 mg / L). Effet anti inflammatoire ? Pas celui proposé par Didier Raoult. Les deux bras étaient similaires, d'évolution favorable au jour 28: 59,9% avec HCQ plus SOC vs 66,6% avec SOC seul.

En prophylaxie peu de chance que le tissu pulmonaire soit assez riche en CQ après de faibles doses. Utilité ? D'autant que les soignants ont appris et surtout ont désormais les moyens de se protéger efficacement ; sur modèle macaques au CEA, l'HCQ n'a pas protégé les animaux lorsqu'elle était utilisée en prévention de l'infection. Aucune des stratégies n'a démontré d'effet significatif sur les quantités de virus SARS-CoV-2 circulant dans l'organisme par rapport à un placebo. L'étude montre donc que l'HCQ, (...) n'a pas d'efficacité antivirale in vivo chez le macaque.

- David R. Boulwar : Après une exposition à risque élevé ou modéré, aucun effet de l'hydroxychloroquine en prophylaxie post-exposition dans les 4 jours suivant l'exposition. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2016638?query=C19&cid=DM93011_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=207740394
(http://David%20R.%20Boulwar%20%3A%20Apr%C3%A8s%20une%20exposition%20%C3%A0%20risque%20%C3%A9lev%C3%A9%20ou%20mod%C3%A9r%C3%A9%20dans%20les%204%20jours%20suivant%20l'exposition.%20%20%20%20https%3A%2F%2Fwww.nejm.org%2Fdoi%2Ffull%2F10.1056%2FNEJMoa2016638?query=C19&cid=DM93011_NEJM_Registered_Users_and_InActive&bid=207740394)
- Publié le 30 mars par l'équipe de JM Molina Saint-Louis a recruté 11 patients hospitalisés à 600 mg par jour pendant 10 jours et 500 mg d'azithromycine le premier jour, suivi de 250 mg par jours pendant 4 jours. Les patients étaient toujours positifs pour la présence de SARS-CoV-2 au bout de 6 jours.



Clap de fin ?? Le Lancet est donc revenu piteusement sur l'étude de Mehra et ses défauts ce qui n'empêchent la justesse des conclusions. Ce qui va rajouter un peu plus de confusion quand les laborieuses études randomisées auront montré l'inefficacité de la chloroquine. Mais qui ne mettront pas fin au débat sinon au délire que nous aurons vécu. La FDA le 16 juin a retirée l'autorisation d'utilisation en urgence (emergency use authorization - EUA) accordée, fin mars, dans le cadre d'essais cliniques, à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine.

Une synthèse critique de la "littérature" sur la CQ - par les HUG : [Chloroquine, hydroxychloroquine et COVID-19 : Évaluation pharmacologique \(https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf\)](https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/hydroxy-chloroquine_et_covid-19.pdf)

FS : la chloroquine et son dérivé l'hydroxychloroquine inhibent in vitro la réplication des virus enveloppés dont le relargage du génome dans le cytosol par fusion de la membrane virale avec celle de l'endosome requiert une acidification. En effet, ces drogues bloquent l'acidification du pH endosomal. Cette action est connue depuis des dizaines d'années... et n'a jamais été montrée comme efficace contre le moindre virus sauf in vivo. Il a été montré en Chine que, comme attendu, la chloroquine et l'hydroxychloroquine ont une activité antivirale sur le SARS-CoV-2 in vitro. Cela n'implique pas que ces drogues ont une activité antivirale in vivo.

Autres médicaments

Les **aérosols de ribavirine** sont complexes à mettre en œuvre avec des risques de spasmes et aussi de contamination des soignants. Et la covid 19 ne semble pas être une bonne indication car la protéine nsp14 du SARS-CoV-2 (qui nettoie les erreurs de la polymérase) semble corriger les erreurs induites par la ribavirine. A éviter.

Le **Kaletra (lopinavir/ritonavir)** pas de différence d'amélioration clinique, de mortalité, d'ARN viral détectable. Effets indésirables gastro-intestinaux sous lopinavir NEJM March 19, 2020. Selon Janssen, le darunavir n'est pas efficace en raison de sa faible affinité pour la protéase du coronavirus. Clap de fin avec l'essai Recovery. **FS : ce qui doit être le cas de toutes les IP sauf peut être le nelfinavir.**

Remdesivir en essai randomisé en double aveugle en Chine. Les infos fuitées ne sont guère s excitantes mais c'est attendu. Il s'agit d'un analogue nucléotidique utilisé un peu contre tout (Ebola, MERS, Nipah...) avec des résultats pas toujours convaincants. Ne pas en espérer trop. Le NIH l'a testé contre le MERS chez 18 singes rhésus: les 6 animaux qui n'avaient pas reçu le remdesivir sont tombés malades. Mais les six singes auxquels on a administré le médicament 24 heures avant leur infection par le MERS ne présentaient aucun symptôme respiratoire. Les singes ayant reçu l'antiviral 12 heures après avoir été infectés ont présenté des signes de maladie. Idem à suivre (Financé par Gilead Sciences.) de 18 jours, 36 patients (68%) ont connu une amélioration dont 17 extubés.

