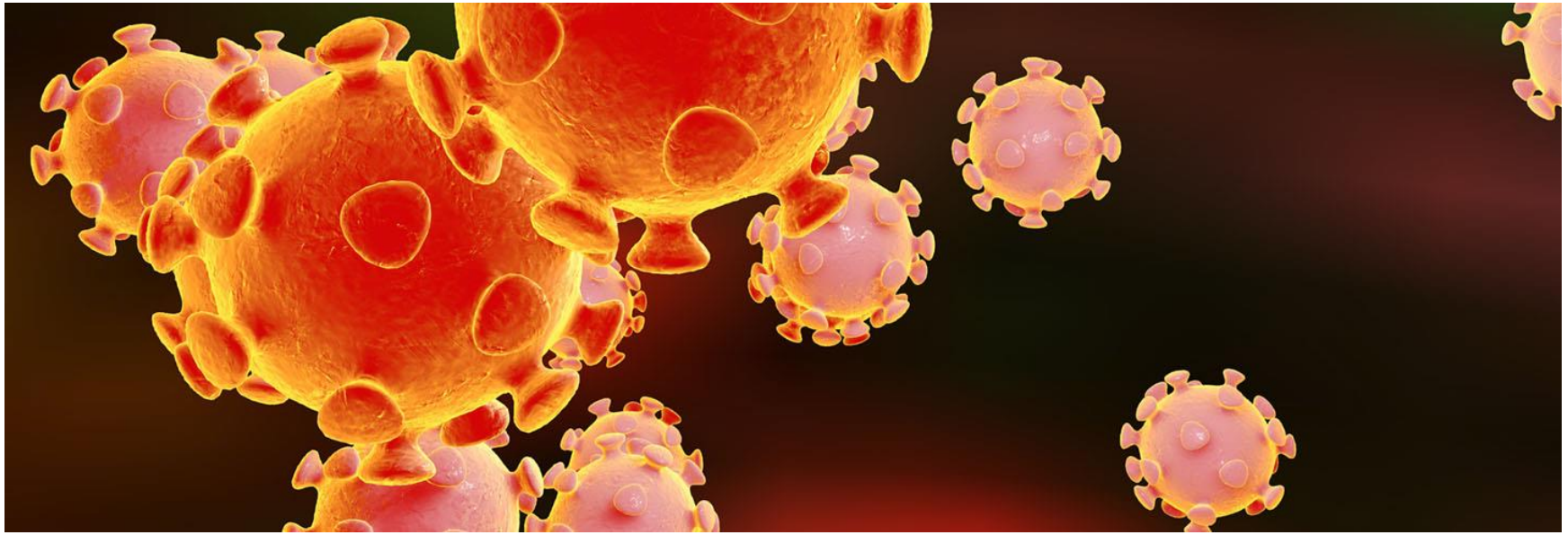


SARS-CoV-2 & Covid-19

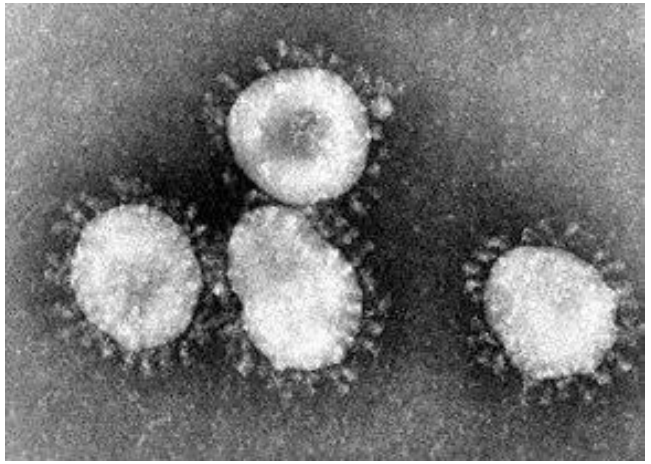
SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrom CoronaVirus n°2 => virus

Covid-19 = Coronavirus disease 2019 => maladie due au virus SARS-CoV-2

Synthèse effectuée par
Dr Juliette Nectoux
Laboratoire de Génétique Moléculaire
Hôpital Cochin

Version 1.3 du 08/04/2020

Famille des Coronavirus *(Coronaviridae)*



- Virus à ARN enveloppé découverts dans les années 60

  (+)ssRNA -> protéines directement traduites (la plupart)

  grand génome (30 kb)

- 4 groupes dans famille des Coronavirus (6 espèces connues pour infecter l'homme)

  Alpha mammifères, dont homme (hCoV-229 et hCoV-OC43)

  pathologies respiratoires (rhinites, otites)et intestinales, généralement bénignes (enfant ++)

  adaptation humaine ancienne

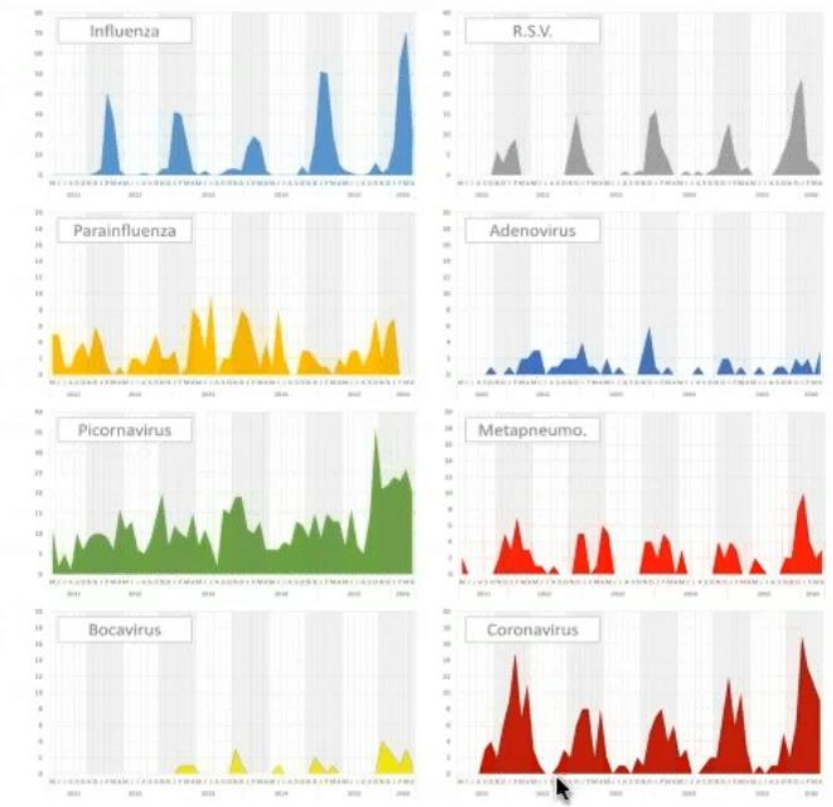
  Bêta pathologies sévères, telles que SARS-CoV de 2003, MERS-CoV de 2012 et SARS-CoV-2 de 2019

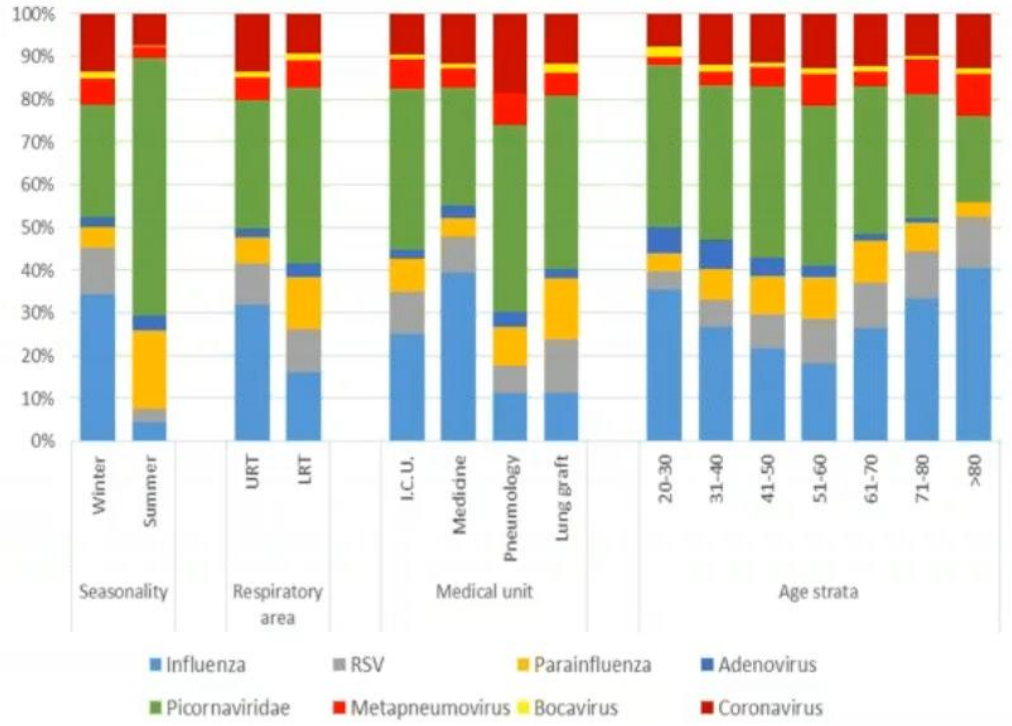
  zoonose -> saut d'espèce

  Gamma et Delta : poissons, oiseaux

Pr Philippe Sansonetti
Chaire de microbiologie et Maladies Infectieuses
Collège de France

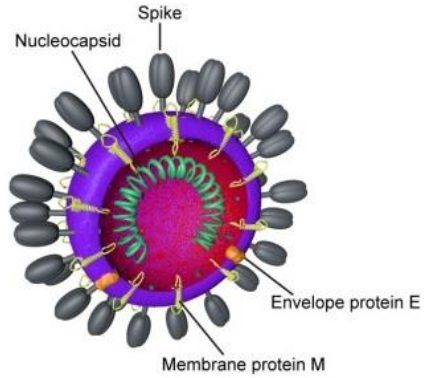
Circulation saisonnière hCoV





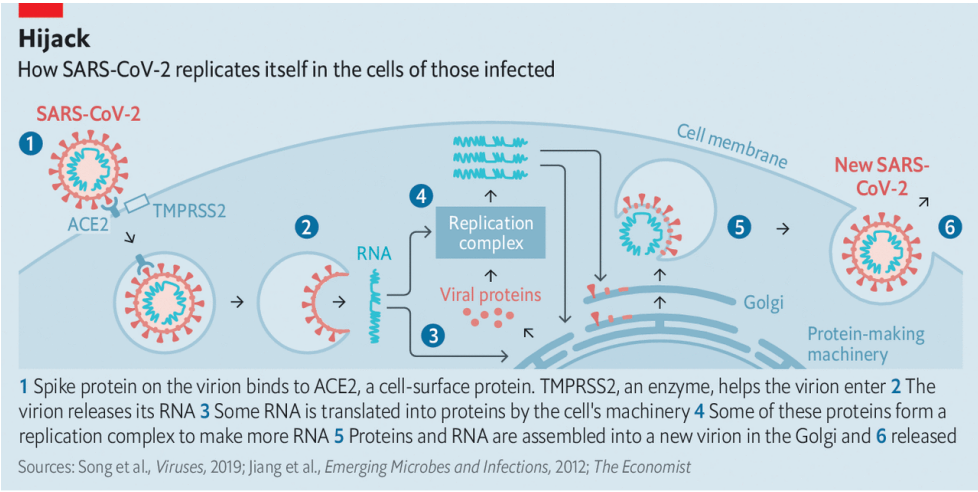
Visseaux et al, PLOS One, 2017

Morphologie, Réplication Virale



Wikipédia

- Grand transcrit unique codant 16 protéines non structurales (NSP) maturées par protéases = réplication virale
- Les coronavirus ont en commun des protéines désignées par une lettre indiquant leur localisation :
  - ✓ Protéine S (Spike, protubérances) = trimère assurant liaison au récepteur à l'ACE2 > point d'entrée dans la cellule humaine
  - ✓ Protéine M (Membrane) 3 domaines transmembranaires = courbure, forme virus
  - ✓ Protéine E (Enveloppe) = assemblage et libération du virus
  - ✓ Protéine N (nucléocapside) = ribonucléoprotéine pour liaison ARN
- Taille physique du virion ~ 60 - 140 nm



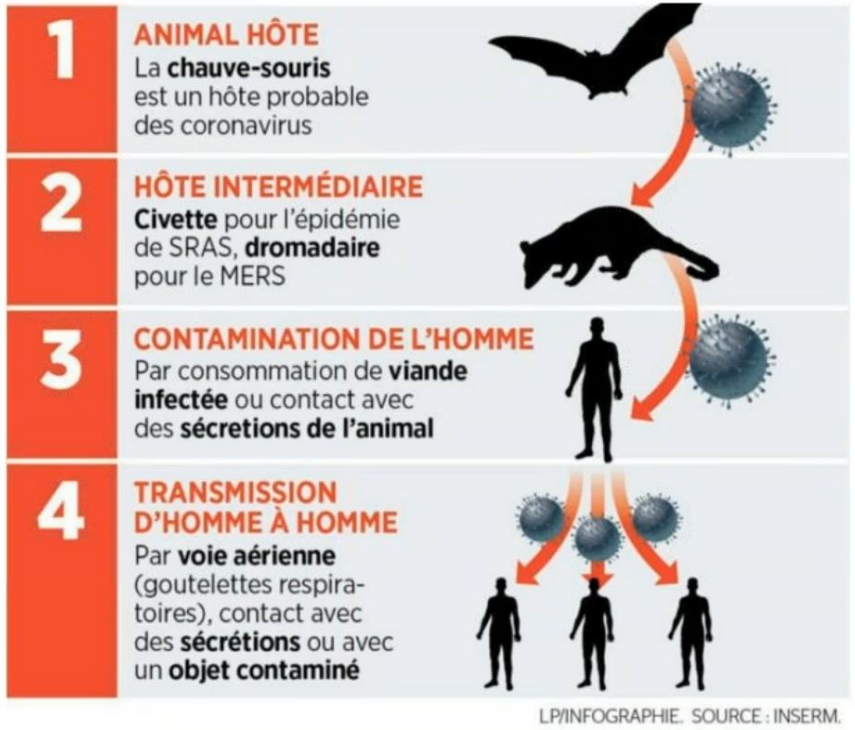
The Economist

Emergence

- Réservoir animal

-> Hôte intermédiaire pas toujours connu

-> Transmission à l'homme



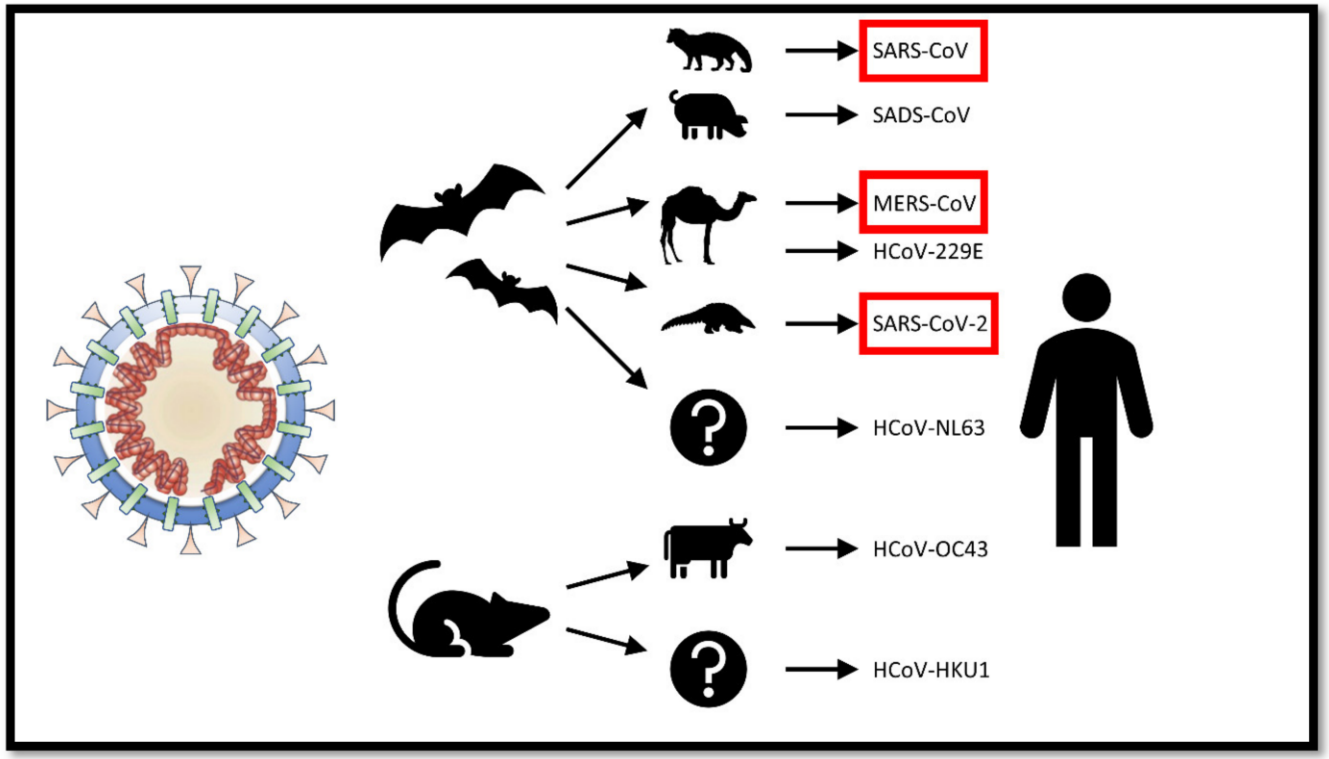
pathogens

MDPI

Review

SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far

Firas A. Rabi [1,*], Mazhar S. Al Zoubi [2], Ghena A. Kasasbeh [3], Dunia M. Salameh [3] and Amjad D. Al-Nasser [4]



Epidémies récentes et nouvelle souche

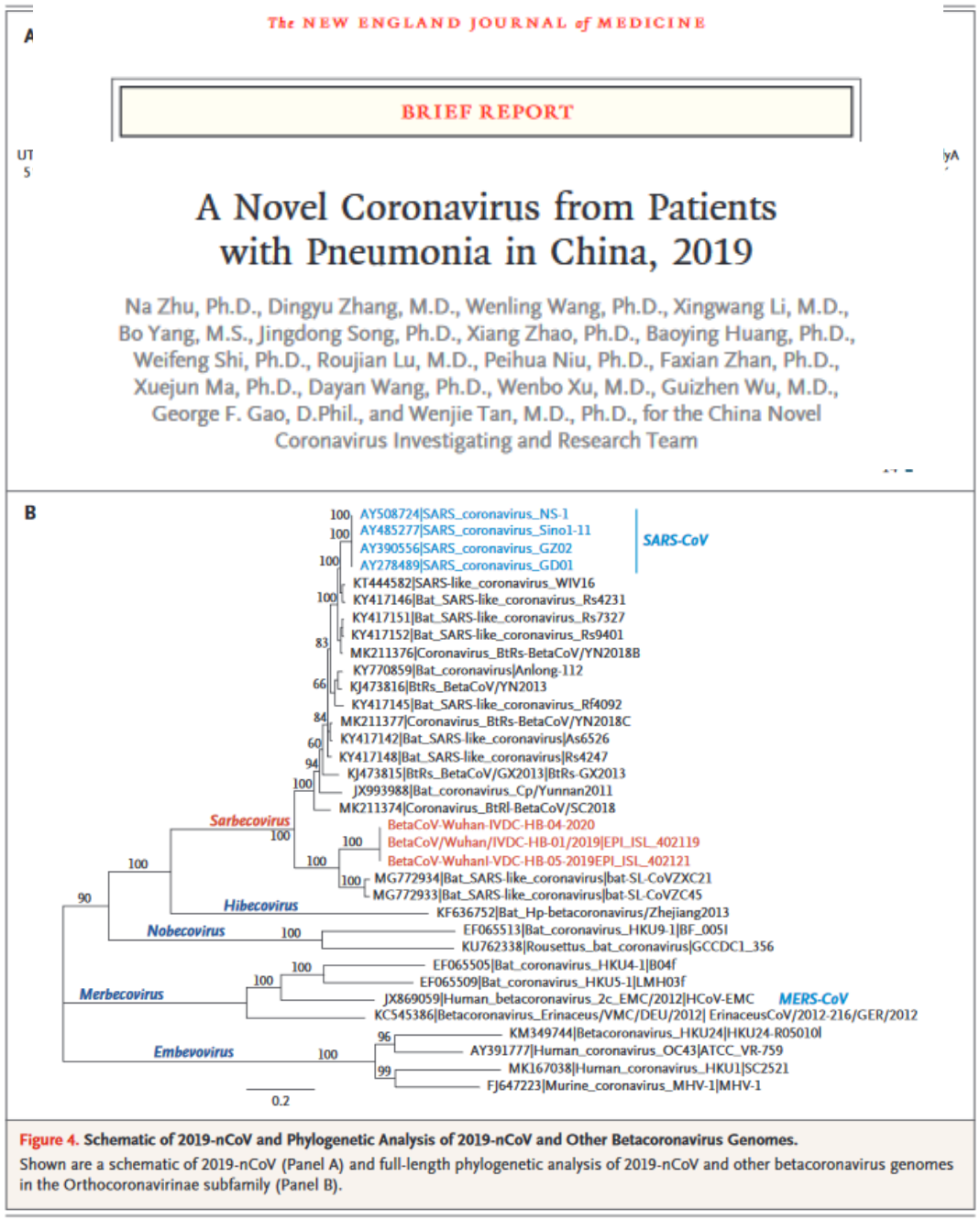
	Souche SARS-CoV-1 *Synd. Respiratoire Aigu sévère*	Souche MERS-CoV *Middle East Respiratory Synd.*	Souche SARS-CoV-2 *Covid-19*
ORIGINE	Identifié en 2003, 1ers humains infectés en Chine en 2002	Identifié en 2012, en Arabie Saoudite	Epidémie de pneumonie à Wuhan déclarée à l'OMS par la Chine
TRANSMISSION	 *Transmission entre humains à travers des contacts rapprochés*	 *Transmission entre humains à travers des contacts rapprochés*	 *Transmission entre humains à travers des contacts rapprochés*
CAS*	8 000 cas dans 30 pays en 2002-2003	2 300 cas dans 27 pays	> 1 500 000 cas confirmés au 09/04/20
MORTS*	Près de 650 morts en Chine/Hong Kong en 2002-2003	> 800 morts au Moyen-Orient	> 87 000 au 09/04/20
TAUX DE MORTALITE	Proche de 10%	37%	Probablement entre 0,5 et 1%

