

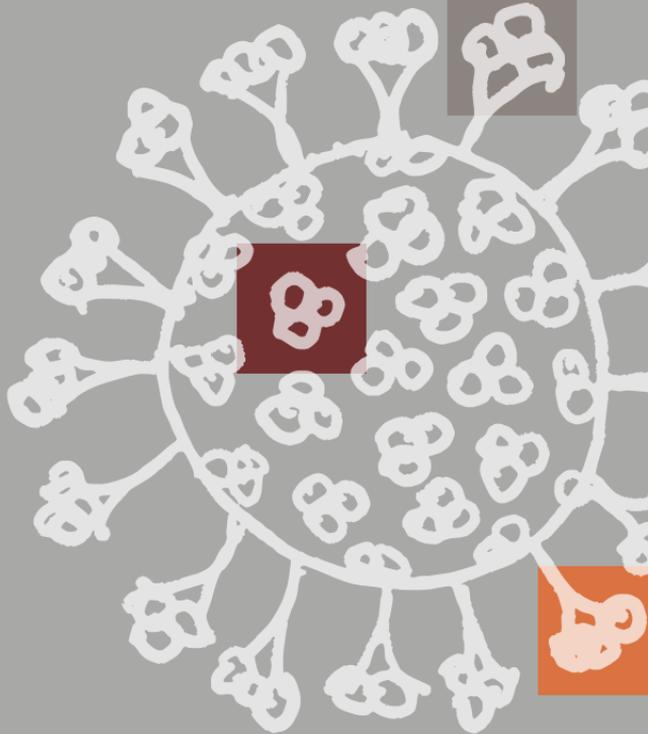


*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

FRA | 2020.3

covidreference.com




STEINHÄUSER
VERLAG

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann
COVID Reference
www.CovidReference.com/fr
Édition 2020.3
Mis en ligne le 17 mai 2020

Contributeurs:
Bruno Giroux
Georges Mion

Aucun des contributeurs au projet
– éditeurs, auteurs, contributeurs –
n'a de conflit d'intérêt avec des
institutions publiques
ou entreprises commerciales.

Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann

COVID Reference

www.CovidReference.com

Édition 2020.3

Steinhäuser Verlag

Bernd Sebastian Kamps, M.D.

www.Amedeo.com

Christian Hoffmann, M.D.

Infektionsmedizinisches Centrum

Hamburg MVZ PartG (ICH)

ICH Stadtmitte

Glockengiesserwall 1

20095 Hamburg

researchgate.net/profile/Christian_Hoffmann8

Avertissement

La médecine COVID est un domaine en constante évolution. Les éditeurs et auteurs de COVID Reference ont fait tout leur possible pour fournir des informations exactes et complètes à la date de publication. Cependant, compte tenu des changements rapides qui se produisent dans la science médicale, la prévention et la politique de Covid, ainsi que la possibilité d'erreur humaine, ce texte peut contenir des inexactitudes techniques, des erreurs typographiques ou autres. Les lecteurs sont priés de vérifier les informations sur le produit actuellement fournies par le fabricant de chaque médicament à administrer pour vérifier la dose, la méthode, la durée d'administration et les contre-indications recommandées. Il est de la responsabilité du médecin traitant de chaque patient de définir le meilleur traitement disponible pour le patient. Les informations contenues dans ce document sont fournies « en l'état » en fonction des sources disponibles. Les contributeurs à ce site, y compris Steinhäuser Verlag, déclinent toute responsabilité pour les erreurs qui seraient rapportées à partir des données sources ou des conséquences qui résulteraient de l'utilisation des informations contenues dans ce document.

Important: le document actuel a été développé à des fins uniquement éducatives et n'est pas destiné à fournir des conseils médicaux ou des services professionnels. Il ne remplace pas les soins professionnels. Le public qui consulte ce site est invité à consulter un médecin pour tout problème de santé et soins médicaux personnels.

Cette œuvre est protégée par le droit d'auteur, dans son ensemble et en partie.

© 2020 by Steinhäuser Verlag

ISBN: 978-3-942687-43-0

CR_FR 2020.3.01 – Mis en ligne le 17 mai 2020

Préface

Un peu plus de deux mois après le début de l'épidémie et le blocage progressif des activités et mouvements non essentiels dans toute la France, nous nous préparons à entrer dans la phase dite de déconfinement (« Phase 2 »). Quelles seront les conséquences d'un retour progressif à une vie plus « normale »? La période estivale contribuera-t-elle à freiner l'épidémie? Ou y aura-t-il la deuxième vague redoutée - et quand aura-t-elle lieu?

Il est évident que nous ne pouvons pas nous bercer dans le mirage d'une immunité collective imminente. Nous n'en sommes pas encore là. De plus, l'infection par le SRAS-CoV-2 est trop dangereuse, provoquant non seulement une pneumonie, mais affectant également d'autres organes. Qu'en est-il de la possibilité de dommages permanents? Le vaccin est encore loin et, pour l'instant, nous n'avons pas de médicaments miracles qui pourraient nous permettre une percée thérapeutique comme la pénicilline dans les années 40, les inhibiteurs de la protéase du VIH dans les années 90 et les antiviraux à action directe contre l'hépatite C dans dernière décennie. Les mesures de santé publique pour prévenir les infections restent pour l'instant les seules stratégies efficaces. Dans la lutte contre COVID-19 nous sommes toujours en haute mer, chaque réponse génère dix nouvelles questions. Nous n'en sommes qu'au début.

[Bernd Sebastian Kamps](#) & [Christian Hoffmann](#)

Le 27 avril 2020

Préface de la première édition

Il y a dix-sept ans, lors du drame de l'épidémie de SRAS-CoV-1, nous avons décidé d'écrire un bref rapport médical, présentant les données scientifiques accompagnées de mises à jour en temps réel. Après avoir publié trois éditions en 6 mois, un [magazine scientifique](#) a conclu que notre travail sur le SRAS

(www.SARSReference.com) n'était pas « marrant », mais apportait « beaucoup d'informations ». Lorsque nous avons pris connaissance de la nouvelle épidémie de coronavirus à la mi-janvier 2020, nous avons immédiatement pensé qu'il était opportun de répéter le travail fait sur le SRAS-CoV-1.

Alors que le COVID-19 (SRAS-CoV-2) semble maîtrisé en Chine, l'épidémie se déplace rapidement vers l'ouest. Ce qui, il y a seulement quelques semaines, semblait un exploit impossible – imposer et appliquer des mesures de quarantaine strictes et isoler des milliards de personnes – est désormais une réalité dans de nombreux pays. L'humanité est confrontée à une maladie jusque-là inconnue, mettant en jeu le pronostic vital des personnes. Les systèmes de santé seront débordés. Il n'existe aucun traitement prouvé et les vaccins ne seront pas disponibles à court terme. Une telle situation nous rappelle la pandémie grip-pale en 1918.

Nous pensons qu'une vision claire de la situation est cruciale en période de surinformation, incluant des dizaines d'articles scientifiques publiés chaque jour, des effets d'annonce sur des centaines d'études planifiées ou déjà en cours, et des communications via les réseaux sociaux incapables de faire la distinction entre des données scientifiques fiables et des rumeurs faisant état de fausses nouvelles. Un travail rigoureux d'analyse de la littérature et des données scientifiques rapportées doit être fait – avec régularité et constance.

Au cours des mois à venir *COVID Reference* publiera des mises à jour régulières et fera état des données scientifiques disponibles avec le plus de cohérence possible.

N'oubliez pas [Science Magazine](#). La situation n'est pas « marrante ».

Bernd Sebastian Kamps & Christian Hoffmann

Le 6 avril 2020

Coauteurs

Thomas Kamradt, M.D.

Professor of Immunology
President, German Society of Immunology
Institute of Immunology
University Hospital Jena
Leutragraben 3
D – 07743 Jena
[linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/](https://www.linkedin.com/in/thomas-kamradt-93816ba5/)

Jennifer Neubert, M.D.

Department of Pediatric Oncology,
Hematology and Clinical Immunology
Center for Child and Adolescent Health
Medical Faculty
Heinrich-Heine-University Düsseldorf

Tim Niehues, M.D.

Centre for Child and Adolescent Health
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
D – 47805 Krefeld
https://www.researchgate.net/profile/Tim_Niehues

COVID Reference International

Tous les collaborateurs sont bénévoles.

España

Anisha Gualani Gualani (Spanish)

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Jesús García-Rosales Delgado (Spanish)

Medical student, Universidad de Sevilla-US

Italia

Grazia Kiesner (Italian)

Medical Student, Università degli Studi di Firenze

Alberto Desogus (Italian)

Emeritus oncologist, Oncological Hospital, Cagliari

Stefano Lazzari (Italian)

M.D., Specialist in Public Health and Preventive Medicine

International Consultant in Global Health

Former WHO Director

Portugal

Joana Catarina Ferreira Da Silva (Portuguese)

Medical student, University of Lisbon

Sara Mateus Mahomed (Portuguese)

Medical student, University of Lisbon

France

Bruno Giroux (French)

M. D., Paris

Georges Mion (French)

Professor, M.D., Service d'anesthésie réanimation, Hôpital Cochin Paris

Türkiye

Zekeriya Temircan (Turkish)

Ph.D. in Health/Clinic Psychology

Neuropsychology Department

Turkey

Fusun Ferda Erdoğan (Turkish)

Professor, Erciyes University Neurology Department/

Pediatric Neurology

Gevher Nesibe Genom and Stem Cell Institute Neuroscience Department

Turkey

Việt Nam

Khanh Phan Nguyen Quoc (Vietnamese)

M.D., Oxford University Clinical Research Unit

Nam Ha Xuan (Vietnamese)

Medical student, Hue University of Medicine and Pharmacy

Kim Le Thi Anh (Vietnamese)

Medical student, School of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University Hanoi

Deutschland

Ulf Lüdeke (German)

www.Sardinienintim.com

Art + Editing

Attilio Baghino

Cover

Rob Camp

Copy editor

Sommaire

0. Top 10 15
1. Chronologie 17
2. Epidémiologie 45
 - Transmission 45
 - La pandémie 51
 - Résultats du confinement 54
 - Pays et continents 59
 - Sortie de confinement 67
 - «Pass COVID» 69
 - La deuxième vague 71
 - Perspectives 73
 - Références 74
3. Virologie 81
4. Immunologie du SARS-CoV-2 89
 - Anticorps protecteurs 90
 - Réponse immunitaire cellulaire 90
 - La quête d'un vaccin 91
 - Perspectives 101
 - Références 102

5. Diagnostic / Procédures 107
 - Collecte d'échantillons 107
 - PCR 109
 - Sérologie 112
 - Radiologie 114
 - Références 117

6. Présentation clinique 125
 - Période d'incubation 126
 - Symptomatologie 127
 - Signes biologiques 132
 - Cas asymptomatiques 135
 - Classification clinique 137
 - Pronostic 138
 - Perspective 149
 - Références 150

7. Thérapeutique 159
 1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral 161
 2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux 168
 3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires 174
 - Perspectives 179
 - Références 181

8. Severe COVID-19 191

9. Comorbidities 195

10. Pediatrics 199

Infection au SRAS-CoV-2 chez les enfants 199

Épidémiologie de COVID-19 chez les enfants 201

Évolution naturelle et facteurs de risque de complications 202

Physiopathologie et immunopathologie 203

Transmission 205

Diagnostic et classification 206

La prise en charge 210

Références 219

0. Top 10

Rendez-vous tous les jours à 19 heures ? Alors veuillez mettre en signet www.CovidReference.com/Top10Papers pour les **Top 10 Papers** quotidien sur le COVID-19. Chaque citation est accompagnée d'un bref commentaire et d'un lien vers le texte intégral.

1. Chronologie

Jeudi 12 décembre

À Wuhan, les responsables de la santé commencent à enquêter sur les patients atteints de pneumonie virale. Ils découvrent que la plupart des patients ont en commun la fréquentation du marché de *Huanan Seafood* connu pour être un lieu de commerce de volailles, chauves-souris, serpents et autres animaux sauvages.

Lundi 30 décembre 2019

Li Wenliang (en.wikipedia.org/wiki/Li_Wenliang), un ophtalmologiste de 34 ans à Wuhan publie, fin décembre, un message sur un groupe WeChat alertant ses collègues médecins d'une nouvelle maladie à coronavirus dans son hôpital. Il signale que sept patients ont présenté des symptômes similaires au SRAS et été placés en quarantaine. Li Wenliang demande à ses amis d'informer leurs familles et conseille à ses collègues de porter un équipement de protection.

Mardi 31 décembre 2019

La police de Wuhan annonce qu'elle enquête sur huit personnes soupçonnées d'avoir répandu des rumeurs sur une nouvelle épidémie de maladies infectieuses (voir 30 décembre).

La [Wuhan Municipal Health Commission](#) signale 27 patients atteints de pneumonie virale après avoir fréquenté ce marché de *Huanan SeaFood*. Sept patients sont gravement atteints dont les manifestations cliniques consistaient principalement à de la fièvre, et des difficultés respiratoires chez certains d'entre eux. Les radiographies thoraciques objectivaient une infiltration pulmonaire bilatérale. Le rapport conclut que la maladie est évitable et contrôlable. L'OMS en est informée.

Jeudi 1er janvier

Le marché de *Huanan Seafood* est fermé.

Vendredi 3 janvier

Li Wenliang est convoqué à un bureau local de sécurité publique de Wuhan pour «propagation de fausses rumeurs». Il est contraint de signer un document dans lequel il reconnaît avoir fait de «faux commentaires» et «perturbé l'ordre social». Li signe une déclaration acceptant de ne plus s'exprimer au sujet de la maladie.

Sur le réseau social Weibo, la police de Wuhan a déclaré avoir intenté une action en justice contre les personnes qui «ont publié et partagé des rumeurs en ligne, avec un impact négatif sur la société». Le lendemain, l'information est reprise par la télévision d'Etat CCTV qui toutefois ne précise pas que les huit personnes accusées de «propagation de fausses rumeurs» sont des médecins.

Dimanche 5 janvier

L'OMS signale que 44 patients atteints de pneumonie d'étiologie inconnue ont été signalés par les autorités nationales en Chine. Sur les 44 cas signalés, 11 sont gravement atteints tandis que les 33 autres patients sont dans un état stable. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>

Mardi 7 janvier

Des responsables chinois annoncent qu'ils ont identifié un nouveau coronavirus (CoV) chez des patients de Wuhan (prépublié 17 jours plus tard: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Les coronavirus sont un groupe de virus à ARN qui causent des maladies chez les mammifères et les oiseaux. Chez l'homme, les vi-

rus corona les plus courants (HCoV-229E, -NL63, -OC43 et -HKU1) circulent en permanence dans la population humaine, provoquant des rhumes, parfois associés à de la fièvre et des maux de gorge, plus fréquents en hiver et au début du printemps. Ces virus se propagent par inhalation de gouttelettes excrétées lorsque des personnes infectées toussent ou éternuent, et en touchant une surface où ces gouttelettes ont été projetées, puis en portant ses mains au visage.

Dimanche 12 janvier

La séquence génétique du nouveau coronavirus a été mise à la disposition de l'OMS. Des laboratoires de différents pays commencent à produire des tests PCR de diagnostic spécifiques. (Le gouvernement chinois rapporte qu'il n'y a aucune preuve claire que le virus passe facilement d'une personne à l'autre.)

Deux jours après avoir présenté une toux, Li Wenliang (voir 30 décembre) est hospitalisé et le diagnostic d'infection au Covid-19 est porté.

Lundi 13 janvier

La Thaïlande signale le premier cas hors de Chine, chez une femme arrivée de Wuhan. Puis le Japon, le Népal, la France, l'Australie, la Malaisie, Singapour, la Corée du Sud, le Vietnam, Taïwan, la Thaïlande et la Corée du Sud signalent des cas au cours des 10 jours suivants.

Samedi 18 janvier

Le Guide de littérature médicale Amedeo (www.amedeo.com) attire l'attention de plus de 50 000 abonnés sur une étude de l'Imperial College de Londres, *Estimating the potential total number of novel Coronavirus cases in Wuhan City, China*, par Imai et al. Les auteurs estiment qu'un total de 1 723 cas de 2019-CoV-1 dans la

ville de Wuhan (IC à 95%: 427 – 4.471) ont présenté des symptômes au 12 janvier 2020. Officiellement, seuls 41 cas ont été signalés au 16 janvier.

Lundi 20 janvier

La Chine fait état de trois décès et de plus de 200 infections. Des cas sont désormais également diagnostiqués en dehors de la province du Hubei (Beijing, Shanghai et Shenzhen). Les pays asiatiques commencent à introduire des contrôles obligatoires dans les aéroports de toutes les arrivées des zones à haut risque de la Chine.

Jeudi 23 janvier

Dans une démarche audacieuse et sans précédent, le gouvernement chinois met des dizaines de millions de personnes en quarantaine. Rien de comparable n'a jamais été fait dans l'histoire humaine. Personne ne sait à quel point ce sera efficace.

Tous les événements du Nouvel An lunaire (à partir du 25 janvier) sont annulés.

L'OMS déclare que l'épidémie ne constitue pas encore une urgence publique de portée internationale car il n'y a « aucune preuve » de la propagation du virus en dehors de la Chine.

Vendredi 24 janvier

Au moins 830 cas ont été diagnostiqués dans neuf pays: Chine, Japon, Thaïlande, Corée du Sud, Singapour, Vietnam, Taïwan, Népal et États-Unis.

