



Damien Jacot¹, Onya Opota¹, Antony Croxatto¹, Katia Jaton¹, Oriol Manuel², Giuseppe Pantaleo³, Gilbert Greub^{1,2}

Zoom sur le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 s'est propagé en quelques mois de la ville de Wuhan jusqu'à travers le monde. Une réponse diagnostic rapide via la mise au point de tests moléculaires a permis de mettre en place des mesures de contrôles épidémiologiques efficaces. Les premières études sérologiques montrent une séroprévalence de seulement 10%, ce qui laisse malheureusement présager un retour du virus pour l'automne. La course mondiale s'accélère donc pour la recherche d'un traitement efficace et pour le développement d'un vaccin. Le SARS-CoV2 aura non seulement eu un impact sociétal majeur mais aura aussi bouleversé la recherche, le développement et la prise en charge diagnostic et épidémiologique d'un virus émergent.

Un nouveau coronavirus a été découvert fin 2019 dans la métropole de Wuhan, au centre de la Chine. Ce virus, nommé SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), s'est ensuite diffusé de manière pandémique dans tous les continents en quelques mois. L'OMS a donné le nom de COVID-19 (coronavirus disease 2019) à la maladie infectieuse causée par ce nouveau coronavirus. Un premier cas de COVID-19 a été déclaré en Suisse le 25 février 2020, avant que le pays entier ne soit touché par l'épidémie avec un nombre important de nouveaux cas entre fin février et mi-mai 2020 [1]. Malgré une période d'accalmie de quelques semaines, de nouveaux cas ont continué à être observés pendant les mois suivants, suggérant que le virus circulait toujours; dès fin juin 2020, une progressive recrudescence des cas d'infection au COVID-19 est observée dans plusieurs pays d'Europe dont la Suisse et appelle à la vigilance.

Epidémiologie et maladie

Les coronavirus sont connus pour provoquer des maladies chez l'homme et se transmettent principalement par gouttelettes. Parmi eux, quatre coronavirus, 229E, NL63, OC43 et HKU1, n'infectent généralement que les voies respiratoires supérieures et provoquent des symptômes mineurs. Toutefois, le SARS-CoV-2, comme le SARS-CoV-1 ou le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), peuvent se répliquer

dans les voies respiratoires inférieures et provoquer une pneumonie potentiellement mortelle. Le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant les récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) présent sur l'épithélium nasal et les voies respiratoires inférieures. Les personnes symptomatiques développent le plus souvent de la fièvre et une toux sèche pouvant évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) directement responsable de la majorité des décès. La gravité de la maladie est non seulement liée à l'infection virale mais aussi à des processus inflammatoires incontrôlés de la réponse immunitaire de l'hôte. En effet, la libération massive de cytokines en réponse à l'infection virale peut entraîner des symptômes de type «sepsis» qui sont une cause additionnelle de décès. A noter que la translocation du virus dans le sang est possible et celui-ci peut alors infecter différents organes avec des conséquences encore mal décrites mais parfois majeures (syndrome de Guillain-Barré, maladie de Kawasaki). Finalement, certains patients peuvent succomber à des infections bactériennes et fongiques secondaires à l'infection virale, ou à une embolie pulmonaire qui peut compliquer le tableau respiratoire.

Le diagnostic

Deux principaux types de tests ont été développés pour le diagnostic du COVID-19. Premièrement, des tests moléculaires de RT-PCR (quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction) qui détectent la présence d'acides nucléiques du virus. Deuxièmement des tests sérologiques qui détectent la présence d'anticorps générés par le système immunitaire et dirigés spécifiquement contre le virus [2].