Sources : OMS, CDC, Inserm, Journal de virologie médicale

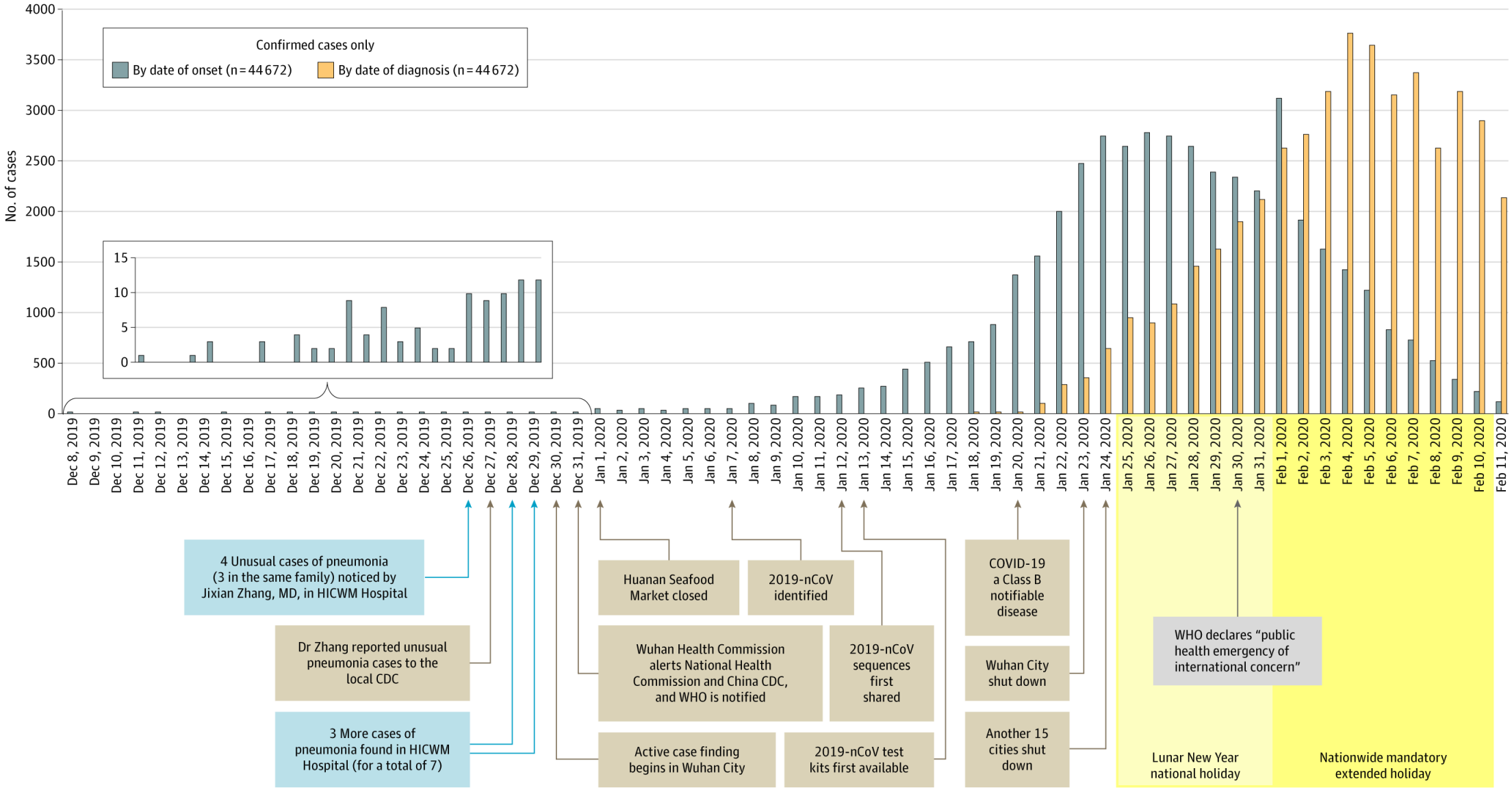
SARS-CoV-2 : Début de l'épidémie

- Origine : Chine, Province du Hubei, ville de Wuahn
- Marché aux poissons de la ville
- Virus Chauve Souris 96% d'analogie
- Hôte intermédiaire : pangolin?

- 2 types différents de SRAS-CoV-2 identifiés
  - ✓ type L (représentant 70% des souches)
  - ✓ type S (représentant 30%).
  - ✓ Conséquences cliniques de ces typages inconnues



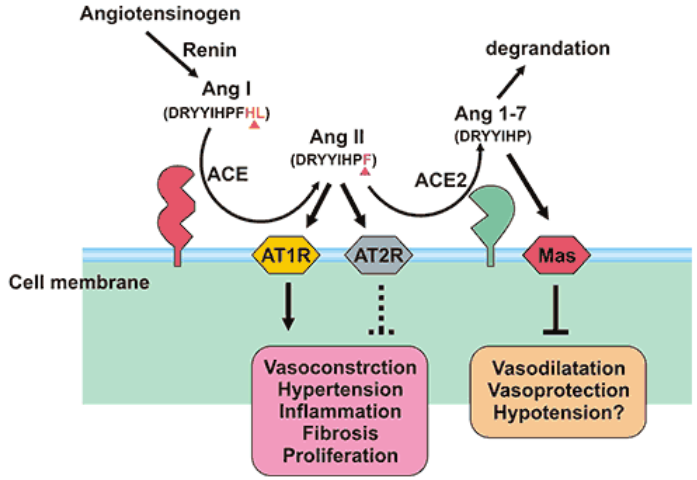
SARS-CoV-2 : Début de l'épidémie



Wu et McGoogan, JAMA, 2020

SARS-CoV-2 : Pathogénicité

- Récepteur entrée cellules humaines du SARS-CoV-1&2 = ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)
- Interaction avec la Spike protéine S
- Très présent dans poumon, cœur, foie, rein, intestin
- Permet invasion cellulaire
- Récepteurs alternatifs = spectre + large invasion cellulaire?

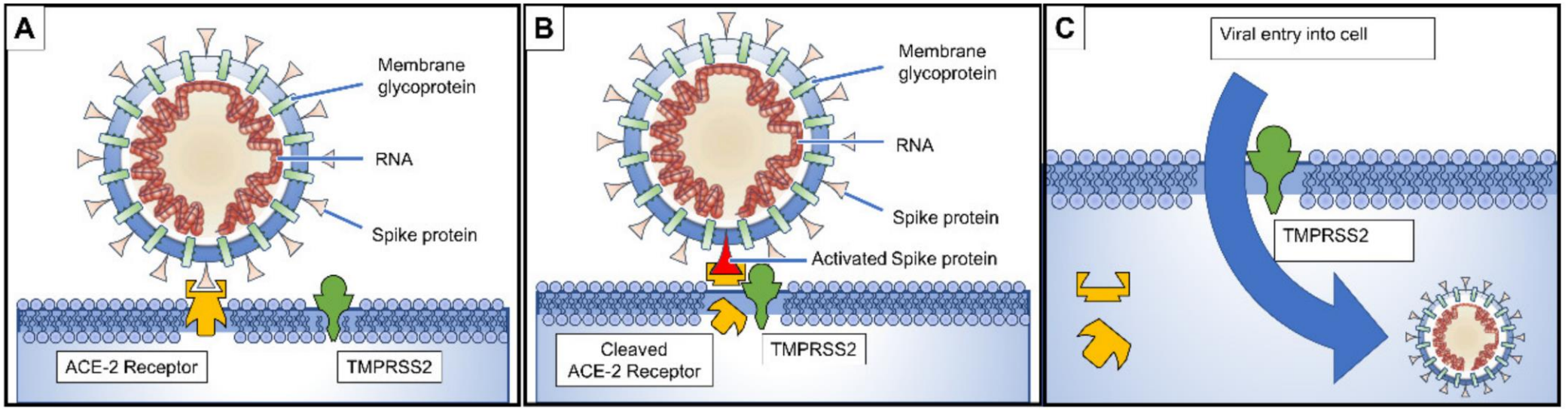


https://www.cusabio.com/c-20982.html

pathogens
MDPI
Review

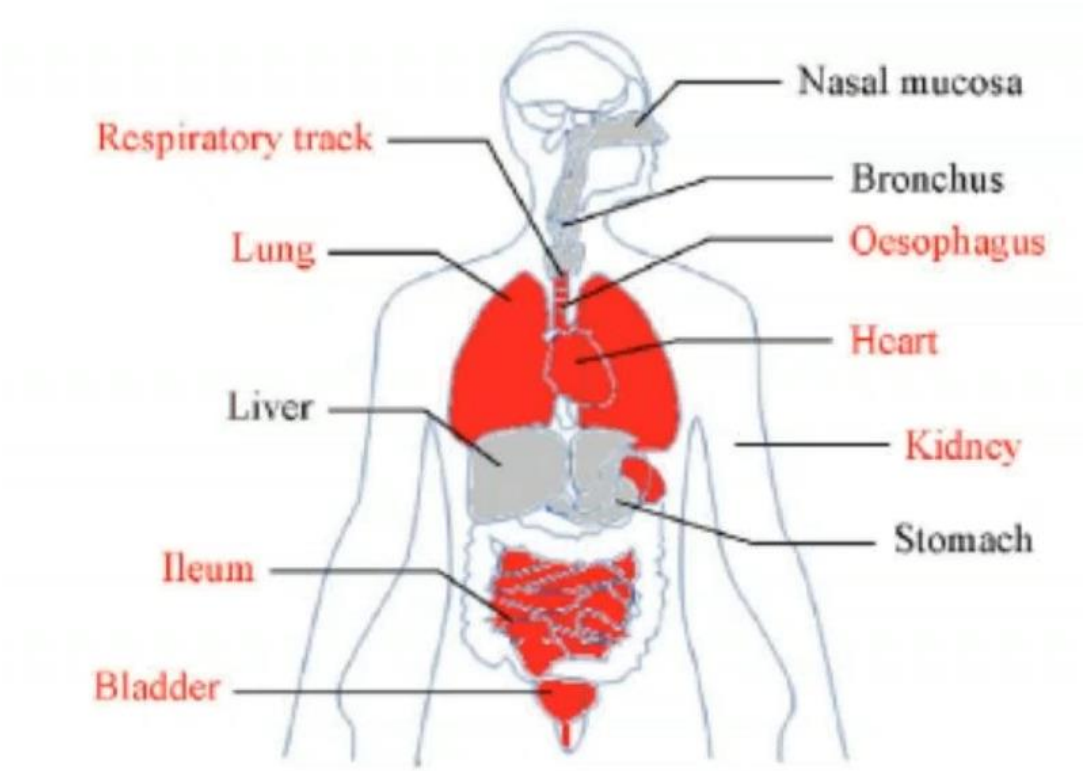
SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far

Firas A. Rabi [1,*], Mazhar S. Al Zoubi [2], Ghena A. Kasasbeh [3], Dunia M. Salameh [3] and Amjad D. Al-Nasser [4]



SARS-CoV-2 : Pathogénicité

- Cellules alvéolaires type II
- Cellules myocardiques
- Tubule proximal rénal
- Cellules urothélium vessie
- Endothélium Iléon Œsophage
- Cholangiocytes



Zou, Front Med 2020
https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2 : Transmission

- Transmission interhumaine démontrée
  - ✓ Voie respiratoire (gouttelettes) directe (<1m) et indirecte

- Transmission interhumaine discutée
  - ✓ Air ? (Ong JAMA 2020, Van Doremalen NEJM 2020)
  - ✓ Selles? Virus détecté chez patients avec et sans symptomes (Ong JAMA 2020, Young JAMA 2020)
  - ✓ Per/peri-partum?

- Transmission interhumaine exclue
  - ✓ Urines, sang, voie sexuelle, grossesse(?), allaitement…

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2 : Transmission

Transmission indirecte

- Exemple environnement chambre patient (Ong JAMA 2020)
  - ✓ (+) sur barrière lit, chaise, poignée porte, évier , sol avant nettoyage
  - ✓ (-) après nettoyage standard
- Conditions expérimentales : survie du virus

Transmission directe

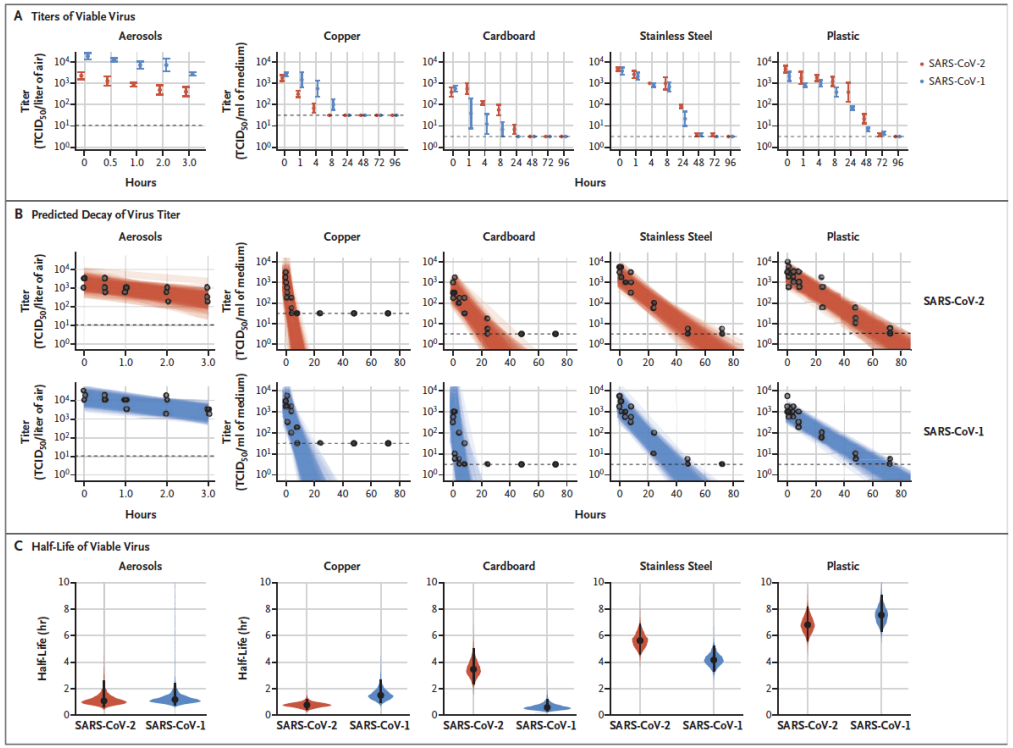
- Avec mesures de précaution
  - ✓ Pas de virus retrouvé sur matériel de protection (Ong JAMA 2020)
  - ✓ 1 patient, 41 soignants exposés (85% masques chir, 15% masques FFP2) → aucune conta (Kangqi, Ann Intern Med, 2020)

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

CORRESPONDENCE

Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1



Aérosol Cuivre Carton Inox Plastique

- Au total

SARSCoV2 est + stable sur le plastique et sur l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton.
Le virus viable a été détecté jusqu'à 72 heures après l'application sur ces surfaces ($t_{1/2}$ sur plastique ou acier : 6h ; $t_{1/2}$ de décroissance sur cuivre : 1h et sur carton : 3h)

SARS-CoV-2 : Transmission par Aérosol

LA CONTROVERSE DU MOMENT

A regarder :-)
https://s3.esanum.fr/backend/media/images/2020/4/6/713c5335-4300-4cd8-a5af-e9e239bef1a1/7a5e8c7e.png

- Dans les conditions de laboratoire, virus stable en aérosol pendant plus de 3h (t1/2 de décroissance : 1,1h). (Ong JAMA 2020)

- WHO, 24 Févier 2020 : aucun cas de conta par aérosol n'a été identifié parmi 75.465 cas

- JAMA ; 26 Mars 2020
  - ✓ L'analyse des caractéristiques biophysiques de l'air expiré (par exemple au cours d'une conversation) nous apprend que cet air, en forme de nuage turbulent, peut atteindre des vitesses de 30 m/s et avoir un rayon d'action jusqu'à 8 mètres
  - ✓ Or cet air expiré peut transporter des gouttelettes de salive de toutes tailles en particulier lors d'un éternuement
  - ✓ Les auteurs pensent que la distanciation de 1-2 mètres est nettement insuffisante et plaident pour le port de masque généralisé : patient source et receveur.
  - ✓ Un argument de plus pour le port de masque à grande échelle...

- Nature ; 2 Avril 2020 : à l'heure actuelle, on ne peut pas conclure car aucune contamination de ce type n'a été prouvée et les études sur les prélèvements dans l'air des chambres où résident des patients COVID-19+ sont contradictoires.
  - ✓ Deux éléments importants :
    - les ARN viraux retrouvés ne sont peut-être pas infectants,
    - la concentration virale en suspension dans l'air et inhalée n'est peut-être pas suffisante pour développer l'infection.
    - Néanmoins, on considère que le fait de rester plus de 45 minutes dans la même pièce qu'un patient COVID-19+ excréteur, exposerait à un risque.

SARS-CoV-2 : Transmission

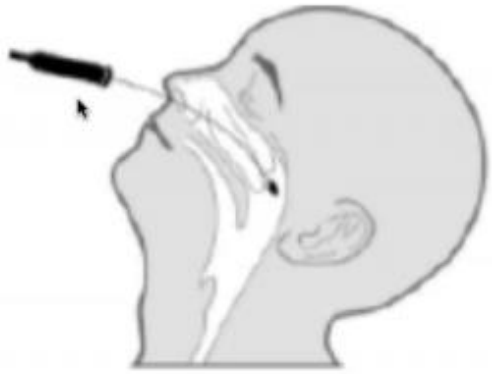
- R0* = taux de reproduction de base
  = capacité et nombre de personnes infectées à partir d' 1 individu atteint
  = 2,2 (Li NEJM 2020) sans mesure barrière
- Contagiosité à J-1 début des symptômes ⚠
- Taux d'attaque élevé sur population immunologiquement naïve (contrairement à SARS-CoV-1)
- Transmission par patient infecté asymptomatique probable (Bay JAMA 2020, Rothe NEJM 2020)

→ Fort potentiel épidémique avec mise en tension majeure du système sanitaire
→ Stratégie d'atténuation

Sources : Centre chinois de prévention et de contrôle des maladies, CSSE, *The Lancet*, *New England Journal of Medecine*, Santé publique Canada (2, 3, 4, 5, 6, 7), Anses

* si R0 < 1 → pas d'épidémie, si R0 > 1 → épidémie

Méthodes de Détection
Test RT-PCR



- RT-PCR à partir d'un écouvillonnage nasopharyngé
  - ✓ Technique manuelle
  - ✓ Uniquement SARS-CoV-2
  - ✓ Délai 4-5h
  - ✓ Tests rapides en cours de développement

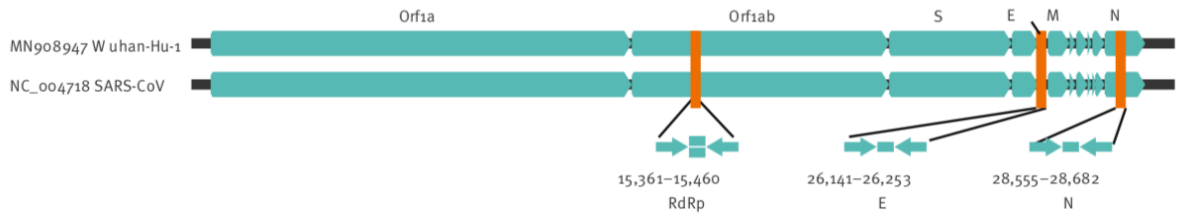
- Durée positivité ⚠
  - ✓ 80% des patients ont PCR (+) à partir de J7 (Young JAMA 2020)
  - ✓ Durée médiane de positivité 12 jours (min 1 max 24) (Young JAMA 2020)
  - ✓ Durée médiane positivité 20 j dans les formes sévères (max 37) (Zhou, Lancet 2020)

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Méthodes de Détection

Test RT-PCR

Relative positions of amplicon targets on the SARS coronavirus and the 2019 novel coronavirus genome



E: envelope protein gene; M: membrane protein gene; N: nucleocapsid protein gene; ORF: open reading frame; RdRp: RNA-dependent RNA polymerase gene; S: spike protein gene.

