



Gilbert Greub^{1,2}, Lorenzo Alberio³, Olivier Boulat⁴, Thierry Buclin⁵, Antony Croxatto¹, Laurent A. Decosterd⁵, Julie Delaloye⁶, Katia Jaton¹, Frédéric Lamoth^{1,2,7}, Oscar Marchetti⁷

L'importance des laboratoires diagnostiques pour la prise en charge des patients avec une infection au coronavirus SARS-CoV-2

Les médecins internistes, infectiologues et intensivistes ont dû rapidement faire face à un afflux important de patients souffrant d'une infection COVID-19 par le coronavirus SARS CoV-2 et gérer la prise en charge de cette nouvelle maladie dans toute sa complexité. Les défis auxquels nous sommes confrontés sont multiples, à la fois en termes de diagnostic, mais également en termes de prise en charge de l'infection dans sa phase initiale caractérisée par une importante excrétion virale, puis dans sa phase tardive où un état hyperinflammatoire prédomine et enfin pour la prise en charge adéquate des différentes complications au niveau des différents organes et systèmes.

Cet article n'a pas la prétention de proposer des recommandations ou des nouveaux résultats concernant de la maladie COVID-19, mais souhaite souligner l'importance, à différents niveaux, de la médecine de laboratoire dans la prise en charge de ces patients.

Diagnostic de l'infection

La RT-PCR a d'emblée joué un rôle majeur dans le diagnostic de l'infection. Notre laboratoire a aujourd'hui effectué plus de 25 000 RT-PCR, la plupart à but diagnostique. La charge considérable, qui s'est élevée jusqu'à 1134 RT-PCR en un seul jour au pic de l'épidémie, a nécessité une réorganisation considérable de l'activité avec le réaménagement des laboratoires de recherches pour libérer des surfaces dédiées aux activités diagnostiques, la mobilisation du personnel de recherche et l'utilisation d'un seul type de kit diagnostique et uniquement pour les RT-PCR. Une surface additionnelle de 75 m² est aujourd'hui utilisée avec une trentaine d'employés dédiés à cette tâche.

Le diagnostic microbiologique par RT-PCR s'effectue principalement sur un

frottis nasopharyngé, mais également parfois sur d'autres prélèvements (aspiration bronchique, frottis oropharyngé, voire même un frottis anorectal lors de diarrhées). Compte tenu de l'importance de la décision d'orientation du patient et de son isolement éventuel, le résultat doit parvenir le plus rapidement possible au médecin en charge aux urgences, aux soins intensifs ou en médecine interne. Sur plus de 20 000 échantillons, le délai de rendu de résultat a été inférieur à 12h pour 87% des tests et inférieur à 24h pour 99,8% des tests. La fiabilité des tests est bien sûr essentielle et sera discutée dans un autre article de ce numéro spécial.

Précisons cependant que, dans les cas avec forte suspicion clinique et radiologique d'infection COVID-19 pour lesquels deux RT-PCR successives sur des frottis naso-pharyngés sont négatives, une sérologie peut être également effectuée chez les patients qui ont plus de 10 jours de durée des symptômes, afin de faciliter la décision de lever l'isolement et transférer le patient dans un secteur non COVID de l'hôpital. En effet, la sensibilité du test de sérologie utilisé au CHUV est de 94% si la prise de sang est effectuée entre 10 et 14 jours après le début des symptômes et s'accroît davantage (96%) au-delà de 15 jours, avec une spécificité de 98%. Un résultat positif en IgG confirme donc avec une haute probabilité une infection par le SARS-CoV-2. Cependant, des réactions croisées ne sont pas exclues, notamment avec d'autres coronavirus (SARS-CoV-1, MERS-CoV et HCoV) ou lors d'autres infections virales. De plus, il n'est pas connu à ce

jour si la présence d'IgG confère ou non une protection contre une réinfection, et si cela devait être le cas, la durée de cette immunité.

