

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

Coronavirus : quels enseignements tirer de l'épidémie mondiale ?

Aspects cliniques et biologiques

→ C. WEIL-OLIVIER

Expression clinique de la COVID-19

Chez les adultes de tous âges [26], une multitude de formes cliniques variées ont été observées, de l'absence totale de symptômes (de l'ordre de 30 à 40 % des situations confirmées) – à ne pas confondre avec les aspects pré-symptomatiques – à l'aspect le plus courant de syndrome "pseudo-grippal" jusqu'au tableau sévère de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant des soins, souvent prolongés, en réanimation. Ce tableau respiratoire était sous-tendu par l'inflammation alvéolaire beaucoup plus que par une atteinte virale directe ou une super-infection bactérienne. Le tableau d'anosmie a été chez l'adulte le plus caractéristique, prenant un certain caractère de spécificité. De l'ordre de 80 % des patients atteints de COVID ont une forme modérée ne requérant pas d'hospitalisation, environ 15 % ont des symptômes plus sérieux et 5 % ont besoin d'une hospitalisation, voire de soins intensifs.

Comme dans beaucoup de maladies infectieuses, notamment respiratoires, être porteur de facteurs de risque contribue à l'expression de la sévérité. Le plus grand risque est l'âge : plus il est avancé, plus le risque de complications (et de mortalité) liées à la COVID est considérable. Obésité morbide, hypertension artérielle et diabète sont les trois facteurs de risque médicaux dominants. Associés plus volontiers à certaines populations aux États-Unis dans des contextes com-

plémentaires de promiscuité de vie, précarité socio-économique et difficultés d'accès aux soins, ils pourraient expliquer au moins en partie la sévérité de la COVID-19 chez les Afro-Américains et les Latino-Américains.

Chez les femmes enceintes [27], si fièvre et myalgies sont moins fréquentes, la nécessité de soins en réanimation est plus fréquente. On retrouve le rôle des facteurs de risque (obésité, comorbidités sous-jacentes) et un âge tardif. La prématurité est plus fréquente et un quart des nouveau-nés de mère COVID positive sont hospitalisés.

>>> La COVID a épargné les enfants [28-32]

Quel que soit le pays ou le continent concerné, avec le recul dont on dispose maintenant, seuls 1 à 2 % de l'ensemble des cas confirmés les concernent. La grande majorité des enfants ont des symptômes très modérés (mais se confondant avec d'autres viroses) : fièvre isolée, signes respiratoires, digestifs, exceptionnellement neurologiques. Les enfants de moins d'un an ont tendance à faire des formes plus sévères. L'équivalence inflammatoire sérieuse est le PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) [33-35], forme la plus grave décrite dans les pays européens courant avril 2020 et conduisant certains enfants, souvent âgés d'une dizaine d'années, en réanimation. La mortalité liée à ce syndrome a été extrêmement faible. Par certains caractères

cliniques et biologiques, le tableau ressemblait à une maladie de Kawasaki (depuis longtemps, des coronavirus étaient reconnus comme facteur initial possible de ce syndrome à forte composante immuno-inflammatoire).

Les enfants pourraient-ils être protégés par des maladies bénignes liées aux autres coronavirus saisonniers ? Quelques études rapportent une immunité cellulaire "cross-réactive" de cellules T chez 20-50 % des sujets naïfs pour SARS-CoV-2. Reste à affirmer (ou confirmer) que ces cellules seraient capables de protéger contre l'infection et/ou la maladie due à SARS-CoV-2 [36].

Comment comprendre les disparités d'atteinte clinique entre les adultes (notamment les plus âgés) et les enfants ? Le schéma suivant apporte une synthèse : plus les cellules épithéliales respiratoires (hautes et basses) portent de récepteurs ACE2 (cas de l'adulte), plus la protéine S du SARS-CoV-2 peut s'y fixer, d'où une entrée plus facile et plus abondante dans la cellule, une multiplication, une diffusion dans l'organisme puis vers l'extérieur [12, 37]. S'y ajoutent, comme dans toute maladie infectieuse, les facteurs de vulnérabilité de l'hôte (les "hauts risques médicaux classiques") (fig. 6).

Et chez les nouveau-nés ? La synthèse très récente de Shashi Kant Dhir *et al.* [38] permet de dire, malgré la faible qualité de l'ensemble des données publiées, que si le risque de survenue de COVID est très