Numbers below amplicons are genome positions according to SARS-CoV, GenBank NC_004718.

- Gène *Orf1ab* : sensible ++, spécifique de SARS-CoV-2
- Gène *E* : sensible ++
- Gène *N* : +/- sensible

Multiple Ct value in a single channel
The result represents the positive result for E gene of *Sarbecovirus* in FAM channel, RdRP gene and N gene of COVID-19 in Cal Red 610 and Quasar 670, respectively.

PERFORMANCE DATA

Quick Protocol(USA Only)

Méthodes de Détection
Test RT-PCR

- Charge Virale
  - ✓ Elevée dès le début de l'infection (= grippe, diff SARS-CoV-1)
  - ✓ Charge virale nez> gorge
  - ✓ Sympto et asympto : charges virales aussi élevées

Zou, NEJM, 2020

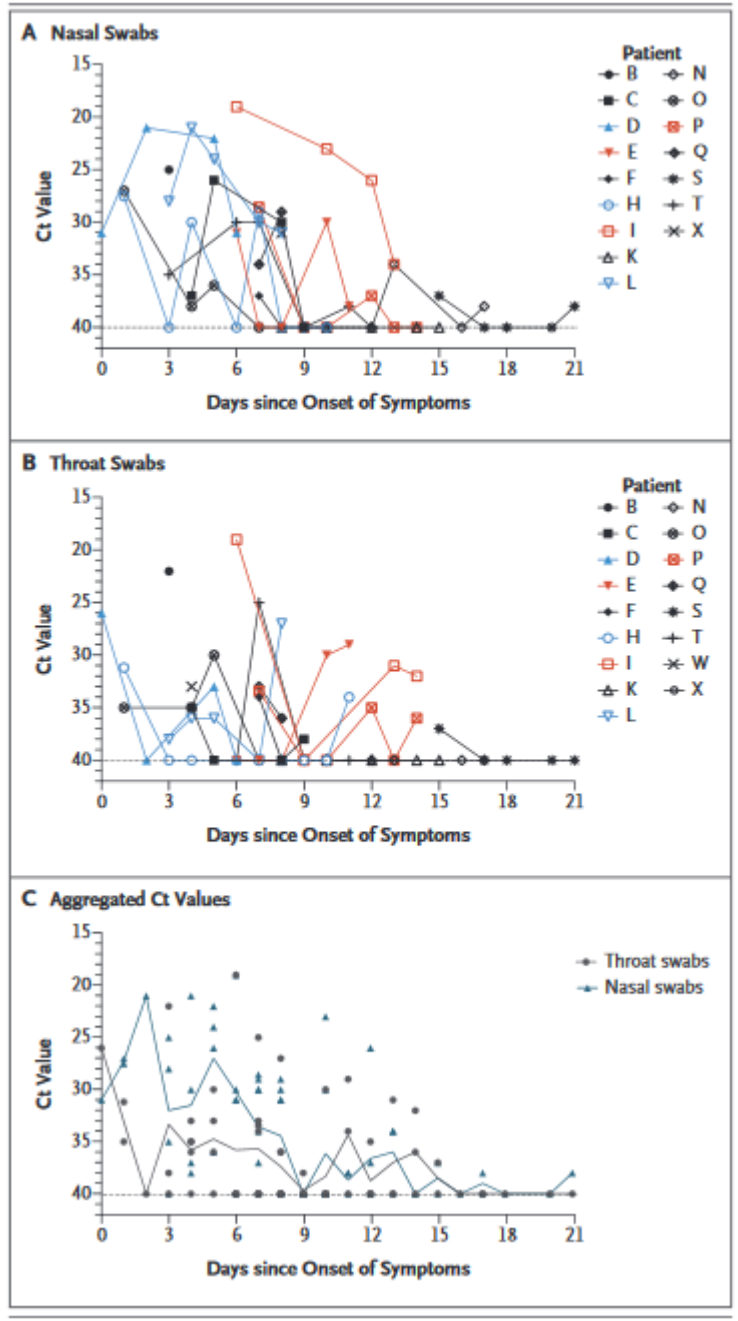


Figure 1. Viral Load Detected in Nasal and Throat Swabs Obtained from Patients Infected with SARS-CoV-2.

Panel A shows cycle threshold (Ct) values of Orf1b on reverse-transcriptase–polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay that were detected in nasal swabs obtained from 14 patients with imported cases and 3 patients with secondary cases, and Panel B shows the Ct values in throat swabs. Patient Z did not have clinical symptoms and is not included in the figure. Patients with imported cases who had severe illness (Patients E, I, and P) are labeled in red, patients with imported cases who had mild-to-moderate illness are labeled in black, and patients with secondary cases (Patients D, H, and L) are labeled in blue. A linear mixed-effects model was used to test the Ct values from nasal and throat swabs among severe as compared with mild-to-moderate imported cases, which allowed for within-patient correlation and a time trend of Ct change. The mean Ct values in nasal and throat swabs obtained from patients with severe cases were lower by 2.8 (95% confidence interval [CI], −2.4 to 8.0) and 2.5 (95% CI, −0.8 to 5.7), respectively, than the values in swabs obtained from patients with mild-to-moderate cases. Panel C shows the aggregated Ct values of Orf1b on RT-PCR assay in 14 patients with imported cases and 3 patients with secondary cases, according to day after symptom onset. Ct values are inversely related to viral RNA copy number, with Ct values of 30.76, 27.67, 24.56, and 21.48 corresponding to 1.5×10^4, 1.5×10^5, 1.5×10^6, and 1.5×10^7 copies per milliliter. Negative samples are denoted with a Ct of 40, which was the limit of detection.

Méthodes de Détection
Test RT-PCR

- Variation de sensibilité de la PCR selon échantillon (Wang, JAMA, 2020)

  LBA (72%) > Crachat (72%) > NP (63%) > Ecouvillon gorge (32%)

- Formes mineures avec atteinte des voies aériennes supérieures et rhinorrhée :
  - ✓ PCR très performante
  - ✓ Taux de faux négatifs (FN) ~ 10%
  - ✓ FN peut monter jusqu'à >30% en cas de mauvais écouvillonnage

- Formes graves avec dyspnée (pneumopathie)
  - ✓ PCR performante la 1ere semaine (FN < 10%)
  - ✓ Devient moins performante la 2eme semaine (négativation des prélèvements nasaux).
  - ✓ Soit le virus se concentre dans les poumons soit la pneumopathie virale est en voie de guérison (ou surinfectée par une bactérie)

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-20-27-mars

Méthodes de Détection

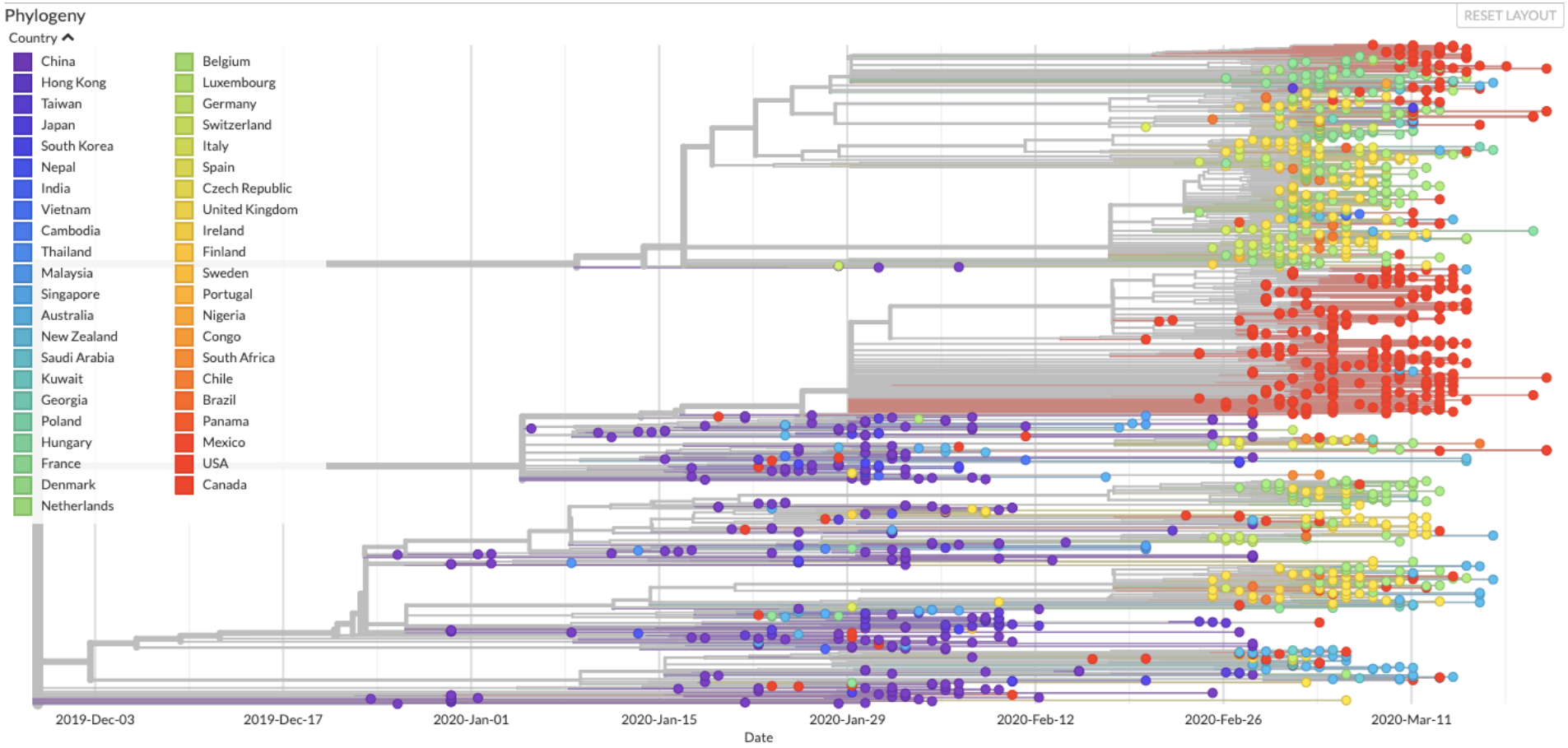
COVID ET TESTS RAPIDES

- Une détection de masse suppose une rapidité et un débit de résultats de PCR améliorées (actuellement 2 à 4 heures pour un «run» de tests).
- Roche a obtenu une autorisation de la FDA pour son test automatisé Cobas® SARS-CoV-2.
- Le débit du Cobas 6800 est de 400 tests en 8 heures et celui du Cobas 8800 de 1000 tests en 8 heures.

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

Méthodes de Détection

Séquençage NGS et analyse phylogénétique



Data from GISAID

Showing 1442 of 1442 genomes sampled between Dec 2019 and Mar 2020.

Méthodes de Détection

TEST SÉROLOGIQUE

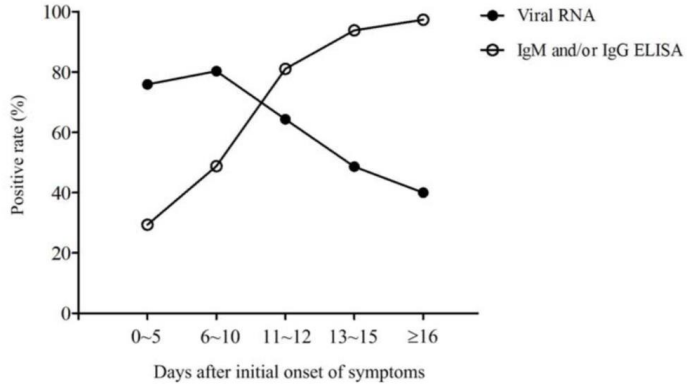
- Basés sur la détection des anticorps IgM et IgG, qui sont dirigés contre la protéine N (protéine de nucléocapside) ou la protéine S (protéine Spike)

- IgM : positif après 3-5 jours d'apparition
- IgG : 4 fois plus élevé en période de récupération qu'en phase aiguë.

- Utile ++ pour le dépistage rapide des porteurs du SRAS-CoV-2, des cas symptomatiques ou asymptomatiques.

- Différents types de tests sérologiques
  - ✓ Colloidal gold-immunochromatographic assay (GICA)
  - ✓ Immunochromatographic assay (ICA)
  - ✓ Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)
  - ✓ Chemiluminescent immunoassay (CLIA)

Parfois équivalents



- Tests maintenant produits en France, seront disponibles d'ici fin avril.

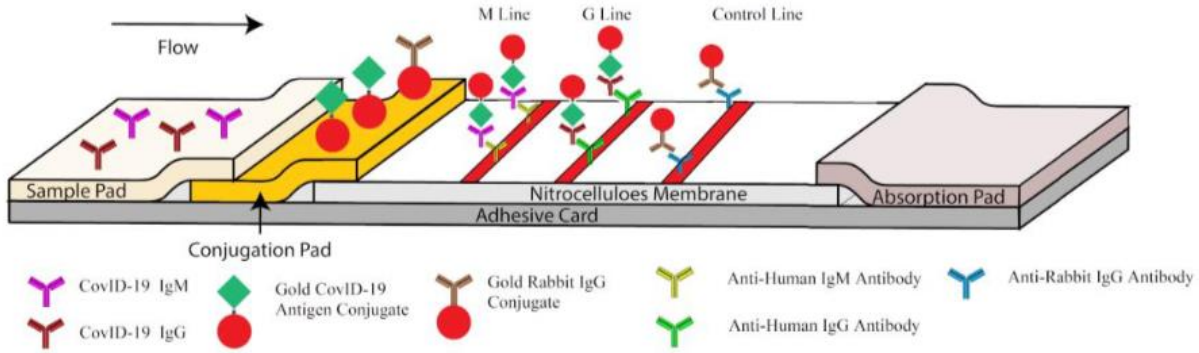
- Sensibilité du test NG-Test IgG-IgM COVID-19® semble bonne à 15-20 jours, la spécificité semble à 100%.

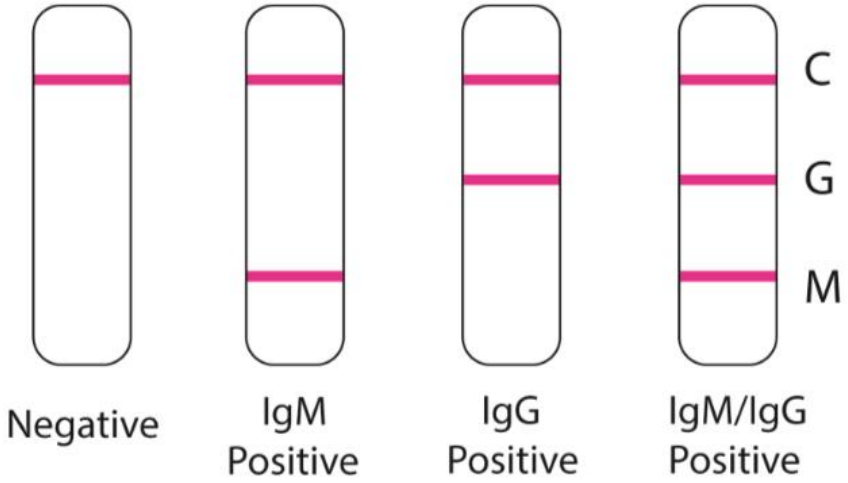
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Méthodes de Détection

Tests Sérologiques : Lateral flow immunoassay (LFIA) test





Sensitivity: 88.66%;
Specificity: 90.63%.

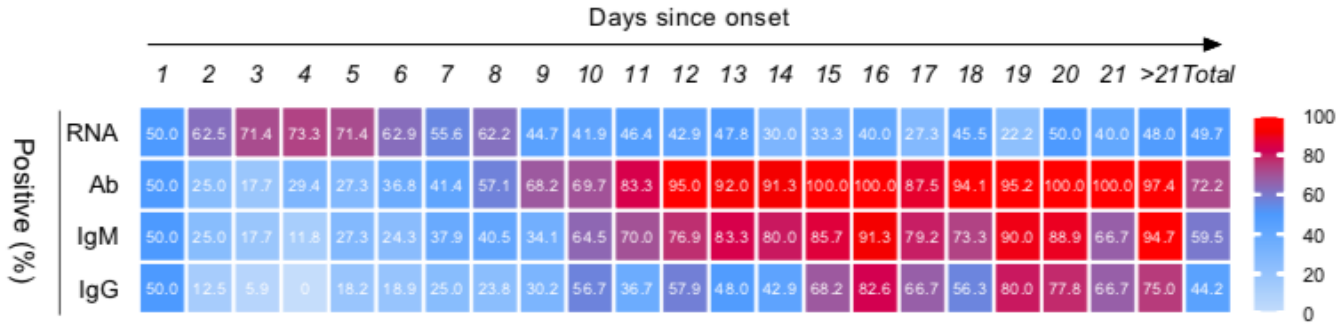
Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis

Méthodes de Détection

Tests Sérologiques : Elisa

- Parmi 173 patients, le taux de séroconversion pour les anticorps totaux (Ab), IgM et IgG était de 93,1%, 82,7% et 64,7%, respectivement.
- La séroconversion est apparue séquentiellement pour Ab, IgM puis IgG, avec un temps médian de 11, 12 et 14 jours, respectivement.



Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189.

Méthodes de Détection

TESTS SÉROLOGIQUES : SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

Method	Antibodies	Sensitivity[1]	Specificity[2]
Fully automatic tubular chemiluminescence method	Total Ab	86.9% (192/221)	99.2% (358/361)
	IgM	74.3% (165/222)	99.2% (358/361)
ELISA	Total Ab	94.8% (289/305)	100% (333/333)
	IgM	86.9% (265/305)	100% (333/333)
Colloidal gold method	Total Ab	96.2% (127/132)	95.2% (199/209)
	IgM	87.9% (116/132)	98.1% (205/209)

Note. 1. The data in the brackets: the positive number/the number of tested patients; 2. The data in the brackets: the negative number/the number of tested healthy persons.

Xia NS,CID 2020

Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

Méthodes de Détection

TESTS SÉROLOGIQUES : SENSIBILITÉ ET SPÉCIFICITÉ DES DIFFÉRENTES MÉTHODES

Method	Antibodies	Sensitivity[1]	Specificity[2]
Fully automatic tubular chemiluminescence method	Total Ab	86.9% (192/221)	99.2% (358/361)
	IgM	74.3% (165/222)	99.2% (358/361)
ELISA	Total Ab	94.8% (289/305)	100% (333/333)
	IgM	86.9% (265/305)	100% (333/333)
Colloidal gold method	Total Ab	96.2% (127/132)	95.2% (199/209)
	IgM	87.9% (116/132)	98.1% (205/209)

Note. 1. The data in the brackets: the positive number/the number of tested patients; 2. The data in the brackets: the negative number/the number of tested healthy persons.

Xia NS,CID 2020

Days after onset	n	RNA n(+)	RNA Sensitivity (%, 95%CI)	Ab n(+)	Ab Sensitivity (%, 95%CI)	IgM n(+)	IgM Sensitivity (%, 95%CI)	IgG n(+)	IgG Sensitivity (%, 95%CI)	RNA+Ab n(+)	RNA+Ab Sensitivity (%, 95%CI)
Total	173	112$	67.1 (59.4, 74.1)	161	93.1 (88.2, 96.4)	143	82.7 (76.2, 88)	112	64.7 (57.1, 71.8)	172	99.4 (96.8, 100.0)
1-7	94	58$	66.7 (55.7, 76.4)	36	38.3 (28.5, 48.9)	27	28.7 (19.9, 39.0)	18	19.1 (11.8, 28.6)	74	78.7 (69.1, 86.5)
8-14	135	67$	54.0 (44.8, 63.0)	121	89.6 (83.2, 94.2)	99	73.3 (65.0, 80.6)	73	54.1 (45.3, 62.7)	131	97.0 (92.6, 99.2)
15-39	90	25$	45.5 (32.0, 59.5)	90	100.0 (96.0, 100.0)	83*	94.3 (87.2, 98.1)	71#	79.8 (69.9, 87.6)	90	100.0 (96.0, 100.0)

* Two patients missed IgM tests due to inadequate plasma samples. # One patient missed IgG tests due to inadequate plasma samples. $ There were 7, 11 and 35 patients had not been performed RNA testing during the 1-7 onset day, 8-14 onset day and 15-39 onset day, respectively.

medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20030189.