Notons que parfois, la maladie peut être relativement peu symptomatique dans sa phase initiale et pourrait se déclarer principalement par des manifestations inflammatoires tardives telles que des lésions cutanées de type vasculite/endothélite, des événements ischémiques cardiaques, cérébrovasculaires, des thromboembolies veineuses ou des atteintes neurologiques (méningo-encéphalite, syndrome de Guillain-Barré) et que dans ces contextes particuliers, la sérologie a une place essentielle pour poser un diagnostic dans la phase tardive de l'infection COVID-19, lorsque l'excrétion virale n'est plus détectable par RT-PCR.

Evaluations pronostiques

La RT-PCR peut aussi potentiellement donner une indication pronostique. Nous avons initié un projet étudiant la corrélation entre la charge virale initiale au niveau nasopharyngé et l'évolution clinique. En effet, il est possible que des patients ayant d'emblée une charge virale extrêmement importante au niveau nasopharyngé puissent présenter un décours de la maladie plus sévère. De manière similaire et sur la base des données de la littérature accumulées lors de l'épidémie d'infections à MERS-CoV, il se pourrait que des titres élevés d'anticorps puissent également être corrélés à un décours clinique plus compliqué. A noter que de manière générale, les patients peu symptomatiques ont tendance à développer un faible taux d'an-

1 Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne et Service de microbiologie médicale du CHUV

2 Service des maladies infectieuses, CHUV Lausanne

3 Service et laboratoire central d'hématologie, CHUV Lausanne

4 Service de chimie clinique, CHUV Lausanne

5 Service de pharmacologie clinique, CHUV Lausanne

6 Service des Soins intensifs, Hôpital de Sion, Sion

7 Département de Médecine, Ensemble Hospitalier de la Côte, Morges

ticorps, voire à parfois ne pas présenter de séroconversion.

Définir le stade de la maladie

Comme mentionné ci-dessus, la maladie présente deux phases: la première phase est caractérisée par une haute charge virale et une contagiosité plus importante, puis la seconde phase hyper-inflammatoire durant laquelle la tempête de cytokines prédomine, principalement au niveau pulmonaire, induisant le tableau d'ARDS typique des virus SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2. Il pourrait par conséquent être utile d'utiliser la charge virale pour déterminer si les patients se trouvent dans la phase précoce avec une excrétion virale élevée au niveau des voies aériennes ou au contraire dans la phase inflammatoire tardive avec une excrétion virale moindre voire absente.

Contagiosité

La charge virale au niveau des sécrétions nasopharyngées peut être investiguée et être utilisée pour préciser si un patient est contagieux de manière persistante. Ces analyses ont pu notamment démontrer que certains patients excrètent du virus au niveau nasopharyngé ou dans les selles jusqu'à quatre semaines après le début de leur symptomatologie. Cette période pourrait même être prolongée chez des patients immunosupprimés (p.ex. transplantés d'organes solides ou hématopoïétiques). Là encore, les données précises manquent et il n'est pas certain que la charge virale corrèle de manière fiable avec la contagiosité, compte-tenu de la variabilité de la quantité qui peut être liée à la qualité détectée du prélèvement lui-même et/ou à d'autres étapes analytiques ainsi qu'à la viabilité du virus détecté par une RT-PCR positive. Par ailleurs, une séropositivité ne peut pas garantir une absence de contagiosité durant les premières semaines après l'apparition des symptômes.

Traitements antiviraux

En l'absence de médicaments reconnus comme cliniquement efficaces contre le SARS-CoV-2 selon les règles de l'«evidence-based medicine», les spécialistes s'efforcent de repositionner pour le traitement des patients des