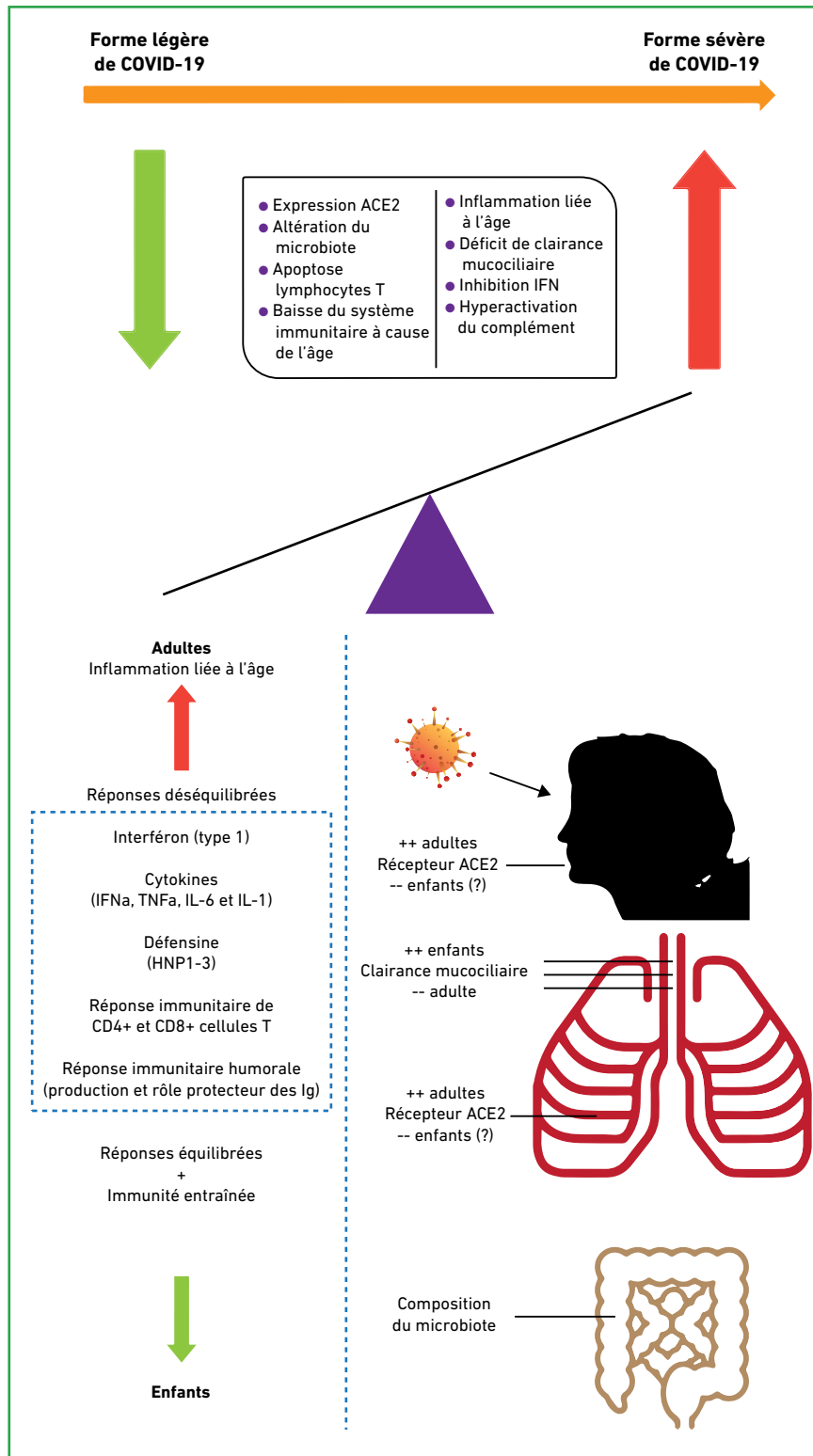


Fig. 6 : Rôle des récepteurs ACE2. Différences entre adultes et enfants concernant les récepteurs ACE2 et leurs conséquences cliniques (d'après [12]).

faible chez les nouveau-nés, la maladie développée a été la plupart du temps symptomatique, nécessitant un séjour en réanimation. L'acquisition post-partum a été la source la plus commune de leur infection, bien que quelques cas de contamination congénitale aient été rapportés.

Mortalité et surmortalité liées à la pandémie de SARS-CoV-2

Au 17 septembre, près de 950 000 décès dus à la COVID-19 sont enregistrés dans le monde, avec plus de 300 340 morts en Amérique latine et aux Caraïbes, devant l'Europe (219 600 pour environ 550 millions d'habitants). Quatre pays cumulent plus de la moitié des décès mondiaux de la COVID-19 : les États-Unis (201 500 pour 330 millions d'habitants), le Brésil (134 500 pour 213 millions d'habitants), l'Inde (83 000 pour près de 1,4 milliard d'habitants) et le Mexique (72 000 pour 130 millions d'habitants).

Le taux de létalité (mortalité par nombre de cas confirmés) a été estimé à 0,3-1,3 % [24, 39]. Là encore, les groupes de population diffèrent : être un homme, âgé de 60 ans et plus et/ou être porteur de comorbidités élève ce taux de létalité à 3,3 %. Les États-Unis ont par ailleurs décrit dans les populations hispaniques, noires et indiennes une surmortalité franche dans laquelle il est difficile de dissocier ce qui revient aux comorbidités, aux difficultés socio-économiques (promiscuité, précarité, accès aux soins, couverture sociale...) ou à des raisons ethniques.