- La présence d'anticorps était <40% chez les patients au cours des 7 premiers jours de la maladie, puis a rapidement augmenté à 100,0%, 94,3% et 79,8% pour Ab, IgM et IgG respectivement depuis le 15e jour après le début.
- En revanche, le taux positif d'ARN est passé de 66,7% (58/87) dans les échantillons prélevés avant le jour 7 à 45,5% (25/55) pendant les jours 15 à 39.
- La combinaison de détections d'ARN et d'anticorps a amélioré de manière significative la sensibilité du diagnostic pathogène pour les patients COVID-19 (p <0,001), même en phase précoce d'une semaine depuis le début (p = 0,007).
- De plus, un titre d'Ab plus élevé était indépendamment associé à une classification clinique pire (p = 0,006).

Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

Méthodes de Détection

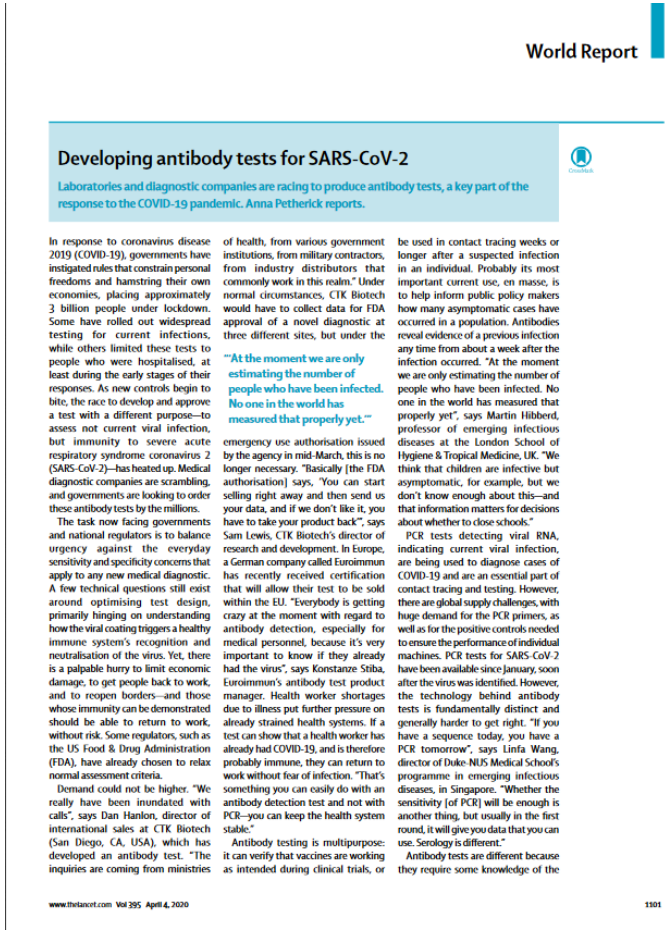
TESTS SÉROLOGIQUES : C'EST POUR QUAND??

- Enjeu essentiel pour tous les gouvernements, les tests sérologiques permettant d'identifier les personnes ayant été en contact avec le virus font l'objet de toutes les attentions.
  Multiples applications : renvoyer au travail les gens immunisé, tester un vaccin…

- Les firmes sont inondées de demandes. Cependant aucun des candidat-tests n'est parfaitement validé. La FDA a assoupli ses règles d'AMM et se réserve la possibilité de retirer du marche à posteriori les tests aux performances insuffisantes.

- L'antigène candidat privilégié est la Spike protein (S) (entière ou le Receptor Binding domain), qui induit la production d'AC neutralisant.
  D'autres équipes étudient la S mais aussi la Nucleo capsid protein (NCP).
  L'enjeu est d'éviter les faux + liés à des réactions croisées avec d'autres coronavirus (SRAS et coronavirus endémique).

- L'hypothèse privilégiée est que l'immunité conférée par l'infection est prolongée (au moins 17 ans pour le 1er SRAS !). ⚠



World Report

Developing antibody tests for SARS-CoV-2

Laboratories and diagnostic companies are racing to produce antibody tests, a key part of the response to the COVID-19 pandemic. Anna Petherick reports.

In response to coronavirus disease 2019 (COVID-19), governments have instigated rules that constrain personal freedoms and hamstring their own economies, placing approximately 3 billion people under lockdown. Some have rolled out widespread testing for current infections, while others limited these tests to people who were hospitalised, at least during the early stages of their responses. As new controls begin to bite, the race to develop and approve a test with a different purpose—to assess not current viral infection, but immunity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)—has heated up. Medical diagnostic companies are scrambling, and governments are looking to order these antibody tests by the millions.

The task now facing governments and national regulators is to balance urgency against the everyday sensitivity and specificity concerns that apply to any new medical diagnostic. A few technical questions still exist around optimising test design, primarily hinging on understanding how the viral coating triggers a healthy immune system's recognition and neutralisation of the virus. Yet, there is a palpable hurry to limit economic damage, to get people back to work, and to reopen borders—and those whose immunity can be demonstrated should be able to return to work, without risk. Some regulators, such as the US Food & Drug Administration (FDA), have already chosen to relax normal assessment criteria.

Demand could not be higher. "We really have been inundated with calls", says Dan Hanlon, director of international sales at CTK Biotech (San Diego, CA, USA), which has developed an antibody test. "The inquiries are coming from ministries of health, from various government institutions, from military contractors, from industry distributors that commonly work in this realm." Under normal circumstances, CTK Biotech would have to collect data for FDA approval of a novel diagnostic at three different sites, but under the emergency use authorisation issued by the agency in mid-March, this is no longer necessary. "Basically [the FDA authorisation] says, 'You can start selling right away and then send us your data, and if we don't like it, you have to take your product back'", says Sam Lewis, CTK Biotech's director of research and development. In Europe, a German company called Euroimmun has recently received certification that will allow their test to be sold within the EU. "Everybody is getting crazy at the moment with regard to antibody detection, especially for medical personnel, because it's very important to know if they already had the virus", says Konstanze Stiba, Euroimmun's antibody test product manager. Health worker shortages due to illness put further pressure on already strained health systems. If a test can show that a health worker has already had COVID-19, and is therefore probably immune, they can return to work without fear of infection. "That's something you can easily do with an antibody detection test and not with PCR—you can keep the health system stable."

> "'At the moment we are only estimating the number of people who have been infected. No one in the world has measured that properly yet.'"

Antibody testing is multipurpose: it can verify that vaccines are working as intended during clinical trials, or be used in contact tracing weeks or longer after a suspected infection in an individual. Probably its most important current use, en masse, is to help inform public policy makers how many asymptomatic cases have occurred in a population. Antibodies reveal evidence of a previous infection any time from about a week after the infection occurred. "At the moment we are only estimating the number of people who have been infected. No one in the world has measured that properly yet", says Martin Hibberd, professor of emerging infectious diseases at the London School of Hygiene & Tropical Medicine, UK. "We think that children are infective but asymptomatic, for example, but we don't know enough about this—and that information matters for decisions about whether to close schools."

PCR tests detecting viral RNA, indicating current viral infection, are being used to diagnose cases of COVID-19 and are an essential part of contact tracing and testing. However, there are global supply challenges, with huge demand for the PCR primers, as well as for the positive controls needed to ensure the performance of individual machines. PCR tests for SARS-CoV-2 have been available since January, soon after the virus was identified. However, the technology behind antibody tests is fundamentally distinct and generally harder to get right. "If you have a sequence today, you have a PCR tomorrow", says Linfa Wang, director of Duke-NUS Medical School's programme in emerging infectious diseases, in Singapore. "Whether the sensitivity [of PCR] will be enough is another thing, but usually in the first round, it will give you data that you can use. Serology is different."

Antibody tests are different because they require some knowledge of the

Lancet
Vol 395 April 4, 2020
(Anna Petherick)

Méthodes de Détection

Tests Sérologiques : Conclusion

- ✓ La détection de l'ARN est critique pour confirmation de l' infection virale, PCR (+) dans ~ 66% des échantillons collectés pendant les premiers 7 jours
- La détection de l'anticorps également très importante pour le diagnostic, avec < 40% positive pour les premiers 7j, et 95-100% après 15j

→ Combinaison de la détection de l'ARN et des anticorps augmente significativement la sensibilité de diagnostic ⚠

- **<u>Critères d'exclusion de l'infection à SARS-CoV-2</u>**

  PCR (-) deux fois de suite avec au moins 24 heures d'intervalle

  ET

  Ac IgM + IgG du SARS-CoV-2 (-) au-delà de J7 après apparition des symptômes

Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and treatment (7th edition)

Méthodes de Détection

TEST RADIOLOGIQUE

- Lorsqu'il est indiqué, le scanner thoracique est très sensible (Ai, Radiology, 2020)
    - Si CRP positive, Se (TDM Thoracique) = 97%.
    - Si CRP non dispo, Se (TDM Thoracique) = 88%

- Anomalies TDM avant apparition des signes clinique (Ai, Radiology, 2020)

… mais le TDM précoce peut aussi être normal (TDM normal entre J1-J3 dans 5-15% des cas) (Yang, Radiology, 2020)

- Cf chapitre "anomalies radiologiques"

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Incubation – Guérison - Immunité

- **Incubation**
  - ✓ Dans les 14 jours suivant l'exposition
  - ✓ La plupart des cas se produisent environ quatre à cinq jours après l'exposition
  - ✓ Selon le NEJM, 28 février, la médiane est à 4j pour un écart type de 2 à 7 jour

- **Guérison**
  - ✓ Temps moyen de guérison ~ 25 jours (mais pas rare de voir jusqu'à 35j)

- **Immunité**
  - ✓ La réponse immunitaire individuelle innée va déterminer le pronostic
  - ✓ Immunité à long terme après une infection Covid-19 est actuellement inconnue : les malades produisent des Ac mais leur effet protecteur n'est pas clairement documentée, ni la durée de la protection qu'ils confèrent (autres coronavirus: l'immunité finit par décliner et une réinfection est possible.
  - ✓ Pour l'instant, pas de cas réel de réinfection à SARS-CoV-2 : la pathologie serait immunisante

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Présentation Clinique

- **Sur les données chinoises au 26/03**

(Source = Rapport OMS Chine, 55 924 patients confirmés)

✓ **Formes légères à modérées** (dont pneumonies non hypoxiémantes) **80%**

✓ **Formes sévères** (pneumonies hypoxiémantes) **14%**

→ *Nécessité urgences ou hospitalisation conventionnelle pour O2*

✓ **Formes critiques** (SDRA, choc septique, défaillance multiviscérale) **6%**

→ *Nécessité réa*

- **Sur les données Françaises au 20/03**

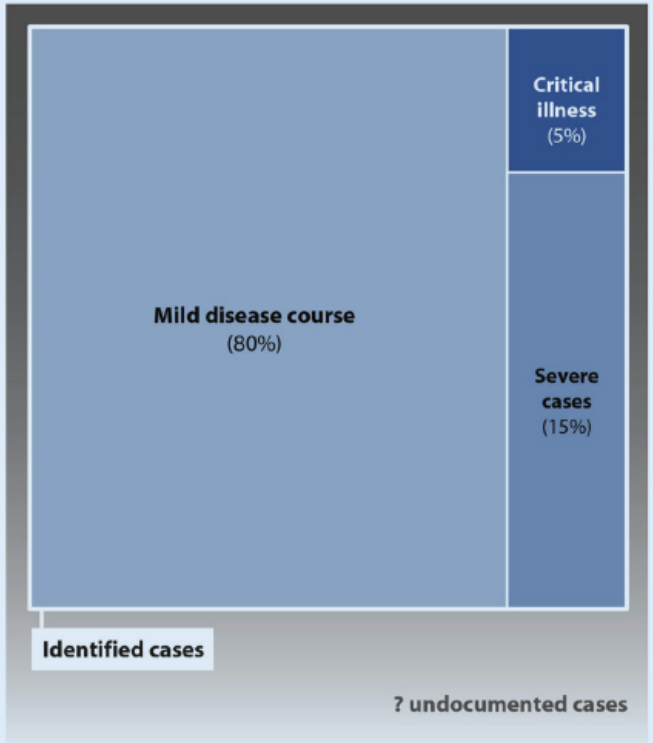
(Source https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html)

✓ **Atteintes bénignes** **81%**

✓ **Atteintes sévères** **14%**

✓ **Atteintes graves** **5%**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020



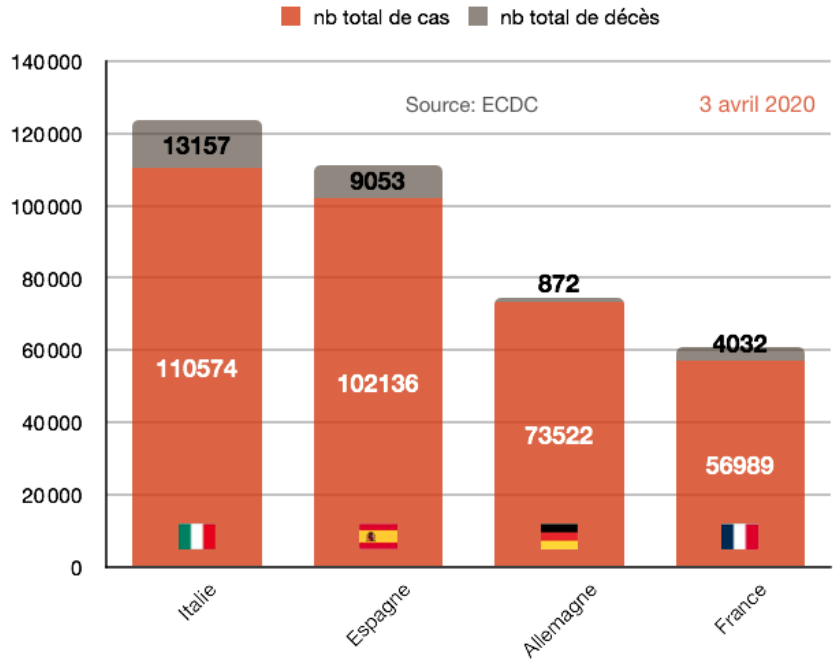
Thomas-Rüdde, Der Anaesthesist, 2020

Mortalité

Case Fatality Rate (CFR)

- ✓ Janv. 2020 — 15% (6/41 patients hospitalisés) (Huang, Lancet, 2020)
- ✓ Fév. 2020 — 4,3% - 11,0% (Chan, Lancet, 2020 et Wang, JAMA, 2020)
- ✓ Mars 2020 — 3,4% (WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. March 3, 2020)

A noter : le taux signalé en dehors de la Chine en février était encore plus faible (0,4%; 2/464) (Johns Hopkins Center for Systems Science and Engineering. Coronavirus COVID-19 global cases. 2020)



Rajgor, Lancet, 2020

Cas du bateau de croisière Diamond Princess ⚠

- ✓ Population stable vivant dans un territoire bien défini
  - → pas de facteurs de confusion
- ✓ Quarantaine entre 20/01 et 29/02 2020
- ✓ 3711 passagers et membres d'équipage à bord
  - → 705 malades et testés (+) pour Covid-19
  - → 7 décès
- ✓ CFR à 0,99 (un biais de recrutement : pop ~ âgée)

Table. Case-Fatality Rate by Age Group in Italy and China[a]

	Italy as of March 17, 2020		China as of February 11, 2020	
	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, %[b]	No. of deaths (% of total)	Case-fatality rate, %[b]
All	1625 (100)	7.2	1023 (100)	2.3
Age groups, y				
0-9	0	0	0	0
10-19	0	0	1 (0.1)	0.2
20-29	0	0	7 (0.7)	0.2
30-39	4 (0.3)	0.3	18 (1.8)	0.2
40-49	10 (0.6)	0.4	38 (3.7)	0.4
50-59	43 (2.7)	1.0	130 (12.7)	1.3
60-69	139 (8.6)	3.5	309 (30.2)	3.6
70-79	578 (35.6)	12.8	312 (30.5)	8.0
≥80	850 (52.3)	20.2	208 (20.3)	14.8

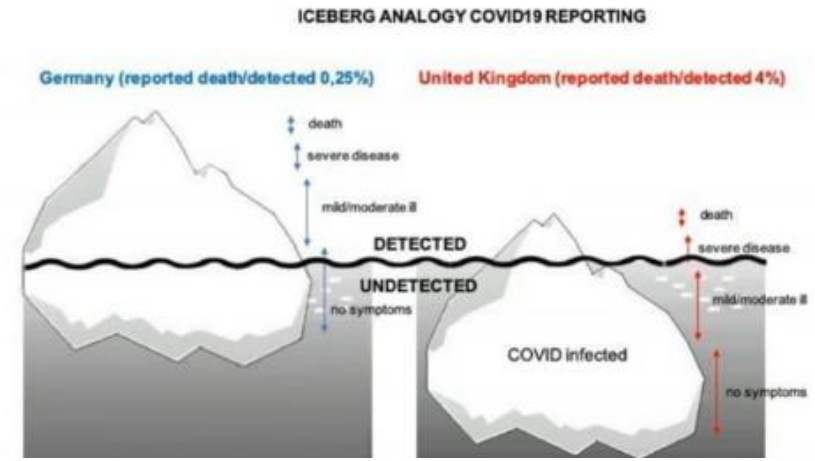
Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy
Graziano Onder; Giovanni Rezza; Silvio Brusaferro, JAMA. Published online March 23, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4683

Létalité

MERS-CoV (34,4%) > SRAS (9,5%) > Grippe 1918 (~2%) > SARS-CoV-2 (~0,5-1%) > Grippe saisonnière (0,1%)

Mortalité

UNE INTERPRÉTATION DES CHIFFRES BIEN DIFFICILE



Difficulté d'interprétation des chiffres de létalité

- ✓ Foyers épidémiques (pas tous au même moment de l'épidémie)
- ✓ Moyen de prise en charge des patients
- ✓ Dénominateur (fx des stratégies de dépistage)

COVID-19 et mortalité italienne

Pourquoi une telle mortalité due au Covid-19 en Italie ?
La mortalité observée par rapport au nombre de cas déclarés en Italie est de 7,2% alors qu'en Chine elle est de 2,3%.

Un article de tente de répondre.

- ✓ A noter : La différence de mortalité est très importante pour les patients d'âge supérieur à 70 ans (38% en Italie vs.12% en Chine).
- ✓ Le nombre de patients âgés est très supérieur en Italie par rapport à la Chine (687 patients de plus de 90 ans avec une mortalité de 23%).
- ✓ Autre explication : une définition non consensuelle de la mortalité reliée au COVID-19 entre la Chine et l'Italie.
- ✓ Troisième explication : le dénominateur (nombre de patients atteints du COVID-19) ne serait pas le même en Chine et en Italie, en raison de politiques de dépistage différentes.