molécules démontrant une activité antivirale in vitro contre ce coronavirus. L'hydroxychloroquine s'accumule dans les endolysosomes, où elle perturbe la réplication virale; son utilisation est fortement débattue et des preuves de son efficacité manquent encore aujourd'hui. En effet, aucune étude robuste n'a été publiée à ce jour, mais dans l'attente des études randomisées, de nombreux hôpitaux en Suisse et dans d'autres pays des cinq continents ont considéré que ce traitement pourrait avoir une certaine efficacité clinique et le prescrivent à condition qu'il n'y ait pas de contre-indications, en particulier cardiaques, faisant pencher la balance du côté d'un risque accru par rapport à un bénéfice potentiel. Les doses prescrites sont extrêmement variables (doses cumulatives entre 800 mg et 18 000 mg sur une durée de 1 à 21 jours). Au vu de la longue demi-vie de la molécule et de son important volume de distribution, une dose de charge sur les premiers 2–3 jours de traitement permet d'atteindre plus rapidement des concentrations sanguines actives, ce qui permet – si le traitement est actif – de se mettre dans les meilleures conditions possibles pour obtenir un impact clinique sur l'évolution de cette infection aigüe et potentiellement mortelle. On lui associe volontiers l'azithromycine, un antibiotique macrolide, un pilier du traitement de toute pneumonie sévère acquise en communauté, qui aurait un effet synergique antiviral in vitro contre le SARS-CoV-2 ainsi qu'immunomodulateur. De nombreux hôpitaux optent aussi pour des antirétroviraux comme la combinaison lopinavir/ritonavir ou l'atazanavir, qui ont une certaine activité in vitro sur la protéinase principale du SARS-CoV-2. Pour ces médicaments aussi, les évidences manquent encore pour pouvoir affirmer une réelle efficacité clinique. Enfin, le remdésivir, le prodrogue d'un analogue de l'adénosine active contre le SARS-CoV-2 in vitro, est un antiviral expérimental faisant l'objet d'un programme de traitement compassionnel et de nombreuses études cliniques randomisées à l'échelle mondiale qui aideront à définir son rôle thérapeutique. Là encore, le laboratoire joue un rôle fondamental puisque le dosage de ces

médicaments par spectrométrie de masse permet de monitorer les concentrations sanguines (TDM = «Therapeutic Drug Monitoring») et de viser une exposition optimale, connaissant la pharmacocinétique habituelle de ces agents. Pour l'hydroxychloroquine, ces taux cibles se situent aux alentours de 0,8 à 1,2 mg/L. Des posologies insuffisantes pourraient expliquer le manque d'efficacité observé; mais d'un autre côté, des expositions exagérées sont clairement associées au risque d'arythmies cardiaques malignes (prolongation du QT avec torsade des pointes). Tous ces médicaments repositionnés à la recherche d'une efficacité antivirale sont surtout utilisés chez des patients âgés ayant des comorbidités et des comédications complexes pouvant largement influencer leur pharmacocinétique/dynamique, avec un impact considérable sur leur efficacité et leur sécurité. Dans ce contexte, une individualisation des doses basées sur le TDM prend tout son sens. Le laboratoire de pharmacologie clinique du CHUV dispose de méthodes analytiques validées (technique LC-MS/MS) pour la majorité des médicaments évoqués ici et accueille des échantillons de toute la Suisse en rendant des résultats dans les 24 heures ouvrables.

Thromboses

La maladie COVID-19 est associée à un état pro-inflammatoire dans la deuxième phase, chez des patients avec une infection sévère nécessitant une admission aux soins intensifs. Cette phase pro-inflammatoire caractérisée par une endothélite systémique, un alitement prolongé, une haute fièvre pendant 2-3 semaines et des séances de ventilation en décubitus ventral pour améliorer la mécanique ventilatoire, met ces sujets à risque de thromboses artérielles et veineuses, en particulier des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires ainsi que des événements coronariens et cérébrovasculaires aigus. Dans la prise en charge de ces patients, un bilan hématologique avec plaquettes, TP, aPTT, fibrinogène et D-dimères, permet d'une part de suspecter ces éléments thrombo-emboliques et d'autre part d'ajuster les doses de l'anticoagulation données en prévention ou à visée thérapeutique.



Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Le syndrome d'activation macrophagique se caractérise généralement par une atteinte hépatique et hématologique. Outre le dosage des transaminases et la formule sanguine, le dosage de la ferritine, des triglycérides et du fibrinogène permet également d'évaluer de manière efficace les patients suspects d'un syndrome d'activation macrophagique, démontrant à nouveau l'importance des tests de laboratoire de routine dans la prise en charge des patients avec une infection COVID-19.