L'estimation de la surmortalité liée à la COVID [40] est un exercice difficile. D'une part, pour un nombre non négligeable de cas – et ce dans tous les pays –, il n'a pas été fait de diagnostic biologique pour tous les décès. La **figure 7** donne un aperçu de la surmortalité liée dans les premières semaines à la COVID-19. D'autre part, un excès de décès pour d'autres situations médicales non ou insuffisamment prises en charge est

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

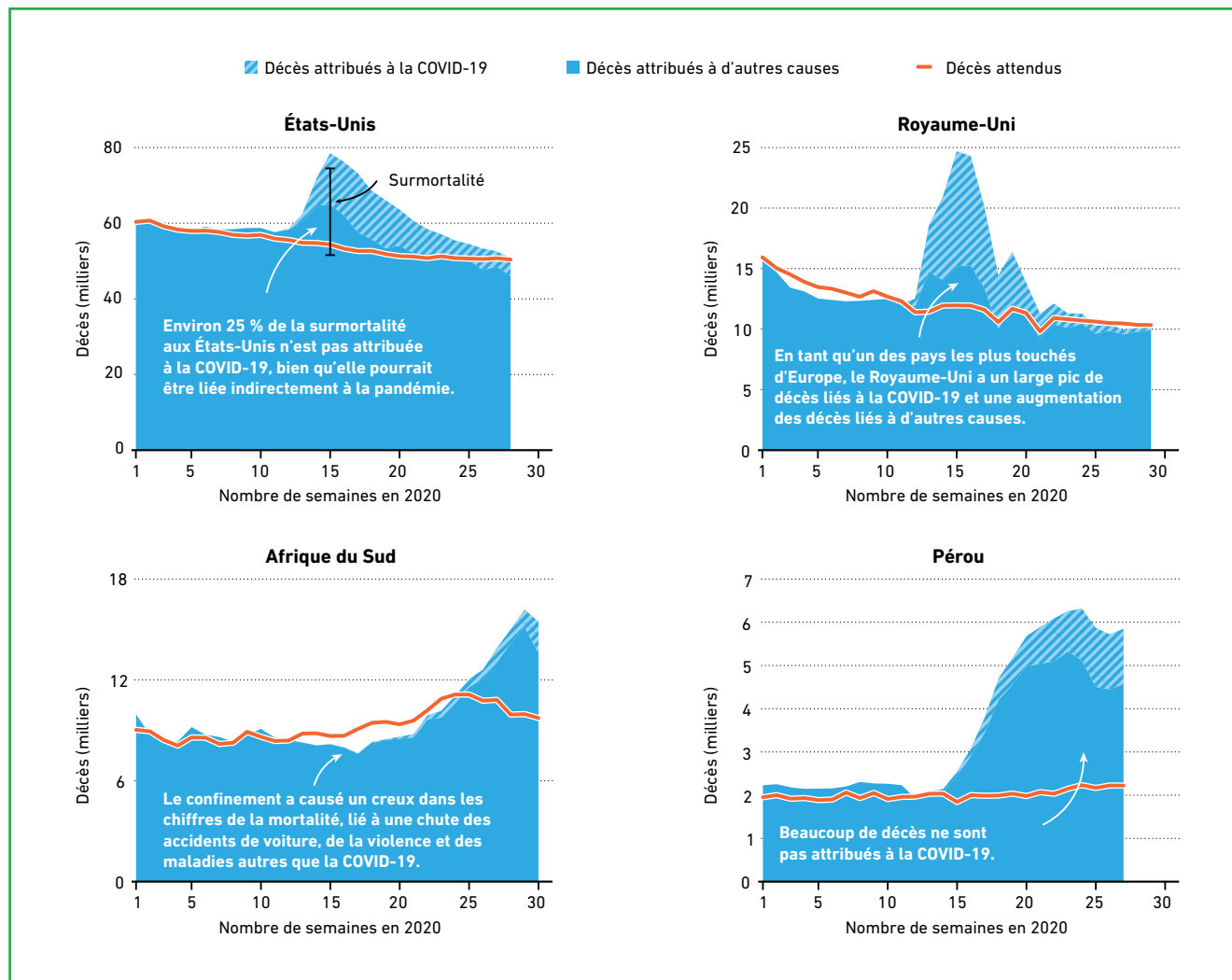


Fig. 7 : Aperçu de la surmortalité liée à la COVID-19 dans les premières semaines.

Comparaisons des mortalités rencontrées avec d'autres situations épidémiques (worldometers.com)

Chaque année dans le monde, on estime que 290 000 à 650 000 personnes (soit 795 à 1 781 décès quotidiens) meurent de la grippe saisonnière ou de ses complications. Le SARS, de novembre 2002 à juillet 2003, dû à un coronavirus originaire de Beijing en Chine, a disséminé dans 29 pays avec un total de 8 096 personnes (dont 5 237 en Chine) infectées et 774 décès (taux de létalité: 9,6 %). Le MERS en 2012 a infecté 2 494 personnes avec un taux de létalité de 34,4 % (soit 858 décès).

Par comparaison, le SARS-CoV-2, à la date du 17 septembre 2020, près de 9 mois après son apparition probable, a concerné dans le monde plus de 30 millions de personnes testées positives, avec près de 950 000 décès. Pendant la montée en puissance de la première vague pandémique, beaucoup de pays européens ont observé chaque jour quelques milliers de cas confirmés et quelques centaines de décès. Aux États-Unis, ce virus a tué plus de 1 800 Américains chaque jour jusqu'à mi-avril (résultat très proche des décès américains journaliers par maladie cardiaque [1 774] et par cancer [1 641]).

indirectement lié au confinement pour pandémie, ce qui est démontré au Royaume-Uni (fig. 8).