Beigel JH et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - NEJM. published on May 22 DOI: 10.1056/NEJMoa2007764 :1059 patients (538 remdesivir vs 521) en double aveugle, randomisé avec remdesivir IV dose de charge de 200 mg le premier jour, suivie de 100 mg par jour pendant 9 jours chez des adultes hospitalisés a avec des signes d'atteinte des voies respiratoires inférieures. Le DSMB a recommandé la levée précoce sur la base d'un temps de récupération plus court dans le groupe remdesivir médian de 11 jours de (95%, 9 à 12), vs 15 jours (13 à 19). le Kaplan-Meier concernant la mortalité à 14 jours étaient de 7,1 % avec le remdesivir et 11,9 % avec le placebo. Effets indésirables graves été signalés chez 114 du groupe remdesivir (21,1 %) et chez 141 des 522 du groupe placebo qui ont été randomisés (27,0 %). Toutefois, l'effet sur le délai de guérison a été observé en grande partie chez les patients qui ont participé à l'étude dans la strate des

maladies graves (12 jours chez les receveurs de remdesivir, contre 18 jours chez les receveurs de placebo). Le délai médian de guérison chez les personnes atteintes d'une maladie légère à modérée était similaire. Les résultats de l'essai suggèrent que le moment de l'initiation du traitement avec un antiviral tel que le remdesivir, ainsi que l'état clinique sous-jacent du patient, peuvent avoir des effets importants.

La priorité devrait être donnée à un traitement de 5 jours par le remdesivir (pour le préserver car l'approvisionnement va être compliqué... et cher sûrement !) pour les patients aux premiers stades de gravité pas encore été intubés, car c'est dans cette population que les preuves du bénéfice sont les plus claires.

A court terme, Gilead étudie comment sa formulation IV actuelle de remdesivir peut être diluée pour être utilisée avec un nébuliseur - un dispositif d'administration de médicaments utilisé pour administrer des médicaments sous la forme inhalée dans les poumons.

L'essai clinique Discovery de l'INSERM prévoyait 3 200 patients avec forme modérée à sévère de Covid-19 afin de comparer

- soins standards optimaux ;
- soins standards optimaux plus remdesivir ;
- soins standards optimaux plus lopinavir et ritonavir ;
- soins standards optimaux plus lopinavir, ritonavir et interféron bêta ;
- soins standards optimaux plus hydroxychloroquine.

Solidarity, un essai mondial, compare remdesivir, lopinavir et ritonavir, cette même association combinée à l'interféron bêta et la chloroquine dont le bras vient d'être amputé le 5 juin pour cause de futilité. Le tout sous l'égide de l'OMS (qui décidément aura tout faux de "C" à "9" dans cette covid 19), NHC, EIDD-1931 analogue nucléosidique β -D-N 4-hydroxy cytidine activité antivirale à large spectre vs SARS-CoV-2, MERS-CoV, et SARS-CoV et les Cov des groupes 2b ou 2c Bat -CoVs, ainsi qu'une activité vs des mutations de résistance au remdesivir. Chez les souris SARS-CoV ou l MERS-CoV, l'administration prophylactique et thérapeutique d'EIDD-2801, prodrogue du NHC biodisponible par voie orale (β -D-N 4-hydroxy cytidine-5'-isopropyl ester) améliore la fonction pulmonaire et réduit le titre viral. La diminution de réplication du MERS-CoV in vitro et in vivo a été associée à une augmentation de la fréquence de mutation de transition dans l'ARN viral en faveur d'une mutagenèse létale (T. P. Sheahan et al., Sci. Transl. Med. 10.1126/scitranslmed.abb5883 (2020)).

Des centaines d'essais sont en cours avec **divers antiviraux** en recyclage et surtout diverses associations entre eux (Sofosbuvir, IP et oseltamivir etc...). Rien à espérer sur ce qui est publié pour l'heure (**FS**). Les chercheurs de l'université de Columbia et de l'université du Wisconsin-Madison ont identifié une bibliothèque de molécules recyclables capables de stopper la synthèse par la polymérase SARS-CoV-2. La polymérase pourrait être arrêtée par le triphosphate du sofosbuvir. Selon Jingyue Ju, le cidofovir, l'abacavir, le valganciclovir/ganciclovir, la stavudine et l'entécavir également mettraient fin à la réaction de la polymérase et seront les composés principaux du COVID-19. (**FS : le tout in vitro hélas**)

Pour la prise en charge des patients

Essai contrôlé randomisé multicentrique du tocilizumab (blocage des récepteurs IL-6) dans les syndromes de libération de cytokines chez des patients avec élévation du taux d'IL-6. L'inhibition de la Janus kinase (JAK) pourrait affecter à la fois l'inflammation et l'entrée cellulaire du virus. L'étude a porté sur 30 patients, atteints de formes sévères de covid 19 et dont la condition se dégradait rapidement.