Zhu et al. publient un rapport complet sur l'isolement d'un nouveau coronavirus différent du MERS-CoV et du SARS-CoV (texte intégral: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>). Ils décrivent des tests sensibles pour détecter l'ARN viral dans des échantillons cliniques.

Wang et al. publient les caractéristiques cliniques de 41 patients (texte intégral: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9)).

Chan et al. décrivent plusieurs pneumonies associées au nouveau coronavirus 2019 dans une même famille indiquant une transmission possible de personne à personne (texte intégral: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)).

Samedi 25 janvier

Le gouvernement chinois impose les restrictions de voyage à d'avantage de villes dans le Hubei. Le nombre de personnes affectées par les mesures de quarantaine s'élève alors à 56 millions.

Hong Kong déclare un état d'urgence. Les célébrations du Nouvel An sont annulées et les liens avec la Chine continentale limités.

Jeudi 30 janvier

L'OMS déclare le coronavirus comme une urgence mondiale. Entre-temps, la Chine signale 7 711 cas et 170 décès. Le virus s'est maintenant propagé dans toutes les provinces chinoises.

Vendredi 31 janvier

Li Wenliang publie son expérience avec le commissariat de police de Wuhan (voir 3 janvier), ainsi qu'une lettre d'avertissement, sur les réseaux sociaux. Son message devient viral.

L'Inde, les Philippines, la Russie, l'Espagne, la Suède, le Royaume-Uni, l'Australie, le Canada, le Japon, Singapour, les États-Unis, les Émirats arabes unis et le Vietnam confirment leurs premiers cas.

Dimanche 2 février

Le premier décès hors de Chine, un chinois originaire de Wuhan, est signalé aux Philippines. Deux jours plus tard, un décès à Hong Kong est annoncé.

Jeudi 6 février

Li Wenliang, puni pour avoir été le lanceur d'alerte concernant le coronavirus, décède du Covid19. Sa mort déclenche une explosion de colère, de chagrin et d'exigences concernant la liberté d'expression: <https://www.theguardian.com/global-development/2020/feb/07/coronavirus-chinese-rage-death-whistleblower-doctor-li-wenliang>.

Vendredi 7 février

Hong Kong impose des peines de prison pour quiconque enfreint les règles de quarantaine.

Lundi 10 février

Amedeo lance un service de documentation hebdomadaire sur les coronavirus qui s'appellera plus tard **Amedeo Covid-19**.

Mardi 11 février

Moins de trois semaines après l'introduction de mesures de quarantaine de masse en Chine, le nombre de cas signalés quotidiennement commence à baisser.

L'OMS annonce que la nouvelle maladie infectieuse sera baptisée Covid-19 (**Coronavirus disease 2019**).

Mercredi 12 février

À bord du bateau de croisière Diamond Princess amarré à Yokohama, au Japon, 175 personnes sont infectées par le virus. Au

cours des jours et des semaines suivants, près de 700 personnes seront infectées à bord.

Mercredi 19 février

L'Iran fait état de deux décès dus au coronavirus.

Au stade San Siro de Milan, l'équipe de football de l'Atalanta de Bergame remporte le match de Ligue des Champions contre Valence devant 44 000 supporters italiens et espagnols. Le transport de masse de Bergame à Milan et retour, les heures de liesse ainsi que les festivités dans d'innombrables bars ont été considérés par certains observateurs comme de la «bombe biologique».

Jedi 20 février

Un patient dans la trentaine admis à l'unité de soins intensifs (USI) de l'hôpital de Codogno (Lodi, Lombardie, Italie) a été testé positif pour le SRAS-CoV-2. Au cours des prochaines 24 heures, le nombre de cas signalés passe à 36, sans liens avec le patient ou les cas positifs identifiés précédemment. C'est le début de l'épidémie italienne. [jama-network.com/journals/jama/fullarticle/2763188](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188)

Dimanche 23 février

Le carnaval de Venise touche à sa fin et les événements sportifs sont suspendus dans les régions italiennes les plus touchées.

Lundi 24 février

Bahreïn, l'Iraq, le Koweït, l'Afghanistan et Oman signalent leurs premiers cas.

Mardi 25 février

Le rapport d'une mission conjointe de 25 experts internationaux et chinois est présenté au public. La mission s'est rendue dans plusieurs provinces chinoises différentes. Les résultats les plus importants sont que l'épidémie chinoise a atteint un pic puis un plateau entre le 23 janvier et le 2 février, diminuant régulièrement ensuite.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

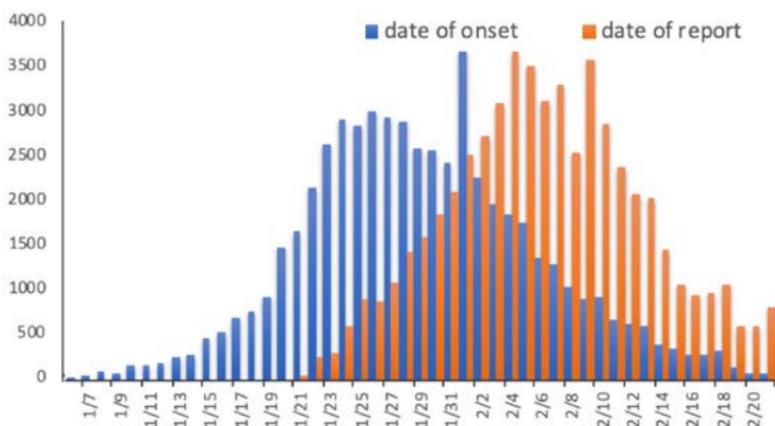


Figure 1. Cas de Covid-19 en Chine, janvier / février 2020. Courbes épidémiques par début des symptômes et date de notification le 20 février 2020 pour les cas de COVID-19 confirmés en laboratoire pour toute la Chine. Modifié du rapport de la mission conjointe OMS-Chine sur la maladie de coronavirus 2019 (COVID-19). 16-24 février 2020.

[https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Ce fut la première preuve d'efficacité d'une utilisation contraignante du confinement et de la quarantaine ordonnés par le gouvernement chinois. Malheureusement, les pays européens

n'ayant pas connu l'épidémie de SRAS en 2003, perdaient un temps précieux avant d'appliquer les recommandations de la Chine.

Au cours des 24 heures suivantes, la Norvège, le Danemark, les Pays-Bas, l'Irlande du Nord, l'Estonie, la Roumanie, la Grèce, la Georgie, le Pakistan, la Macédoine du Nord et le Brésil signalent les premiers cas.

Mercredi 26 février

Un président occidental, de peur de voir sa réélection compromise, minimise la menace de la pandémie de coronavirus, en gazouillant: « Faible cote de fausses nouvelles ... font tout leur possible pour rendre le caronavirus [sic] aussi mauvais que possible, y compris si possible les marchés en panique. »

<https://www.bmj.com/content/368/bmj.m941>

Deux jours plus tard, le même individu invoque le ciel (au lieu de magie): « Ça va disparaître. Un jour, c'est comme un miracle, ça va disparaître. »

Vendredi 28 février

Un examen rapide des cas européens diagnostiqués en dehors de l'Italie du 24 au 27 février révèle que 31 des 54 personnes (57%) ont récemment voyagé en Italie du Nord. Les épidémiologistes se rendent immédiatement compte qu'une situation inhabituelle se développe et informent le gouvernement italien.

Samedi 7 mars

Les données officielles montrent que les exportations chinoises ont chuté de 17,2% au cours des deux premiers mois de l'année.

Dimanche 8 mars

Le gouvernement italien dirigé par le Premier ministre Giuseppe Conte a le mérite d'avoir instauré le premier verrouillage européen, deux semaines et demie seulement après la détection du premier cas autochtone italien de COVID-19. En premier lieu, des mesures de quarantaine strictes sont imposées à 16 millions de personnes dans l'État de Lombardie et dans 14 autres régions du nord. Deux jours plus tard, G.Conte les étend à l'ensemble du pays soit 60 millions d'habitants, déclarant le territoire italien «zone de sécurité». Toutes les personnes sont alors invitées à rester chez eux, sauf si elles doivent sortir pour «des raisons valables de travail ou familiales». Les écoles sont fermées.

Lundi 9 mars

L'Iran libère 70 000 prisonniers en raison de l'épidémie dans le pays.

Mardi 10 mars

Xi Jinping visite la ville de Wuhan et revendique une victoire provisoire dans la bataille contre Covid-19. Les deux derniers des 16 hôpitaux temporaires de la ville sont fermés.

Mercredi 11 mars

L'OMS déclare que la flambée de coronavirus est une pandémie. Toutes les écoles de Madrid et des environs, des jardins d'enfants aux universités, sont fermées pendant deux semaines.

Jeudi 12 mars

L'Italie ferme tous les magasins sauf les épiceries et les pharmacies.

En Espagne, 70 000 personnes - à Igualada (région de Barcelone) et dans trois autres municipalités - sont mises en quarantaine pendant au moins 14 jours. C'est la première fois que l'Espagne adopte des mesures d'isolement pour des municipalités entières.

Le président français, Emmanuel Macron, annonce la fermeture des crèches, des écoles et des universités à partir du lundi 16 mars. Il déclare: «Un principe nous guide pour définir nos actions, il nous guide dès le départ pour anticiper cette crise puis pour la gérer pendant plusieurs semaines, et il doit continuer à le faire: c'est la confiance dans la science. C'est écouter ceux qui savent. » Certains dirigeants d'autres pays auraient également mieux fait d'écouter les scientifiques.

Vendredi 13 mars

Le Premier ministre d'un ancien pays de l'UE introduit la notion d '«immunité collective» comme solution à l'extension de l'épidémie de coronavirus. L'hypothèse choc annoncée est la suivante: accepter que 60% de la population contracte le virus, développant ainsi une immunité collective, et évitant ainsi les manifestations cliniques des futures épidémies de coronavirus. Les chiffres sont effrayants. Sur un peu plus de 66 millions d'habitants, environ 40 millions de personnes pourraient être infectées, dont 4 à 6 millions auraient besoin d'être hospitalisées et 2 millions de soins intensifs. Ainsi donc, environ 400 000 Britanniques pourraient décéder de la pandémie. Le Premier ministre prédit que «beaucoup de familles vont perdre des êtres chers avant l'heure».

Samedi 14 mars

Le gouvernement espagnol met tout le pays sous contrôle, demandant à tous de rester chez eux. Les exceptions comprennent l'achat de nourriture ou de fournitures médicales, se déplacer à l'hôpital, aller au travail ou toute autre urgence.

Le gouvernement français annonce la fermeture de tous les lieux publics «non essentiels» (bars, restaurants, cafés, cinémas, discothèques) après minuit. Seuls les magasins d'alimentation, les pharmacies, les banques, les bureaux de tabac et les stations-service peuvent rester ouverts.

Dimanche 15 mars

La France appelle 47 millions d'électeurs au scrutin. Le gouvernement et les dirigeants de l'opposition semblent tous deux favorables au maintien des élections municipales. S'agit-il d'un exemple classique d'ingérence inacceptable de la politique des partis dans la saine gestion d'une épidémie meurtrière? Les futurs historiens devront enquêter.

Lundi 16 mars

Ferguson et al. publient une nouvelle étude de modélisation sur les résultats probables au Royaume-Uni et aux États-Unis de la pandémie de COVID-19. En l'absence (peu probable) de mesures de contrôle ou de changements spontanés du comportement individuel, les auteurs s'attendent à ce qu'un pic de mortalité (décès quotidiens) se produise après environ 3 mois. Cela entraînerait 81% de la population américaine, soit environ 264 millions de personnes, à contracter le virus. Parmi ceux-ci, 2,2 millions pourraient décéder, dont 4% à 8% d'Américains de plus de 70 ans. Plus important encore, d'ici la deuxième semaine d'avril, la demande de lits de soins intensifs serait 30 fois supérieure à l'offre.

Le modèle analyse ensuite deux approches: l'atténuation et la suppression. Dans le scénario d'atténuation, le SRAS-CoV-2 continue de se propager à un rythme lent évitant ainsi une saturation des systèmes hospitaliers. Dans le scénario de suppression, des mesures extrêmes de distanciation sociale et de quarantaines à domicile empêcheraient la propagation du virus. L'étude propose également un scénario possible au moment où les mesures

de confinement strictes, celles de «rester à la maison», seront levées. Car la perspective est sombre: l'épidémie rebondirait.

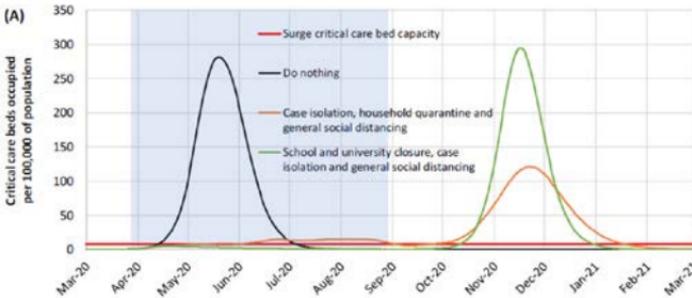


Figure 2. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. (par Ferguson et al.)

La France impose des mesures de confinement strictes.

Mardi 17 mars

Sept millions de personnes dans la région de la baie de San Francisco sont invitées à «s'abriter sur place» et sont interdites de quitter leur domicile, sauf pour les «activités essentielles» (achat de nourriture, de médicaments et d'autres nécessités). La plupart des entreprises doivent fermer. Exceptions: épiceries, pharmacies, restaurants (mets à emporter uniquement et livraison), hôpitaux, stations-service, banques.

Jedi 19 mars

Pour la première fois depuis le début de l'épidémie de coronavirus, il n'y a eu aucun nouveau cas à Wuhan et dans la province du Hubei.

Le gouverneur californien, Gavin Newsom, ordonne à toute la population californienne (40 millions de personnes) de «rester

chez elle». Les résidents ne peuvent quitter leur domicile que pour répondre à des besoins essentiels comme acheter de la nourriture, aller à la pharmacie ou chez le médecin, rendre visite à des proches, faire de l'exercice.

Vendredi 20 mars

L'Italie signale 6 000 nouveaux cas et 627 décès en 24 heures.

En Espagne, le confinement dû au coronavirus réduit la criminalité de 50%.

La Chine n'a signalé aucun nouveau cas local de coronavirus pendant trois jours consécutifs. Les restrictions sont assouplies, avec un retour à une vie normale. Le monde entier se tourne maintenant vers la Chine. Le virus se propagera-t-il à nouveau?

L'État de New York, aujourd'hui centre de l'épidémie américaine (population: 20 millions d'habitants), déclare un verrouillage général. À partir du dimanche soir (22 mars), les gens ne devraient quitter leur domicile que pour manger, prendre des médicaments et faire de l'exercice en plein air. Les commerces essentiels (épiciers, restaurants avec uniquement mets à emporter ou à livrer, pharmacies et laveries) resteront ouverts.

Lundi 23 mars

Enfin, trop tard pour de nombreux observateurs, le Royaume-Uni met en place des mesures de confinement moins strictes que celles d'Italie, d'Espagne et de France.

La chancelière allemande Angela Merkel se place en quarantaine spontanément après avoir été en contact avec une personne testée positive.

Mardi 24 mars

Sur tous les cas signalés en Espagne, 12% concernent des agents de santé.

Les Jeux olympiques de Tokyo sont reportés à 2021.

L'Inde ordonne un verrouillage à l'échelle nationale. À l'échelle mondiale, trois milliards de personnes sont désormais en lock-down.

Mercredi 25 mars

Après des semaines de mesures de confinement strictes, les autorités chinoises lèvent les restrictions de voyage dans la province du Hubei. Pour voyager, les résidents auront désormais besoin du «code vert» fourni par un système de haute surveillance qui utilise l'application AliPay.

Une jeune femme de 16 ans décède dans le sud de Paris de COVID-19. Elle n'avait eu aucune pathologie sous jacente.

Jeudi 26 mars

Les États-Unis sont désormais le pays avec le plus de cas dans le monde.

Le SARS-CoV-2 se propage à bord du porte-avion USS Theodore Roosevelt.

Par crainte de réactiver l'épidémie, la Chine interdit à la plupart des étrangers d'entrer dans le pays.

Vendredi 27 mars

Le Premier ministre et le ministre de la Santé du Royaume Uni sont testés positifs au coronavirus.

Le Lancet publie *COVID-19 and the NHS—“a national scandal”*.

Un article de McMichael et al. décrit un taux de létalité de 33% pour les résidents d'un établissement de soins de longue durée, infectés par le SRAS-CoV-2, dans le comté de King, Washington, États-Unis.

Dimanche 29 mars

En Italie, 50 médecins, dont 50% sont des médecins de famille, sont morts du COVID-19.

The Guardian publie un article demandant si ceux qui expriment du déni sur le coronavirus en Amérique ont « [du sang sur les mains](#) ». L'épidémie de SRAS-CoV-2 est [le pire échec du système de renseignement de l'histoire des États-Unis](#).

Lundi 30 mars

[Flaxman S et al.](#) de l'Imperial College COVID-19 et son équipe publient de nouvelles données sur le nombre probable de personnes infectées dans 11 pays européens. Leur modèle suggère qu'au 28 mars, en Italie et en Espagne, 5,9 millions et 7 millions de personnes auraient pu être infectées, respectivement (voir [tableau online](#)). L'Allemagne, l'Autriche, le Danemark et la Norvège auraient les taux d'infection les plus faibles (proportion de la population infectée). Ces données suggèrent également que la mortalité due à l'infection au COVID-19 en Italie pourrait être de l'ordre de 0,4% (0,16% -1,2%).