Quelle réponse biologique et immune au cours de l'infection ? [12]

Le virus SARS-CoV-2 a une double responsabilité. Il induit une réponse immune devant cette maladie infectieuse polymorphe, le plus souvent respiratoire d'allure pseudo-grippale. La réaction inflammatoire intense a fait la sévérité (et l'originalité) du tableau

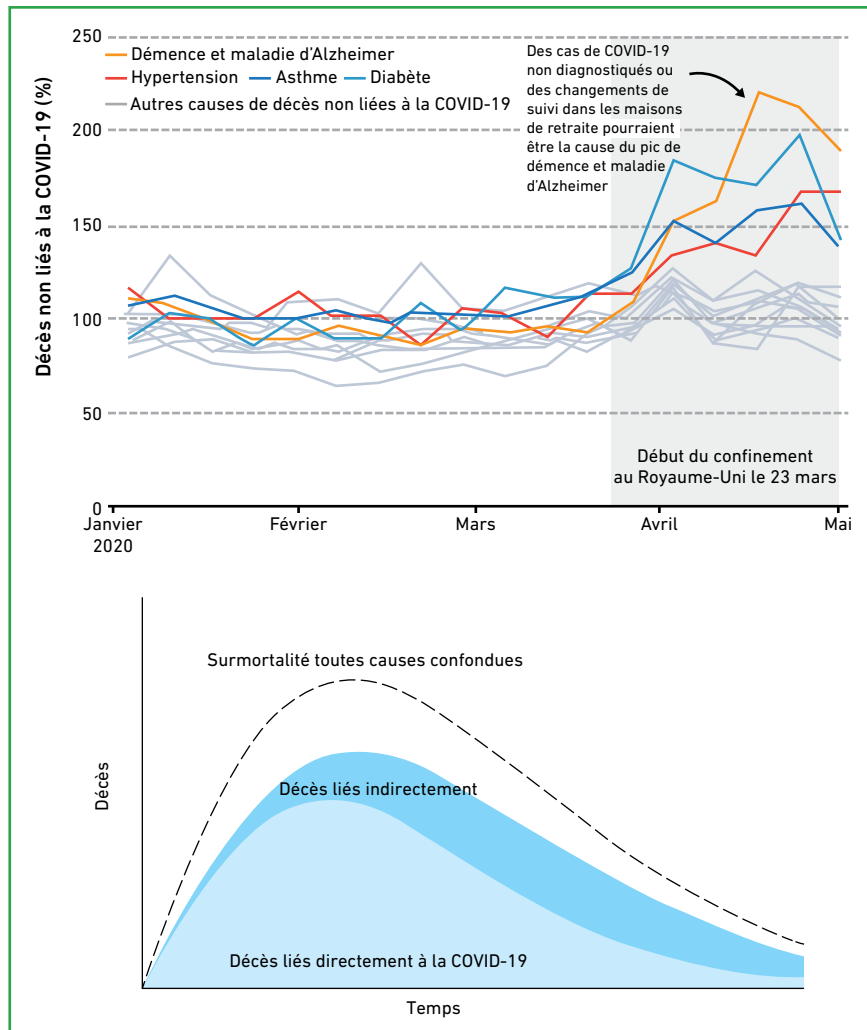


Fig. 8 : Représentation schématique des décès dus à la COVID-19 (d'après [41]). Tôt dans la pandémie, les décès non directement liés à la COVID-19 incluent ceux non reconnus lors du SARS (**bande blanche**) par évolution de la définition de cas et test inadéquat. Avec l'évolution de la pandémie, le recueil des décès inclura une proportion plus importante de décès indirects (**bande bleue**) venant des disruptions en société et dans les systèmes de soins, phénomènes directement causés par la pandémie.

clinique, identifiée très vite en début de pandémie chez les adultes, notamment vieillissants, survenant à partir du 7^e jour des symptômes. La notion "d'orage cytokinique" a été validée par l'élévation des nombreux marqueurs biologiques sanguins chez des sujets hospitalisés [42], expliquant la composante inflammatoire forte dans les organes touchés et pouvant déborder les capacités de résistance des organismes fragiles (d'où la forte mortalité chez les personnes de 65 ans et plus, *a fortiori* plus souvent porteuses de comorbidités). Enfin, chez

les adultes, des lésions microvasculaires avec phénomènes thrombotiques ont pu aussi compliquer l'évolution.

■ Tests diagnostiques [43] (fig. 9)

À ce jour, on dispose de tests diagnostiques reposant sur deux types de prélèvements : nasopharyngés (actuels) et salivaires (proches en France ?) et analysant soit des fragments de génome par RT-PCR (au laboratoire), soit des antigènes de surface du virus (TROD).

Le polymorphisme clinique de la COVID, le souci des professionnels de santé de ne pas négliger un cas et l'inquiétude de la population rendent indispensable l'existence d'outils diagnostiques fiables et simples.

Le test de référence est la RT-PCR [44], qui ne peut se pratiquer qu'en laboratoire, méthode très spécifique du SARS-CoV-2 et très sensible. Elle nécessite un prélèvement nasopharyngé (et donc des mesures de précaution au moment du prélèvement pour le médecin). Elle est très utile en milieu hospitalier et pour les sujets porteurs de facteurs de risque afin d'établir avec certitude un diagnostic. La barre du million de tests hebdomadaires a été franchie en France depuis début septembre. Il n'est pas certain que la stratégie de lutte contre la COVID-19 avec le dépistage par RT-PCR en cours essentiellement en ville soit pleinement efficace en termes de contrôle de l'extension épidémique et de réduction de la contagiosité interhumaine. Trop de personnes contagieuses (notamment les asymptomatiques) passent encore entre les mailles du filet. À l'inverse, un test "tardif" réduit fortement l'utilité car la contagiosité serait bien plus forte avant l'apparition des symptômes. Les laboratoires sont débordés : certaines villes sont en tension, avec un allongement du délai entre le début des signes et la réalisation du test (en moyenne de 3,8 j). Enfin, la multiplication des tests RT-PCR pris en charge à 100 %, même sans ordonnance, coûte très cher à la Sécurité sociale (plus de 250 millions d'euros par mois).