Ces deux méthodes sont non seulement fondamentalement différentes techniquement, mais aussi dans leur utilité temporelle postinfectieuse. En effet, la période d'incubation médiane avant l'apparition des symptômes du SARS-CoV-2 est d'environ une semaine (2-14 jours) et dans les cinq à sept jours suivant cette période, la charge virale du virus atteint son maximum au niveau respiratoire. La RT-PCR avec des échantillons prélevés au niveau des voies respiratoires supérieures (frottis nasopharyngé) ou inférieures (expectoration, liquide broncho-alvéolaire, etc.) est particulièrement sensible durant cette période. Cette technique permet en effet un diagnostic du SARS-CoV-2 en moyenne deux jours avant les symptômes et jusqu'à plusieurs semaines après. La RT-PCR est donc la méthode de choix pour le diagnostic du COVID-19 en cas de suspicion de maladie, chez des patients symptomatiques ou encore en période épidémique pour détecter et isoler rapidement les nouveaux cas. Afin d'augmenter la sensibilité et d'éviter que des mutants échappent au diagnostic par RT-PCR, l'analyse d'une combinaison de gènes comme le gène RdRP (RNA-dépendant RNA polymérase), le gène E codant pour les protéines d'enveloppe du virus, le gène N correspondant à la nucléocapside virale ou encore le gène S pour «Spike» codant des protéines virales de surface est recommandée par l'OMS. Selon la présentation clinique ou l'évolution de la maladie, le virus peut être recherché par RT-PCR sur différents types d'échantillons comme les voies respiratoires basses, les frottis rectaux ou tout autre types de tissus; ces analyses sont toutefois restreintes à certaines plateformes moléculaires. Les tests sérologiques sont complémentaires à la technique moléculaire

1 Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne et Service de microbiologie, CHUV, Lausanne

2 Service des maladies infectieuses, CHUV, Lausanne

3 Service d'immunologie et allergologie, CHUV, Lausanne



mais doivent être effectués idéalement dans un délai de 15 jours ou plus suivant l'apparition des symptômes. Ils sont particulièrement indiqués pour le diagnostic des cas suspects de COVID-19 avec des résultats antérieurs de RT-PCR négatifs ou discordants [3]. Il est important de préciser qu'en l'état actuel des connaissances, un test sérologique ne permet pas de statuer sur une potentielle immunité protectrice ni sur sa durée. La plupart de tests sérologiques pour le diagnostic du COVID-19 reposent sur la détection des IgG, des IgM et des IgA dirigés contre la protéine S ou certains de ses domaines, et contre la protéine N du virus. Les anticorps IgM et IgG semblent apparaître presque simultanément dans le sérum dix jours environ après le début de la maladie. Les anticorps anti-N semblent disparaître plus précocement que les anti-S. Ainsi, les performances de sensibilité et spécificité des différents tests peuvent varier en fonction (i) des fournisseurs de tests, (ii) des antigènes ciblés, (iii) du délai de prélèvement postsymptômes des sérums analysés et (iv) de la production des anticorps, qui peut être variable selon la gravité des symptômes (sévères, modérés, légers, sujet asymptomatique). De nombreux tests présentent de très bonnes performances avec comme exemple le test développé au CHUV basé sur la technologie Luminex détectant les anticorps anti-S et qui présente une sensibilité de 97% et une spécificité de 99% à 15 jours ou plus après l'apparition des symptômes.

Traitements

Actuellement, aucun traitement spécifique contre la maladie COVID-19 n'existe, mais des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer les meilleures options thérapeutiques. L'essai clinique «Solidarity» a notamment été lancé par l'OMS et ses partenaires pour comparer diverses options thérapeutiques par rapport à des soins standards [4]. Initialement, le programme contenait quatre bras avec le remdesivir, le lopinavir/ritonavir avec interféron bêta-1, le lopinavir/ritonavir en monothérapie, et finalement l'hydroxychloroquine. Les deux derniers volets