L'essai RECOVERY a enrôlé 2 100 participants qui ont reçu 6 mg de **dexaméthasone** une fois par jour (par voie orale ou par injection intraveineuse) pendant dix jours qui ont été comparés à 4 321 patients randomisés avec les soins standard habituels. RECOVERY suggère qu'aux doses testées un avantage d'un traitement aux stéroïdes sans événement indésirable. La dexaméthasone réduit les décès d'un tiers chez les patients ventilés (rapport de taux 0,65 [intervalle de confiance à 95% 0,48 à 0,88]; p = 0,0003) et d'un cinquième chez les autres patients recevant uniquement de l'oxygène (0,80 [0,67 à 0,96]; p = 0,0021). Aucun avantage parmi les patients qui n'avaient pas besoin d'assistance respiratoire (1,22 [0,86 à 1,75; p = 0,14). Sur la base de ces résultats, 1 décès serait évité par le traitement d'environ 8 patients ventilés ou d'environ 25 patients nécessitant de l'oxygène seul. Ceci confirme les premières impressions des réanimateurs sur le rôle des stéroïdes et leur meilleur contrôle de l'orage cytokinique.

Essai APHP ouvert : les patients traités au tocilizumab ont nécessité moins de recours à la ventilation mécanique et moins de passages en service de réanimation. faible nombre de patients.

Roche mène une étude randomisée et groupe témoin en double aveugle sur 330 patients.

Le prix du tocilizumab peut-il poser problème ?

Le médicament de Roche affiche ainsi des prix bien plus élevés que les autres traitements actuellement à l'essai.

En France, le prix pour une injection de tocilizumab est de plus de 800 euros. Le prix du tocilizumab varie de 510 \$ (469 €) au Pakistan à 3383 \$ (3110 €) sur le sol américain.

Baricitinib, fedratinib et ruxolitinib : sont des inhibiteurs de signalisation JAK-STAT et de puissants anti-inflammatoires indiqués vu les niveaux élevés de cytokines (dont l'interféron- γ). Le baricitinib produit une altération de la réponse anti virale en bloquant le signal JAK-STAT.

COL CORONA, étude randomisée en double-aveugle par l'Institut de Cardiologie de Montréal sur la colchicine comme AI (PM déjà utilisée lors des péricardites virales. En préventif de l'orage chez les patients à risques... Serait utile +++ en PED vue le coût.

PROMETRIKA collaborates with Karyopharm Therapeutics (both MA, USA) to conduct the first randomized clinical trial for low-dose selinexor (XPOVIO®) in hospitalized patients with severe covid 19.

Une cohorte prospective suggère que l'anakin utilisé dans le traitement de la maladie de Still réduit la mortalité et le recours à la ventilation. Il s'agit d'une forme recombinante de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine-1 humaine (IL-1) inhibant l'activité des cytokines pro-inflammatoires IL-1 α et IL-1 β .

Eiger BioPharmaceuticals (CA, USA) : essai peginterferon lambda à la Stanford University School of Medicine (CA, USA).

L'ivermectine : sensibilité in vitro des VIH, dengue, grippe, Zika et SARS-CoV-2... Kylie Wagstaff (Monash Biomedicine Discovery Institute) rapporte qu'une seule dose pourrait éliminer l'ARN viral en 48 heures et en 24 heures une réduction significative. Le mécanisme serait une atténuation des effets du virus contre des facteurs de restrictions cellulaire. **FS : cela sent la chloroquine bis.**

L'APN01 est une version soluble et recombinée de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ACE2 pour leurrer la liaison avec le Spike. Réduit in vitro la charge virale d'un facteur 1 000 à 5 000. **FS : ce qui fait 3 log sur les 10 Log en culture...**

L'interféron Beta (IFN-bêta) : une déficience dans la production d'IFN-bêta par les poumons pourrait expliquer la susceptibilité accrue des groupes de patients "à risque". Le SARS-CoV-2 et le MERS-CoV ont développé des mécanismes contrôlant négativement la production endogène d'IFN-bêta. Le SNG001 (déjà potentiel anti asthmatique) de Synairgen est un IFN-bêta-1a administré directement par nébulisation.

L'essai en double aveugle contrôlé par placebo a recruté 101 patients dans 9 hôpitaux spécialisés UK : 56,5 ans pour le placebo et 57,8 ans pour SNG001 et de durée moyenne des symptômes de COVID-19 (9,8 jours pour le placebo et 9,6 jours pour SNG001).

Principaux résultats :

La probabilité de développer une maladie grave (nécessitant une ventilation ou entraînant la mort) pendant la période de traitement (du jour 1 au jour 16) a été réduite de 79 % de manière significative chez les patients recevant SNG001 (RC 0,21 [95 % IC 0,04-0,97] ; p=0,046).