Les villes de Moscou et de Lagos (21 millions d'habitants) sont confinées.

La crise COVID-19 amène certains dirigeants politiques d'Europe de l'Est à envisager une législation leur accordant des pouvoirs extraordinaires, dont une loi votée afin de proroger indéfiniment l'état d'urgence.

Le SARS-CoV-2 se propage à bord du porte-avions USS Theodore Roosevelt. Le commandant du navire, le capitaine Brett Crozier,

envoie un courrier électronique à trois amiraux de sa chaîne de commandement, lui recommandant d'être autorisé à évacuer tous les marins non essentiels, à mettre en quarantaine les cas connus de COVID-19 et à désinfecter le navire. «Nous ne sommes pas en guerre. Les marins n'ont pas besoin de mourir », écrit Crozier dans son mémo. La lettre est diffusée dans les médias et génère plusieurs gros titres. Trois jours plus tard, le 2 avril, le capitaine Crozier est limogé.

Plus tard, des tests sur 94% des 4 800 membres d'équipage auraient révélé environ 600 marins infectés, dont environ 350, la majorité d'entre eux, étaient asymptomatiques.

Mercredi 1er avril

Le chef des Nations Unies prévient que la pandémie de coronavirus présente la « pire crise » mondiale depuis la Seconde Guerre mondiale.

Jeudi 2 avril

Dans le monde, plus d'un million de cas sont signalés. Le nombre réel est probablement beaucoup plus élevé (voir l'article de Flaxman du 30 mars).

Les journaux européens publient des articles sur les raisons pour lesquelles l'Allemagne a si peu de décès dus à COVID-19.

Vendredi 3 avril

Certains économistes préviennent que le **chômage** pourrait dépasser les niveaux atteints lors de la **Grande Dépression** des années 30. Par contre presque tous les gouvernements privilégient de sauver des dizaines ou des centaines de milliers de vies plutôt qu'éviter une récession économique massive. L'humanité serait-elle devenue plus humaine?

Le Monde, le journal français le plus influent, souligne un **effet secondaire plus banal** de l'épidémie. Comme les coiffeurs sont interdits de travail, les couleurs et les coupes se dégradent. Le journal prédit qu'« après deux mois, 90% des blondes auront disparues de la surface de la Terre ».

Samedi 4 avril

Des signes d'espoir émergent en Europe. En Italie, le nombre de personnes traitées dans les unités de soins intensifs diminue pour la première fois depuis le début de l'épidémie.

En France, 6 800 patients sont traités dans des unités de soins intensifs. Plus de 500 d'entre eux ont été évacués vers des hôpitaux depuis des zones épidémiques sensibles comme l'Alsace et la région parisienne vers des régions de moindre incidence. Des trains à grande vitesse et des avions spécialement adaptés ont été réquisitionnés.

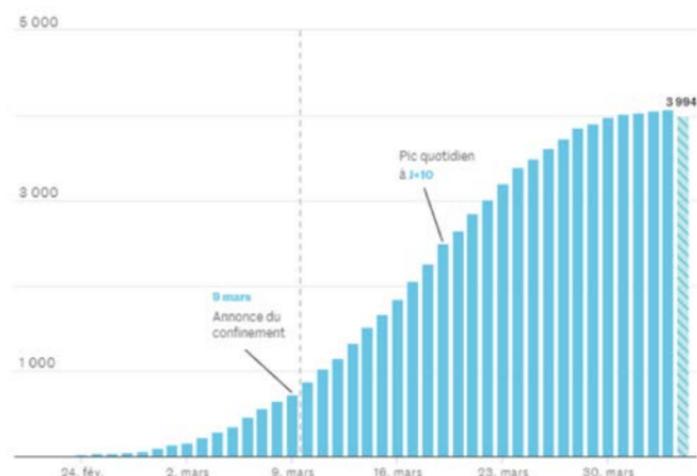


Figure 3. Patients traités dans des unités de soins intensifs en Italie. Pour la première fois depuis le début de l'épidémie, le nombre diminue le 4 avril. Source: Le Monde

La Lombardie décide qu'à partir du dimanche 5 avril, la population devra porter des masques ou des foulards. Les supermarchés doivent fournir des gants et du gel hydroalcoolique à leurs clients. La Catalogne adopte les mêmes mesures.

Un politicien italien, moins sensible au raisonnement scientifique que certains de ses collègues américains et brésiliens, demande l'ouverture des églises à Pâques (12 avril), déclarant que « la science seule ne suffit pas: le bon Dieu est également nécessaire ». « Bienheureux sont les pauvres d'esprit », comme dit le proverbe français.

En Italie, **80 médecins sont morts de COVID-19**. 3 944 personnes du personnel hospitalier sont déclarées infectées.

Dimanche 5 avril

Un chirurgien général américain prévient que son le pays devra faire face à un « **Pearl Harbor** » la semaine prochaine.

Les États-Unis sont le nouvel épicode de l'épidémie de COVID-19. Au moment de la rédaction de ce rapport (5 avril), plus de 300 000 cas et près de 10 000 décès avaient été signalés, dont près de la moitié à New York et au New Jersey.

Mardi 7 avril

La qualité de l'air s'améliore en Italie, au Royaume-Uni et en Allemagne, avec une baisse des niveaux de dioxyde de carbone et de dioxyde d'azote. Une analyse rétrospective du verrouillage actuel révélera-t-elle moins de cas d'asthme, de crises cardiaques et de maladies pulmonaires?

Mercredi 8 avril

Le Japon déclare l'état d'urgence ; Singapour ordonne un verrouillage partiel.

À Wuhan, les gens sont autorisés à voyager pour la première fois depuis la fermeture de la ville il y a 76 jours.

Jeudi 9 avril

Les ministres des finances de l'UE conviennent d'un plan d'urgence commun pour limiter l'impact de la pandémie de coronavirus sur l'économie européenne. L'Eurogroupe parvient à un accord sur un plan de réponse d'une valeur de plus de 500 milliards d'euros pour les pays les plus durement touchés par l'épidémie.

Les voyages aériens des passagers ont diminué de 95%. Combien des 700 compagnies aériennes survivront-elles au cours des prochains mois? L'interruption actuelle du transport aérien mondial façonnera-t-elle nos futurs comportements vis-à-vis du voyage?

L'épidémie dévaste l'économie américaine. Plus de 16 millions d'Américains ont soumis des demandes de chômage au cours des trois dernières semaines.

Vendredi 10 avril

Message de votre téléphone portable: "Vous avez été en contact avec une personne séropositive pour le coronavirus." Google et Apple annoncent qu'ils ont construit un système de suivi des coronavirus sur iOS et Android. Cet effort conjoint permettrait d'utiliser la technologie Bluetooth pour établir un réseau de recherche de contacts volontaire. Les applications officielles des autorités de santé publique auraient un accès étendu aux données conservées sur des téléphones qui se trouvent à proximité les uns des autres (on est bien au-delà des fantasmes de George Orwell). Si les utilisateurs signalent qu'ils ont reçu un diagnostic

de COVID-19, le système avertit les utilisateurs s'ils sont en contact étroit avec une personne infectée.

L'Espagne découvre la référence COVID. En moins de 24 heures, plus de 15 000 personnes téléchargent le PDF de l'édition espagnole. Seule explication possible: une immense plateforme média a affiché le lien de notre livre.



Figure 3. Données Google Analytics pour www.CovidReference.com le 10 avril. À un moment donné, plus de 500 personnes, principalement d'Espagne, visitaient le site Web simultanément.

Samedi 11 avril

Plus de 400 des 700 établissements de soins de longue durée (EHPAD en français, Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) de la région parisienne (10 millions d'habitants) ont des cas de COVID-19.

En Italie, 110 médecins et environ 30 autres employés des hôpitaux sont décédés des suites de COVID-19, dont la moitié d'entre eux sont des infirmières.

Dimanche 12 avril

Pâques 2020. L'Italie signale 361 nouveaux décès, le nombre le plus bas en 25 jours, tandis que l'Espagne signale 603 décès, en baisse de plus de 30% par rapport aux 10 jours précédents.

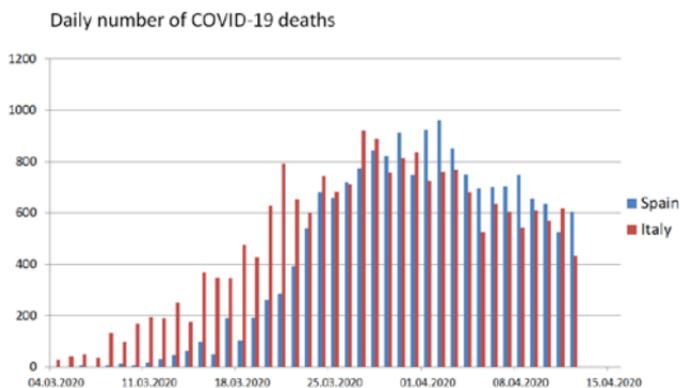


Figure 4. Nombre quotidien de décès dus à COVID-19 en Italie (rouge) et en Espagne (bleu).

Le Royaume-Uni enregistre son plus grand nombre de morts par jour, soit près de 1 000. Le nombre de décès liés au COVID-19 est désormais supérieur à 10 000. Comme dans de nombreux autres pays, les chiffres réels peuvent être légèrement plus élevés en raison de la sous-déclaration des personnes décédées dans des foyers de soins.

Le nombre de décès liés au COVID-19 aux États-Unis dépasse 22 000, tandis que le nombre de cas d'infectés dépasse 500 000. À New York, certains signes indiquent que la pandémie pourrait approcher de son apogée.

Lundi 13 avril

La pandémie COVID-19 dénonce la mauvaise gouvernance, non seulement au Brésil. Le journal français Le Monde en dévoile les

causes: déni de réalité, recherche d'un bouc émissaire, omniprésence dans les médias, expulsion de voix discordantes, approche politique, isolationnisme et vision à court terme face au plus grand défi sanitaire de ces dernières décennies. A qui correspond ce portrait?

Emmanuel Macron annonce une prolongation d'un mois du verrouillage de la France. Ce n'est que le lundi 11 mai que les crèches, les écoles primaires et secondaires rouvriront progressivement, mais pas l'enseignement supérieur ni les universités. Les cafés, restaurants, hôtels, cinémas et autres activités de loisirs resteront fermés après le 11 mai.

Mardi 14 avril

L'Autriche est le premier pays européen à assouplir les mesures de confinement. Il ouvre des ateliers de voitures et de vélos, des lave-autos, des magasins de matériaux de construction, des centres de bricolage et de jardinage (quelle que soit leur taille) ainsi que des petits concessionnaires avec un espace client de moins de 400 mètres carrés. Ces magasins doivent s'assurer qu'il n'y a qu'un seul client par 20 mètres carrés. Rien qu'à Vienne, 4 600 magasins sont autorisés à ouvrir aujourd'hui. Les horaires d'ouverture sont limités de 7h40 à 19h.

États-Unis: le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rapporte que plus de 9 000 travailleurs de la santé ont contracté COVID-19 et que 27 sont morts. L'âge médian était de 42 ans et 73% étaient des femmes. Les décès sont survenus le plus souvent chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Mercredi 15 avril

Philip Anfinrud et Valentyn Stadnytsky des National Institutes of Health, Bethesda, rapportent une expérience de diffusion de la

lumière laser dans laquelle des gouttelettes générées par la parole et leurs trajectoires ont été visualisées. Ils constatent que lorsqu'une personne testée dit «être en bonne santé», de nombreuses gouttelettes allant de 20 à 500 µm sont générées. Lorsque la même phrase est prononcée trois fois à travers un gant de toilette légèrement humide sur la bouche du haut-parleur, le nombre de flash (gouttelettes) reste proche du niveau de fond. La vidéo soutient la recommandation de porter des masques en public. Les auteurs ont également constaté que le nombre de flashes (gouttelettes) augmentait avec l'intensité de la parole. Nouveau message aux milliards de personnes prises dans l'épidémie de COVID-19: « baissez la voix! »

Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>

Vendredi 17 avril

Luiz Inácio Lula da Silva, l'ancien président brésilien affirme que l'actuel président conduit le Brésil à «l'abattoir» avec sa gestion irresponsable du coronavirus. Dans une interview avec The Guardian, Lula dit que le leader « troglodyte » du Brésil risque de répéter les scènes dévastatrices qui se déroulent en Équateur où les familles doivent jeter les cadavres de leurs proches dans les rues.

Sur le porte-avions français Charles-de-Gaulle, une épidémie massive a été confirmée le 17 avril. Parmi les 1760 marins, 1046 (59%) étaient positifs pour le SRAS-CoV-2, 500 (28%) présentaient des symptômes, 24 (1,3%) marins ont été hospitalisés, 8 sous oxygénothérapie et un en soins intensifs.

Samedi 18 avril

Care England, le plus grand organisme britannique de représentation des foyers de soins, suggère que près de 7 500 résidents pourraient être morts du COVID-19. Ce chiffre serait supérieur aux 1 400 décès estimés par le gouvernement.

En Italie, 131 médecins sont décédés de COVID.

Rien qu'en Catalogne, environ 6 615 professionnels hospitaliers et 5 934 autres travaillant dans les maisons de retraite sont également soupçonnés d'avoir reçu un diagnostic de COVID-19.

Dimanche 19 avril

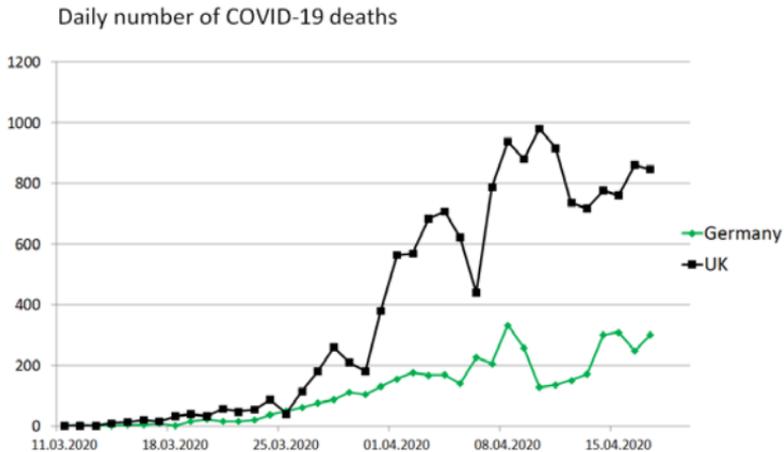


Figure 5. Nombre quotidien de décès dus à COVID-19 en Allemagne (vert) et au Royaume-Uni (noir).

Lundi 20 avril

Pour la première fois dans l'histoire, le West Texas Intermediate (WTI), le prix de référence du pétrole américain, tombe en dessous de 0 \$. Sur certains contrats spécifiques, il a plongé à moins 37 dollars (-34 euros). Après quasiment deux mois d'effondrement continu du marché pétrolier, cette situation paradoxale est le résultat de la pandémie de COVID-19 qui a fait chuter la demande de 30%. Alors que les puits de pétrole continuent de produire, il n'y a aucun endroit pour stocker le pétrole et les investisseurs sont prêts à payer pour s'en débarrasser.



L'Oktoberfest. Source: [Pixabay](#)

L'Oktoberfest en Allemagne est annulé. Le festival de la bière emblématique, familièrement connu sous le nom de *Die Wiesn* ou «le pré», attire chaque année environ 6 millions de visiteurs du

monde entier. Il se déroule pendant plus de deux semaines (septembre / octobre) dans des tentes bondées avec de longues tables en bois, où les gens célèbrent la nourriture du cru, la danse, la bière et les vêtements traditionnels. La perte pour la ville de Munich est estimée à environ un milliard d'euros.

2. Epidémiologie

Bernd Sebastian Kamps

En décembre 2019, plusieurs patients de Wuhan, en République populaire de Chine, ont développé une pneumonie et une insuffisance respiratoire rappelant l'épidémie de SRAS en 2003 (WMHC 2019, www.SARSReference.com). Début janvier 2020, un nouveau virus a été identifié à partir d'échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire et s'est révélé être un bêtacoronavirus nommé SRAS-Cov-2 (Zhou 2020). Au moment de la rédaction de cet article (19 avril), le virus s'est propagé aux quatre coins du monde. Plus de 2,3 millions de personnes ont été diagnostiquées et plus de 160 000 personnes sont décédées. La maladie associée au SRAS-Cov2 a été nommée COVID-19

Dans ce chapitre, nous discuterons

- les voies de transmission du SRAS-CoV-2;
- l'épidémie naturelle de COVID-19 et l'épidémie 2.0;
- Confinement et mesure de ses effets;
- les caractéristiques de l'épidémie dans des endroits sélectionnés;
- sortie du déconfinement
- «pass COVID»;
- La deuxième vague épidémique.

Transmission

Propagation interhumaine

La transmission des coronavirus se fait par voie aérienne, fécale-orale ou par des fomites. (Un fomite est tout objet inanimé qui,

lorsqu'il est contaminé ou exposé à des agents infectieux tels qu'un virus, peut transmettre une maladie à une autre personne, par exemple des boutons d'ascenseur, des robinets de toilettes, etc.) (Cai 2020). On suppose que le SRAS-CoV-2 se propage principalement par contact de personne à personne via des gouttelettes respiratoires générées par la toux et les éternuements. Il n'est pas clair si et dans quelle mesure d'autres voies de transmission sont pertinentes sur le plan épidémiologique.