Les résultats proposés avec la RT-PCR sont en règle "oui" (positif) ou "non" (négatif). La RT-PCR amplifie le matériel génétique du virus en cycles. Or, du nombre de cycles nécessaires utilisé pour affirmer la positivité de la RT-PCR dépend la sensibilité du test : si 45 cycles sont nécessaires, cela signifie que le virus peine à se développer, la charge virale du prélèvement ayant été faible (beaucoup de diagnostics sont dits positifs chez des personnes qui, portant des quanti-

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

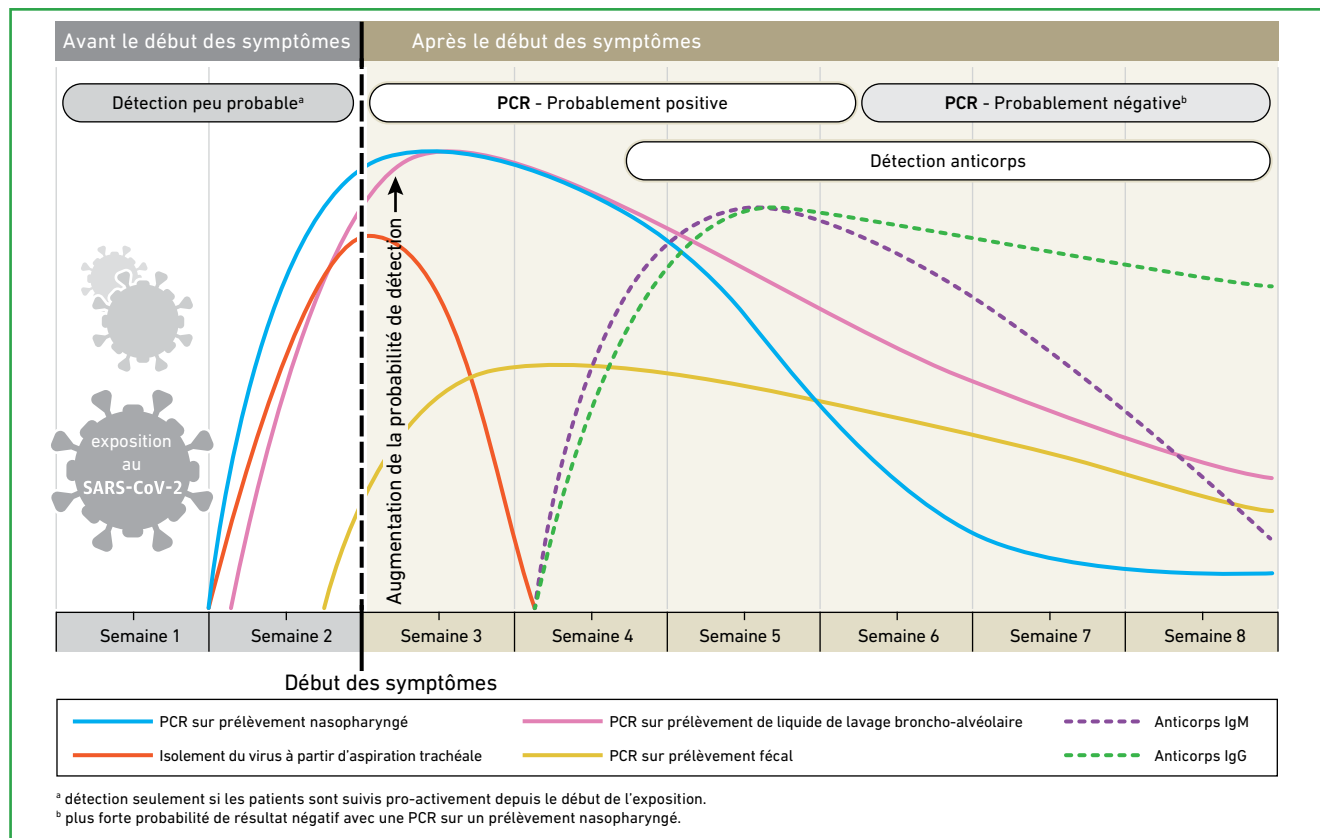


Fig. 9 : Estimation des variations dans le temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection à SARS-CoV-2 relative au début des symptômes (d'après [43]). Représentation qualitative des intervalles de temps estimés et taux de détection virale basés sur plusieurs publications (variabilité des valeurs possible selon les études). SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; PCR: *polymerase chain reaction*.

tés relativement faibles de particules virales, sont donc moins contagieuses). Au contraire, si 30-35 cycles suffisent,

Évaluation quantitative de la RT-PCR, deux exemples¹¹

Dans le laboratoire de l'état de New York, en juillet, 794 tests étaient rendus positifs avec un seuil de 40 cycles. Si le seuil avait été de 35, environ la moitié des tests serait devenue négative et, avec un seuil de 30, environ 70 % auraient été négatifs.