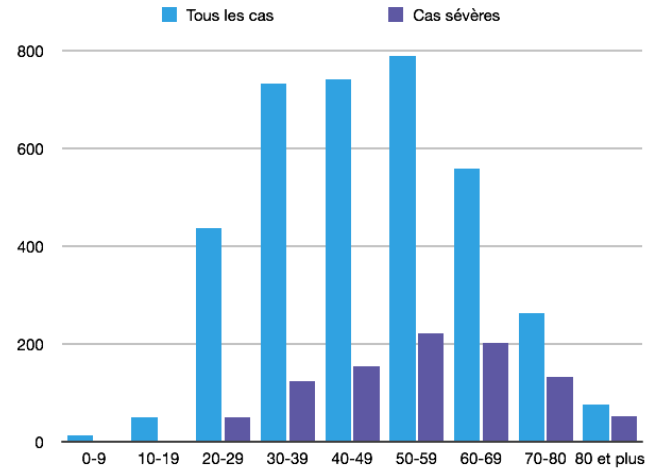
https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-20-27-mars

Terrain et Tranches d'âges

MORBI-MORTALITÉ

Taux d'hospitalisation par âge et mortalité

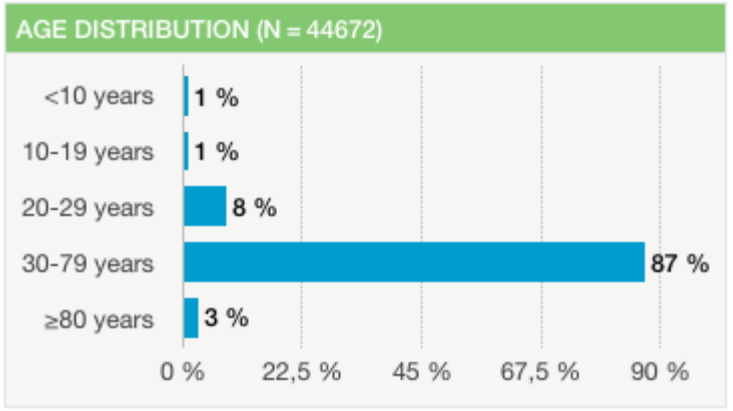
- ✓ Durée moy. entre le début des symptômes et le décès : 17,8 j.
- ✓ Durée moy. entre le début des symptômes et la sortie de l'hôpital : 24,7j.
- ✓ Taux de mortalité globale : 0,66% (0,39-1,33), avec profil croissant avec âge
- ✓ Proportion d'individus infectés susceptibles d'être hospitalisés ↗ avec l'âge jusqu'à un max. de 18,4% (11,0-7,6) chez les personnes âgées > 80 ans



Estimates of the proportion of all infections that would lead to hospitalisation, obtained from a subset of cases reported in mainland China

Lancet Infect Dis 2020

March 30, 2020 https://doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30243-7



https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Terrain et Tranches d'âges

Comorbidités Présentes dans les formes les + Graves

- Un rapport de 72 314 cas du CCDC publié le 24 fév. dans le JAMA confirme les facteurs de risque de morbi mortalité suivants :
  - ✓ Maladies cardiovasculaires
  - ✓ Diabète insulino dépendant
  - ✓ HTA
  - ✓ Insuffisances respiratoires chroniques
  - ✓ Cancer
  - ✓ Insuffisances rénales chroniques

- En Italie, dans une publication du JAMA du 23 mars,
  - ✓ parmi 355 décès, le nombre moyen de comorbidités était de 2,7
  - ✓ seulement 3 patients n'avaient pas d'antécédents connus

Wu et McGoogan, JAMA, 2020

- OMS, Chine, 55924 patients confirmés, létalité globale 4%
  - ✓ chez les > 80 ans — 22%
  - ✓ Pas de comorbidité — 1,5%
  - ✓ Comorbidité
    - cardiovasculaire 13%
    - Diabète 9%
    - Pulmonaire 8%
    - Cancer 7%

Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy
Graziano Onder; Giovanni Rezza; Silvio Brusaferro, JAMA.
Published online March 23, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.4683

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2

Facteurs Pronostiques Formes Sévères

- 150 patients admis en réa à Wuhan, Chine

68 décès (45%), 82 sortis de réa

Facteurs associés à mortalité

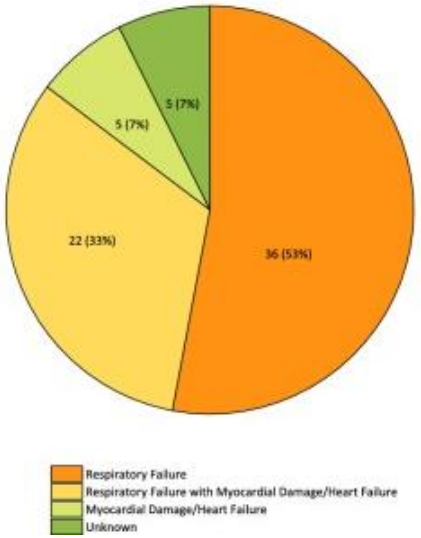
Age

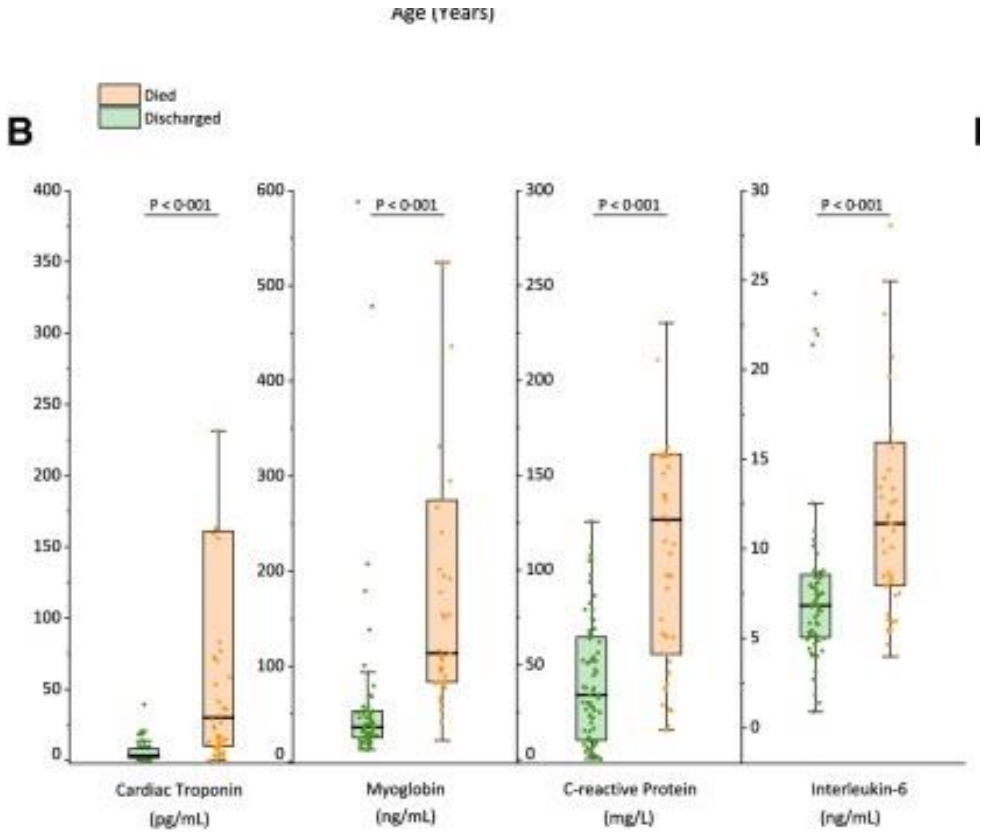
Comorbidité

Infection bactérienne secondaire

Marqueurs inflammatoires élevés

Décès suite à





Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Terrain et Tranches d'âges

Les Enfants

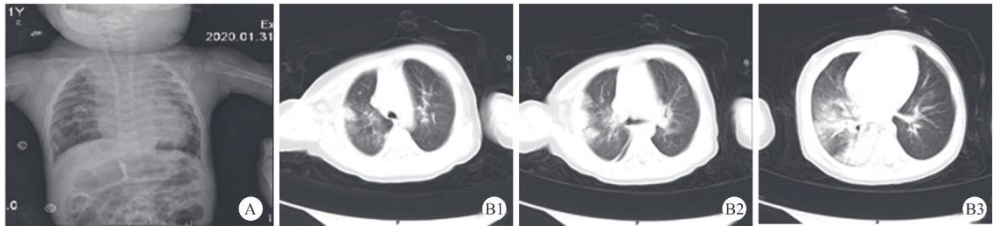


Fig. 3 Radiographic images of two critical cases on admission
A: Chest X-ray images from an 8-month-old boy showing bilateral multiple lobular and consolidation; B1–B3: Chest CT images of different layers from a 1-year-old boy showing bilateral ground glass opacity and subsegmental areas of consolidation

Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China
Current Medical ScienceDOI https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6

- Les infections symptomatiques chez les enfants sont rares.

- Dans l'analyse de 25 cas publiée le 24 mars
  - ✓ toux (44%) et fièvre (52%) rarement graves.
  - ✓ scanner thoracique
    - normal dans 8 cas (33.3%)
    - atteinte unilatérale dans 5 cas (20.8%)
    - atteinte bilatérale dans 11 cas (45.8%)
  - ✓ 2 cas (8%) ont nécessité une assistance ventilatoire

Zheng, F., Liao, C., Fan, Q. et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. CURR MED SCI (2020). https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6

- Dans l'analyse de 36 cas publiée le 25 mars
  - ✓ Symptômes communs à l'admission toux (19%) et fièvre (36%)
  - ✓ Biologie
    - ↗ CPK 31%
    - ↘ lymphocytes 31%
    - leucopénie 19%
    - ↗ procalcitonine 17%
  - ✓ 6 patients (17%) ont eu besoin d'O2

Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study
Published:March 25, 2020DOI:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5

- 3 cas sévères rapportés en France (décès d'une JF 16 ans) , Italie (décès JF 12 ans) et Royaume Uni.

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Terrain et Tranches d'âges
Les Enfants (suite)

Chez les enfants (série de 20 patients)

- premiers symptômes fièvre (60%) et toux (65%)
- De manière surprenante, une co-infection est détectée chez 40% à la phase initiale (rare chez l'adulte).
- La symptomatologie est moins «bruyante» que chez l'adulte.
- La pro-calcitonine élevée semble plus informative que la CRP (à l'inverse de l'adulte). L'élévation est peut-être en rapport avec cette co-infection bactérienne.
- Les images de scanner sont superposables aux adultes.

Une lettre récente du New England Journal of Medicine décrit une série de 171 enfants infectés par le virus

- La moyenne d'âge était de 7 ans extrêmes [1 jour ; 15 ans] ;
- 16% étaient asymptomatiques.
- 65% avec une pneumopathie confirmant le fait que la surinfection bactérienne arrive très tôt
- 9% avaient une symptomatologie digestive (nausées et vomissements).
- 2% (3/271) ont dû être hospitalisés en réanimation.
- Tous avaient de lourdes comorbidités.
- Il y a eu 1 décès.

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-20-27-mars

Terrain et Tranches d'âges
Les Enfants (Encore)

- Lu et al, NEJM, 2020
  - ✓ 171 enfants
  - ✓ Médiane âge 6,7 ans
  - ✓ 16% formes asymptomatique

Table 1. Epidemiologic Characteristics, Clinical Features, and Radiologic Findings of 171 Children with SARS-CoV-2 Infection.*

Characteristic	Value
Age	
Median (range)	6.7 yr (1 day–15 yr)
Distribution — no. (%)	
<1 yr	31 (18.1)
1–5 yr	40 (23.4)
6–10 yr	58 (33.9)
11–15 yr	42 (24.6)
Sex — no. (%)	
Male	104 (60.8)
Female	67 (39.2)
Diagnosis — no. (%)	
Asymptomatic infection	27 (15.8)
Upper respiratory tract infection	33 (19.3)
Pneumonia	111 (64.9)
Exposure or contact information — no. (%)	
Family cluster	154 (90.1)
Confirmed family members	131 (76.6)
Suspected family members	23 (13.5)
Unidentified source of infection	15 (8.8)
Contact with other suspected case	2 (1.2)
Signs and symptoms	
Cough — no. (%)	83 (48.5)
Pharyngeal erythema — no. (%)	79 (46.2)
Fever — no. (%)	71 (41.5)
Median duration of fever (range) — days	3 (1–16)
Highest temperature during hospitalization — no. (%)	
<37.5°C	100 (58.5)
37.5–38.0°C	16 (9.4)
38.1–39.0°C	39 (22.8)
>39.0°C	16 (9.4)
Diarrhea — no. (%)	15 (8.8)
Fatigue — no. (%)	13 (7.6)
Rhinorrhea — no. (%)	13 (7.6)
Vomiting — no. (%)	11 (6.4)
Nasal congestion — no. (%)	9 (5.3)
Tachypnea on admission — no. (%)†	49 (28.7)
Tachycardia on admission — no. (%)‡	72 (42.1)
Oxygen saturation <92% during period of hospitalization — no. (%)	4 (2.3)
Abnormalities on computed tomography of the chest — no. (%)	
Ground-glass opacity	56 (32.7)
Local patchy shadowing	32 (18.7)
Bilateral patchy shadowing	21 (12.3)
Interstitial abnormalities	2 (1.2)

* Percentages may not total 100 because of rounding.
† The normal ranges of respiratory rate (in breaths per minute) were as follows: 40 to 60 for newborns, 30 to 40 for children younger than 1 year of age, 25 to 30 for those 1 to 3 years of age, 20 to 25 for those 4 to 7 years of age, 18 to 20 for those 8 to 14 years of age, and 12 to 20 for those older than 14 years of age. Tachypnea refers to a respiratory rate higher than the upper limit of the normal range according to age.
‡ The normal ranges of pulse rate (in beats per minute) were as follows: 120 to 140 for newborns, 110 to 130 for children younger than 1 year of age, 100 to 120 for those 1 to 3 years of age, 80 to 100 for those 4 to 7 years of age, 70 to 90 for those 8 to 14 years of age, and 60 to 70 for those older than 14 years of age. Tachycardia refers to a pulse rate higher than the upper limit of the normal range according to age.

Terrain et Tranches d'âges

Les Femmes Enceintes

- Selon les premières données en France
  - ✓ les nouveau-nés de mère infectée sont en bonne santé
  - ✓ très peu de formes graves chez les femmes enceintes

- Une étude chinoise JAMA pediatrics montre une possible contamination entre la mère malade et le nouveau-né
  - ✓ 1 NN avec présence d'IgM anti SARS-CoV-2 né d'une mère avérée Covid-19

JAMA. Published online March 26, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.4621

- Résultats confirmés dans le Lancet, 24 mars
  - ✓ 7 patientes enceintes hospitalisées avec Covid + et symptômes bénins
  - ✓ toutes les femmes enceintes enrôlées étaient au 3ème Trim
  - ✓ Accouchement par césarienne
  - ✓ toutes les mères et les nourrissons ont montré de bonnes évolutions
  - ✓ 3 NN testés, dont 1 était (+) 36h après la naissance

- D'après les recommandations de l'UNICEF, le Covid-19 n'est pas une contre-indication à l'allaitement. Si le mère est symptomatique ; il faut porter un masque.
  - ✓ Le lait ne serait pas contaminant par analogie avec les autres virus à tropisme respiratoire.
  - ✓ Le tirage du lait est encouragé si la maman n'est pas en état d'allaiter.

→ L'effet de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur le fœtus au cours du premier ou du deuxième trimestre ou chez les patients présentant une infection modérée à sévère est inconnu

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

Terrain et Tranches d'âges

Les Femmes Enceintes

Le CNGOF a émis des recommandations concernant les femmes enceintes avec Covid suspecté ou confirmé :

- pas d'hospitalisation systématique, indiqué si hypoxémie avec SpO2 < 98% et FR > 22 ou insuffisance respiratoire aiguë avec comorbidités
- admission en réanimation si PaO2 < 70 ou oxygénorequérance avec comorbidités
- la cure de corticoïdes n'est pas contre-indiquée mais est à discuter au cas par cas
- l'antibiothérapie par amoxicilline est à discuter en cas de suspicion de surinfection à pneumocoque
- la TDM thoracique mais pas contre-indiquée en cas de difficulté respiratoire

Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Infection par le SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes. Etat des connaissances et proposition de prise en charge. Paris, mars 2020.

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Terrain et Tranches d'âges

Les Nouveau-Nés

- Dans une lettre publiée le 26 mars dans le JAMA pediatrics, il est montré, en Chine, une évolution très favorable chez les nouveaux nés de mère COVID+. D'autres études montrent cependant l'absence de présence de Covid-19 dans les prélèvements de liquide amniotique, de sang du cordon et de lait maternel chez les mères atteintes du virus.

- A suivre…

JAMA. Published online March 26, 2020.
doi:10.1001/jama.2020.4621

SARS-CoV-2
PRÉSENTATION CLINIQUE

Source = Rapport OMS Chine, 55 924 patients confirmés

- Symptômes les plus fréquents

  Fièvre 88%

  Toux sèche 68%

  Asthénie 38%

  Crachats 33%

  Dyspnée 18%

  Mal de gorge 14%

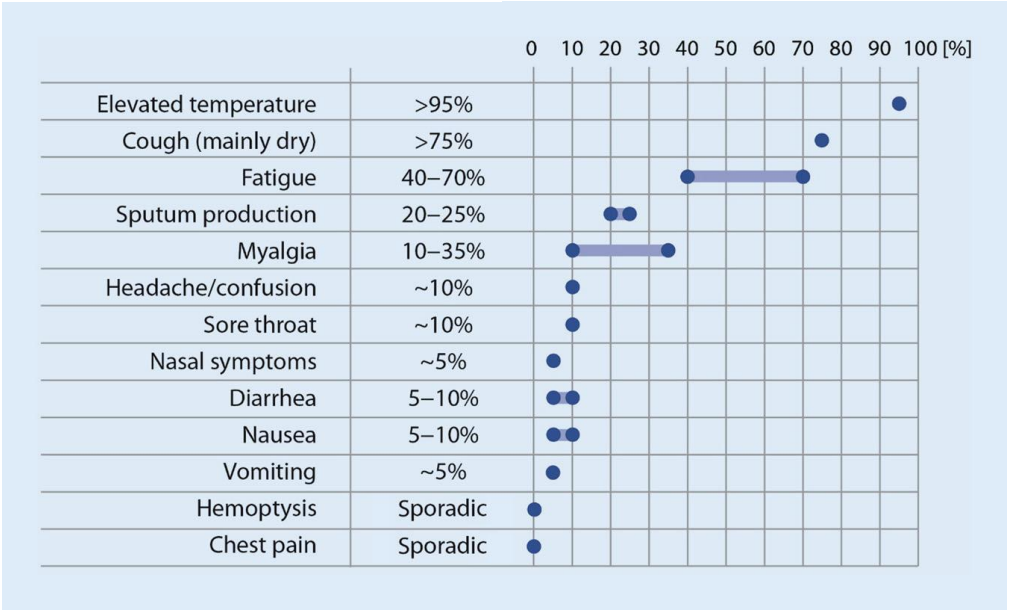
  Céphalées 15%

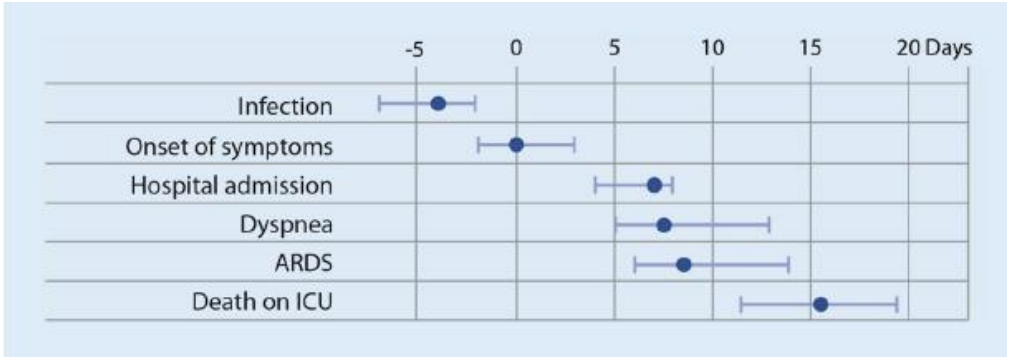
  Myalgies 15%

  Diarrhées 3%

- Durée moyenne incubation : 5 jours (Min 1-Max 14 j)

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020





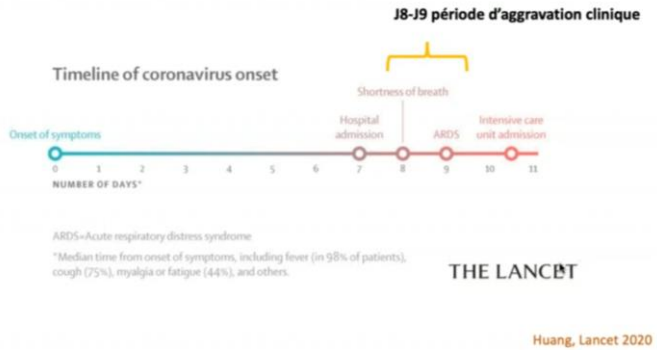
Thomas-Rüdde, Der Anaesthesist, 2020

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2
Evolution Clinique et Aggravation

Plusieurs formes d'évolution

- Formes asymptomatiques à bénignes --> ne nécessitent pas d'hospit
- Formes sévères --> nécessitent une hospit conventionnelle pour oxygénothérapie
- Formes très sévères, 2 catégories de patients ⚠
  - Patients âgés avec comorbidité : profil + septique, virémique avec décompensation des maladies sous-jacentes.
    --> réa vers J2-J4
  - Patients jeunes sans comorbidité : correspond au fameux choc cytokinique = emballement de la réaction inflammatoire avec une atteinte polyviscérale (poumon surtout). Ce serait le mécanisme des décompensations retardées (2ème semaine)
    --> réa vers J7-J10

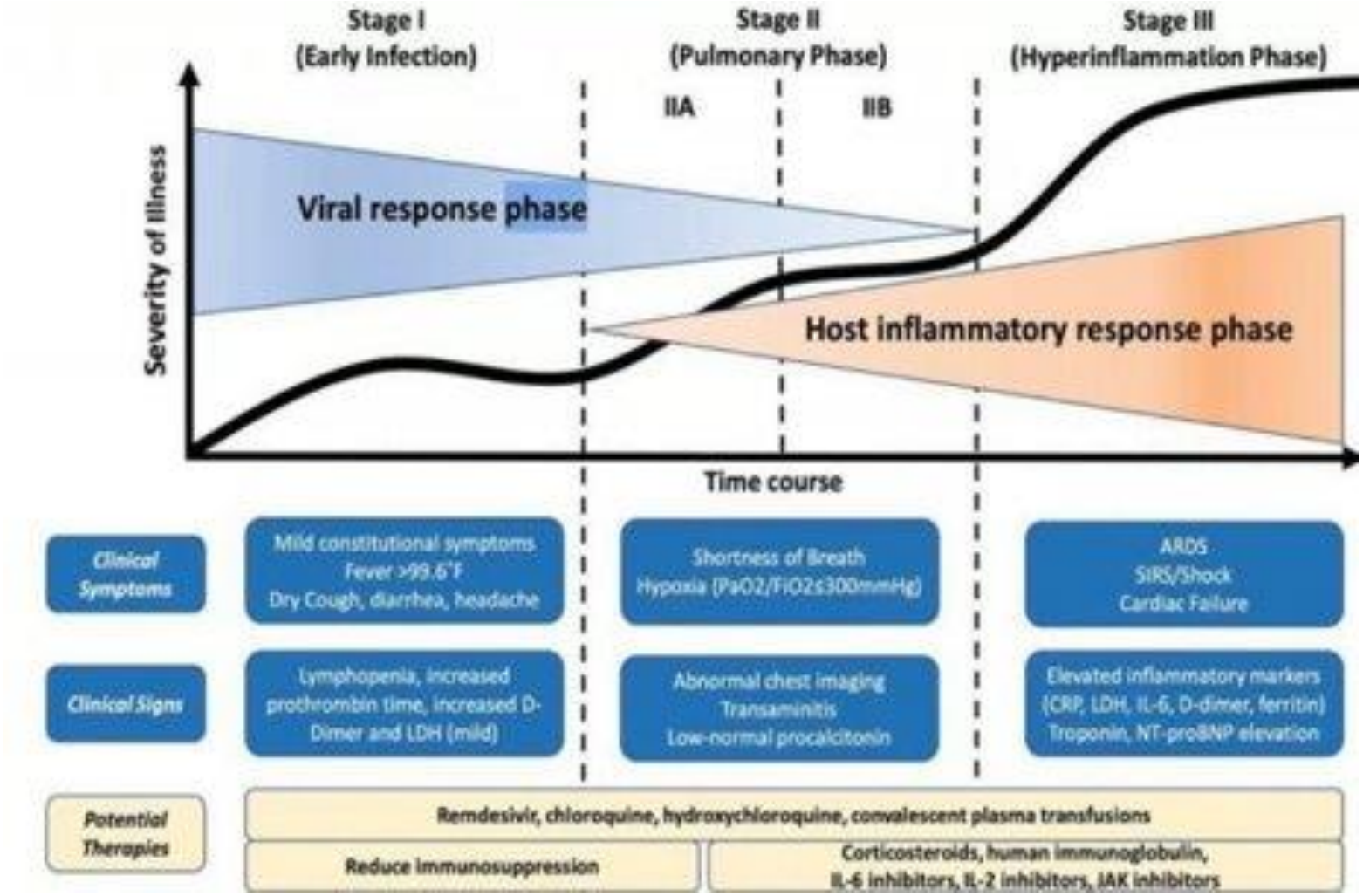


Huang, Lancet 2020

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2

Evolution Clinique et Aggravation



Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2

Pathogénicité, Réponse Immunitaire

- La réponse immunitaire innée décide du pronostic!!