La transmission interhumaine du SRAS-CoV-2 a été prouvée en quelques semaines (Chan 2020, Rothe 2020). On ne sait pas si la gravité des symptômes est un indicateur indirect de l'infectiosité. Même des individus asymptomatiques peuvent transmettre le virus et une proportion importante de transmission secondaire se produirait avant le début de la maladie (Nishiura 2020). Cependant, dans un rapport de cas, il n'y avait aucune preuve de transmission lors de 16 contacts étroits, dont 10 à haut risque, d'un patient souffrant d'une maladie bénigne dont les tests restaient positifs jusqu'à 18 jours après le diagnostic (Scott 2020).

Le virus SARS-CoV-2 est très contagieux, avec un nombre de reproduction de base R d'environ 2,5 (Chan 2020, Tang B 2020, Zhao 2020). [R indique le nombre moyen d'infections qu'un cas peut générer au cours de la période infectieuse dans une population naïve et non infectée.]

L'incubation moyenne est d'environ 5 jours (Li 2020, Lauer 2020). L'intervalle de série pour le COVID-19 - défini comme la durée entre un patient-cas primaire présentant des symptômes et un patient-patient secondaire présentant des symptômes - a été estimé entre 5 et 7,5 jours (Cereda 2020).

La question des fomites reste un sujet d'inquiétude pour le public. Une étude (van Doremalen 2020) a montré que le virus peut être détectable sous forme d'aérosol, jusqu'à trois heures dans l'air, quatre heures sur une surface en cuivre, jusqu'à 24 heures

sur le carton et jusqu'à deux à trois jours sur du plastique et de l'acier inoxydable. D'où les conseils impératifs pour un lavage des mains régulier et approfondi.

La transmissibilité du SARS-CoV-2 ne semble pas être réduite dans des conditions de température élevée ou dans des atmosphères humides (Luo 2020).

Cependant, une étude suggère que de telles températures et une humidité relative élevée pourraient réduire la transmission de COVID-19 (Wang 2020). On ne sait toujours pas si et dans quelle mesure l'épidémie pourrait temporairement ralentir en Europe et en Amérique du Nord au cours de l'été 2020.

Propagation nosocomiale

Les hôpitaux semblent être un environnement favorable à la propagation du virus SARS-CoV-2. Dans certains cas, les hôpitaux peuvent être les principaux lieux de transmission de COVID-19, du fait des grandes concentrations de patients infectés, facilitant la transmission aux patients non infectés (Nacoti 2020). Au cours des 6 premières semaines de l'épidémie en Chine, 1716 cas parmi les agents de santé ont été confirmés par des tests de biologie moléculaire dont au moins 5 sont décédés (0,3%) (Wu 2020). Une étude rapporte que le virus a été largement distribué dans l'air et sur les surfaces des objets dans les unités de soins intensifs et les services généraux, ce qui implique un risque d'infection potentiellement élevé pour le personnel médical. La contamination était plus importante dans les unités de soins intensifs. Le virus a été détecté sur des sols, du matériel informatique d'ordinateur, des poubelles, des mains courantes de lit de malade et dans l'air à environ 4 m des patients (Guo 2020). Le virus a également été isolé à partir d'échantillons de cuvettes et d'éviers de toilettes, ce qui suggère que la présence de virus dans les selles pourrait être une voie de transmission potentielle (Young 2020, Tang 2020). Cependant, la plupart de ces études

n'ont évalué que l'ARN viral. Il reste à confirmer si cela se traduit par un virus infectieux.

Bien que la propagation nosocomiale du virus soit bien documentée, des mesures appropriées de contrôle des infections à l'hôpital peuvent empêcher la transmission nosocomiale du SRAS-CoV-2 (Chen 2020). Cela a été bien démontré par le cas d'une personne sexagénaire qui s'est rendue à Wuhan le 25 décembre 2019, et de retour en Illinois le 13 janvier 2020 a transmis le SARS-CoV-2 à son mari. Bien que tous deux aient été hospitalisés dans le même établissement et aient partagé des centaines (n = 348) de contacts avec des TS, personne d'autre n'a été infecté (Ghinai 2020).

Cependant, travailler dans un service à haut risque, durant de longues durées de travail et une hygiène des mains sous-optimale après un contact avec des patients infectés étaient des facteurs associés à un risque accru d'infection chez le personnel de santé (Ran 2020). Au début de l'épidémie en mars 2020, environ la moitié des 200 cas en Sardaigne concernaient des hôpitaux et d'autres professionnels de la santé.

Fin mars, le personnel médical représentait respectivement 12% et 8% des cas d'infections espagnoles et italiennes déclarées. La question de savoir s'il devrait y avoir un port de masque systématique dans les hôpitaux fait encore débat. Le principal intérêt serait de donner au personnel de santé la confiance nécessaire pour intégrer et mettre en œuvre des pratiques de prévention (Klompas 2020).

Au 18 avril, 130 médecins étaient décédés en Italie (dont environ la moitié étaient des médecins de famille), 23 en Espagne et un nombre encore inconnu en France.

Transfusion

Lors d'une collecte de produits sanguins portant sur 2430 dons (1656 plaquettes et 774 sang total), des auteurs de Wuhan ont trouvé des échantillons de plasma positifs pour l'ARN viral chez 4 donneurs asymptomatiques (Chang 2020). On ne sait pas encore si l'ARN détectable implique une infectivité.

Dans une étude coréenne, sept donneurs de sang asymptomatiques ont ensuite été identifiés comme porteurs du virus. Aucun des 9 receveurs de plaquettes ou de transfusions de globules rouges n'a été testé positif pour l'ARN du SRAS-CoV-2 (Kwon 2020). Plus de données sont nécessaires avant de conclure à un risque de transmission lors de transfusions.

Établissements de soins de longue durée

Les établissements de soins de longue durée sont des lieux à haut risque de maladies respiratoires infectieuses. Dans un établissement de soins infirmiers qualifié du comté de King, Washington, États-Unis, 167 cas de COVID-19 ont été diagnostiqués en moins de trois semaines après l'identification du premier cas: 101 résidents, 50 personnels de santé et 16 visiteurs (McMichael 2020) (Tableau 1).

Parmi les résidents (âge médian: 83 ans), le taux de mortalité était de 33,7%. Les affections chroniques sous-jacentes comprenaient l'hypertension, les maladies cardiaques, rénales, le diabète sucré, l'obésité et les maladies pulmonaires. L'étude démontre qu'une fois introduit dans un établissement de soins de longue durée, le SRAS-CoV-a le potentiel de se propager rapidement et largement.

Tableau 1. Epidémie de COVID dans un établissement de soins de longue durée

	Résidents (N = 101)	Personnel de santé (N = 50)	Visiteurs (N = 16)
Âge médian (extrêmes)	83 (51-100)	43.5 (21-79)	62.5 (52-88)
Femmes (%)	68.3	76	31.2
Hospitalisé (%)	54.5	6.0	50.0
Décès (%)	33.7	0	6.2
Comorbidités (%)			
Hypertension	67.3	8.0	12.5
Maladie cardiaque	60.4	8.0	18.8
Maladie rénale	40.6	0	12.5
Diabète	31.7	10.0	6.2
Obésité	30.7	6.0	18.8
Maladie pulmonaire	31.7	4.0	12.5

Navires de croisière et porte-avions

Les bateaux de croisière transportent un grand nombre de personnes dans des espaces confinés. Le 3 février 2020, 10 cas de COVID-19 ont été signalés sur le bateau de croisière Diamond Princess. Dans les 24 heures, les passagers malades ont été isolés et évacués du navire tandis que le reste des passagers était mis en quarantaine à bord. Par la suite, plus de 700 passagers sur 3700 et les membres d'équipage se sont révélés positifs (~ 20%). Une étude a suggéré que sans aucune intervention, 2920 personnes sur 3700 (79%) auraient été infectées (Rocklov 2020). L'étude a également montré qu'une évacuation précoce de tous les passagers le 3 février n'aurait conduit qu'à induire l'infection de 76 personnes. A ce jour, tous les navires de croi-

sière sont à quai dans les ports du monde entier et font donc face à un avenir incertain. Déplacer de telles concentrations de personnes sur les océans d'un endroit à un autre pourrait ne pas être un modèle commercial viable pour les années à venir.

Les grands navires de la Marine semblent également propices à de grandes épidémies. Au cours d'une épidémie sur le porte-avions USS Theodore Roosevelt fin mars, environ 600 marins sur un équipage de 4 800 personnes ont été infectés par le SRAS-CoV-2 (voir également l'entrée du 30 mars de la chronologie); environ 60% sont restés asymptomatiques. Un marin est décédé le 17 avril (USNI News). Sur le porte-avions français Charles-de-Gaulle, une épidémie massive a été confirmée le 17 avril. Parmi les 1760 marins, 1046 (59%) étaient positifs pour le SRAS-CoV-2, 500 (28%) présentaient des symptômes, 24 (1,3%) marins ont été hospitalisés, 8 sous oxygénothérapie et un en soins intensifs.

Zones sensibles de transmission pendant le confinement

Il semble que dans des conditions de confinement strictes (au domicile et autorisée uniquement à aller travailler et faire des achats essentiels), la transmission continue principalement dans les endroits où les gens sont surpeuplés et / ou travaillent en étroite collaboration:

- Hôpitaux
- Établissements de soins de longue durée
- Prisons
- Porte-avions et autres navires militaires

La pandémie

Pandémie naturelle

L'épidémie de COVID-19 a commencé à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, et s'est propagée en 30 jours du Hubei au reste de la Chine continentale, aux pays voisins (en particulier, la Corée du Sud, Hong Kong et Singapour) puis à l'ouest, en Iran, en Europe et dans le continent américain. Les premiers grands foyers sont apparus dans des régions aux hivers froids (Wuhan, Iran, Italie du Nord, région Alsace en France).

Il y a cent ou même cinquante ans, la pandémie de COVID-19 aurait suivi son cours naturel. Avec un taux de mortalité d'environ 0,5%, COVID-19 aurait entraîné dans le monde 7,0 milliards d'infections et 40 millions de décès au cours de la première année (Patrick 2020). Le pic de mortalité (décès quotidiens) aurait été observé environ 3 mois après le début des épidémies locales. Un modèle prévoyait que 80% de la population américaine (environ 260 millions de personnes) aurait contracté la maladie. Parmi eux, 2,2 millions seraient morts, dont 4% à 8% d'Américains de plus de 70 ans (Ferguson 2020).

Certains politiciens ont sérieusement envisagé un tel complot de pandémie 1.0, spéculant sur les avantages de «laisser-le-virus-aller à l'échec» à savoir :

- Le pays éviterait un ralentissement économique spectaculaire qui semble inévitable dans les pays et les États qui ont opté pour des mesures de confinement strictes (Italie, Espagne, France, Californie, New York, etc.).
- Après trois mois, 70% de la population serait vaccinée contre de nouvelles réapparitions de l'infection (par le biais d'une infection par le SRAS-CoV-2) et serait en mesure d'anticiper la prochaine saison hivernale sans inquiétude. (Combien de temps durerait une telle immunité acquise? Peut-être seulement quelques années. Voir le chapitre Immunologie, page Erreur: source de la référence non trouvée).

À la mi-mars 2020, le Premier ministre d'un ancien pays de l'UE a ainsi introduit la notion d'«immunité collective» comme une solution à l'épidémie à laquelle sa nation était sur le point de faire face. Son traitement de choc: accepter qu'une grande majorité de la population contracte le virus, développant ainsi une immunité collective et évitant les épidémies de coronavirus dans un avenir immédiat. Les chiffres étaient désastreux. Avec un peu plus de 66 millions d'habitants, quelque 40 millions de personnes auraient été infectées, 4 à 6 millions seraient tombées gravement malades et 2 millions auraient nécessité des soins intensifs. Environ 400 000 Britanniques seraient morts. Le Premier ministre a prédit: «Beaucoup plus de familles vont perdre des êtres chers avant l'heure.»

Pandémie 2.0: Confinement

Heureusement, pour l'instant, le monde a été préservé d'un SARS-CoV-2 circulant librement. Après tout, l'humanité peut changer le climat, alors pourquoi ne devrait-elle pas pouvoir changer le cours d'une pandémie? Bien que les économistes aient averti que le chômage pourrait dépasser les niveaux atteints pendant la Grande Dépression dans les années 1930, presque tous les gouvernements ont estimé que sauver des centaines de milliers de vies était plus élevé que d'éviter une récession économique massive. D'abord en Chine, six semaines plus tard en Italie et encore une semaine plus tard dans la plupart des pays d'Europe occidentale, une expérience sans précédent d'ampleur gigantesque a été lancée: ordonner à des nations entières de se confiner. En Italie et en Espagne, on a ordonné aux gens de rester chez eux, à l'exception des «activités essentielles» (achat de nourriture, de médicaments et autres nécessités) et d'aller à l'hôpital ou au travail. On a dit aux Italiens chez eux même le jour populaire de Pasquetta, le « petit Pâques », où les gens affluent généralement à la campagne pour profiter d'un pique-

nique en famille et entre amis. Les Italiens n'étaient même pas autorisés à se déplacer d'un village à un autre.

Résultats du confinement

Le résultat de telles mesures peut être évalué par le nombre de :

- • Personnes infectées par le SRAS-CoV-2
- • Admission à l'hôpital
- • Patients traités dans des unités de soins intensifs (USI)
- • Décès

Nombre d'infections

La communication quotidienne par les autorités de santé des personnes nouvellement diagnostiquées infectées par le SRAS-CoV-2 est devenue un rituel dans la plupart des pays. Ces chiffres sont en effet un indicateur de l'évolution d'une épidémie nationale et des effets des mesures de confinement.

Cependant, ces données ne reflètent pas le nombre réel d'infections. Pour connaître les réelles incidence et prévalence, il faudrait tester l'ensemble de la population, ce qui n'est bien sûr pas envisageable. Les meilleures estimations ne peuvent être faites que par modélisation mathématique. Étonnamment, les premiers modèles précis de l'épidémie européenne ont révélé que les cas de COVID-19 signalés ne représentent qu'une fraction des personnes réellement infectées. Un modèle basé sur les décès observés dans 11 pays européens a suggéré que les vraies infections étaient beaucoup plus élevées que les cas signalés (Flaxman 2020).

Selon ce modèle, au 28 mars, en Italie et en Espagne, environ 5,9 millions et 7 millions de personnes auraient pu être infectées par le SRAS-CoV-2, respectivement (tableau 2). L'Allemagne, l'Autriche, le Danemark et la Norvège auraient les taux d'attaque

les plus faibles (proportion de la population infectée). Si ces hypothèses étaient validées, le nombre réel de cas serait supérieur au nombre de cas signalés le 28 mars (Italie: 92 472; Espagne: 73 235; France: 37 575) jusqu'à deux ordres de grandeur.

[Les données fournies par Flaxman et al. invite immédiatement tout un chacun à faire de « l'épidémiologie en cuisine ». En premier lieu si le 28 mars le nombre de personnes infectées en Italie était d'environ 6 millions (avec un intervalle crédible de 2 à 15 millions) et si nous supposons que 18 jours plus tard, le nombre total de décès en Italie était d'environ 30 000 (le chiffre officiel rapportée le 15 avril était de 21 645 décès), la mortalité due au COVID-19 en Italie pourrait être de l'ordre de 0,5% (0,19% -1,6%).

En second lieu, si fin mars, environ 60% de tous les décès en Italie avaient été signalés en Lombardie, qui compte 10 millions d'habitants, 60% des 6 millions d'infections à SARS-CoV-2, soit 3,6 millions, se seraient produites. De plus, 20% de tous les décès en Italie ont été signalés dans la seule province de Bergame, qui compte 1,1 million d'habitants. Des études de séroprévalence permettront de trier ces chiffres prochainement.]

Table 2. Estimation de la population infectée le 28 mars 2020.

Pays <i>Morts le 28 Mars</i>	Pourcentage de la population infectée*	Population infectée*
Autriche 68	1.1% (0.36%-3.1%)	96,800 (31,680-272,800)
Belgique 353	3.7% (1.3%-9.7%)	425,500 (149,500-1,115,500)
Danemark 65	1.1% (0.40%-3.1%)	63,800 (23,200-179,800)
France 2,314	3.0% (1.1%-7.4%)	2,010,000 (737,000-4,958,000)
Allemagne 433	0.2% (0.28%-1.8%)	166,000 (232,400-1,494,000)
Italie 10,023	9.8% (3.2%-26%)	5,919,200 (1,932,800-15,704,000)
Norvège 23	0.41% (0.09%-1.2%)	21,600 (4,860-64,800)
Espagne 5,982	15% (3.7%-41%)	7,035,000 (1,735,300-19,229,000)
Suède 105	3.1% (0.85%-8.4%)	316,200 (86,700-856,800)
Suisse 264	3.2% (1.3%-7.6%)	275,200 (111,800-653,600)
Royaume- Uni 1,019	2.7% (1.2%-5.4%)	1,798,200 (799,200-3,596,400)

*moyenne (95% intervalle de confiance)

Données présentées par Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>

Admissions dans les unités de soins intensifs

Un indicateur fiable de la tendance épidémique est le nombre de personnes traitées dans les unités de soins intensifs. En France, le nombre de nouvelles admissions en unité de soins intensifs à

l'hôpital a culminé le 1er avril (figure 1), tandis que la variation quotidienne des personnes traitées en unité de soins intensifs (l'équilibre entre les entrées et les sorties en unité de soins intensifs; figure 2) a commencé à être négative une semaine plus tard.