Au Massachusetts, 85 à 90 % des personnes testées positives en juillet avec un seuil de 40 cycles auraient été considérées négatives avec un seuil de 30 cycles... rendant inutiles beaucoup de traçages de contacts.

on peut considérer que la quantité de virus a été plus grande, sous-tendant une contagiosité nette voire forte. Il est donc indispensable de connaître le seuil fixé par le laboratoire pratiquant l'analyse pour interpréter valablement le résultat. Le CDC américain considère qu'il est très difficile de détecter un virus vivant au-delà du seuil de 33 cycles.

Il faut garder à l'esprit les objectifs actuels de la multiplication des tests en termes de santé publique. Il s'agit moins de faire un diagnostic de maladie (avec un test de référence comme la RT-PCR) que d'utiliser largement les tests pour optimiser le contrôle de l'épidémie en repérant le plus de sujets contagieux (symptomatiques et asymptomatiques) et leurs contacts le plus tôt et le plus souvent possible, afin de diminuer la contagiosité dans la popu-

lation et ainsi de réduire la transmission. Dans ce contexte pandémique, la quantité de tests disponibles utilisée serait privilégiée par rapport à leur qualité (dans des limites satisfaisantes, bien sûr).

À ce titre, les tests rapides (TROD) sont indispensables, donnant une réponse en 15-20 minutes. Les tests salivaires sont plus faciles de maniement (auto-prélèvement possible, éventuellement à domicile ou sur le lieu de consultation (le *point-of-care* des Anglo-Saxons). Il en existera (très ?) prochainement sur le marché deux catégories : les TROD détectant du génome viral (au laboratoire) et ceux détectant des antigènes (faisables par toute personne et pourquoi pas chez elle, de technologie simple permettant une production en masse ; une limite à leur utilisation : des taux faibles d'infec-

¹¹ *New York Times*, 8 août 2020.

tion dans la population avec trop de faux négatifs). Ces deux catégories sont certes moins sensibles que la RT-PCR, mais ils détectent les sujets les plus susceptibles de transmettre le virus, ils sont renouvelables aussi souvent que nécessaire et surtout moins onéreux.

Quand tester les adultes ? La réponse se trouve dans la **figure 10**. Quand tester les enfants dans les collectivités, les maternelles et l'école primaire ? Les différentes sociétés de pédiatrie françaises proposent des algorithmes pour les enfants de moins de 6 ans et de plus de 6 ans (allant en école primaire). Ces schémas seront adaptés selon l'évolution épidémiologique (**fig. 11**).

>>> Place de la sérologie [45, 46]

Plusieurs études dont celle de Fafi-Kremer *et al.* [47] permettent d'affirmer que, dans la très grande majorité des cas

de COVID, les sujets développent une réponse immunitaire humorale avec des anticorps neutralisants, quel que soit le degré de sévérité de la maladie. Après le 5^e jour de la maladie, la spécificité diagnostique de la technique ELISA pour les anticorps IgM et IgG est à plus de 95 %. La majorité des anticorps produits par l'hôte sont dirigés contre une protéine virale abondante, la nucléocapside (NC). Les tests qui détectent les anticorps anti-NC sont les plus sensibles. Mais les anticorps dirigés contre le récepteur du site de fixation de la protéine S (RBD-S), nécessaire à l'attachement aux cellules de l'hôte, sont plus spécifiques et considérés neutralisants (donc protecteurs). Dans les tests antigéniques actuels de diagnostic rapide au lit du patient, l'un ou l'autre de ces antigènes est utilisé avec une qualité variable [43].

À l'heure actuelle, cet outil est utilisé *a posteriori* car les résultats de montée

identifiable des anticorps à partir de J12 après le début des symptômes n'aide pas au diagnostic de COVID devant des symptômes récents. Il est possible de doser les IgM qui disparaissent rapidement et les IgG qui persistent plus longtemps. Plusieurs questions persistent : quelle est la valeur protectrice des anticorps détectés ? à quel seuil ? et pour quelle durée – en nombre de semaines ou mois ?

Ses deux meilleures utilisations sont devant des symptômes évocateurs avec RT-PCR restant négative (qualité de prélèvement ? faible quantité de virus hébergé dans le nasopharynx ?) et pour une estimation de la séroprévalence dans la population. En Islande, l'une des premières publications sur le sujet retrouve chez les personnes en quarantaine 2,3 % de séropositifs et 0,3 % seulement chez ceux sans exposition connue, pour un taux global en population de l'ordre de 0,9 % [48].