- Rôle virus = voie IFN-type I (cytokine antivirale primordiale) bloquée par virus (SRAS et ERS) à différents niveaux de la cascade de signalisation, effecteurs viraux?
  = réplication virale massive = mort cellulaire + inflammation participant à la destruction alvéolocapillaire
  Pression sélective pour activité anti IFN-type I?
  IFN-type I exprimé constitutivement/niveau bas chez chauve-souris…
- Rôle ACE2 = exprimé par pneumocytes de type 2 + monocytes/ macrophages (+/-) et cellules endothéliales pulmonaire
  - ✓ Déséquilibre balance ACE1/ACE2 par inactivation fx ACE2 par liaison massive du virus = lésions barrière alvéolocapillaire?
  - ✓ Liaison virus-ACE2 = altération/apoptose cellules ACE2+ ?
  - ✓ Interférence avec production IFN-type I ?

Pr Philippe Sansonetti
Chaire de microbiologie et Maladies Infectieuses
Collège de France

SARS-CoV-2

Patients à Risque de Détérioration Rapide ⚠

- Une équipe de Jiangsu a mis en place un protocole de reconnaissance précoce des patients à risque de détérioration rapide, incluant
  - ✓ La présence de SpO2 < 93% en air ambiant
  - ✓ FR>30
  - ✓ FC>120 ou signes de défaillance d'organe
  - ✓ La présence de lésions sévères à la radiographie thoracique

- En France, les signes indiquant une évaluation hospitalière comprennent
  - ✓ hypotension,
  - ✓ déshydratation,
  - ✓ altération de la conscience,
  - ✓ détresse respiratoire avec tachypnée et/ou saturation O2 < 90%.

Sun, Q., Qiu, H., Huang, M. et al.Lowermortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. Ann. Intensive Care 10, 33 (2020)

Ministère des Solidarités et de la Santé. Fiche professionnels de santé prise en charge en ville par les médecins de ville des patients symptomatiques en phase épidémique de covid-19. Paris, 2020.

SARS-CoV-2

LES SIGNES CARDIAQUES

- Dans une revue publiée le 18 mars dans l'American College of Cardiology
  - ✓ Taux élevés de Troponine T Ultra sensible (hs-cTn) et de BNP ou NT-proBNP constatés chez les patients covid19.
  - ✓ La Troponine augmente dans 50% des cas qui vont décéder
  - ✓ L'augmentation du BNP est associée à la mortalité des SDRA
  - → Att! Interpréter prudemment les valeurs en dehors des contextes cliniques évocateurs d'angor ou de défaillance cardiaque gauche
  - → Débuter un traitement antiplaquettaire uniquement sur la valeur de la Troponine n'est pas recommandé!

- Sur les premières données en France en réanimation, l'atteinte cardiopulmonaire mixte est constatée dans 41% des cas , la myocardite dans 14% des cas, en particulier révélée lors de l'extubation chez les patients jeunes.
- IL est important de poursuivre les traitements antihypertenseurs du fait de la liaison à l'angiotensine (Récepteur SARS-CoV-1 & 2= enzyme conversion angiotensine 2 (ACE2)).

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2
Les Atteintes Cardiovasculaires

- Le COVID-19 apparaît de plus en plus comme une maladie à gravité inflammatoire (poumon inflammatoire, encéphalite, orage cytokinique…) doublé d'un syndrome d'hypercoagulabilité.
- L'atteinte cardiovasculaire n'y échappe pas (JAMA *cardiology*, 27 Mars 2020).
- Cet emballement inflammatoire se traduit par des lésions de vascularite, myocardite, péricardite qui font le lit (effet gâchette ou facteur déclenchant) de troubles du rythme paroxystiques, mort subite, SCA et décompensation d'insuffisance cardiaque.
- La présence d'un très fort pourcentage d'embolies pulmonaires ou d'accidents thromboemboliques complète le tableau.
- De quoi largement expliquer ces douleurs thoraciques très souvent rencontrées lors de cette maladie…

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-6-avril

SARS-CoV-2
LES SIGNES ORL

- Anosmie brutale (86% des patients) et dysgueusie (88% des patients)
  - ✓ Toujours chercher une anosmie brutale devant un patient suspect de Covid-19
  - ✓ 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 ;* les lavages de nez décommandés (ils pourraient favoriser la dissémination virale)
  - ✓ Ce tableau clinique semble plutôt caractéristique des formes bénignes. Toutefois il semble aussi assez fréquent dans les formes graves si on recherche le symptôme

- Une enquête européenne en ligne du 01/04 montre les éléments suivants :
  - ✓ Ces troubles de l'odorat surviennent
    - soit avant l'apparition des symptômes généraux et ORL (dans 12% des cas)
    - soit pendant (65% des cas)
    - soit après (23% des cas)
  - ✓ Les femmes sont nettement plus atteintes par cette anosmie (92% d'anosmie chez les femmes contre 82% chez les hommes)
  - ✓ 44% des patients ont déjà récupéré leur odorat dans un délai court de 15 jours
  - ✓ La récupération eut être plus longue et aléatoire

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2
LES SIGNES OPHTALMO

- Publication dans JAMA, le 31 mars
  - ✓ n=38 patients COVID-19 de la province chinoise du Hubei
  - ✓ conjonctivites fréquentes (31,6%)
  - ✓ associées à des formes systémiques + sévères (bilan biologique plus inquiétant avec hyperleucocytose et CRP, PCT, LDH élevés)
  - ✓ virus présent dans les larmes
  - ✓ Les auteurs alertent sur la possibilité d'une transmission par projection de postillons dans les yeux.

  → À vos lunettes !

Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html
https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

SARS-CoV-2
Les Signes Digestifs

- Publication du 18 mars de l' American Journal of Gastroenterology
  - ✓ n = 204 patients COVID-19 de la province chinoise du Hubei
  - ✓ 48,5% des présentaient des symptômes digestifs au premier plan tels que
    - diarrhée (29,3%)
    - anorexie (83,8%)
    - vomissements (0,8%)
    - douleurs abdominales (0,4%)
  - ✓ 7/99 patients avaient un tableau digestif pur (sans signe respiratoire)
  - ✓ L'étude révèle également que les patients présentant des symptômes digestifs
    - sont hospitalisés plus tardivement (9j vs 7,3j) en comparaison des patients avec symptômes respiratoires
    - étaient plus graves (durée d'hospitalisation et morbi-mortalité) en comparaison de ceux sans symptômes digestifs

  → Les auteurs recommandent que "l'indice de suspicion soit augmenté plus tôt chez les patients à risque présentant des symptômes digestifs plutôt que d'attendre l'apparition de signes respiratoires".

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2
Les Signes Dermato

Alerte par le quotidien des médecins sur de multiples observations

- Érythème du visage : lésions maculo-papuleuses érythémateuses atteignant exclusivement le visage
- Eruptions généralisées et urticaire
- Acrosyndromes douloureux (aspect de pseudo-engelures des extrémités, ce qui parait « cohérent avec les troubles de la coagulation que l'on rencontre dans le Covid. » (Pr Jean-Michel Constantin, chef de service de réanimation à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière)

--> Il est important de bien documenter les cas en les testant s'il y a des signes associés respiratoires, afin de pouvoir y revenir lorsque la sérologie Covid-19 sera disponible

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

SARS-CoV-2
Les Signes Neuro

- Dans une étude rétrospective chez 214 patients COVID-19+ :
    - 53 (25%) avaient des symptômes neurologiques centraux
    - 19 (9%) des symptômes neurologiques périphériques (Lancet ; 2 Mars 2020).
- Principaux symptômes : vertiges (17%), maux de tête (13%), hypogueusie (6%), anosmie (5%).
- Les symptômes neurologiques étaient plus fréquents chez les patients sévères.
- Les patients sévères présentaient plus d'AVC.
- Le traitement par AINS reste la référence chez le patient migraineux et est maintenu en première intention hors infection ou suspicion d'infection Covid
- Des cas de syndrome de Guillain-Barré (Zhao H, The Lancet Neurology. 2020) et d'encéphalite virale (Zhou, Travel Medicine and Infectious Disease. 2020) ont été décrits.
- Enfin, le tropisme neurologique du SARS-CoV2 laisse supposer que l'apparition d'une détresse respiratoire nécessitant un recours à la ventilation mécanique au 7e à 14e jour puisse être d'origine neurologique et non ventilatoire, par atteinte des noyaux du tronc (Li Y, Journal of Medical Virology, 2020).

Synthèse bibliographique au 4 avril 2020 Cellule bibliographique Urgences Aquitaine

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

Les signes Cliniques du Covid-19

AU TOTAL

Appareil	Fréquent	Rare (cas ou séries de cas décrits)
Généraux	Fièvre (pouvant être absente à l'admission jusqu'à 60% des cas), asthénie, anorexie, myalgies	
Cardiocirculatoire	Douleur thoracique	Choc (évoquer une co-infection bactérienne), syncope [59]
Respiratoire	Dyspnée, toux, expectorations, hypoxémie, détresse respiratoire	Hémoptysie
Digestif	Diarrhées, constipation, douleur abdominale, vomissements (fréquents chez le jeune comme le sujet âgé) {X6].	
ORL	Rhinorrhée, éternuements anosmie et troubles du goût (33%) [109]	
Neurologie	Chez le sujet âgé : confusion, chutes, désorientation. Céphalées (6%)	Syndrome de Guillain-Barré [60], encéphalite [61]
Rhumatologie		Arthralgies [62].
Ophtalmologie	Larmoiement (possiblement contagieux), conjonctivite, chémosis [106, 107]	
Dermatologie		Rash érythémateux, urticaire, pseudo-varicelle [63]
Psychiatrie		Confusion, crise clastique [64, 65]

SARS-CoV-2
Les Formes Asymptomatiques

- **Cas du bateau de croisière Diamond Princess**
- Dans la publication du 19 fév. du National Institute of Infectious Disease du Japon
  - ✓ n=255/531 cas confirmés par un prélèvement respiratoire étaient parfaitement asymptomatiques→ 48% formes asymptomatiques

Percent of persons aboard who were confirmed with COVID-19 by age grou
symptom status at the time of specimen collection.

Age group	Symptomatic confirmed cases (%)	Asymptomatic confirmed cases (%)	Total confirmed cases (%)	Persons aboard on 5 February
00–09	0(0)	1(6)	1(6)	16
10–19	1(4)	1(4)	2(9)	23
20–29	18(5)	2(1)	20(6)	347
30–39	18(4)	5(1)	23(5)	429
40–49	18(5)	7(2)	25(8)	333
50–59	27(7)	22(6)	49(12)	398
60–69	73(8)	56(6)	129(14)	924
70–79	92(9)	136(13)	228(22)	1015
80–89	27(13)	25(12)	52(24)	215
90–99	2(18)	0(0)	2(18)	11
Total	**276(7)**	**255(7)**	**531(14)**	**3711**

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2
CO-INFECTIONS

- **Virales**

  Lin, Sci China Life Sci, 2020

  - ✓ 92 patients Wuhan
  - ✓ 6,6% de co-infection : VRS, Parainfluenza, hCoV
  - ✓ Pas de différence de présentation clinique

- **Bactérienne**
  - ✓ Quasi exclusivement secondaires
  - ✓ Rare
  - ✓ Germes habituels (pneumocouqyes, haemophilus, staphylocoqie)
  - ✓ Mauvais pronostic

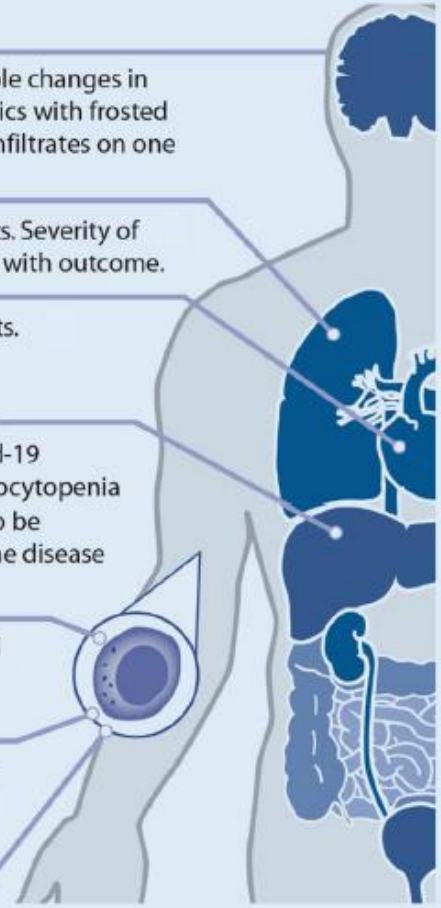
Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020

Findings	Frequency	Comment
Imaging – lungs		In thoracic X-ray no detectable changes in 40% of patients. CT-diagnostics with frosted glass-like changes, but also infiltrates on one or both sides.
Hypersensitive troponin	Increase in up to 12% of cases	More frequent in ICU patients. Severity of myocardial injury associated with outcome.
ASAT/ALAT (aspartate or alanine amino-transferase)	Increase in 22–38% of cases	More frequent in ICU patients. Significance unclear.
Lymphocytopenia	In 32–83% of cases	Occurs frequently with Covid-19 infections. Severity of lymphocytopenia and lacking recovery seem to be associated with severity of the disease and outcome.
Lactate dehydrogenase (LDH)	Increase in 21–76% of cases	Level seems to be associated with severity of disease and outcome.
Procalcitonin (PCT)	Relevant increase in less than 10% of cases	PCT-increase apparently not obligatory in COVID. Might hint at co-infection.



Thomas-Rüdde, Der Anaesthesist, 2020

SARS-CoV-2
ANOMALIES BIOLOGIQUES

Hyperleucocytose (>10,000 /mm3)	6%
Leucopénie (<4,000 /mm3)	34%
Lymphopénie (<1500/mm3)	83% (médiane = 1000)
Thrombopénie (<150,000/mm3)	36%
↗ CRP(1) (>10mg/L)	60%
↗ ALAT/ASAT (>40U/L)	20%
↗ D dimères (>0,5mg/mL)	45%

Mais aussi TP ↘ / LDH > 250 / PCT(2) > 0,5…

Guan, NEJM, 2020 – 1099 patients, 500 hôpitaux, Chine

(1) CRP augmentée proportionnellement à la gravité
(2) À l'admission, de nombreux patients atteints de pneumonie ont des taux sériques normaux; cependant, chez ceux qui nécessitent des soins en unité de soins intensifs, ils sont plus susceptibles d'être élevés

SARS-CoV-2
ANOMALIES BIOLOGIQUES

- Signes systémiques de la cascade inflammatoire
  - polynucléose neutrophile +
  - lymphopénie +
  - syndrome inflammatoire (CRP, Fibrinogène, Ddimères) +
  - cytokines / chimiokines proinflammatoires

  } = orage cytokinique ⚠

- Anomalies biologiques associées à un pronostic sombre
  - ✓ étude publiée le 11 mars dans le Lancet
  - ✓ n=191 patients chinois
    - ratio plaquettes / lymphocytes
    - ↗ ASAT, ALAT
    - ↗ LDH
    - ↗ marqueurs de l'inflammation (CRP, Ferritine, …)
    - ↗ D-Dimères (> 1mcg/mL)
    - ↗ TP
    - ↗ Troponine
    - ↗ CPK (cut-off de 41.4 mg/L)
    - Insuffisance rénale aiguë

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X et al.
Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with Corona Virus Disease-19. Journal of Medical Virology. 2020

Luo X, ZhouW, YanX, GuoT, WangB, Xia Hetal. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. 2020

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2

ANOMALIES BIOLOGIQUES

- Bilan standardisé proposé par la SFMU ⚠
  - ✓ NFS,
  - ✓ ionogramme,
  - ✓ urée, créatinine,
  - ✓ bilan hépatique,
  - ✓ D-dimères,
  - ✓ LDH,
  - ✓ CPK,
  - ✓ CRP,
  - ✓ hémocultures si fièvre,
  - ✓ PCR (à discuter avec la TDM thoracique)

- Les prélèvements respiratoires et de selles (hors écouvillons rectaux) doivent être transportés par coursier, sous triple-emballage
- Les prélèvements sanguins, urinaires, de séreuse peuvent être acheminés par filière standard

SARS-CoV-2
ANOMALIES RADIOLOGIQUES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan, C. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L. Li, G. Zeng, K.-Y. Yuen, R. Chen, C. Tang, T. Wang, P. Chen, J. Xiang, S. Li, Jin-lin Wang, Z. Liang, Y. Peng, L. Wei, Y. Liu, Ya-hua Hu, P. Peng, Jian-ming Wang, J. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. Zheng, S. Qiu, J. Luo, C. Ye, S. Zhu, and N. Zhong, for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19*

Guan, NEJM, 2020 – 1099 patients, 500 hôpitaux, Chine

Sensibilité TDM	95%
Anomalies	
Verre dépoli (multifocal et asym)	56%
Condensations bilatérales diffuses	52%

Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome
Zhe Xu, MD † Lei Shi, MD † Yijin Wang, PhD † Jiyuan Zhang, PhD Lei Huang, MD Chao Zhang, PhD et al.
Lancet Respir Med. 2020 Feb 18. pii: S2213-2600(20)30076-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2
ANOMALIES RADIOLOGIQUES

- radio de thorax non indiquée → privilégier la réalisation d'un scanner thoracique
- Indication de l'imagerie

Indication	Patient testé COVID+	Patient cas probable ou possible
Pas d'imagerie	Patients pauci symptomatiques, sans comorbidités	Patients suspects sans signe de gravité clinique et sans comorbidités
Radio de thorax	La radiographie du thorax n'a d'indication que pour la recherche de diagnostics alternatifs (suspicion de pneumothorax, d'oedème pulmonaire) ou pour les patients de réanimation	
Scanner thoracique sans injection	Patients présentant des signes cliniques de gravité, ou bien s'aggravant secondairement	Patients probables ou possibles avec signes de gravité clinique ou avec comorbidités et pour lesquels le résultat de PCR ne peut être obtenu rapidement : scanner thoracique sans injection
Scanner thoracique avec injection	Patients de réanimation s'aggravant : scanner avec injection pour exclure une complication thrombo-embolique, en plus de l'appréciation de l'extension de la pneumopathie, et de la recherche d'apparition d'un pneumothorax sous ventilation	

- Etude chinoise Lancet, 26 mars :
  - ✓ si CRP positive, sensibilité TDM Thoracique = 97%
  - ✓ Si seul, sensibilité TDM Thoracique = 88%

Huang Y, Cheng W, Zhao N, Qu H, Tian J. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Lancet Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: S1473-3099(20)30241-3. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30241-3.