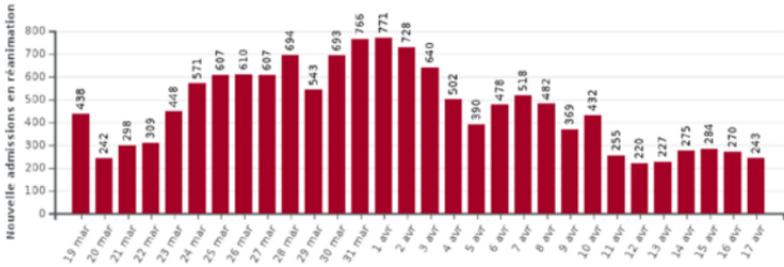


Figure 1. Nombre quotidien de nouvelles admissions en unité de soins intensifs pour COVID-19. Source: [Pandémie de Covid-19 en France](#), Wikipedia.

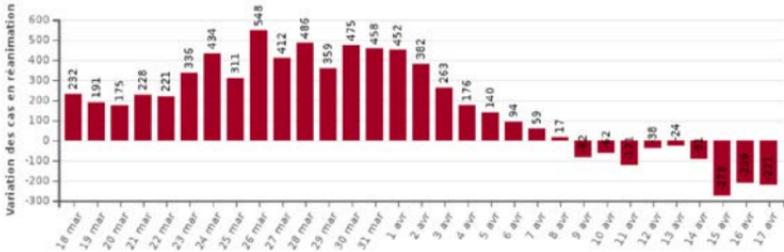


Figure 2. Variation quotidienne du nombre de personnes en soins intensifs pour COVID-19. Source: [Pandémie de Covid-19 en France](#), Wikipedia.

Décès

Les infections asymptomatiques passent inaperçues même lorsqu'il n'y a que des symptômes légers ou modérés. Malheureusement les décès, non. Par conséquent, les décès reflètent mieux la réalité de l'épidémie de COVID-19 que le nombre de personnes infectées par le virus. Les figures 3 et 4 rapportent le nombre de décès en Italie et en Espagne du 4 mars au 19 avril.

Cependant, ces chiffres sont encore incomplets et seront bientôt corrigés à la hausse. (De 10%, 30%, 50% ou plus? Personne ne le sait encore.) En Italie, en particulier dans les régions les plus touchées du Nord, un certain nombre de personnes sont décédées chez elles et n'apparaissent pas dans les statistiques officielles. En Espagne, de nombreuses municipalités ont noté une surmortalité non reflétée dans les chiffres nationaux. En France, comme dans d'autres pays, les décès des établissements de soins de longue durée n'étaient pas initialement inclus dans les rapports.

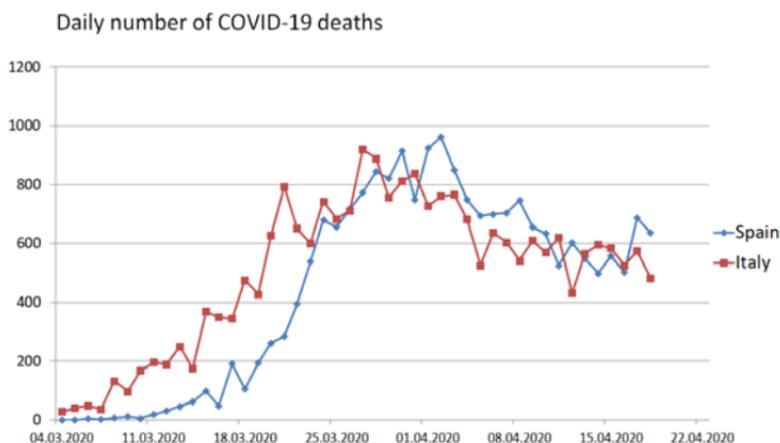


Figure 3. Mortalité par SARS-Cov-2 en Italie et en Espagne du 4 mars au 19 avril. Source: worldometers.info, Johns Hopkins CSSE

La figure 3 montre que le nombre de décès quotidiens diminue environ trois semaines après la mise en œuvre des mesures de confinement (Italie: 8/10 mars; Espagne: 14 mars).

Pays et continents

Le 23 janvier, la Chine a ordonné le premier confinement massif de l'histoire. Les pays européens ont suivi 6 semaines plus tard. Étonnamment, presque aucun pays européen n'était vraiment préparé à l'épidémie de COVID-19, bien que tout le monde ait pu observer les événements en Chine pendant plus d'un mois. Lorsque les pays européens ont finalement ordonné des mesures de confinement, celles-ci n'étaient pas aussi strictes ni imposées aussi rapidement qu'en Chine. Dans certains pays, le confinement a été activé pendant plusieurs jours (Italie), tandis que dans d'autres pays, les moyens de transports ont continué à fonctionner tandis que des habitants en grand nombre faisaient du jogging avec insouciance dans les rues (Paris, France). Dès le début, il était donc clair que l'épidémie européenne aurait un retard de quelques jours voire semaines par rapport à la Chine pour entrevoir une diminution des taux d'infection et de la mortalité. Les paragraphes suivants résument les caractéristiques distinctives de l'épidémie par pays.

Chine

La propagation à l'échelle nationale et dans toutes les provinces en janvier 2020 a été favorisée par les voyageurs depuis Wuhan avant le festival du printemps chinois (Zhong 2020).

À partir du 23 janvier, la Chine a imposé un confinement de la population de Wuhan et plus tard de toute la province du Hubei. Cette étonnante première de l'histoire humaine a mise en oeuvre ce que même les spécialistes n'osaient pas rêver: endiguer une

épidémie causée par un virus hautement contagieux (Lau 2020). Ce choix de confinement rigoureux des personnes dans les zones à haut risque, est maintenant déclinée par les nations du monde entier, chacun ajoutant des particularités plus ou moins efficaces.

La figure 6 montre que dès la quatrième semaine après le confinement stricte de Wuhan la mesure était capable de contenir l'épidémie de SRAS-CoV-2. Les résultats sont présentés sous forme de courbes épidémiques COVID-19 des cas confirmés en laboratoire, à l'apparition des symptômes (bleu) et selon la date des rapports (orange). Les données ont été compilées le 20 février 2020, quatre semaines après le début des mesures de confinement de près de 60 millions de personnes dans la province du Hubei ainsi que des restrictions de voyage pour des centaines de millions de citoyens chinois. Les colonnes bleues montrent que (1) l'épidémie a rapidement augmenté du 10 au 22 janvier, (2) que les cas signalés (par date de début) ont atteint un pic et un plateau entre le 23 janvier et le 28 janvier et (3) qu'ils ont diminué régulièrement par la suite (à l'exception d'un pic signalé le 1er février). Sur la base de ces données, nous pourrions nous attendre à une baisse des cas signalés environ trois semaines après la mise en œuvre de mesures de confinement strictes.

Trois mois après le début de l'épidémie, les autorités chinoises ont commencé à lever les restrictions de déplacement, ramenant lentement la vie à la normale même dans les provinces les plus durement touchées.

Dans une étude sur les cas signalés jusqu'au 11 février, parmi 44 672 cas confirmés, la plupart étaient âgés de 30 à 79 ans (86,6%), diagnostiqués au Hubei (74,7%) et considérés comme bénins

(80,9%) (Wu 2020). Au total, 1 023 décès sont survenus parmi les cas confirmés, pour un taux de mortalité global de 2,3%.

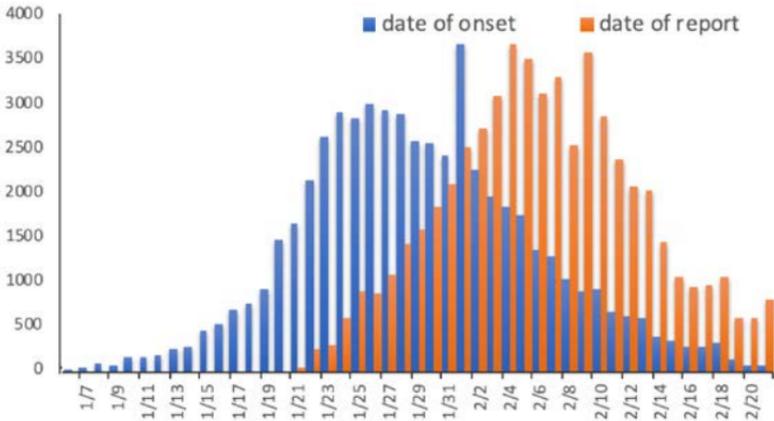


Figure 4. Épidémie chinoise en janvier / février 2020. Courbes épidémiques par début de symptôme et date de notification le 20 février 2020 pour les cas de COVID-19 confirmés en laboratoire pour toute la Chine. Modifié de *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. 16-24 février 2020. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))

Les modèles ont estimé comment la mise en quarantaine et les restrictions de mouvement ont déterminé l'issue de la première épidémie chinoise. Selon un modèle, sans l'interdiction de voyager à Wuhan, il y aurait eu 744 000 cas au 19 février, jour 50 de l'épidémie (Tian 2020). Rien qu'avec l'interdiction de voyager à Wuhan, le nombre de cas serait tombé à 202 000.

Lombardie et Italie

L'Italie a été le premier pays européen frappé par la pandémie. Une analyse complète du génome des isolats du SRAS-CoV-2 suggère que le virus a été introduit à plusieurs reprises

(Giovanetti 2020). Bien que le premier cas local n'ait été diagnostiqué que le 20 janvier, la force de l'épidémie suggère également que le virus circulait depuis des semaines, peut-être dès le 1er janvier (Cereda 2020). Des Milanais se souviennent d'avoir discuté de la fréquence inhabituelle de pneumonie dès la mi-janvier (Dario Barone, communication personnelle).

On ne sait pas encore pourquoi l'épidémie a pris un tournant aussi dramatique dans le nord de l'Italie, en particulier en Lombardie, tandis que d'autres régions, en particulier les provinces du sud, sont relativement épargnées. L'un des événements les plus répandus a peut-être été le match de football de la Ligue des champions entre Atalanta (Bergame et Valence) le 19 février au stade San Siro de Milan. Quarante-quatre mille fans d'Italie et d'Espagne ont assisté à la victoire de 4 à 1 de l'équipe italienne.

Les transports en commun de Bergame à Milan ainsi que les festivités qui ont suivi dans d'innombrables bars ont été considérées par certains observateurs comme une «bombe biologique» de SRAS-CoV-2. Cette hypothèse est soutenue par une étude récente qui a visualisé des gouttelettes de fluide oral générées par la parole avec une diffusion de lumière laser (Anfinrud 2020). L'étude a révélé que les aérosols et les gouttelettes augmentaient avec l'intensité de la parole. Des cris forts et persistants, comme cela serait habituel lors d'une qualification 4 à 1 pour le quart de finale de la Ligue des champions, peuvent être supposés produire le même nombre de gouttelettes produites par la toux (Chao 2020).

Comment serait-il possible de manquer le début d'une épidémie aussi importante? Les signes sur le mur étaient déjà inscrits, mais les déchiffrer n'était pas simple. Pendant la saison annuelle de la grippe, les décès dus à COVID-19 chez les personnes âgées

pourraient facilement être interprétés comme des décès dus à la grippe. À l'autre extrémité de la tranche d'âge, parmi le groupe d'âge social le plus actif - les jeunes entassés dans les bars, les restaurants et les discothèques -, le virus du SRAS-CoV-2 rapidement n'aurait pas causé de symptômes mortels. Avant d'exploser, l'épidémie a eu le temps (au moins un mois) de se développer.

Espagne

L'Espagne est actuellement le pays européen avec le plus grand nombre de cas signalés et projetés (Flaxman 2020). La région la plus durement touchée par l'épidémie est la Communauté de Madrid, accumulant 28% des cas confirmés à la mi-avril.

Heureusement, le Mobile World Congress de Barcelone, le plus grand congrès technologique du monde prévu du 24 au 27 février, a été annulé deux semaines auparavant, bien que les autorités sanitaires aient insisté sur le fait qu'il n'y avait aucun risque. La décision a été prise après que certaines des plus grandes sociétés technologiques (entre autres LG, Facebook, Sony et Vodafone) aient suspendu leur participation par crainte d'une contagion à grande échelle de la part des participants. Ce fut le premier coup porté à l'industrie touristique espagnole.

Le 14 mars, le gouvernement espagnol a décrété un "état d'alerte" pour quinze jours, le prolongeant le 26 avril puis jusqu'au 9 mai, bien que les enfants de moins de 12 ans puissent «circuler» à partir du 27 avril. La libre circulation des citoyens se limite à l'achat de nourriture et de médicaments ou à la visite de centres médicaux ou du lieu de travail (au 20 avril, environ 20% de la main-d'œuvre va travailler). Des masques et des gants sont désormais remis à toute personne entrant dans le métro, et

seront remboursés par les autorités sanitaires à partir du 22 avril.

France

L'épidémie en France a mise en évidence l'importance du paramètre le plus important dans la prise en charge de l'épidémie de COVID-19: le nombre de lits disponibles dans les unités de soins intensifs, équipés de respirateurs et entièrement géré par du personnel spécialisé. La première flambée nationale a eu lieu dans l'est de la France à Mulhouse, en Alsace, près de la frontière suisse et allemande, où les conditions étaient remplies pour une diffusion du SRAS-CoV-2 parmi les participants à un rassemblement évangélique du 17 au 24 février. Trois semaines plus tard, des patients ont commencé à remplir les hôpitaux locaux, dépassant rapidement les capacités d'accueil. Des patients dans des conditions graves ont du être transportés par avion vers l'Allemagne, la Suisse et le Luxembourg. Puis, le week-end du 21 mars, pratiquement d'un jour à l'autre, des patients ont afflué dans les hôpitaux de la région Île-de-France où le nombre de lits disponibles en unité de soins intensifs est passé de 1400 à 2000 au cours de la semaine précédente. Au plus fort de l'épidémie, plus de 500 patients ont été évacués des points chauds épidémiques comme l'Alsace et la région parisienne vers des régions de moindre cas de COVID-19. Des trains et des avions TGV spécialement adaptés ont été employés, transportant des patients jusqu'en Bretagne et dans la région de Bordeaux au Sud-Ouest, à 600 km de Paris et 1000 km de Mulhouse. La gestion française des lits de soins intensifs a été un énorme succès logistique.

Royaume-Uni

Au Royaume-Uni (comme dans certains autres endroits comme le Brésil et les États-Unis), les manœuvres politiques maladroites et / ou le déni de la réalité du COVID-19 ont retardé le début des mesures de verrouillage efficaces d'une semaine ou plus. Avec une épidémie dont l'incidence de patients atteints doublait tous les 7 jours environ (Li 2020), environ 50% et 75% des décès auraient pu être évités grâce à l'isolement ou à l'éloignement social ordonné une ou deux semaines plus tôt, respectivement. Les données préliminaires d'Irlande et du Royaume-Uni semblent confirmer cette hypothèse. L'histoire se souviendra.

Le faible taux de mortalité en Allemagne

Le taux de mortalité allemand semble être inférieur à celui des autres pays. Au 11 avril, le pays avait signalé 2 736 décès pour 122 171 cas (ration de mortalité [CFR]: 1,9%). Cela contraste fortement avec l'Italie (18.849 décès, 147.577 cas; CFR: 12.8%), l'Espagne (13.197 décès, 124.869 cas; CFR: 10.6) et le Royaume-Uni (8.958 décès, 73.758 cas; CFR: 12.1%). On suppose que la principale raison de cette différence est simplement la pratique étendue du test diagnostic. Alors que d'autres pays effectuaient un nombre limité de tests sur des patients âgés atteints de cas graves de virus, l'Allemagne effectuait de nombreux autres tests qui incluaient des cas moins graves chez les jeunes (Stafford 2020). Plus le nombre de personnes présentant des symptômes nuls ou légers est testé, plus le taux de mortalité est faible. Des tests RT-PCR fiables ont été mis au point dès fin janvier (Corman 2020).

De plus, dans le système de santé publique allemand, les tests SARS-CoV-2 ne se limitent pas à un laboratoire central comme dans de nombreux autres pays, mais peuvent être effectués dans des laboratoires contrôlés à travers le pays. En quelques semaines, la capacité globale a atteint un demi-million de tests

RT-PCR par semaine. Le même faible taux de mortalité est observé en Corée du Sud, un autre pays avec un taux de tests élevé.

Les mesures de confinement étant moins strictes en Allemagne - les gens devaient rester chez eux mais pouvaient se déplacer plus librement qu'en Italie et en Espagne - les semaines à venir pourront valider ou non l'efficacité de cette approche de distention.

Une autre raison importante de la faible mortalité en Allemagne est la répartition par âge. Au cours des premières semaines de l'épidémie, la plupart des gens ont été infectés lors de carnivals ou de vacances au ski. La majorité avait moins de 50 ans. La mortalité dans ce groupe d'âge est nettement inférieure à celle des personnes âgées.

Amérique du Nord

Comme en Iran, où le régime a dissimulé pendant trois jours les informations sur le coronavirus pour éviter d'avoir un impact sur la participation aux élections législatives du 21 février, la politique intérieure (c'est-à-dire la crainte que la perturbation économique ne nuise aux chances de réélection; voir le *British Medical Journal*, 6 mars 2020) a influencé la riposte à l'épidémie aux États-Unis. Au 19 avril, plus de 700 000 cas et 40 000 décès avaient été signalés, dont près de la moitié en provenance de New York et du New Jersey. Le nombre total de décès de la première vague COVID-19 pourrait atteindre 60 000, dont au moins la moitié aurait pu être évitée (voir l'article britannique, page 20). En raison d'un vide sans précédent dans le leadership, les États-Unis sont maintenant l'épicentre de l'épidémie de COVID-19.