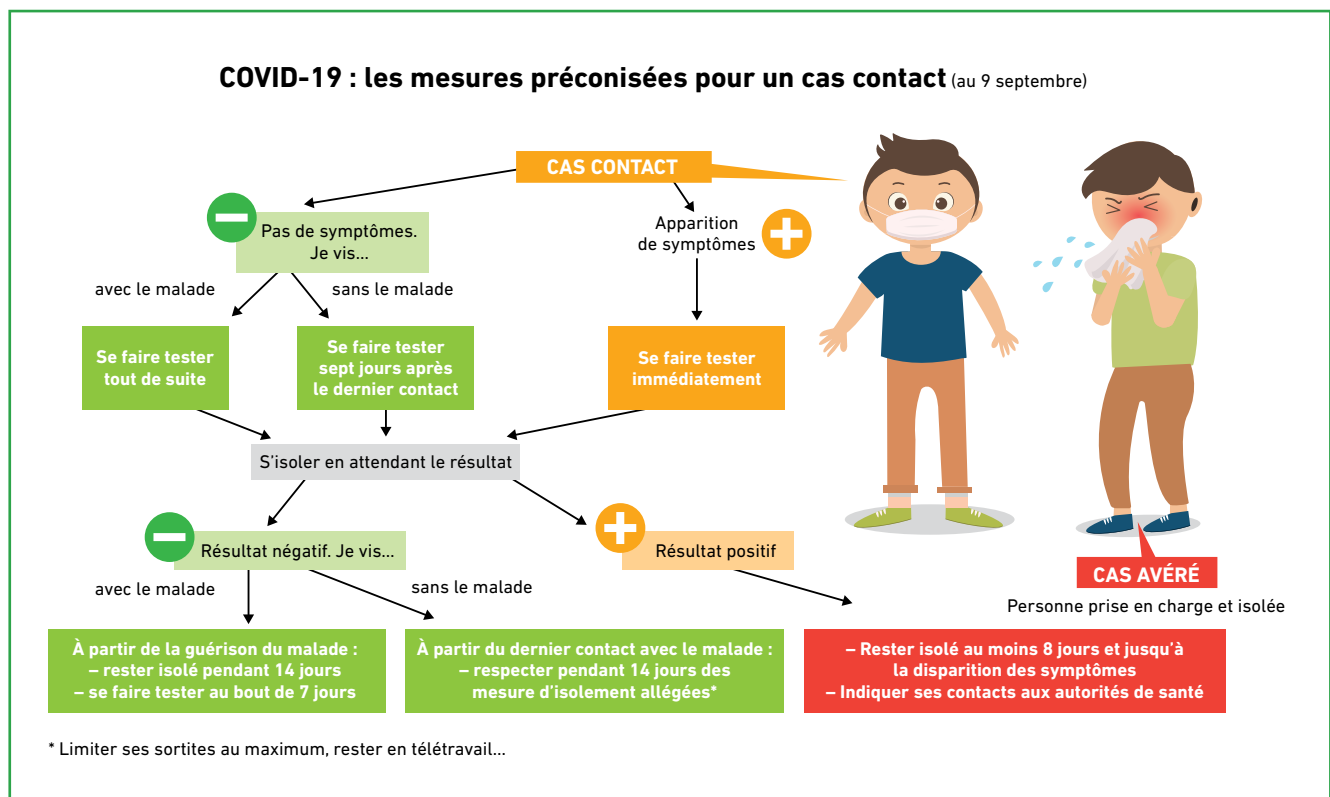


Fig. 10 : Quand tester les adultes (d'après *Le Parisien*, 9 septembre 2020) ?

Le dossier – Coronavirus : quels enseignements tirer...