Les patients qui ont reçu le SNG001 avaient plus de deux fois plus de chances de se rétablir (c'est-à-dire qu'ils n'étaient pas limités dans leurs activités ou qu'ils ne présentaient pas de signes cliniques ou virologiques d'infection) au cours de la période de traitement que ceux qui ont reçu le placebo (RC 2,19 [IC 95% 1,03-4,69] ; p=0,043).

<https://www.lsegissuerservices.com/spark/Synairgen/events/97cda0b9-0529-4be1-b1ca-471cc8dc1e94>

(<https://www.lsegissuerservices.com/spark/Synairgen/events/97cda0b9-0529-4be1-b1ca-471cc8dc1e94>)

Sérothérapie et Ig G : une déception ?

Les Chinois font un essai avec déjà au moins 245 patients sans retour pour le moment. Cette thérapie désespérée avait été utilisée de par le passé avec un certain succès (Rougeole, diphtérie...) y compris lors des épisodes Ebola et il ne faudrait pas que les plasmas de convalescents aggravent les états de choc par une quantité trop importante de cytokines liées à leur récente infection.

5 patients de 36 à 73 ans, avec syndrome de détresse respiratoire aiguë avec PaO₂/FiO₂ inférieur à 300 ont reçu (une poche ?) de plasma, issue de cinq patients guéris administrée entre 10 et 22 jours avec une nette amélioration.

Le Johns Hopkins Hospital vient d'obtenir l'approbation de la FDA pour une thérapie basée plasma sanguin pour les cas sévère mais aussi en prophylaxie pour renforcer l'immunité des soignants à haut risque.

COVIDPLASM K Lacombe à St Antoine : 30 patients, malades depuis cinq ou six jours, recevront ce plasma riche en anticorps lors de deux transferts, à 24 ou 48 heures d'écart, des patients en début de maladie avec un profil d'évolution vers une forme sévère sujets âgés ou comorbidités.

Grande étude également lancée au Canada.

Monoclonaux ou immunoglobulines traitées : Takeda propose une immunoglobuline TAK-888 par concentration d'anticorps anti SARS-CoV-2 de plasma de patients guéris : XBiotech (TX, USA) identifies human donors for the development of a True Human™ COVID-19 antibody therapy.

Force est de constater que, à part quelques "success story", la plasmathérapie a du mal à confirmer son intérêt.

Les vaccins

Quelle sera l'immunité post infectieuse réelle ? modeste, probablement de quelques mois à quelques années après une infection par CoV-2. Un peu comme la grippe.

Elle sera aussi probablement très cellulaire T car les infections respiratoires de ce type ne sont pas systémiques et il n'y a pas de virémies donc une réponse plus localisée. Et probablement une immunité moindre qu'après une rougeole ou une varicelle. Donc le vaccin va nécessiter assurément de multiples rappels.

Une synthèse au 10 juin par Jonathan Corum and Carl Zimmer June du NYT (***FS : comme quoi le journalisme peut encore être de qualité. Mais il est vrai, aux USA***). Plus de 135 vaccins contre le coronavirus en développement. Plusieurs étapes avant la commercialisation :

1 - **LES TESTS PRÉCLINIQUES** : tester le candidat vaccin sur des animaux types souris ou singes pour produire une réponse immunitaire.

2 - **ESSAIS DE PHASE I** : tester le candidat vaccin sur un petit nombre de personnes pour tester l'innocuité et les doses et confirmer qu'il stimule le système immunitaire.

3 - **PHASE II** : tester le candidat vaccin sur des centaines de personnes réparties en groupes, tels que les enfants et les personnes âgées pour voir si le vaccin agit différemment et tester davantage la sécurité du vaccin et sa capacité à stimuler le système immunitaire.