Australie et Nouvelle-Zélande

En Australie, le nombre total de nouveaux cas a augmenté de façon exponentielle après la confirmation du premier cas le 25 janvier, s'est stabilisé vers le 22 mars et a commencé à baisser début avril. Au 19 avril, 6 606 cas avaient été signalés, dont près de 50% en Nouvelle-Galles du Sud.

La Nouvelle-Zélande a signalé le premier cas de COVID-19 le 28 février. Le 26 mars, le gouvernement a mis en place un confinement national où les citoyens ne pouvaient quitter leur domicile que pour des activités telles que l'accès aux services essentiels. Les contacts étroits n'étaient autorisés qu'avec des personnes du même ménage. Avec une population de 5 millions d'habitants, le pays comptait 1 431 cas le 19 avril. Douze personnes sont décédés.

Sortie de confinement

Au cours des prochaines semaines, les pays qui ont ordonné le confinement devront mettre en place des modalités de sortie équilibrées, comme normaliser et restaurer les activités sociétales, tout en minimisant le risque de déclencher une deuxième vague de contagion. (Normile 2020). Le Fonds monétaire international (FMI) prévoit une contraction de 3% du PIB de la planète en 2020. Dans une récession sans pareille en temps de paix depuis près d'un siècle, les pays de la zone euro, les États-Unis et le Royaume-Uni pourraient connaître une contraction de l'activité comprise entre 5,9% et 7,5%. Sur le plan économique, un confinement prolongé n'est pas viable. Ce qui peut être fait une fois - l'isolement d'un mois de l'ensemble de la population - ne peut probablement pas être répété.

Les pays devront décider quelles activités ouvrir dans quel ordre, fixer un calendrier, déterminer si certaines régions doivent

quitter le confinement plus tôt que d'autres et décider quelles activités seront fermées pendant 6 mois ou plus, éventuellement jusqu'à la disponibilité générale d'un vaccin:

1. Minimiser la transmission

- Tous les rassemblements de masse devront probablement être interdits, y compris les événements sportifs, les festivals et les cinémas, discothèques et bars. Pour être efficaces, certains pays peuvent prolonger certaines de ces interdictions jusqu'à ce qu'un vaccin soit disponible pour tous.
- Différer en partie l'ouverture des cours universitaires où l'enseignement peut être organisé comme une éducation en ligne.
- Porter des masques faciaux en public (Anfinrud 2020).

2. Maximiser l'activité économique (tout en garantissant la distanciation sociale)

- Les jeunes adultes doivent pouvoir retourner au travail, les écoles doivent ouvrir le plus tôt possible pour s'occuper des jeunes enfants.
- Les petits magasins ouvriront en premier; d'autres magasins suivront.
- Les hôtels et les restaurants ouvriront à un stade encore plus avancé.

L'Autriche a été le premier pays européen à assouplir les mesures de confinement. Le 14 avril, elle a ouvert des ateliers de voitures et de vélos, des lave-autos, des magasins de matériaux de construction, de fer et de bois, des centres de bricolage et de jardinage (quelle que soit leur taille) ainsi que de plus petits concessionnaires avec un espace client inférieur à 400 mètres

carrés. Ces magasins devaient s'assurer qu'il n'y avait qu'un seul client par 20 mètres carrés. Rien qu'à Vienne, 4 600 magasins ont été autorisés à ouvrir. Les heures d'ouverture étaient limitées de 7 h 40 à 19 h. La feuille de route pour les semaines et les mois suivants a envisagé le schéma suivant:

- 1er mai: tous les magasins, centres commerciaux et coiffeurs rouvrent.
- 15 mai: ouverture possible de services tels que restaurants et hôtels.
- 15 mai ou plus tard: réouverture possible des écoles.
- Juillet: Organisation possible - mais improbable - d'événements de toutes sortes (sports, musique, théâtre, cinéma, etc.).

À partir du lundi 20 avril, l'Allemagne rouvrira de petits magasins de moins de 800 mètres carrés, à condition que des mesures d'hygiène et de distanciation sociale soient en place. Les grands concessionnaires automobiles, les magasins de vélos et les librairies peuvent également rouvrir.

Les écoles rouvriront le 4 mai, donnant la priorité aux élèves qui doivent passer des examens. Les rassemblements de masse resteront interdits au printemps et en été. Aucune décision n'a été annoncée quant à savoir quand et si lever les restrictions sur les restaurants et les bars.

«Pass COVID»

Dans les pays qui connaissent actuellement d'énormes flambées de COVID-19, des dizaines de milliers de personnes vont malheureusement décédées. Ceux qui vont survivre à une maladie grave ou moins grave, avec ou sans hospitalisation, auront développé des anticorps contre le virus (Zhang 2020,

Okba 2020). De même que les personnes infectées mais non symptomatiques, qui sont en plus grand nombre. Au total, des millions de personnes en Italie, en Espagne et en France auront ainsi des anticorps anti-SRAS-CoV-2.

En Corée du Sud et ailleurs, plus de 100 personnes qui se sont rétablies de COVID-19 ont été retestées positives (Ye 2020) craignant que les patients convalescents de COVID-19 puissent être réinfectés à nouveau, bien que rien n'indique que ces personnes soient contagieuses.

L'explication la plus probable est que l'infection a été réactivée chez les patients ou que les tests ont détecté de l'ARN non infectieux du virus. Des données très préliminaires issues d'une étude animale suggèrent que l'immunité acquise après une infection primaire peut protéger lors d'une exposition ultérieure au virus (Bao 2020).

À la mi-avril 2020, nous ne savons toujours pas si les anticorps protègent contre une deuxième infection. Il n'y a aucune raison de croire que les anticorps ne protégeraient pas comme le pense la plupart des chercheurs, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour renforcer nos connaissances générales sur l'immunité liée à l'infection, en particulier si les anticorps neutralisants sont susceptibles d'être protecteurs.

Après une première infection par SRAS-CoV-2 suivie d'une évolution favorable il est probable que les patients ne soient pas vulnérables à une infection secondaire.

Il y a eu des spéculations sur la mise en place d'un passeport d'anticorps SARS-CoV-2, ou COVID Pass. Les personnes avec des anticorps neutralisants – supposés être protégés contre l'infection symptomatiques et asymptomatiques, et donc incapables de transmettre le virus – seraient autorisées à se déplacer librement. Cependant, non seulement il est trop tôt

pour délivrer de tels pass (voir le paragraphe précédent), mais cela représenterait également un énorme défi logistique: le laissez-passer devrait-il prendre la forme d'une carte d'identité nationale coûteuse? Comment les citoyens seraient-ils contrôlés? Après combien de mois et d'années la carte serait-elle révoquée si les taux d'anticorps diminuaient avec le temps. Pour le moment, un statut sérologique positif au SRAS-CoV-2 peut être utilisé dans les établissements de soins de santé pour déterminer qui doit être en contact étroit avec les patients confirmés ou suspects de COVID-1

La deuxième vague

Le dilemme auquel sont confrontés les pays à l'arrêt est de relancer l'activité économique tout en minimisant le nombre de nouvelles infections au SRAS-CoV-2 donc le risque de déclencher une deuxième vague de contagion.

Dans un avenir immédiat, il n'y aura pas de retour à la «vie avant COVID-19». L'étude susmentionnée de Ferguson (Ferguson 2020) prédit qu'après la levée des mesures strictes de «rester à la maison» (mesures de distanciation sociale extrême et mise en quarantaine à domicile), l'épidémie ne ferait que rebondir (figure 7)!

À quoi ressemblera notre avenir? Une existence pendulaire de trois mois « Rester à la maison » entrecoupée de quelques mois de « Sortir de nouveau »? Nous avons de bonnes raisons de penser que ce n'est pas viable économiquement. À moins qu'un médicament ou un vaccin miraculeux ne soit développé et produit rapidement en quantités suffisantes, les peuples du monde devront inventer des mesures intermédiaires. Les stratégies d'atténuation axées sur la protection des personnes âgées (réduction de 60% des contacts sociaux) et le

ralentissement sans interrompre la transmission (réduction de 40%) réduiront certainement la maladie et le fardeau de la mort de moitié, mais entraîneraient toujours 20 millions de décès en 2020 (Patrick 2020). Pendant longtemps, nous pourrions tous porter des masques faciaux lorsque nous quittons nos maisons et compter sur une recherche intensive des contacts et l'isolement des cas une fois le confinement levé (Hellewell 2020). La crainte d'une deuxième vague de l'épidémie pourrait être présente pendant des années.

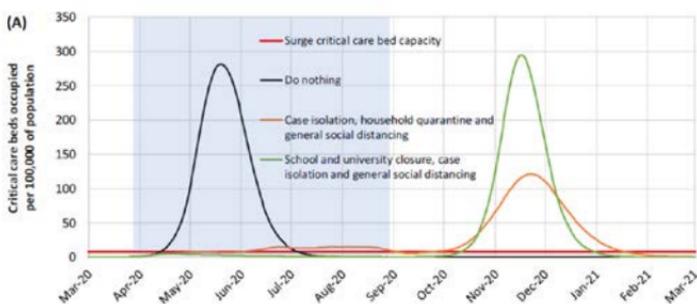


Figure 7. Impact des interventions thérapeutiques pour réduire la mortalité due au COVID-19 et la demande de soins de santé (Source: Ferguson 2020).

Heureusement, les gens ont la capacité d'apprendre. Dans toute deuxième vague de l'épidémie de COVID-19, il n'y aura pas de rassemblements de masse, pas de Championnat d'Europe de football de l'UEFA 2020 et pas de Jeux olympiques d'été 2020 à Tokyo. Les discothèques, les pubs et tous les autres endroits qui, il y a quelques semaines, mettaient les gens en contact étroit seraient fermés jusqu'à nouvel ordre. Dans la vie de tous les jours, chacun prendrait des mesures en cas de fièvre et de toux et suggérerait des mesures en étant témoin. Il y aura des tests à

grande échelle avec une recherche étendue des contacts et des mesures de quarantaine qui en découleront (Nussbaumer-Streit 2020).

Perspectives

Les coronavirus ont parcouru un long chemin (Weiss 2020) et resteront avec nous pendant longtemps. Les questions ne manquent pas: quand les voyages en avion reprendront-ils? Pourrons-nous bientôt passer d'un pays à un autre? Quand pouvons-nous planifier nos prochaines vacances et retourner sur les plages et la vie nocturne? Portons-nous des masques faciaux pendant des années? Combien de temps vivrons-nous dans un monde fermé?

Les Français ont une formule précise pour exprimer leur réticence à vivre dans un monde que nous ne reconnaissons pas: « Un monde de con! » (*N.D.L.R: en français dans le text original.*) Heureusement, nous sortirons de ce monde de « con » grâce à une communauté scientifique plus vaste, plus forte et plus rapide qu'à tout autre moment de l'histoire. (Les politiciens sceptiques à l'égard de la science devraient-ils être évincés de leurs fonctions? Oui, s'il vous plaît, il est peut-être temps maintenant!) Aujourd'hui, nous ne savons pas combien de temps, combien sera intense et meurtrière l'épidémie. Nous marchons sur des terrains en mouvement, et dans les semaines et les mois à venir, nous devons être flexibles et inventifs, trouver des solutions que personne n'aurait imaginées il y a quelques mois seulement. Bien sûr, cependant, la science ouvrira la voie. Si nous sautions trois ans dans le futur et lisons l'histoire de COVID-19, nous serions ravis.

Références

- Ainslie K et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 11: **Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment**. 24 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77646>
- Anfinrud P, Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A. **Visualizing Speech-Generated Oral Fluid Droplets with Laser Light Scattering**. N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294341>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007800>
- Bae S, Kim MC, Kim JY, et al. **Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients**. Ann Intern Med. 2020 Apr 6. pii: 2764367. PubMed: <https://pubmed.gov/32251511>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1342>
- Bao L, Deng W, Gao H, et al. **Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques**. BioRxiv, 12 March 2020. Full-text: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1>
- Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. **Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Mar 12;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy**. Preprint. Full-text: <https://arxiv.org/abs/2003.09320>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster**. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chan KH, Yuen KY. **COVID-19 epidemic: disentangling the re-emerging controversy about medical face masks from an epidemiological perspective**. Int J Epidemiol March 31, 2020. dyaa044, full-text: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa044>
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations**. Emerg Infect Dis. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chao CYH, Wan MP, Morawska L, et al. **Characterization of expiration air jets and droplet size distributions immediately at the mouth opening**. J Aerosol Sci. 2009 Feb;40(2):122-133. PubMed: <https://pubmed.gov/32287373>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2008.10.003>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study**. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32007143>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Cheng VCC, Wong SC, Chen JHK, et al. **Escalating infection control response to the rapidly evolving epidemiology of the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2 in Hong Kong.** *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32131908>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/ice.2020.58>
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill.* 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Du Z, Xu X, Wu Y, Wang L, Cowling BJ, Meyers LA. **Serial Interval of COVID-19 among Publicly Reported Confirmed Cases.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 19;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32191173>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200357>
- Dudly JP, Lee NT. **Disparities in Age-Specific Morbidity and Mortality from SARS-CoV-2 in China and the Republic of Korea.** *Clin Inf Dis* 2020, March 31. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa354>
- Ferguson et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 9: **Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand.** 16 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77482>
- Flaxman S et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 13: **Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries.** 30 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77731>
- Ghinai I, McPherson TD, Hunter JC, et al. **First known person-to-person transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the USA.** *Lancet.* 2020 Apr 4;395(10230):1137-1144. PubMed: <https://pubmed.gov/32178768>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30607-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30607-3)
- Giovanetti M, Angeletti S, Benvenuto D, Ciccozzi M. **A doubt of multiple introduction of SARS-CoV-2 in Italy: a preliminary overview.** *J Med Virol.* 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32190908>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25773>
- Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. **Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 10;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32275497>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200885>
- Haider N, Yavilinsky A, Simons D, et al. **Passengers' destinations from China: low risk of Novel Coronavirus (2019-nCoV) transmission into Africa and South America.** *Epidemiol Infect* 2020;148: PubMed: <https://pubmed.gov/32100667>. Full-text: <https://doi.org/10.1017/S0950268820000424>

- Hellewell J, Abbott S, Gimma A, et al. **Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e488-e496. PubMed: <https://pubmed.gov/32119825>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30074-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30074-7)
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. **A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load.** *Clin Infect Dis* 2020;0: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32112082>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Klompas M, Morris CA, Sinclair J, Pearson M, Shenoy ES. **Universal Masking in Hospitals in the Covid-19 Era.** *N Engl J Med.* 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32237672>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2006372>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lau H, Khosrawipour V, Kocbach P, et al. **The positive impact of lockdown in Wuhan on containing the COVID-19 outbreak in China.** *J Travel Med.* 2020 Mar 17. pii: 5808003. PubMed: <https://pubmed.gov/32181488>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa037>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med* 2020: Pub-Med: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** *Nature Med* 2020, April 3. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.** *N Engl J Med* 2020: Pub-Med: <https://pubmed.gov/31995857>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Lu J, Gu J, Li K, et al. **COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020.** *Emerg Infect Dis.* 2020 Apr 2;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32240078>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200764>
- Luo C, Yao L, Zhang L, et al. **Possible Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a Public Bath Center in Huai'an, Jiangsu Province, China.** *JAMA Netw Open.* 2020 Mar 2;3(3):e204583. PubMed: <https://pubmed.gov/32227177>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.4583>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington.** *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>.