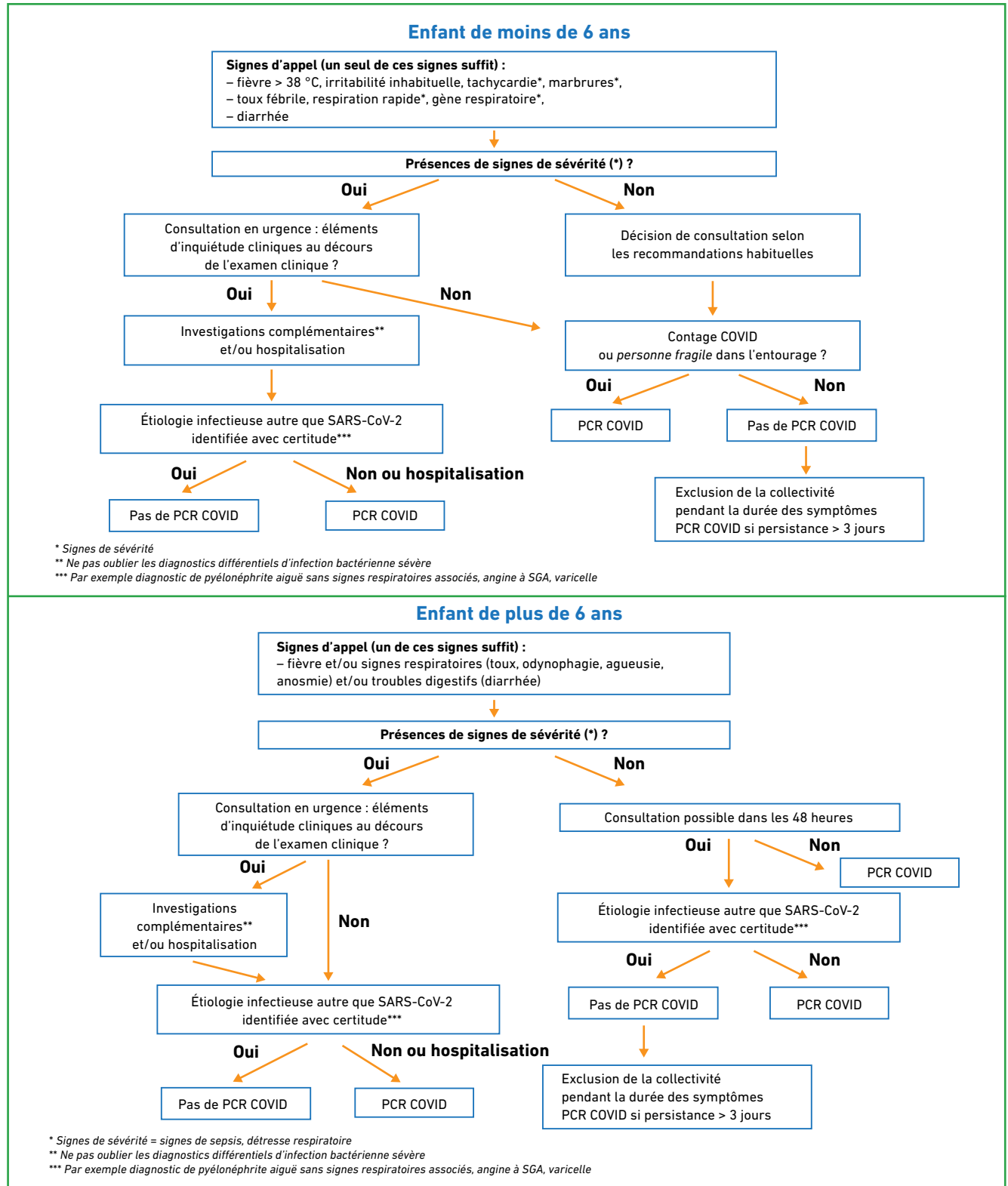


Fig. 11 : Algorithmes de tests proposés par les sociétés de pédiatrie française pour les enfants de moins et de plus de 6 ans.

En Espagne¹², l'un des pays les plus touchés d'Europe, en mai 2020, la séroprévalence en population était estimée à 5 % (IC 95 % : 4,7-5,4), similaire chez les hommes et les femmes, moindre chez les bébés, enfants et adolescents avec peu de différence dans les autres tranches d'âge. Le taux montait à 10-16 % dans certaines grandes villes (Madrid, Ségovie...). Dans le canton de Genève¹³, la séroprévalence globale minimale était de 5,5 % au 17 avril 2020. Elle a augmenté à environ 10 %, moins forte chez les jeunes enfants et les personnes de 65 ans et plus, plus importante chez les 20-44 ans [49]. De même, dans la région française initialement touchée de Crépy-en-Valois dans l'Oise, la séroprévalence en population ne concernait même pas 10 % des personnes. À la défervescence de la première vague épidémique, il a ainsi été identifié que, pratiquement dans tous les pays, la séroprévalence n'a pas dépassé 10 % (sauf dans la ville de New York qui a pu atteindre les 20 %, voire un peu plus dans certaines communautés religieuses vivant en vase clos).

Et chez les professionnels de santé, quelle séroprévalence ? Alors que le SARS-CoV-2 est peu trouvé dans le nasopharynx (2,4 %) des professionnels de santé hospitaliers au Royaume-Uni, la séroprévalence globale (anticorps anti-SARS-CoV-2) s'élève à 24,4 %. Elle est significativement plus élevée (37,5 % ; $p < 0,0001$) chez les sujets ayant été symptomatiques que chez les asymptomatiques (17,1 %), avec de plus un taux de réponse anticorps plus élevé. Selon la zone de travail, la séroprévalence variait : agents de ménage (34,5 %), médecine de soins aigus (33,3 %), médecine générale (30,3 %). Les taux les plus bas (14,8 %)

étaient observés chez ceux travaillant en unité de soins intensifs. Les noirs, asiatiques et autres minorités ethniques avaient un risque significativement accru de séropositivité (OR : 1,92 ; $p = 0,01$) [50].

Rien ne permet de douter d'une réponse immune cellulaire dans le cadre de ce virus qui, comme tous les autres, se réplique dans les cellules épithéliales, mettant en jeu, au-delà de l'immunité innée et humorale, l'immunité cellulaire. Cette dernière a bien été identifiée dans des laboratoires de recherche mais, en pratique, aucun test simple ne permet de la reconnaître.

Analyse des anticorps circulants avec un test par auto-prélèvement d'une goutte de sang au doigt déposé sur une carte en papier, enveloppée ensuite dans un sachet plastique et envoyée par la Poste : en Allemagne, le test AProof (développé par la compagnie Adversis Pharma avec l'Université de Leipzig) coûte 49 euros. Les résultats sont disponibles en ligne en 24 à 48 heures après réception de la carte par le laboratoire. Ce test, selon la compagnie, serait très spécifique et sensible avec néanmoins quelques faux positifs. Il pourrait rendre service chez des personnes pensant avoir été infectées sans diagnostic immédiat possible. Mais peut-on se sentir protégé avec ce test positif¹⁴ ?

¹² www.abc.es/espana/galicia/abci-investigacion-gallega-afirma-entre-33-por-ciento-y-50-por-ciento-positivos-estarian-relacionados-supercontagiadores-202005211232_noticia.html#vca=amp-rss-inducido&vmc=abc-es&vso=tw&vli=noticia.foto

¹³ www.hug-ge.ch

¹⁴ *New York Times*, 3 septembre 2020.