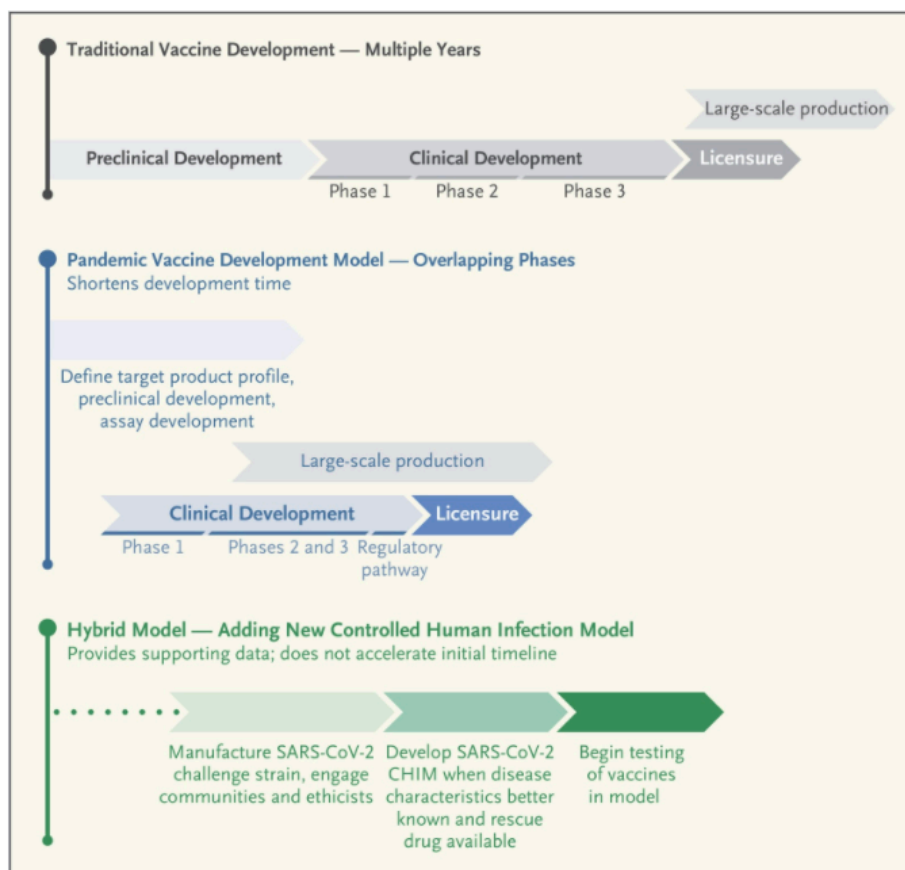
PHASES COMBINÉES : Une autre façon d'accélérer le développement des vaccins est de combiner les phases. Certains font actuellement l'objet d'essais de phase I/II testés d'emblée des centaines de personnes. Les comités d'éthique et scientifiques doivent être vigilants.

4 - **PHASE III** : Les scientifiques administrent le vaccin à des milliers de personnes pour voir combien d'entre elles sont infectées, par rapport aux volontaires qui ont reçu un placebo. Ces essais permettent de déterminer si le vaccin protège ou non contre le coronavirus.

5 - **APPROBATION** : Les autorités réglementaires de chaque pays examinent les résultats et décident d'approuver ou non le vaccin. Lors d'une pandémie, un vaccin peut recevoir une ATU avant d'être officiellement approuvé. Le programme du gouvernement américain "Operation Warp Speed" a sélectionné cinq projets de vaccins qui recevront des milliards de dollars de financement et de soutien fédéral avant qu'il n'y ait la preuve que les vaccins fonctionnent.

Vers un recours aux essais sous CHIM

Des modèles d'infection humaine contrôlée (CHIM : Controlled Human Infection Models) ont été proposés comme stratégie pour accélérer le développement du vaccin contre le SARS-CoV-2 alors que l'on ne dispose pas d'un traitement fiable contre le covid 19. Pas certain que l'éthique minimal soit toujours respectées dans certains pays... M.E. Deming and Others ; DOI: 10.1056/NEJMp2020076 | July 1, 2020.



Etat des lieux des essais en juillet

Kevin P. O'Callaghan et al In JAMA July 6, 2020. doi:10.1001/jama.2020.12190 (<http://jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2020.12190>)

Table. Operation Warp Speed Vaccine Candidates

Candidate	Technology	Single dose	Stage
Moderna (mRNA-1273)	Messenger RNA	No	Phase 2a clinical trial
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2, BNT162c2)	Messenger RNA	Potentially	Phase 1-2 clinical trials
Merck, Sharpe & Dohme and the International AIDS Vaccine Initiative	Recombinant vesicular stomatitis virus vector	Unknown	Preclinical
Johnson & Johnson/Janssen Pharmaceuticals	Replication-defective human adenovirus 26 vector	Yes	Phase 1-2a clinical trials
AstraZeneca and the University of Oxford (ChAdOx1 nCoV-19)	Replication defective simian adenovirus vector	Yes	Phase 1-2 clinical trials

Les différents principaux vaccins

1 - **Vaccins génétiques** : vaccins qui utilisent un ou plusieurs gènes du coronavirus qui coderont pour la synthèse de protéines pour provoquer une réponse immunitaire (**FS : aucun pour l'heure n'a fait preuve d'efficacité en vaccinologie humaine**). Bien que cette stratégie se soit révélée prometteuse dans les premières études, les vaccins à ARNm n'ont jamais été utilisés commercialement pour prévenir les infections. L'ARNm est l'étape intermédiaire entre la traduction de l'ADN et la production de protéines dans le cytoplasme. Les ARNm codant pour l'antigène de l'agent pathogène peut être délivré aux cellules humaines pour la production d'antigène dans la cellule. Ce principe est unique en ce sens qu'il conduirait à une réponse immunogène robuste sans l'introduction de parties vivantes, tuées ou de sous-unités de l'agent pathogène en question. Toutefois, l'ARNm est très sensible aux ribonucléases extracellulaires et est rapidement dégradé, son utilisation dépend de l'inclusion d'un système complexe de livraison de lipides, qui n'est pas non plus testé. Ils sont l'oeuvre pour l'heure de biothèque en quête de rachat par les industriels plus que de réel objets de santé publiques.