- Nacoti M et al. **At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation.** NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery. 21 March 2020. Full-text: <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.20.0080>
- Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. **Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.** Int J Infect Dis 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32145466>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.060>
- Normile D. **As normalcy returns, can China keep COVID-19 at bay?** Science. 2020 Apr 3;368(6486):18-19. PubMed: <https://pubmed.gov/32241931>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.368.6486.18>
- Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. **Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review.** Cochrane Database Syst Rev. 2020 Apr 8;4:CD013574. PubMed: <https://pubmed.gov/32267544>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574>
- Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- Ran L, Chen X, Wang Y, Wu W, Zhang L, Tan X. **Risk Factors of Healthcare Workers with Corona Virus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study in a Designated Hospital of Wuhan in China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5808788. PubMed: <https://pubmed.gov/32179890>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa287>
- Rocklöv J, Sjödin H, Wilder-Smith A. **COVID-19 outbreak on the Diamond Princess cruise ship: estimating the epidemic potential and effectiveness of public health countermeasures.** J Travel Med 2020;0: PubMed: <https://pubmed.gov/32109273>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa030>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med 2020;382:970-971. <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Scott SE, Zabel K, Collins J, et al. **First Mildly Ill, Non-Hospitalized Case of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Without Viral Transmission in the United States - Maricopa County, Arizona, 2020.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240285>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa374>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. **Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China.** Emerg Infect Dis. 2020

- Jun 17;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32150527>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>
- Tang B, Bragazzi NL, Li Q, Tang S, Xiao Y, Wu J. **An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCoV)**. Infect Dis Model 2020;5:248-255. PubMed: <https://pubmed.gov/32099934>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.idm.2020.02.001>
- Tian H, Liu Y, Li Y, et al. **An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China**. Science. 2020 Mar 31. pii: science.abb6105. PubMed: <https://pubmed.gov/32234804>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb6105>
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
- Walker P et al. (Imperial College COVID-19 Response Team). Report 12: **The global impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression**. 26 March 2020. DOI: <https://doi.org/10.25561/77735>
- Wang J, Tang, K, Feng K, Lv W. **High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19** (March 9, 2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/PubMed=3551767> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses**. J Exp Med. 2020 May 4;217(5). pii: 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Wells CR, Sah P, Moghadas SM, et al. **Impact of international travel and border control measures on the global spread of the novel 2019 coronavirus outbreak**. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Mar 13. pii: 2002616117. PubMed: <https://pubmed.gov/32170017>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.2002616117>
- Wenham C, Smith J, Morgan R. **COVID-19: the gendered impacts of the outbreak**. Lancet. 2020 Mar 14;395(10227):846-848. PubMed: <https://pubmed.gov/32151325>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30526-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30526-2)
- WHO. **Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)**. [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
- WMHC. **Wuhan Municipal Health and Health Commission's briefing on the current pneumonia epidemic situation in our city** (31 December 2019). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989>. Accessed 25 March 2020.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019**. Nature. 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>

- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Ye G, Pan Z, Pan Y, et al. **Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation.** J Infect. 2020 May;80(5):e14-e17. PubMed: <https://pubmed.gov/32171867>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.001>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020 Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang W, Du RH, Li B, et al. **Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.** Emerg Microbes Infect. 2020 Feb 17;9(1):386-389. PubMed: <https://pubmed.gov/32065057>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>
- Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. **Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak.** Int J Infect Dis 2020;92:214-217. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050. Epub 2020 PubMed: <https://pubmed.gov/32007643>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>
- Zhong P, Guo S, Chen T. **Correlation between travellers departing from Wuhan before the Spring Festival and subsequent spread of COVID-19 to all provinces in China.** J Travel Med. 2020 Mar 17. pii: 5808004. PubMed: <https://pubmed.gov/32181483>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa036>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

3. Virologie

Les coronavirus se retrouvent à la fois chez les animaux et les humains. Ces virus enveloppés contiennent un seul brin d'ARN. Les virions sont principalement sphériques, avec une glycoprotéine (S) à pointe prononcée intégrée dans l'enveloppe. Les protéines structurales supplémentaires comprennent l'enveloppe (E), la matrice (M) et la nucléocapside (N).

La famille des Coronaviridae comprend quatre genres, alpha, bêta, delta et gammacoronavirus, ainsi que plusieurs sous-genres et espèces. Une analyse phylogénétique des génomes des coronavirus a révélé que le SRAS-CoV-2 est un nouveau membre du genre des bêtacoronavirus, qui comprend également le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), le coronavirus lié au syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), les coronavirus liés au SRAS des chauves-souris (SARSr-CoV), ainsi que d'autres coronavirus identifiés chez l'homme et diverses espèces animales. La transmission intra- et inter-espèces des CoV et les possibilités de recombinaison génétique contribuent à l'émergence de nouvelles souches de CoV.

Le SARS-CoV-2 est taxonomiquement lié au sous-genre Sarbecovirus avec les CoV du SARS-CoV et celui des chauves-souris (type SARS). Le séquençage génomique a montré que le SARS-CoV-2 était étroitement lié aux bêtacoronavirus détectés chez les chauves-souris, mais distinct du SARS-CoV.

Références clés sur la taxonomie

Une déclaration de consensus définissant la place du SRAS-CoV-2 (provisoirement nommé 2019-nCoV) dans la famille des Coronaviridae.

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. **The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2.** Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):536-544. PubMed: <https://pubmed.gov/32123347>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

Analyse de 56 séquences génomiques de patients distincts, montrant une similitude de séquence élevée (> 99%). Il existe quelques régions génomiques variables, principalement au locus ORF8 (codant pour les protéines accessoires).

Ceraolo C, Giorgi FM. **Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus.** J Med Virol. 2020 May;92(5):522-528. PubMed: <https://pubmed.gov/32027036>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25700>

Séquences génomiques complètes de cinq patients à un stade précoce de l'épidémie, montrant une identité de séquence de 79,6% pour le SRAS-CoV et 96% pour un coronavirus de chauve-souris.

Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

Références clés sur l'origine et les hôtes

Examen des caractéristiques génomiques notables du SARS-CoV-2, par rapport aux alpha- et bêtacoronavirus. Aperçu sur l'origine, montrant clairement que ce virus n'est pas une construction de laboratoire ou un virus délibérément manipulé.

Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WA, Holmes EC, Garry RF. **The proximal origin of SARS-CoV-2.** *Nature Medicine.* Published: 17 March 2020. Fulltext: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9>

Le SRAS-CoV et le MERS-CoV provenaient probablement de chauves-souris, les deux espèces de coronavirus sautant pour infecter les humains par le biais de différents hôtes intermédiaires.

Cui J, Li F, Shi ZL. **Origin and evolution of pathogenic coronaviruses.** *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. PubMed: <https://pubmed.gov/30531947>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>

Les pangolins malais sont-ils des hôtes intermédiaires? Le séquençage métagénomique a identifié des coronavirus associés au pangolin, dont un présentant une forte similitude avec le SRAS-CoV-2 dans le domaine de liaison aux récepteurs.

Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. **Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins.** *Nature.* 2020 Mar 26. pii: 10.1038/s41586-020-2169-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32218527>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>

Cette étude suggère que les espèces de pangolins sont un réservoir naturel de CoV de type SARS-CoV-2. Le Pangolin-CoV était identique à 91,0% et 90,6% au SARS-CoV-2 et au BatCoV RaTG13, respectivement.

Zhang T, Wu Q, Zhang Z. **Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak.** *Curr Biol.* 2020 Mar 13. pii: S0960-9822(20)30360-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32197085>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>

Références clés sur la stabilité et la transmission du virus

Document important sur la stabilité du SRAS-CoV-2 qui était similaire à celui du SARS-CoV-1, indiquant que les différences dans les épidémies résultent probablement d'autres facteurs et que la transmission par aérosols et fomites du SARS-CoV-2 est plausible. Le virus peut rester viable et infectieux dans les aérosols pendant des heures et sur des surfaces pendant plusieurs jours.

van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. **Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1**. N Engl J Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32182409>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>

Des travaux importants sur la stabilité du SRAS-CoV-2 montrent que le virus était très stable à 4 ° C (presque aucune réduction au jour 14), mais sensible à la chaleur (70 ° C : inactivation 5 min, 56 ° : 30 min, 37 ° : 2 jours). Cela dépend aussi de la surface : aucun virus infectieux n'a pu être récupéré sur les papiers d'impression et les papiers mouchoirs après 3 heures, sur le bois et le tissu le deuxième jour, sur le verre et les billets de banque le quatrième jour, l'acier inoxydable et le plastique le septième jour. De façon frappante, un niveau détectable de virus infectieux (~0.1% de l'inoculum d'origine) pourrait encore être présent sur la couche externe d'un masque chirurgical au septième jour.

Chin AW, Chu JT, Perera MR, et al. **Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions**. The Lancet Microbe 2020, April 02. DOI:[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30003-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30003-3). Full-text: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)

Cette importante étude de Hong Kong (réalisée en 2013-16) a quantifié le virus dans les gouttelettes respiratoires et les aérosols dans l'expiration. Au total, 111 participants (infectés par un coronavirus saisonnier, la grippe ou le rhinovirus) ont été ran-

domisés pour porter ou pas un simple masque chirurgical. Les résultats suggèrent que les masques pourraient être utilisés par des personnes malades afin de réduire la transmission ultérieure. Dans les gouttelettes respiratoires, un coronavirus saisonnier a été détecté dans 3/10 (aérosols: 4/10) échantillons prélevés sans masque facial, mais dans 0/11 (0/11) chez des participants portant des masques faciaux. Des virus grippaux ont été détectés dans 6/23 (8/23) sans masque, contre 1/27 (aérosol 6/27!) avec masques. Pour le rhinovirus, il n'y avait aucune différence significative. Il convient de noter que les auteurs ont également identifié le virus chez certains participants qui n'ont pas toussé du tout au cours de la collecte expiratoire de 30 minutes, suggérant des voies de transmission par gouttelettes et par aérosols de personnes sans signes ou symptômes évidents.

Leung NH, Chu Dk, Shiu EY. **Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks.** Nature Med 2020, April 3.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

Documents clés sur la protéine de pointe et l'entrée de cellules

Identification d'un site de clivage particulier semblable à la furine dans la protéine Spike de SARS-CoV-2, manquant dans les autres CoV de type SARS. Implication potentielle pour le développement d'antiviraux.

Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. **The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade.** Antiviral Res. 2020 Apr;176:104742. PubMed: <https://pubmed.gov/32057769>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>

Ce travail montre comment l'entrée virale se produit. SARS-CoV-2 utilise le récepteur SARS-CoV ACE2 pour l'entrée et la sérine protéase TMPRSS2 pour l'amorçage de la protéine S. De plus, le sérum de patients atteints de SRAS convalescents a neutralisé de façon croisée l'entrée du SRAS-2-S.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>

Plus d'informations sur l'entrée virale et sur la neutralisation croisée (limitée) entre SRAS-CoV-1 et SRAS-CoV-2.

Ou X, Liu Y, Lei X, et al. **Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV.** Nat Commun. 2020 Mar 27;11(1):1620. PubMed: <https://pubmed.gov/32221306>. Fulltext: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>

La microscopie cryo-électronique montre comment le SRAS-CoV-2 se lie aux cellules humaines. La première étape de l'entrée virale est la liaison de la protéine virale trimérique à l'enzyme 2 de conversion de l'angiotensine du récepteur humain (ACE2). Les auteurs présentent la structure de l'ACE2 humain en complexe avec une protéine membranaire qu'il chaperonne, B0AT1. Les structures fournissent une base pour le développement de thérapies ciblant cette interaction cruciale.

Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2.** Science. 2020 Mar 27;367(6485):1444-1448. PubMed: <https://pubmed.gov/32132184>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>

Cristallographie par rayon X de la principale protéase (Mpro, 3CLpro) du SRAS-CoV-2 qui est essentielle pour le traitement des polyprotéines qui sont traduites de l'ARN viral. Un complexe de Mpro et un inhibiteur de protéase α -cétamide optimisé est également décrit.

Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Fulltext: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

Pour élucider l'interaction SRAS-CoV-2 RBD et ACE2 à une résolution / niveau atomique plus élevée, les auteurs ont utilisé la cristallographie aux rayons X. Le mode de liaison était très similaire au SRAS-CoV-1, plaidant pour une évolution convergente des deux virus. Les épitopes de deux anticorps SRAS-CoV-1 ciblant le Receptor Binding Domain (RBD) ont également été analysés avec le RBD SRAS-CoV-2, fournissant des informations sur la future identification d'anticorps à réactivité croisée.

Lan J, Ge J, Yu J, et al. **Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor**. Nature. Published: 30 March 2020. Full-text: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

Un travail important sur l'entrée virale, en utilisant une plateforme rapide et rentable qui permet de tester fonctionnellement de grands groupes de virus pour le potentiel zoonotique. Le traitement de la protéase de l'hôte pendant l'entrée virale est une barrière importante pour plusieurs virus de lignée B. Cependant, le contournement de cette barrière permet à plusieurs coronavirus d'entrer dans les cellules humaines via un récepteur inconnu.

Letko M, Marzi A, Munster V. **Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses**. Nat Microbiol. 2020 Apr;5(4):562-569. PubMed: <https://pubmed.gov/32094589>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>

Dans quelle mesure le SRAS-CoV-2 reconnaît-il hACE2? Mieux que les autres coronavirus. Comparé au SARS-CoV et au RaTG13 (isolé des chauves-souris), l'affinité de liaison à l'ACE2 est plus élevée. On décrit des épitopes importants sur le plan fonctionnel dans le RBD du SRAS-CoV-2 qui peuvent potentiellement être ciblés par des anticorps neutralisants.

Shang J, Ye G, Shi K. **Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2**. Nature 2020, March 30. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>

Autres documents clés

Un modèle de hamster facilement disponible comme outil important pour l'étude de la transmission, la pathogenèse, le traitement et la vaccination contre le SRAS-CoV-2.

Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215622>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa325>

4. Immunologie du SARS-CoV-2

Thomas Kamradt

À ce jour, on sait malheureusement peu de choses sur les réponses immunitaires développées contre le SRAS-CoV-2. Les plus importantes et les plus urgentes questions posées sont les suivantes:

- Un malade atteint par le Covid-19, et guéri est-il protégé contre une deuxième contamination par le même virus Covid-19 ?
- Si oui, combien de temps dure la protection immunitaire?
- Quels sont les conditions requises pour acquérir cette protection ?
- Pourquoi les enfants et les jeunes adultes ne semblent développer que des signes et symptômes mineurs lors d'une infection par Covid-19, et pourquoi la maladie est-elle beaucoup plus grave chez les personnes âgées?
- Comment la réponse immunitaire contre le SRAS-CoV-2 peut-elle contribuer au développement de la maladie ? Y a-t-il des réponses immunitaires délétères pour l'organisme?
- Y a-t-il des paramètres immunologiques prédictifs du risque de développer une forme grave pour un patient donné ?
- Peut-on développer un vaccin contre le SRAS-CoV-2

A ce jour ces questions sont sans réponse.

Anticorps protecteurs

En l'absence de données expérimentales ou cliniques pertinentes sur les réponses immunitaires induites par le SRAS-CoV-2, nous ne pouvons faire que des hypothèses, basées sur des expériences antérieures avec d'autres coronavirus endémiques (par exemple 229E ou OC43), les virus SARS-CoV-1 et MERS-CoV. Des études expérimentales, sérologiques et séro-épidémiologiques suggèrent fortement que les coronavirus, y compris le SRAS-CoV-2 induisent des anticorps neutralisants et protecteurs. Ces études semblent également indiquer que l'immunité médiée par les anticorps est de courte durée.

Réponse immunitaire cellulaire

Peu d'informations sont disponibles sur les réponses immunitaires médiées par les cellules T contre les coronavirus. Des données expérimentales émanant d'études *in vivo* portant sur des souris suggèrent que les cellules T de la muqueuse des voies respiratoires pourraient être un facteur de protection significatif. En effet les souris infectées par des coronavirus, y compris le SRAS-CoV1, ne développent pas les symptômes pulmonaires graves caractéristiques du SRAS-CoV1 et du Covid-19. Ces résultats cependant doivent être interprétés avec prudence. L'étude des lymphocytes T de la muqueuse respiratoire chez des humains malades et convalescents est requise pour confirmer ces observations mais difficile à réaliser compte tenu des contraintes liées aux prélèvements.

Ces questions ne sont pas seulement académiques. En effet, la conception rationnelle d'un vaccin est basée sur une connaissance précise de l'immunité protectrice. Tant que nous ignorons les modalités de la réponse immunitaire protectrice vis à vis du Covid-19, le développement du vaccin reste incertain.

La quête d'un vaccin

Les fondamentaux:

- La résolution des infections induit souvent une immunité à long terme et parfois à vie contre l'agent pathogène responsable.
- La mémoire immunologique protège contre la réinfection et est médiée par des anticorps spécifiques et des lymphocytes T.
- Les vaccinations confèrent une immunité sans exposition à des agents pathogènes virulents.
- Une immunisation peut être passive (sérothérapie) ou active (vaccinothérapie)
- Lors de l' immunisation passive, les anticorps protecteurs sont transférés d'un donneur à un receveur alors que dans l'immunisation active c'est le vaccin qui induit une réponse immunitaire protectrice chez le receveur

Immunisation passive contre le SRAS-CoV-2

Une immunisation passive contre Covid-19 peut être obtenue avec plusieurs options: plasma de patients convalescents, sérums hyperimmuns ou anticorps monoclonaux neutralisants.

Plasma de patients convalescents

Le traitement à partir de patients convalescents est basé sur le principe qu'une personne guérie d'une infection aura développé des anticorps contre l'agent pathogène causal présents dans le plasma. Celui-ci a été utilisé dans la fièvre hémorragique argentine (Casadevall 2004). L'expérience antérieure montre que le transfert d'anticorps assure une protection plus efficace, lorsqu'il est administré à titre prophylactique ou au début de la maladie.

Du plasma de convalescents a été administré à des patients atteints du SRAS-Cov1 sans résultat définitif compte tenu de la méthodologie des études (essais en ouvert sans groupe contrôle) si ce n'est une tolérance acceptable et des indices d'activité mis en évidence lors d'analyses compilées des études (1).

Concernant Covid-19 le plasma de patients convalescents est d'hors et déjà accessibles et disponibles, alors que la mise à disposition de médicaments spécifiques ou de vaccins contre Covid-19 ne le sont pas pour l'immédiat.

À ce jour, nous ignorons si tous les patients qui sont sortis de Covid-19 présentent des titres d'anticorps neutralisants suffisamment élevés pour conférer une protection chez le receveur. Les concentrations d'anticorps neutralisants requises pour assurer une protection ne sont pas encore standardisées.

Plusieurs études cliniques randomisées sont en cours afin d'évaluer la tolérance et l'activité protectrice de transferts plasmatiques depuis des donneurs immunisés (2), dont l'essai CONCOR-1 au Canada, (début prévu le 27 avril, 1200 participants prévus) et l'essai CONCOVID aux Pays-Bas (400 patients). L'étude de sécurité d'emploi des transferts plasmatiques est un objectif majeur des essais d'autant que les donneurs seront des personnes vierges de symptômes ou pauci-symptomatiques étant donné la possibilité d'un ADE (antibody-dependent disease enhancement). Une étude de toxicologie animale chez le macaque a en effet mise en évidence que le transfert passif des immunoglobulines anti-SRAS-CoV-S des singes immunisés vers des receveurs naïfs entraînait des lésions pulmonaires aiguës après le développement de l'infection. Le mécanisme avancé était un détournement de l'activation des macrophages de la cicatrisation des plaies vers des pro-inflammatoires (Liu et al., 2019).