ont été interrompus au vu d'un manque d'efficacité, respectivement le 6 juillet et le 18 juin. Les deux approches restantes comparent d'un côté l'utilisation d'antiviraux pour contrer la réplication du virus et d'autre part l'administration d'immunomodulateurs qui peuvent jouer un rôle protecteur dans la deuxième phase de la maladie lorsque le syndrome inflammatoire d'origine immunologique prédomine. Dans ce contexte, l'étude «Recovery» au Royaume-Uni a montré qu'un traitement anti-inflammatoire de dexaméthasone diminue la mortalité du COVID-19, notamment chez les patients nécessitant de l'oxygène supplémentaire ou une ventilation mécanique aux soins intensifs [5]. L'utilisation de plasma de convalescents (plasma sanguin provenant d'une personne ayant eu la maladie) est aussi actuellement testée, mais cette technique souffre de limitations évidentes pour un usage à large échelle.

Vaccins

Comme pour de nombreux virus, la mise au point d'un vaccin pour une protection prophylactique serait un outil précieux pour contrer la pandémie actuelle. Les possibilités en matière de vaccins sont très diverses, avec des vaccins à ARN/ADN, des vaccins à protéines recombinantes, des vaccins inactivés ou encore des vaccins vivants atténués. Actuellement, plus de 29 vaccins sont en cours de développement avec déjà sept formulations qui sont entrées en phase III des essais cliniques [6]. Il est difficile de prévoir une date d'une possible mise sur le marché car malgré les efforts déployés, le développement de vaccins est un processus qui prend des mois, voire des années. Une course contre la montre est donc lancée pour un vaccin sûr et efficace. La réponse immunologique de l'hôte est un phénomène complexe et de multiples mécanismes parfois contre-productifs peuvent se constituer. Entre autres réaction immunologique indésirable, un vaccin peut produire des anticorps à faible pouvoir neutralisant qui pourraient alors avoir l'effet inverse en facilitant l'entrée du virus dans les cellules; un phénomène connu

SARS-CoV-2 im Brennpunkt

Das SARS-CoV-2 hat sich in wenigen Monaten von der Stadt Wuhan aus über die ganze Welt verbreitet. Dank der raschen Entwicklung molekular diagnostischer Tests gelang es, wirksame epidemiologische Kontrollmassnahmen einzuführen. Erste serologische Studien ergaben eine Seroprävalenz von nur 10%, weshalb wohl leider mit einer Rückkehr des Virus im Herbst zu rechnen ist. Damit beschleunigt sich das weltweite Wettrennen um eine wirksame Behandlung und die Entwicklung eines Impfstoffs. Derzeit werden mehr als 29 Impfstoffkandidaten mit bereits 7 Formulierungen in klinischen Studien der Phase III geprüft. Wann ein Impfstoff auf dem Markt sein wird, lässt sich jedoch nach wie vor kaum vorhersagen, da trotz allen unternommenen Anstrengungen eine Impfstoffentwicklung Monate bis Jahre in Anspruch nimmt.

sous le nom d'«antibody-dependant enhancement» [7]. La nécessité de fournir un vaccin rapidement ne doit donc pas préteriter la sécurité des patients, et la prudence reste donc de mise.

Correspondance
gilbert.greub@chuv.ch

Références

1. Gilbert Greub, Opota O, René Brouillet, Katia Jaton. Diagnostic par RT-PCR de l'infection par le virus SARS-CoV-2. *pipette, swiss laboratory medicine*. 2020; n° 2 mai 2020.
2. Caruana G, Croxatto A, Coste AT, Opota O, Lamoth F, Jaton K, et al. Diagnostic strategies for SARS-CoV-2 infection and interpretation of microbiological results. *Clin Microbiol Infect*. 2020.
3. Gilbert Greub, Alix T Coste, Antony Croxatto. Sérologie SARS-CoV-2: quand la prescrire? *pipette, swiss laboratory medicine*. 2020; n° 2 mai 2020.
4. WHO. «Solidarity» clinical trial for COVID-19 treatments. 2020.
5. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020.
6. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. 2020.
7. Francesco N. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Medical Weekly*. 2020.