- Le vaccin à ARNm de **Moderna** a mis au point l'ARNm-1273, un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour une protéine de pointe (S) stabilisée par préfusion du SARS-CoV-2. Moderna a fait le coup de bourse avec des données de phase I sur huit personnes (!). Dans le cadre "Warp Speed", la société américaine démarre donc ses essais de phase III en juillet et espère que les vaccins seront prêts début 2021. Ce candidat vaccin est actuellement testé dans un essai de doses de phase 2a qui a recruté 600 participants adultes. Les spécialistes sont plus prudents ! A l'évidence on est dans le "business" et aucun vaccin de ce type n'a jamais fait preuve d'efficacité clinique. Moderna, une société de biotechnologie du Massachusetts, Ce programme est soutenu par une subvention de 483 millions de dollars de la Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA).

Selon Nature, ce vaccin ARNm-1273 code l'antigène S-2P, composé de la glycoprotéine SARS-CoV-2 avec un ancrage transmembranaire et un site de clivage S1-S2 intact. Le S-2P est stabilisé dans sa conformation de préfusion par deux substitutions consécutives de la proline aux positions d'acides aminés 986 et 987, au sommet de l'hélice centrale dans la sous-unité S2.8. La capsule de nanoparticules lipidiques composée de quatre lipides a été formulée dans un rapport fixe d'ARNm et de lipides. Le vaccin ARNm-1273 a été fourni sous forme de liquide stérile pour injection à une concentration de 0,5 mg par millilitre. Après la première vaccination, les réponses anticorps étaient plus élevées en fonction de l'importance de la dose (titre géométrique moyen [GMT] des anticorps anti-S-2P du test immuno-enzymatique du jour 29, 40 227 dans le groupe 25-µg, 109 209 dans le groupe 100-µg et 213 526 dans le groupe 250-µg).

Après le rappel vaccination, les titres ont augmenté (respectivement le 57e jour GMT, 299 751, 782 719 et 1 192 154). Et une activité sérique neutralisante a été détectée chez tous les participants évalués, avec des valeurs généralement similaires à celles de la moitié supérieure d'un panel de sérum de convalescence témoins. Les effets indésirables sollicités qui se sont produits chez plus de la moitié des participants comprenaient la fatigue, les frissons, les maux de tête, la myalgie et la douleur au point d'injection. Les événements indésirables systémiques étaient plus fréquents lors de la deuxième vaccination, en particulier avec la dose la plus élevée, et trois participants (21 %) du groupe ayant reçu la dose de 250-µg ont signalé un ou plusieurs événements indésirables graves (Financé par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases et d'autres organismes ; mRNA-1273 ClinicalTrials.gov number, NCT04283461).

- La société allemande **BioNTech** a conclu des collaborations avec Pfizer, basée à New York, et Fosun Pharma en Chine pour développer un vaccin à ARNm. Bénéficiaire de Warp Speed, Pfizer espère disposer de quelques millions de doses pour un usage d'urgence à l'automne si TVB (?). Ce vaccin est basé sur l'ARNm encapsulé dans des nanoparticules de lipides qui codent pour la protéine (S). Actuellement, les développeurs mènent des essais de phase 1-2 qui se concentrent sur des études de dosage parmi 4 candidats, en utilisant des régimes à 1 ou 2 doses. Pfizer et BioNTech n'ont pas sollicité le soutien financier du gouvernement américain pour le développement de leur produit.

- la société US **Inovio** rapporte en mai que son vaccin à base d'ADN des anticorps chez les souris. Des essais d'innocuité chez l'homme sont actuellement en cours aux États-Unis et commenceront en Corée du Sud à la fin du mois de juin.

- Les chercheurs de **l'Imperial College** de Londres ont mis au point un vaccin à ARN "auto-amplifié", qui stimule la production d'une protéine virale destinée à stimuler le système immunitaire. Ils prévoient de commencer les essais de phase I/II mi 15 juin, et se sont associés à Morningside Ventures pour fabriquer et distribuer le vaccin par l'intermédiaire d'une nouvelle société appelée **VacEquity Global Health**.

- En mars, l'administration Trump a essayé à déplacer **Curevac** d'Allemagne vers les US. Un vaccin antirabique sur modèle d'ARN a passé avec succès les essais de sécurité de la phase I. La société a déclaré que son usine allemande peut fabriquer des centaines de millions de vaccins par an.