- L'échographie pleuropulmonaire, moyen d'utilisation simple et très disponible, sensible ++
  - ✓ épaississement pleural
  - ✓ lignes B hétérogènes
  - ✓ îlots de condensation

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2

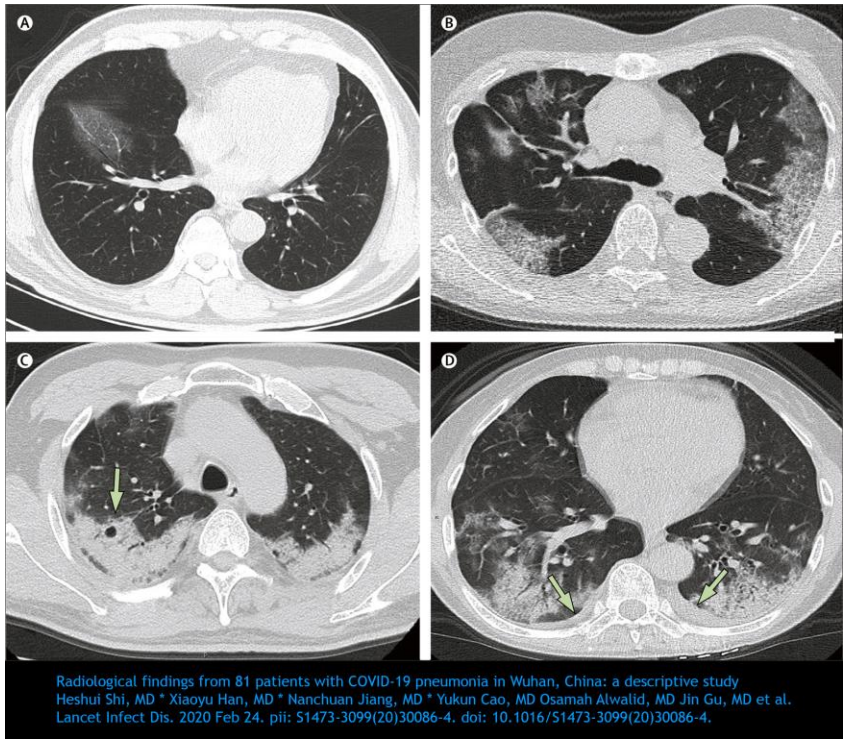
ANOMALIES RADIOLOGIQUES

- Anomalies au scanner thoracique, même chez les patients asymptomatiques
- Evolution rapide sous forme d'opacités focales unilatérales diffuses en verre dépoli bilatéral qui ont progressé ou coexisté avec des consolidations en 1 à 3 semaines.

--> La combinaison de l'évaluation des caractéristiques d'imagerie avec les résultats cliniques et de laboratoire pourrait faciliter le diagnostic précoce de la pneumonie au COVID-19.

- Ces lésions sont plus susceptibles d'être bilatérales, d'avoir une distribution périphérique et d'impliquer les lobes inférieurs.
- Plus rares : épaississement pleural, épanchement pleural et la lymphadénopathie.

⚠ *A noter qu'un scanner thoracique "positif" pour COVID-19 (tel que déterminé par un consensus de deux radiologues) avaient une sensibilité de 97%, en utilisant les tests PCR comme référence ; cependant, la spécificité n'était que de 25%.*

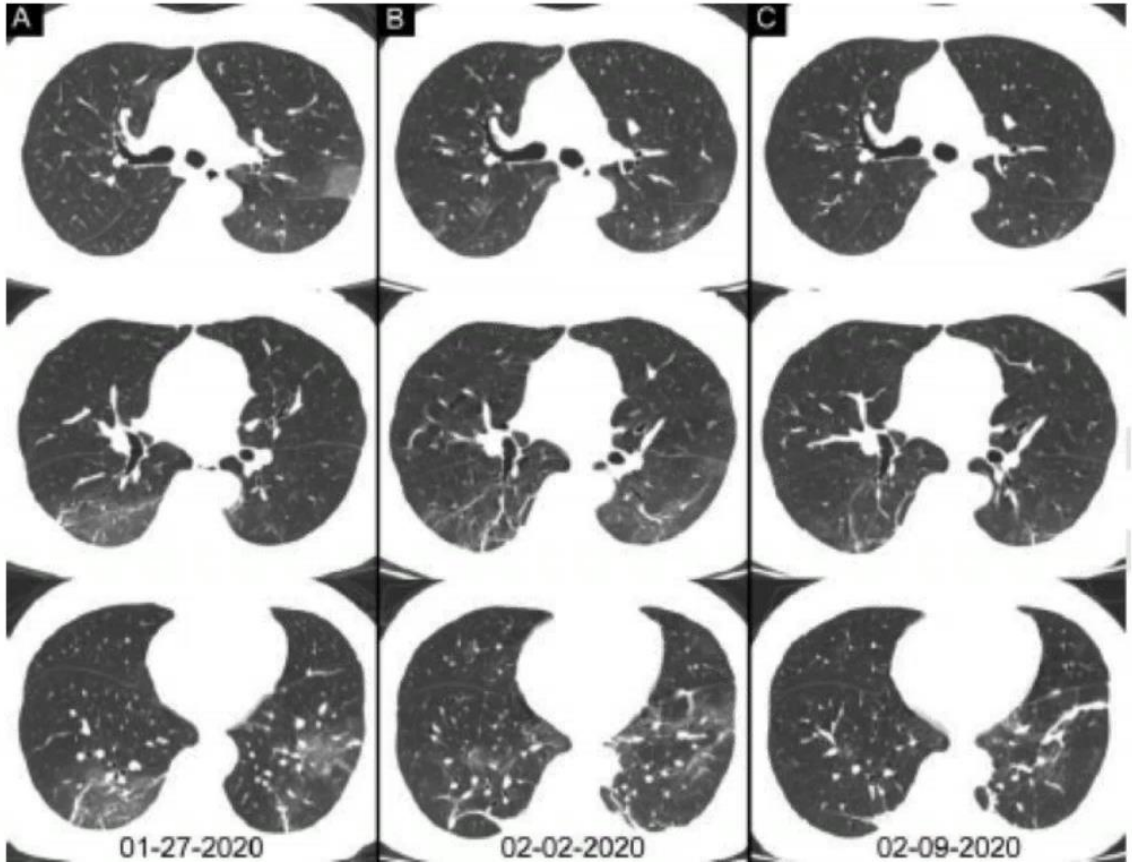


Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html

SARS-CoV-2

EVOLUTION DES ANOMALIES RADIOLOGIQUES



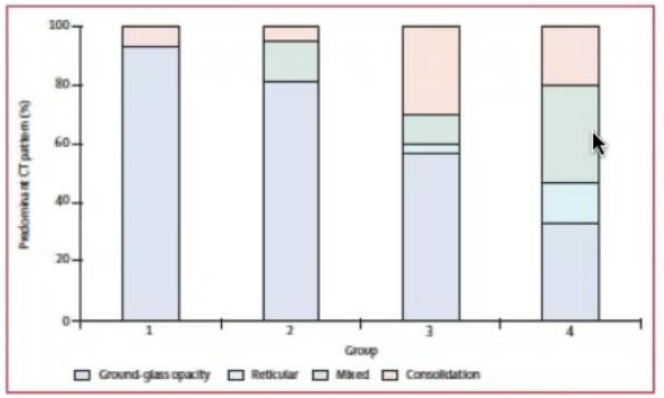


Figure 3: **Distribution of various patterns of lung changes on CT scans at various timepoints from symptom onset**

reticular, mixed, or consolidation. Patients were grouped by time from symptom onset: group 1 (scan before symptom onset; n=15), group 2 (scan ≤1 week after symptom onset; n=21), group 3 (scan >1 week to 2 weeks after symptom onset; n=30), and group 4 (scan >2 weeks to 3 weeks after symptom onset; n=15).

Shi, Lancet 2020

Ai, Radiology 2020

27

Verre dépoli > micronodules et réticulations > petites condensations

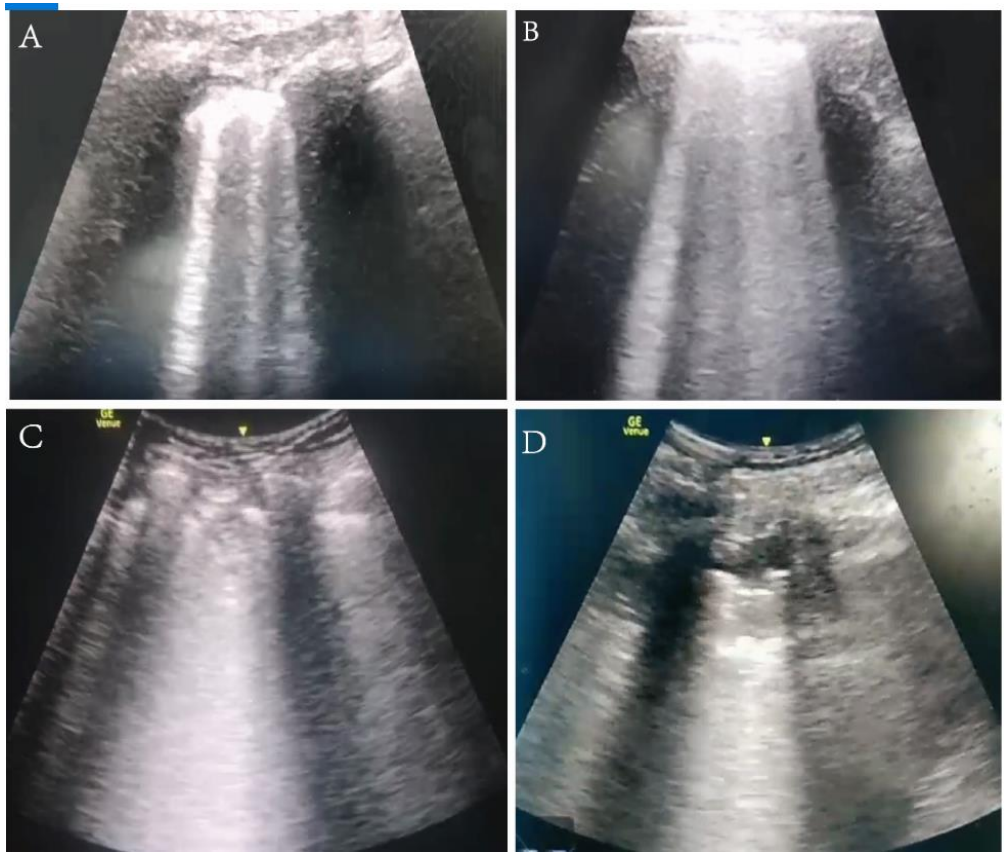
Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

SARS-CoV-2

ECHOGRAPHIES PLEURALES

Les lésions échographiques pleurales retrouvent

- Epaississement et irrégularité de la ligne pleurale
- Lignes B focales, multifocales ou confluentes
- Consolidations pulmonaires
- Les épanchements sont rares
- La réapparition de lignes A semble indiquer une phase de récupération

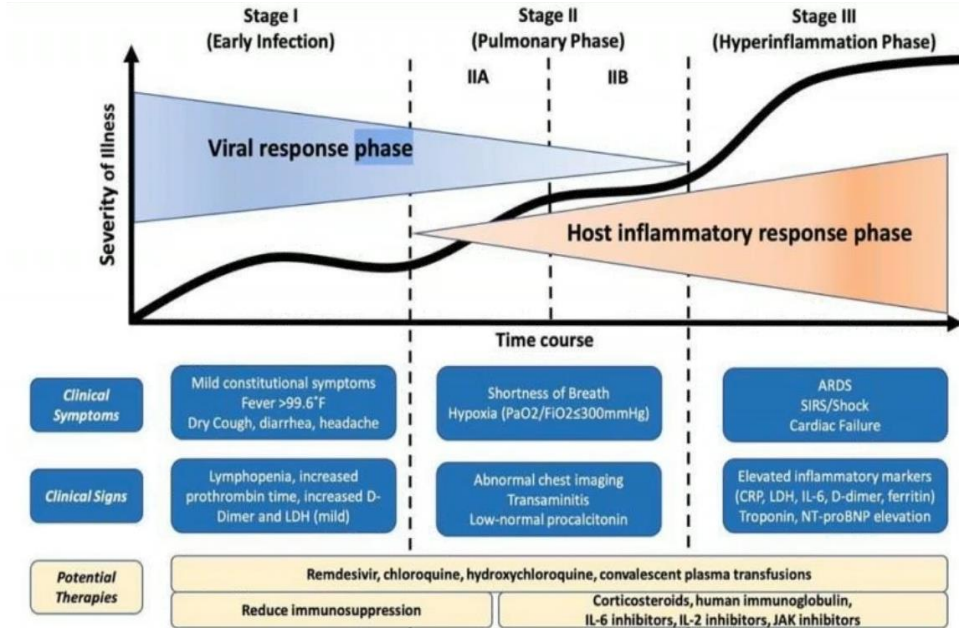


Peng Q, Wang X, Zhang L. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic ; Intensive Care Medicine. 2020;.

Traitements

- Phase précoce : thérapies antivirales
- Phase de réponse immunitaire exagérée : traitements immunomodulateurs tels que corticoïdes

- Plusieurs molécules en cours d'essai
  - Antirétroviraux VIH (Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/cobicistat, ASC09, Azuvudine) → *inhibiteurs de protéase, enzyme nécessaire à l'assemblage du virus*
  - Remdesivir → *inhibition réplication virale par inhibition RNA polymérase*
  - Chloroquine/ Hydroxychloroquine → *augmente l'acidité des endosomes, petites vacuoles qui transportent le virus à l'intérieur de la cellule, inhibant leur activité*
  - Antiviraux grippe (Oseltamivir, Umifenovir, Favipiravir)
  - Ribavirine
  - Immunomodulateurs
    - Corticoïdes → *luttent contre l'emballement inflammatoire*
    - Interferon alpha ou beta → *modulateur de l'inflammation et a montré une action contre l'emballement inflammatoire*
    - Tocilizumab (anti IL6)
    - Camrelizumab (anti PD1)



Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Traitements

LOPINAVIR/RITONAVIR (KALETRA®)

- Association de 2 inhibiteurs de protéase anti- VIH
  - ✓ Activité *in vitro* sur SARS-CoV-1 (Groneberg, Lacet Inf Dis, 2005)
  - ✓ Activité *in vivo* chez animal sur MERS-CoV (+/- associé à Interféron Beta) (Chan, J Infect Dis, 2015)

- Essai randomisé contrôlé ouvert, Wuhan
  - ✓ 199 patients Covid +, pneumonie radiologique
  - ✓ Inclusion sur Sat <94% AA ou PaO2/FiO2<300mmHG
  - ✓ Bras Lopinavir/Ritonavir (400/100mgx2/j) 14 jours versus bras standard care (=pas de ttt à visée anti-virale)
  - ✓ Critère de jugement = délai jusqu'à l'amélioration clinique, soit diminution de 2 sur l'échelle ou sortie hospitalisation
- Résultats
  - ✓ Pas de différence signif dans le délai d'amélioration
  - ✓ Différences en faveur du ttt mais non sign dans la mortalité, dans le délai d'hospit et dans la durée de ventilation
  - ✓ Pas de différence pour le délai de négativation de la PCR

→ Résultats en faveur du bras Lopinavir/Ritonavir mais diff non sign car manque de puissance (trop peu de patients inclus)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

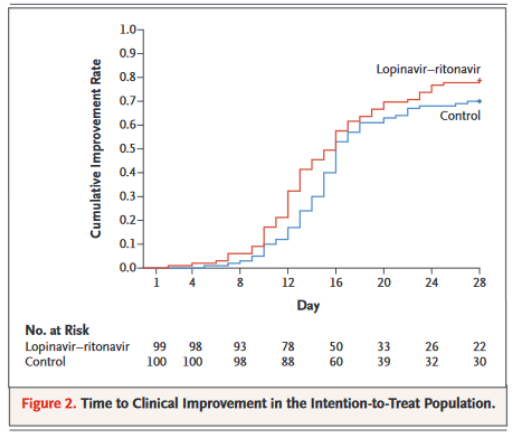


Figure 2. Time to Clinical Improvement in the Intention-to-Treat Population.

Echelle	
1	Non hospitalisé, état antérieur
2	Non hospitalisé, non revenu état antérieur
3	Hospitalisé, Sans Oxygène
4	Hospitalisé, Avec Oxygène
5	Hospitalisé, Optiflow ou VNI
6	Hospitalisé, VM ou ECMO
7	Décès

Cao B, A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Table 3. Outcomes in the Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Total (N=199)	Lopinavir–Ritonavir (N=99)	Standard Care (N=100)	Difference†
Time to clinical improvement — median no. of days (IQR)	16.0 (15.0 to 17.0)	16.0 (13.0 to 17.0)	16.0 (15.0 to 18.0)	1.31 (0.95 to 1.80)‡
Day 28 mortality — no. (%)	44 (22.1)	19 (19.2)§	25 (25.0)	−5.8 (−17.3 to 5.7)
Earlier (≤12 days after onset of symptoms)	21 (23.3)	8 (19.0)	13 (27.1)	−8.0 (−25.3 to 9.3)
Later (>12 days after onset of symptoms)	23 (21.1)	11 (19.3)	12 (23.1)	−3.8 (−19.1 to 11.6)
Clinical improvement — no. (%)				
Day 7	8 (4.0)	6 (6.1)	2 (2.0)	4.1 (−1.4 to 9.5)
Day 14	75 (37.7)	45 (45.5)	30 (30.0)	15.5 (2.2 to 28.8)
Day 28	148 (74.4)	78 (78.8)	70 (70.0)	8.8 (−3.3 to 20.9)
ICU length of stay — median no. of days (IQR)	10 (5 to 14)	6 (2 to 11)	11 (7 to 17)	−5 (−9 to 0)
Of survivors	10 (8 to 17)	9 (5 to 44)	11 (9 to 14)	−1 (−16 to 38)
Of nonsurvivors	10 (4 to 14)	6 (2 to 11)	12 (7 to 17)	−6 (−11 to 0)
Duration of invasive mechanical ventilation — median no. of days (IQR)	5 (3 to 9)	4 (3 to 7)	5 (3 to 9)	−1 (−4 to 2)
Oxygen support — days (IQR)	13 (8 to 16)	12 (9 to 16)	13 (6 to 16)	0 (−2 to 2)
Hospital stay — median no. of days (IQR)	15 (12 to 17)	14 (12 to 17)	16 (13 to 18)	1 (0 to 2)
Time from randomization to discharge — median no. of days (IQR)	13 (10 to 16)	12 (10 to 16)	14 (11 to 16)	1 (0 to 3)
Time from randomization to death — median no. of days (IQR)	10 (6 to 15)	9 (6 to 13)	12 (6 to 15)	−3 (−6 to 2)

Traitements

REMDESIVIR

- Analogue nucléotidique développé pour Ebola
- Activité in vitro et chez animal pour SARS-CoV-1, MERS-CoV et hCov (de Wit, PNAS 2020, Sheahan Nat Commun 2020)
- Activité in vitro sur SARS-CoV-2 (Wang Cell Res 2020)
- Pas de données chez l'homme

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Traitements

FAVIPIRAVIR

- Un essai comparatif (sous presse dans Engineering) non randomisé a évalué le favipiravir (molécule contre le virus Ebola) 600 mg x2/jour (N=35) vs. Lopinavir/ritonavir (Kaletra®) 400 mg/100 mg x2/jour (N=45).

- Les auteurs retrouvent une négativation plus rapide et significative de l'excrétion virale et une amélioration significative des images de pneumopathie dans le groupe favipiravir.