Conclusions

En résumé, le laboratoire joue un rôle essentiel dans la prise en charge des patients avec la maladie COVID-19,

tout comme dans la prise en charge d'autres patients souffrant de maladies infectieuses aiguës en général.

Ainsi, on estime que, globalement, le diagnostic étiologique des maladies infectieuses se base dans plus de 70% des cas sur des examens paracliniques. Cependant, ces tests doivent être fiables et reproductibles, puisqu'un test diagnostique «faux négatif» pour le SARS-CoV-2 aux urgences pourrait conduire à orienter ce patient, contagieux, vers une hospitalisation en zone non COVID avec des conséquences potentiellement néfastes en termes de transmission nosocomiale à d'autres patients et au personnel soignant.

Dans ce contexte, le travail quotidien de vérification rigoureuse des résultats et de suivi strict de la qualité des analyses doit être souligné et valorisé.

Nous pouvons donc non seulement remercier tous les médecins et infirmières qui ont pris en charge les patients avec une maladie COVID-19, mais également dire un grand merci à tout le personnel employé en médecine de laboratoire qui contribue de manière significative à une prise en charge clinique individuelle de haute qualité, à la fois précise, fiable et efficace de tout point de vue.

Correspondance
gilbert.greub@chuv.ch

Wolfgang Korte¹

Corona, Swiss MedLab und der Stillstand

Das Leben stand für Wochen still – unvorstellbare Szenarien rund um den Globus. Ein Virus nimmt uns den Atem, hält das Gesundheitswesen auf Trab und stellt die Normalität auf den Kopf. Aus einer leeren Floskel wird Realität: Gesundheit hat erste Priorität. Die Folgen davon sind weitreichend und noch nicht absehbar ...

Wir alle sehen uns neuen Realitäten gegenüber – durch veränderte Arbeitsbedingungen, innerhalb der Familien, in sozialen Kreisen oder im Rahmen von Engagements wie dem «Swiss MedLab». Erste Lockerungen erfolgten zwar, doch kann niemand mit Sicherheit sagen, wie sich die Situation weiter entwickeln wird. Das SML-OK geht davon aus, dass die Auswirkungen der Krise uns für den Rest des Jahres und darüber hinaus beschäftigen werden. Die Durchführung des Swiss MedLab Kongresses wird darum um ein Jahr verschoben, er findet neu vom 15. bis 17. Juni 2021 statt.

Aus der Krise lernen

Zu wenig Desinfektionsmittel, Schutz-

masken, Testkits, zu wenig soziale Kontakte und zu wenig Zeit. Viele mussten im Schnelldurchlauf einen Digitalisierungsprozess absolvieren. Wie bei jeder Krise gehen die einen gestärkt daraus hervor, andere zerbrechen daran. Die technischen Möglichkeiten sind fortgeschritten, doch nicht alles, was technisch möglich ist, ist auch sinnvoll, und nicht alles, was sinnvoll scheint, hat genügend Tragkraft in der Bevölkerung. Kliniker und Labormediziner müssen vermehrt komplementär arbeiten. Was passiert, wenn wir das nicht oder nur ungenü-

gend tun, haben uns die Engpässe in der Corona-Testung vor Augen geführt. Ein Austausch zwischen Experten und Anwendern aus den verschiedensten Disziplinen der Labormedizin ist 2021 umso wichtiger. Es gilt, herauszufinden, was im Grossen sinnvoll bleibt und wo Themen – vielfältig und praxisbezogen – in kleinen Teams diskutiert werden sollen. Wir danken schon heute für Inputs aus Ihrem Alltag.

Korrespondenz
willkommen@swissmedlab.ch

Swiss MedLab 2021	Kongress und Fachmesse der Schweizer Labormedizin
Veranstaltungsort	BERNEXPO, Bern
Durchführung	15.–17.6.2021
Abstract Submission	Deadline 12. April 2021

1 Prof. Wolfgang Korte, Präsident SULM