2 - **Vaccins à vecteur viral** : ils utilisent un virus partenaire non pathogène pour injecter des gènes de coronavirus dans les cellules et provoquer une réponse immunitaire. Les vaccins à vecteur viral répliquable reposent sur le concept selon lequel les vaccins vivants atténués, dont la capacité de réplication reste intacte, ont tendance à avoir des réponses immunogènes plus robustes et plus durables que les vaccins tués ou sous-unités, qui nécessitent souvent plusieurs doses ou adjuvants. Les vaccins à vecteurs viraux, plutôt que d'utiliser des versions atténuées de l'agent pathogène, utilisent d'autres virus (le vecteur) capables de se répliquer pour transférer les gènes producteurs d'antigènes de l'agent pathogène cible aux cellules humaines. L'exemple le plus récent d'un vaccin viral capable de se répliquer avec succès est le vaccin Ebola de Merck Sharp & Dohme, Erveo avec un vecteur viral recombinant du virus de la stomatite vésiculeuse (rVSV), et une protéine de surface de l'Ebolavirus du Zaïre (EBOV).

- Un vaccin britanno-suédois **AstraZeneca** et l'université d'Oxford est basé sur un adénovirus de chimpanzé appelé ChAdOx1. Le vaccin a été soumis à des essais de phase I et commence les essais de phase II/III en Angleterre et au Brésil. Soutenu par Warp Speed, pourrait permettre de fournir des vaccins d'urgence d'ici octobre. C'EST CE VACCIN QUI EST PRÉEMPTÉ PAR LA FRANCE ET 4 AUTRES PAYS EUROPÉENS dans l'espoir d'une efficacité. AZ a déjà lancé la production pour être au RDV cet automne avec plus de 80 millions de doses. En espérant pour tous qu'elles soient efficaces. MAIS CELA SEMBLE UN CHOIX JUDICIEUX compte tenu de l'expérience adénovirale sur Ebola et du sérieux du fabricant. AstraZeneca a reçu du BARDA un financement de 1,2 milliard de dollars pour le développement de son produit.

- Le chinois **CanSino Biologics** teste un vaccin basé sur un adénovirus Ad5, en partenariat avec l'Institut de biologie de l'Académie des sciences médicales militaires du pays. En mai, ils ont publié un article dans le Lancet le 1er essai de phase I. Ce candidat vaccin CanVino COVID-19 approuvé pour une utilisation chez les militaires en Chine : la Commission militaire centrale de Chine a approuvé le 25 juin l'utilisation du CanSino Biologics Ad5-nCoV contre le SARS-CoV-2 par les militaires pour une période d'un an. CanSino Biologics Ad5-nCoV a été développé conjointement par CanSino et un institut de recherche de l'Académie des sciences militaires (AMS). Les vaccinations viennent de débuter début juillet.

- **ATTENTION** : un essai de phase II sur 508 participants de Wuhan a montré que les personnes qui avaient été exposées auparavant aux anticorps neutralisant l'Ad5 avaient une réponse immunitaire réduite contre le vaccin anti SARS-CoV-2. Ce qui était attendu car ceci avait été observé lors de la synthèse du vaccin anti Ebola et risque de réduire l'intérêt de ce vaccin.

- Le fondateur de CanSino a déclaré ce mois-ci qu'il était en pourparlers avec la Russie, le Brésil, le Chili et l'Arabie Saoudite pour lancer un essai de phase III.

- **Johnson & Johnson** et l'**Université d'Oxford**, en collaboration avec **AstraZeneca** et le **Beth Israel Deaconess Medical Center** à Boston testent un vaccin sur adénovirus Ad26 chez les singes. Une seule immunisation avec le support vaccin Ad26 conduit à des réponses anticorps neutralisantes et à une protection robuste des singes. L'adénovirus Ad26 comme l'adénovirus des Chimpanzés n'infectent pas l'humain et donc leur injection comme support de vaccin ne risque pas d'être contrariée par des anticorps neutralisants pré existants suite à des infections naturelles par des adénovirus humains.

- **Novartis** fabriquera un vaccin virus adéno-associé développé par le **Massachusetts Eye and Ear Hospital**. Les essais de phase I devraient commencer à la fin de 2020.

- **Merck** a annoncé en Mai qu'elle développait un vaccin à partir du VSV virus de la stomatite vésiculeuse approche qu'elle a utilisée avec succès pour produire le seul vaccin approuvé contre le virus Ebola. La société est partenaire de IAVI.

3 - **Vaccins avec protéines virales** : utilisent une protéine ou un fragment pour provoquer une réponse immunitaire.

- **Novavax**, USA , a commencé un essai de phase I/II sur un vaccin composé particules portant des fragments de protéines de coronavirus. La Coalition for Epidemic Preparedness Innovations investit 384 millions de dollars.

- **Clover Biopharmaceuticals** son vaccin protéine serait proposé avec l'adjuvant GSK pour stimuler davantage le système immunitaire.

- Suite au SRAS en 2002 le **Baylor College of Medicine** a développé un vaccin anti SARS-CoV-1 prometteur mais avait stoppé les recherches les soutiens ayant disparus (!). Les chercheurs relancent le projet en partenariat.