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-20-27-mars

Traitements

CHLOROQUINE/ HYDROXYCHLOROQUINE

- Antipaludéens de synthèse

- Activité antivirale sur virus enveloppés
  - ✓ ↗ pH endolysosomal (lieu de réplication du virus)
  - ✓ In vitro sur SARS-CoV-1 (Keyaerts 2004), Dengue (Li, 2017), Chikungunya (de Lamballerie 2011)

- Activité chez l'homme?
  - ✓ Non, jamais de bénéfice par rapport aux bras placebo (Touret, Antiv Research 2020)
  - ✓ Eventuel effet anti-inflammatoire et immunomodulateur qui serait intéressant en cas d'orage cytochimique

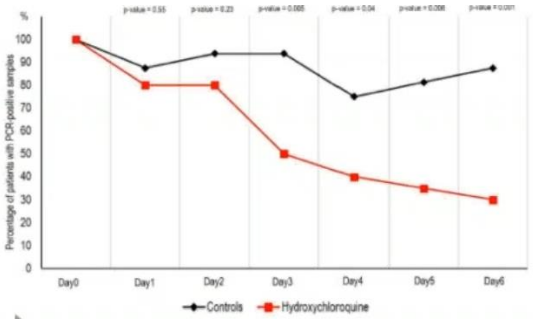
- Activité in vitro sur SARS-CoV-2 (Wang Cell Res 2020)
  - ✓ Dosage optimal 400mgx2 à J1 puis 200mgx2/j (Yao Clin Infect Dis 2020)

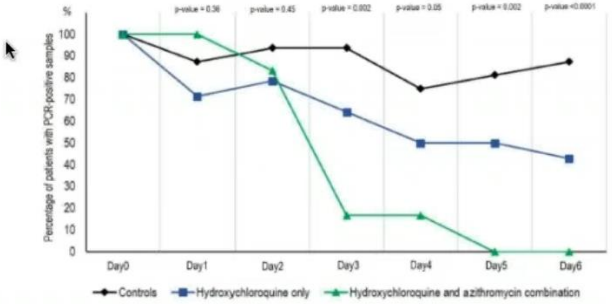
Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Traitements

CHLOROQUINE/ HYDROXYCHLOROQUINE

- Activité chez l'homme
  - Gao et al (communiqué de presse mais résultats non publiés)
  - Gautret et al (Int Jour of Antimicrobial Agents 2020) : essai ouvert non randomisé
    - ✓ 26 patients hydroxychloroquine (dont 6 avec azithromycine) 200mgx3 10 jours
    - ✓ 16 patients contrôles
    - ✓ Comparaison négativation PCR naso-pharyngée





    - ✓ Faiblesses méthodologiques
      - Pas de données cliniques
      - Hétérogénéité des contrôles, des prélèvements
      - 80% patients asymptomatiques ou signes resp haut
      - 1 point de PCR à 1 jour donné ne reflète pas l'évolution naturelle PCR nasopharyngée
      - 6 patients exclus des analyses, tous dans le groupe HC
      - Nombreuses données manquantes groupe contrôle non prises en compte

→ Pas assez de données pour conclure!!

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Traitements

CHLOROQUINE/ HYDROXYCHLOROQUINE

- Une nouvelle étude chinoise, randomisée, compare des patients (N=62), peu symptomatiques avec un groupe hydroxychloroquine 400 mg/jour pendant 4 jours vs groupe contrôle (medRxiv, 2020, article non encore évalué)

- Les auteurs observent dans le groupe hydroxychloroquine :
  - une amélioration des signes cliniques plus rapides (toux, fièvre),
  - une amélioration radiographique plus importante de la pneumopathie dans le groupe traité (81% vs. 55%)

- On reste un peu sur notre faim…

- On ne connaît rien sur les traitements associés, l'effectif est faible et une grande part des patients ne présentait pas un des deux symptômes au début de l'étude.

→ Vivement les résultats de DISCOVERY pour la réponse définitive !

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

Traitements
ESSAI DISCOVERY

- Essai clinique européen coordonné par l'Inserm dans le cadre du consortium ReactingII, qui compare de façon randomisée et ouverte (pas de placebo) cinq types de traitements :

✓ soins standards,

✓ soins standards plus remdesivir (molécule contre le virus Ebola),

✓ soins standards plus lopinavir/ritonavir (Kaletra®, molécules antivirales contre le HIV),

✓ soins standards plus lopinavir/ritonavir et interféron beta (molécule utilisée contre la sclérose en plaque),

✓ soins standards plus hydroxychloroquine (Plaquenil®, la molécule du Pr Raoult).

- Caractère « adaptatif » +++ : très rapidement les traitements expérimentaux inefficaces pourront être abandonnés et remplacés par d'autres molécules qui émergeront de la recherche

- Il est prévu d'inclure 3200 patients européens incluant la Belgique, les Pays-Bas, le Luxembourg, le Royaume uni, l'Allemagne et l'Espagne, et peut être d'autres pays dont au moins 800 en France hospitalisés pour une infection COVID-19 dans un service de médecine ou directement en réanimation

https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet-1er-avril

Traitement original

PLASMATHÉRAPIE

- Cinq patients COVID-19+ graves (sous ventilation mécanique) ont été traités avec succès par des injections de plasma issu de patients en convalescence et contenant des anticorps dirigés contre le SARSCoV-2.

- Une communication préliminaire pleine d'espoir (JAMA, 27 Mars 2020)…

Traitements

Recommandations Haut Conseil Santé Publique 24/03/2020

- Traitements pauci-sympto ou ne nécessitant pas d'hospit : RAS

- Pneumopathie hypoxémiante : ttt à discuter au cas par cas
  - Lopinavir/ritonavir à discuter
  - Hydroxychloroquine (uniquement si le 1er ne peut être administré en cas de CI médicamenteuses)

- Insuffisance respiratoire aigue (>6L O2/min) ou défaillance organes
  - Remdesivir si pas de défaillance multi-viscérale
  - Lopi/rito ou HC si défaillance multi-viscérale

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Traitements

MESURES ASSOCIÉES

- Suspension AINS (en particulier l'ibuprofène et le kétoprofène) car risque d'augmentation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) par les AINS qui favoriserait l'adhésion des virus sur les cellules

- Suspension ARA2/IEC?
  - Théorie : surexpression ACE2 chez patients traités par IEC et/ou ARA2 (Fang, Lancet Resp Medecine 2020) > les cellules seraient encore + exposées à l'entrée par SARS-CoV-2
  - Mais pas de preuve + risque de déstabilisation d'une pathologie cardiaque chronique à risque pour Covid19→ Arrêt non conseillé
  - Etude anglaise en cours de reviewing le 06/04: les patients sous IEC avaient une mortalité et un recours à la ventilation mécanique moins élevés par rapport aux autres patients.
  - Le tableau de suivi (4 Avril 2020) des patients en réanimation à l'AP-HP indique la même chose : les patients sous ARA2 ou IEC ne sont pas associés à une surmortalité (N=1660).

- COVID et anticoagulant

✓ Les Ddimères élevés sont associés à un mauvais pronostic (il semblerait que la maladie thromboembolique soit très présente chez les patients COVID-19+).

✓ Une étude (J Thromb Haemost, 27 Mars 2020) vient de montrer qu'un traitement systématique par anticoagulant (HBPM ou héparine à dose préventive pour tous les patients COVD-19+ avec des critères d'hospitalisation) était associé à une diminution de la mortalité chez des patients (N=449) présentant la forme grave du COVID-19 et en particulier ceux qui avaient des valeurs de Ddimères plus de 6 fois de la normale (mortalité 33% vs. 52%).

Traitements

COVID ET ANTICOAGULANT

- Les Ddimères élevés sont associés à un mauvais pronostic (il semblerait que la maladie thromboembolique soit très présente chez les patients COVID-19+).

- Une étude (J Thromb Haemost, 27 Mars 2020) vient de montrer qu'un traitement systématique par anticoagulant (HBPM ou héparine à dose préventive pour tous les patients COVD-19+ avec des critères d'hospitalisation) était associé à une diminution de la mortalité chez des patients (N=449) présentant la forme grave du COVID-19 et en particulier ceux qui avaient des valeurs de Ddimères plus de 6 fois de la normale (mortalité 33% vs. 52%).

- La SFAR et le Groupe D'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose ont ainsi proposé des guidelines pour l'utilisation d'anticoagulation en fonction des facteurs de risque et de la sévérité des patients

Traitements

COVID ET ANTICOAGULANT

- Le GIHP et le GFHT préconisent une adaptation de la prévention du risque thrombotique chez les patients hospitalisés avec une anticoagulation adaptée. Malgré l'absence de données dûment validées scientifiquement, une aide à la décision est pour l'instant proposée avec 4 niveaux de risque thromboembolique :
  1) Risque faible : non hospitalisé avec IMC<30 sans facteur de risque
  2) Risque intermédiaire : IMC<30 avec ou sans FDR surajouté, sans nécessité d'OHD ou de ventilation artificielle
  3) Risque élevé : IMC<30 avec ou sans FDR sous OHD ou ventilation artificielle ou IMX> 30 sans OHD ni ventilation artificielle : ENOXAPARINE 4000 UI
  4) Risque très élevé :IMC>30 avec FDR ,surajouté sous OHD ou ventilation artérielle, ECMO, thrombose de cathéter, thrombose de filtre d'épuration extrarénale, syndrome inflammatoire marqué et/ou hypercoagulabilité (fibrinogène>8 g/L ou D-Dimères>3000 ng/ml)

- Contrôle NFS, TP, TCA, fibrinogène, D-dimères toutes les 48h.
- En présence d'une insuffisance rénale (DFG 15 à 30 mL/min), on proposera ENOXAPARINE 2000 UI une fois par jour.
- Il est proposé de relayer les traitements anticoagulants oraux par héparinothérapie curative chez tous les patients hospitalisés.

Traitements

COVID ET ANTICOAGULANT

Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitorage de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m²	HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux *(par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)*			Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage *(> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine)* - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m² sans FDR*	enoxaparine 4000 UI/12h SC enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids >120 kg HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr < 30 ml/min			
IMC ≥30kg/m² avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO		HBPM à dose curative par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h. HNF 500 UI/kg/24h si Clcr <30 ml/min si ECMO		Surveillance de l'activité anti-Xa: - HBPM : éviter le surdosage *(> 1,2 UI/ml pour l'enoxaparine)* - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours		Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.		

Risque intermédiaire | Risque élevé | Risque très élevé

NB: le risque faible n'est pas représenté

**Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose…*
Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

Traitements

VACCINS

- Recherche en cours

- Un vaccin américain, le PittCoVax (sous-unité MERS-S1) est prometteur.
  - ✓ Il induit une réponse immunitaire rapide en 2 semaines dans un modèle de souris grâce à une injection délivrée par un système de micro-aiguilles.
  - ✓ L'essai clinique devrait débuter dans quelques mois (eBioMedicine ; 2 Avril 2020).

- 2 Essais de phase 1 ont débuté
  - ✓ mRNA-1273 (NCT04283461)
  - ✓ aAPC vaccine (NCT04299724)

- Délai? Plusieurs mois voire années

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Situation mondiale au 08/04/2020

Suivi de l'évolution sur le site de l'université Johns Hopkins

Total Confirmed

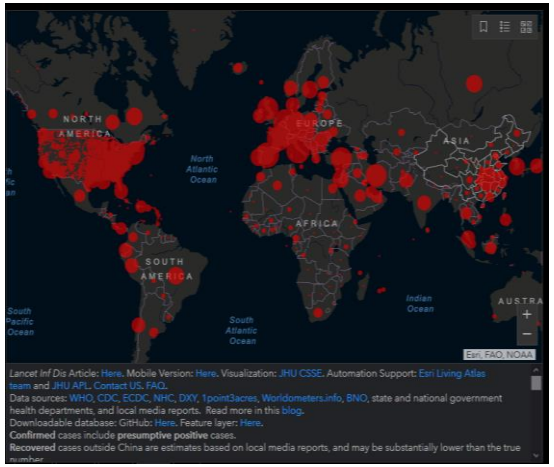
1 495 051

Total Deaths

87 469

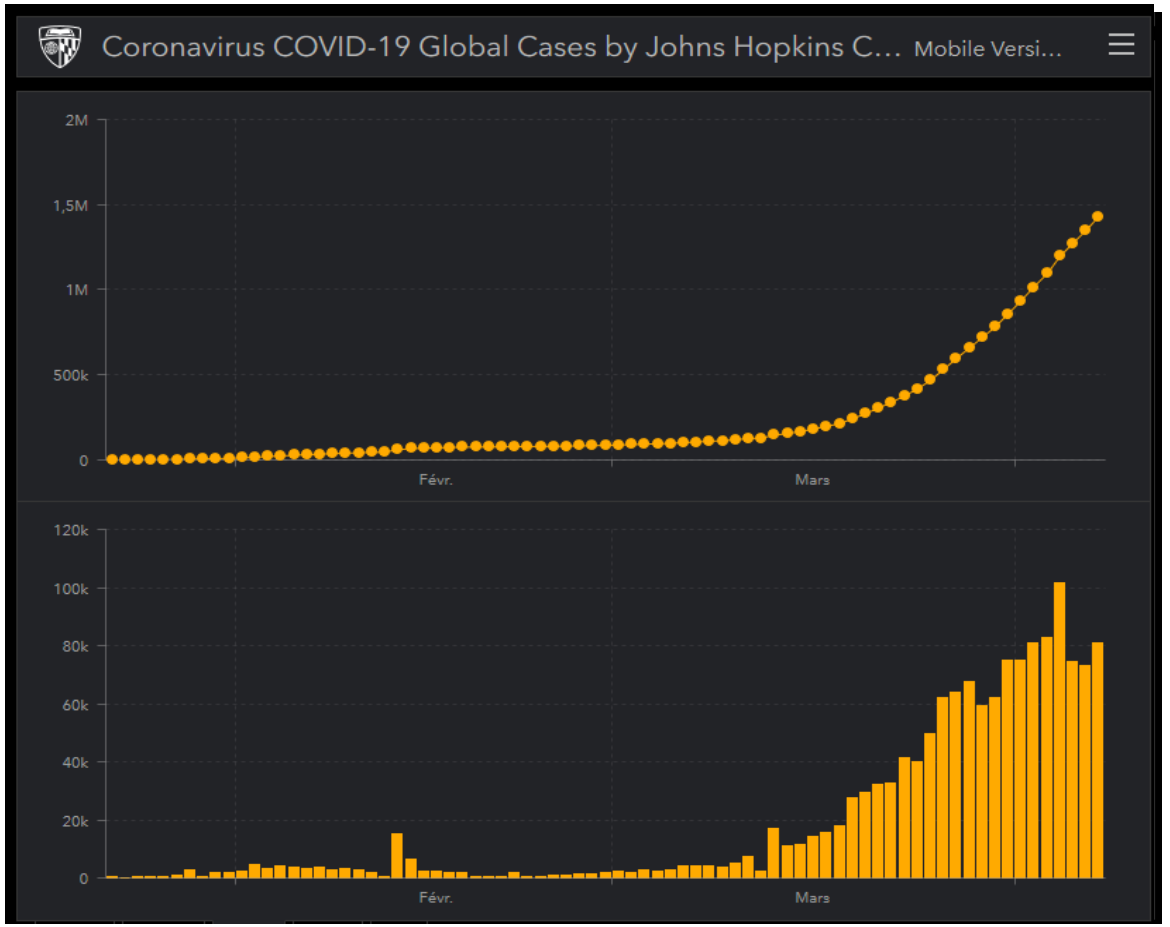
184

countries/regions



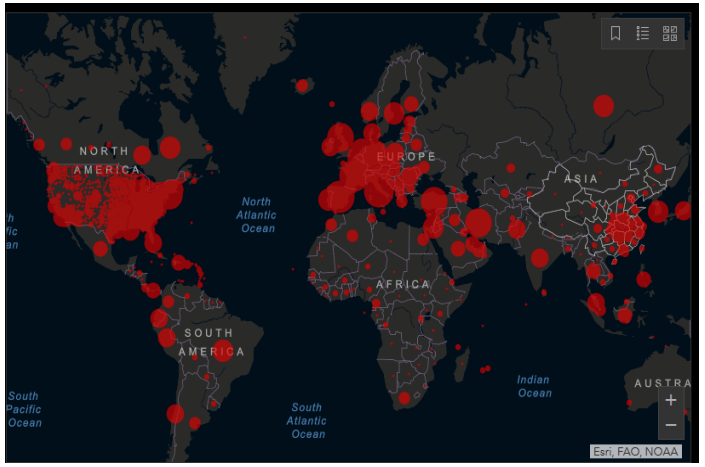
Confirmed per Country/Region

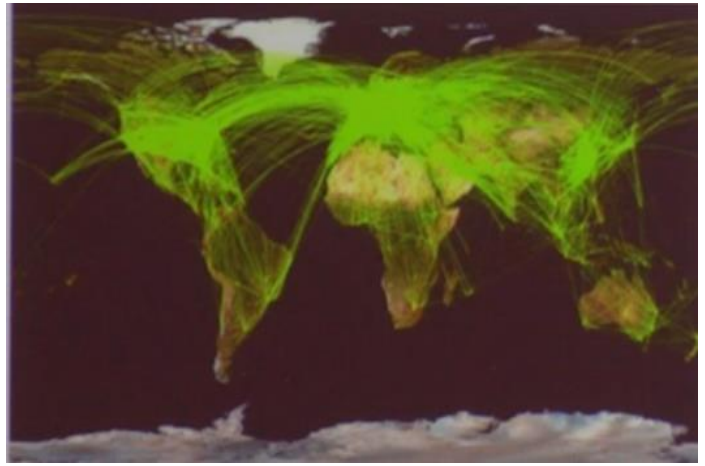
419 975	US
146 690	Spain
139 422	Italy
113 955	France
110 698	Germany
82 809	China
64 586	Iran
61 474	United Kingdom
38 226	Turkey
23 403	Belgium
23 248	Switzerland
20 681	Netherlands
18 447	Canada
14 511	Brazil
13 141	Portugal
12 937	Austria
10 384	Korea, South



Maladies Infectieuses Emergentes

Une Histoire Commune





1. Episode (accidentel) d'infection d'un nouvel hôte sans transmission secondaire. Notion de « spill over » ou de « dead end » (impasse infectieuse)
2. Débordements successifs donnant lieu à une chaine locale/limitée de transmission dans la nouvelle population touchée. L'épidémie potentielle s'éteint rapidement. Notion d' « outbreak » (flambée)
3. L'épidémie s'installe, voire se transforme en pandémie du fait d'une transmission très efficace au sein de la nouvelle population hôte.

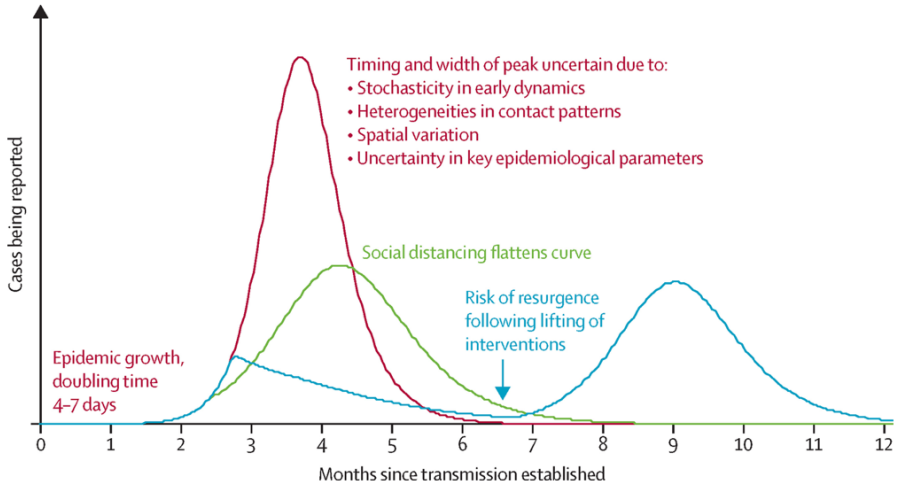
Rôle de l'homme dans survenue émergente +++
Zoonose = agriculture / élevage intensifs = modif écologiques, chamboulement des écosystèmes, climat
Capture animaux sauvages (besoins / habitudes alimentaires)

Amplification par échanges nationaux / internationaux (4 milliards de passagers aériens en 2019, IATA)

Pr Philippe Sansonetti
Chaire de microbiologie et Maladies Infectieuses
Collège de France

Mesures

- Efficacité du confinement pour ↘ R0?
- Immunité de groupe? C'était le pari de certains pays
  Pourcentage population infectée nécessaire
  = 1-(1/R0) soit 55% pour R0=2,2
- Vaccin?
- Traitement prophylactique?



How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic ?
www.thelancet.com Vol 395 March 21

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Evolution spontanée de l'épidémie

- Mutations du virus entrainant une plus grande virulence?
  - Ne semble pas
- Impact de changement de saison sur circulation du virus?
  - Possible (cf autres coronavirus) mais circule pour l'instant sur tous les continents
- Durée immunité?
  - Pas de réponse, pls mois voire années pour les autres coronavirus
- Durée contagiosité?
  - Qd PCR (+), est-on toujours contagieux?

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes

Sources principales

- https://video.umontpellier.fr/video/3843-soiree-fmc-le-covid-19-actualite-et-prise-en-charge-dans-la-region-occitanie-est-26-mars-2020/
- https://urgences-serveur.fr/mise-au-point-quotidienne-sur-le-covid-19.html#Suivi-de-l-evolution-sur-le-site-de-l-universite-Johns-Hopkins
- https://www.esanum.fr/today/posts/covid-19-a-chaque-jour-ses-reponses-par-le-pr-adnet
- https://www.college-de-france.fr/site/philippe-sansonetti/seminar-2020-03-16-13h00.htm
- Synthèses de la Cellule bibliographique Urgences Aquitaine

Dr Paul LOUBET
Service Maladies Infectieuses
et Tropicales
CHU Caremeau, Nimes