- Un vaccin en cours de développement par l'**université de Pittsburgh**, appelé PittCoVacc, est un patch cutané muni de 400 minuscules aiguilles en sucre. Lorsqu'elles sont placées sur la peau, les aiguilles se dissolvent et libèrent des protéines virales dans l'organisme.

- L'**université du Queensland** et la **société CSL** ont annoncé un partenariat pour lancer des essais de phase I, GSK fournissant l'adjuvant.

- **Sanofi** produira ses protéines virales en utilisant des baculovirus modifiés. GSK fournissant son puissant adjuvant Sanofi déclare qu'elle pourrait produire au moins 600 millions de doses par an si le vaccin est efficace, les essais sont en cours.

- Le vaccin de **Vaxart** serait une tablette orale contenant différentes protéines virales sur la base de son expérience de vaccin oral anti H1N1 (Publié in Lancet Infectious Diseases) après une seule dose. Se prépare à des essais de phase I pour l'été 2020 avec KindredBio.

4 - **Vaccins à virus entier** : vaccins 'à l'ancienne 'qui utilisent une culture inactivée du coronavirus.

- **Sinovac Biotech** teste un vaccin inactivé appelé CoronaVac dans le cadre d'essais de phase II et construit une installation permettant de fabriquer jusqu'à 100 millions de doses par an.

- **Sinopharm** a commencé les essais de phase I/II sur virus vaccinaux inactivés. La société a annoncé qu'elle a construit une installation à Pékin pour fabriquer jusqu'à 200 millions de vaccins par an.

- L'Institut de biologie médicale de **l'Académie chinoise des sciences médicales** mènent un essai de phase I

- De la Biotech Bharat en Inde et The Indian Council Medical Research, le **Covaxin** a été approuvée pour les essais cliniques de phase I et de phase II. Souche indienne de SARS-CoV-2 atténuée. Il est prévu de lancer ce vaccin pour la population au plus tard le 15 août 2020, après l'achèvement de tous les essais cliniques. *(FS : personne de sensé ne peut y croire)*

Protection indirecte par le BCG et autres vaccins

Le BCG et des vaccination de l'enfant comme celle contre la rougeole pourrait également être une piste de protection anti SARS-CoV-2. Ce qui expliquerait que les enfants sont moins atteints que les adultes même si la vaccination contre le BCG n'a plus cours en France sauf IDF depuis 13 ans. A l'inverse, les personnes âgées même vaccinées ne bénéficieraient plus de cet effet protecteur. (Camille Locht, directeur de recherche INSERM, IPL). Cette théorie n'est plus d'actualité.

Conclusion au 1er juillet 2020

Voici une petite synthèse de données confirmées sur cet évènement considérable. De fait on se retrouve devant le SRAS de 2003 mais là qui réussit son épidémie. Les chinois ne nous ont pas tout dit :

- Antériorité de l'épidémie probablement dès octobre-novembre voire septembre 2019 avec grand nombre de cas déjà accumulés lors de la déclaration d'où la gravité de la situation épidémiologique prise en charge trop tardivement. Selon le South China Morning Post sur un rapport officiel, un premier cas aurait été identifié mi novembre. Les cas pauci symptomatiques, l'accès vers les hôpitaux pour les seuls cas graves pourraient expliquer une diffusion antérieure importante avant ces dates ;
- Les chiffres : qui peut croire que la Chine n'a enregistré que 82 000 cas et 5 000 décès ;
- Gravité des cas : en cas d'hospitalisation d'une forme sérieuse très forte probabilité de passer en réa parfois et en quelques heures. Comorbidités, risque de complications. Pauvreté des descriptions cliniques et absence d'histoire naturelle de la maladie. De fait c'est le Sars qui est de retour avec plus de cas a- ou pauci symptomatiques ; ce qui était peut être aussi le cas en 2003 mais que les efforts (et la chance) nous avaient permis de maîtriser ;
- Formes graves des jeunes rares, mais foudroyantes identiques à celle du SARS ;
- Et maintenant une production à tout va de matériel de diagnostic de pauvre qualité sans évaluation correcte. On peut être certain que CanSino Biological Inc. et le Beijing Institute of Biotechnology vont clamer avoir un vaccin d'ici quelques semaines dont l'immunogénicité restera à prouver.

Mais il faut toujours garder à l'esprit que nous sommes face à une méchante grippe pour plus de 85% d'entre nous. La récupération de l'anosmie se fait en 10-30 jours pour la plupart. Reste à espérer un été non viral.

L'accès aux tests est désormais facilité en France avec les gros automates dans les laboratoires pour la détection des Immunoglobulines G, la participation des laboratoires privés et le développement des 30 plateformes "du gouvernement" sur le territoire. Cela sera utile pour gérer la sortie de crise et de confinement. Repérer rapidement les cas persistants et les isoler. Ne tenez pas compte des TDR négatifs. Penser toujours à coupler PCR & Immunoglobulines pour un diagnostic efficace.

Et comptons sur notre bonne vieille chance.

Dernière mise à jour le vendredi 11 décembre 5h15