Une amélioration des signes pulmonaires a toutefois été constatée lors d'une sérothérapie par anticorps MERS dans un modèle de lapin atteint par ce virus (Houser et al., 2017).

Par ailleurs du plasma de patients convalescents a été administré chez des patients atteints de MERS. La transfusion de plasma de tels patients guéris a conduit toutefois à la survenue de lésions pulmonaires aiguës (Chun et al., 2016).

Au total ces résultats soulignent la nécessité d'administrer du plasma convalescent dans des essais contrôlés, pour évaluer rigoureusement la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Préparations d'immunoglobulines regroupées

Les globulines hyperimmunes, obtenues à partir de nombreux donneurs, est actuellement la forme la plus fréquente de transfert passif d'anticorps comme c'est le cas pour le cytomégalo-virus (CMVIG). Ces préparations contiennent des concentrations plus élevées d'anticorps spécifiques des agents pathogènes que le plasma de patient convalescent. Ils sont toutefois plus difficiles à produire. Il n'y a actuellement aucune préparation de globuline hyperimmune SARS-CoV-2 disponible.

Les anticorps monoclonaux (mabs)

Les anticorps monoclonaux neutralisants sont une option thérapeutique envisageable contre les maladies infectieuses (Marston 2018). A titre d'exemple, un anticorps monoclonal a été validé en prophylaxie contre le virus respiratoire syncytial chez les nourrissons à risque, et des anticorps monoclonaux (mabs) ont été utilisés chez les patients atteints d'Ebola (Marston 2018). Des anticorps monoclonaux dirigés contre le SRAS-CoV-1 ont été testés sur des modèles animaux et certains se sont révélés efficaces. Il est probable que des mabs contre le SRAS-CoV-2 seront bientôt développés et évalués. Comme expliqué ci-dessus (voir la section sur l'antibody-dependent disease enhancement [ADE]), la possibilité d'un ADE doit être exclue avant que de tels mabs puissent être indiqués chez l'homme.

Immunsation active contre le SRAS-CoV-2

Mi-avril 2020 il y avait plus de 100 vaccins candidats COVID-19 à différents stades de développement préclinique. Cinq vaccins candidats sont en phase I d'essais cliniques (<https://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5>).

La vitesse de développement d'un tel vaccin est à souligner. Le 11 janvier 2020, des recherches chinoises ont publié la séquence du génome du SARS-CoV-2 sur Internet. Environ 2 mois plus tard, le 16 mars, un vaccin à base d'ARNm est entré dans un essai clinique de phase I. Cela a été possible grâce aux connaissances acquises dans les efforts pour développer des vaccins contre le SRAS et le MERS et la disponibilité de technologies innovantes.

Des travaux antérieurs avaient identifié la protéine S du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV comme cible vaccinale appropriée. La protéine S se lie à son récepteur cellulaire, ACE2, pour infecter les cellules humaines. Un degré élevé d'homologie entre les protéines S des trois virus a été rapidement établi après la découverte de SARS-CoV-2 et l'interaction de la protéine S de SARS-CoV-2 avec ACE2 a été confirmée. Ainsi, une cible vaccinale a été identifiée en un temps record.

Les nouvelles technologies ont permis au développement rapide d'un vaccin à base d'ARNm. Le principe a été utilisé pour la première fois en 2013. Le CDC chinois a découvert H7N9, une nouvelle souche de virus de la grippe aviaire, et a immédiatement publié en ligne la séquence des antigènes pertinents.

Les approches de biologie synthétique ont permis la génération d'un vaccin candidat en 8 jours et il a été démontré que ce vaccin induit des anticorps chez la souris (<https://doi.org/10.1038/emi.2013.54>).

Pourquoi, alors, attendons-nous toujours un vaccin efficace et sûr contre le SRAS-CoV-2? Il reste encore quelques obstacles à surmonter.

Différentes stratégies sont utilisées pour développer un vaccin contre le SRAS-CoV-2

De nombreuses stratégies fondamentalement différentes sont actuellement envisagées pour développer un tel vaccin contre Covid-19 (Amanat et Krammer, 2020).

1. La méthode la plus conventionnelle de produire des vaccins consiste à utiliser des **virus entiers**, atténués ou inactivés. Les vaccins actuellement commercialisés comprennent les vaccins contre la rougeole et la fièvre jaune (virus atténué) et la grippe et la polio (virus inactivés). Cette méthode est en cours pour développer un SARS-CoV-2 atténué ou inactivé comme agent vaccinal.
2. Une autre approche consiste à utiliser des **protéines virales recombinantes**; des exemples disponibles incluent les vaccins contre l'hépatite B et le Papilloma virus humain. De même une recherche est menée pour développer la protéine SARS-CoV-2 S recombinante comme molécule immunogène.
3. Une approche plus récente consiste à utiliser des **vecteurs viraux recombinants** dans lesquels un antigène pertinent du virus pathogène est exprimé. Le seul exemple actuellement disponible est le vaccin contre Ebola, élaboré à partir d'un virus modifié de stomatite vésiculeuse. Un tel vaccin recombinant à base d'adénovirus contre SRAS-Cov2 est en étude clinique de phase I depuis mars 2020.
4. Les **vaccins à ADN** ciblant la protéine S sont également en développement préclinique. Aucun vaccin à ADN n'est actuellement autorisé. Cette approche pourrait rendre le processus d'autorisation plus lent par opposition aux vaccins à base de protéines. Un tel vaccin à ADN contre Covid-19 est en étude clinique de phase I depuis avril 2020.
5. Un **vaccin ARNm** ciblant la protéine S est également en étude clinique de phase I depuis le 16 mars. Il n'y a actuelle-

ment aucun vaccin ARNm autorisé. Comme pour le vaccin à ADN, l'enregistrement d'un vaccin ARNm pourrait prendre un certain temps.

6. Des vaccins basés sur l'utilisation de cellules dendritiques génétiquement modifiées exprimant un minigène de SARS-CoV-2 codé de manière lentivirale ou de cellules présentant des antigènes artificiels génétiquement modifiés sont en cours d'évaluation clinique de phase I depuis mars 2020. Il n'existe actuellement aucun vaccin homologué basé sur des **cellules présentant un antigène génétiquement modifié**, ce qui pourrait rendre le processus d'autorisation également plus lent comparativement aux vaccins conventionnels à base de protéines.

Bien qu'il soit beaucoup trop tôt pour faire des prédictions sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité des nombreux vaccins actuellement en cours de développement, il est utile de considérer ce que l'on peut tirer des tentatives antérieures de développement de vaccins contre les virus corona.

Les vaccins contre les coronavirus peuvent induire des réponses immunitaires délétères

Les vaccins améliorent rarement la maladie déclarée mais agissent plutôt sur la protection vis à vis de l'infection (Openshaw et al., 2001).

Les vaccins sont administrés en règle à des personnes en bonne santé et le provoque chez au moins 80% des personnes infectées une maladie bénigne, sinon cliniquement inapparente, ce qui rendent les considérations de sécurité de la plus haute importance. Toutefois certaines données suggèrent que le développement d'un vaccin ayant une sécurité d'emploi optimale contre SRAS-CoV-2 pourrait être particulièrement difficile.

La réponse immunitaire induite par le vaccin contre le FIPV est délétère chez les chatons

La péritonite infectieuse féline (PIF) est une maladie grave souvent mortelle chez le chat. Elle est causée par un virus corona, le FIPV. Différentes tentatives de développement de vaccins ont échoué. En effet la réponse immunitaire induite par le vaccin contre le FIPV était délétère pour l'animal. Une étude à mise en évidence que les chatons vaccinés avec une souche FIPV avirulente étaient plus sensibles à l'infection par le FIPV virulent que les témoins non vaccinés (Pedersen et Black, 1983). De plus les résultats d'une autre étude où des chats ont été immunisés avec un virus de la vaccine recombinant qui exprimait la protéine FIPV S ont montré que la vaccination avait induit de faibles titres d'anticorps neutralisants. Lors de l'injection du virus FIPV aux animaux sensés être immunisés, la mortalité du groupe traité s'est avérée supérieure à celle du groupe témoin. (Vennema et al., 1990). L'hypothèse avancée est que le virus lui même en présence des anticorps et des macrophages induisent la formation de complexes immuns à l'origine de la surmortalité chez les animaux immunisés (Perlman et Dandekar, 2005; Weiss et Scott, 1981).

Immunopathologie des vaccins expérimentaux contre le SRAS

Des réactions immunologiques délétères ou au contraire favorables dans le contrôle de la maladie ont été rapportées par de nombreux groupes de recherche utilisant différentes technologies et différents modèles animaux dans le but de développer un vaccin contre le SRAS.

Ainsi l'immunisation avec le virus de la vaccine modifié recombinant Ankara (rMVA) exprimant la protéine spike (S) SARS-CoV-1 a révélée une toxicité hépatique sévère chez le furet.

Les furets, sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-1, ont été immunisés avec le virus de la vaccine modifié recombinant Ankara (rMVA) exprimant la protéine SARS-CoV S (Weingartl et al., 2004). Lors de la transmission de l'infection par injection du virus, des titres élevés d'anticorps neutralisants ont été détectés et plus rapidement chez les animaux immunisés que chez les témoins. Cependant, les furets immunisés avec le rMVA-S ont développé une hépatite sévère, ce qui n'était pas le cas chez les animaux témoins (Weingartl et al., 2004). Les furets sont également très sensibles à l'infection par le SRAS-CoV-2 (Kim et al., 2020) et seraient donc un modèle pertinent pour l'évaluation de la sécurité d'emploi des futurs vaccins candidats.

Réponses inflammatoires de type 2 dans les poumons

Concernant les modèles murins, il a été observé que l'immunisation de souris par un virus SRAS-CoV-1 inactivé avec ou sans adjuvant entraînait des réponses inflammatoires de type 2 au niveau pulmonaire (Bolles 2011). Le vaccin limitait la survenue de morbidités mais également la mortalité chez les jeunes animaux et dans une moindre mesure les animaux âgés, suite à l'injection d'une forte charge virale. Cependant, la contamination par un virus hétérologue a entraîné des infiltrats inflammatoires et une éosinophilie pulmonaire plus sévères chez les animaux vaccinés. De plus, chez les souris âgées, le vaccin n'a pas conféré de protection tout en entraînant des infiltrats inflammatoires pulmonaires. La survenue d'une immunopathologie pulmonaire avec ce vaccin a ensuite été confirmée par un autre groupe (Tseng et al., 2012). Des infiltrats pulmonaires éosinophiles ont également été observés lorsqu'un baculovirus recombinant exprimait une protéine S ou des particules de type coronavirus (VLP) exprimant la protéine SARS-CoV S a été utilisé pour immuniser des souris (Lokugamage et al., 2008; Tseng et al., 2012).

Il est important de noter qu'il s'agissait principalement de constatations histopathologiques et que les souris vaccinées avaient réduit leur charge virale lors de l'étude. Cependant, ces résultats histopathologiques rappellent les manifestations induites par le vaccin contre le virus syncytial expiratoire (VRS) en pédiatrie, dans les années 1960 (Castilow et al., 2007).

Des manifestations pulmonaires voire une pneumonie ont été signalées chez des souris immunisées avec le virus de la vaccine recombinant (VV) exprimant le SRAS-CoV S et des protéines de nucléocapside (N) (Yasui et al., 2008).

Dans un modèle murin (souris) une atteinte pulmonaire a également été observée lorsque des particules de réplicon du virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VRP) exprimant la protéine N ont été utilisées pour immuniser les animaux (Deming et al., 2006).

Des résultats similaires ont été rapportés pour les candidats vaccins MERS-CoV. Un vaccin MERS-CoV inactivé a induit des anticorps neutralisants chez la souris et a également entraîné une pathologie pulmonaire de type 2 améliorée, c'est-à-dire des infiltrats éosinophiles et des concentrations accrues d'IL-5 et d'IL-13 (Agrawal et al., 2016).

Certaines études suggèrent que cette pathologie de type 2 peut être améliorée ou prévenue en utilisant des agonistes des récepteurs Toll-Like (Iwata-Yoshikawa et al., 2014) ou de l'inuline delta (Honda-Okubo et al., 2015) comme adjuvants pour le virus entier inactivé ou les candidats vaccins recombinants à protéine spike.

Graves lésions pulmonaires aiguës

Lors de l'immunisation de primates non humains de graves lésions pulmonaires aiguës ont été constatées. Ainsi dans une étude récente, des macaques chinois ont été vaccinés avec un virus de

la vaccine modifié Ankara (MVA) codant pour la glycoprotéine SARS-CoV S in toto (ADS-MVA) et infectés avec le SRAS-CoV 8 semaines plus tard (Liu et al., 2019). La vaccination a induit des niveaux élevés d'anticorps et une charge virale réduite. Cependant, les singes vaccinés présentaient des lésions alvéolaires diffuses (DAD) (Liu et al., 2019). Une étude antérieure avait utilisé le SARS-CoV inactivé pour vacciner quatre macaques. Trois singes ont été protégés lors d'une provocation alors qu'un macaque avait une pathologie pulmonaire compatible avec un ADE (antibody-dependent disease enhancement) (Wang et al., 2016). Ces auteurs ont en outre suggéré que « l'Antibody Disease Enhancement » était médiée par des anticorps dirigés contre certains épitopes du SRAS-CoV S mais pas contre d'autres (Wang et al., 2016).

Les anticorps anti-S renforcent l'infection des cellules immunitaires humaines

Les anticorps dirigés contre la protéine de pointe du SRAS-CoV peuvent améliorer l'entrée du virus dans les cellules humaines par interaction avec des épitopes conformationnels dans le domaine de liaison à l'ACE2 (Yang et al., 2005). Il a été rapporté que le sérum immun anti-Spike favorise l'infection de lignées cellulaires hématopoïétiques humaines par le SRAS-CoV. L'entrée du virus n'a pas été médiée via ACE2 mais dépendait du récepteur Fcγ II (Jaume et al., 2011). Bien que la pertinence in vivo de ces résultats reste à déterminer, ils s'ajoutent à la liste des préoccupations qui doivent être discutées dans le développement de vaccins sûrs et efficaces contre Covid-19.

En conclusions, l'ensemble des données publiées et résumées ci-dessus sur les expériences vaccinales conduites antérieurement avec des coronavirus suggèrent qu'une évaluation clinique et

histopathologique pulmonaire rigoureuse devrait être pratiquée lors du développement préclinique des vaccins SRAS-Cov2.

Perspectives

Étant donné les efforts massifs et diversifiés en cours pour développer un vaccin contre Covid-19, nous pouvons être optimistes qu'un vaccin sûr et efficace sera disponible dans un avenir proche. Le développement d'un vaccin contre Ebola a pris cinq ans et il y a des raisons de croire que le ou les vaccins Covid-19 seront développés encore plus rapidement. Nous devons garder à l'esprit que la découverte et le développement précoce d'un vaccin ne nécessitent que 30% du travail et du temps nécessaires pour mettre à disposition un vaccin à la population.

Le défi pour les développeurs de vaccin (s) Covid-19 est le fait que les personnes âgées sont les plus sensibles à l'infection et présentent un risque particulièrement élevé de maladie grave ou mortelle. En raison de l'immuno-sénescence, les personnes âgées sont notamment difficiles à immuniser, nécessitant des doses plus élevées ou des schémas d'immunisation particuliers afin de générer une réponse immunitaire protectrice. Des études chez la souris indiquent que les animaux plus âgés sont également plus susceptibles de développer une immunopathologie lors de la vaccination.

Une leçon qui aurait dû être tirée après l'épidémie de SRAS-Cov1 est que davantage de virus enzootiques passeront de leurs réservoirs d'animaux aux humains. Étant donné que peu de virus différents peuvent provoquer des infections respiratoires graves et potentiellement mortelles, nous ne devons pas arrêter nos efforts une fois qu'un vaccin spécifique au SRAS-CoV-2 sera disponible. Au lieu de cela, des efforts devraient être faits pour développer une plate-forme vaccinale qui peut être rapidement adaptée aux nouveaux virus corona émergents. Nous ne connaissons pas la date de la prochaine épidémie, mais nous pouvons être

sûrs que le SRAS-CoV-2 n'est pas le dernier virus corona auquel l'humanité devra faire face.

Références

- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. **Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus.** Hum Vaccin Immunother. 2016 Sep;12(9):2351-6. PubMed: <https://pubmed.gov/27269431>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Amanat F, Krammer F. **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report.** Immunity. 2020 Apr 14;52(4):583-589. PubMed: <https://pubmed.gov/32259480>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** J Clin Invest. 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/138745>
- Bolles M, Deming D, Long K, et al. **A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge.** J Virol. 2011 Dec;85(23):12201-15. PubMed: <https://pubmed.gov/21937658>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.06048-11>
- Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. **Passive antibody therapy for infectious diseases.** Nat Rev Microbiol. 2004 Sep;2(9):695-703. PubMed: <https://pubmed.gov/15372080>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nrmicro974>
- Castilow EM, Olson MR, Varga SM. **Understanding respiratory syncytial virus (RSV) vaccine-enhanced disease.** Immunol Res. 2007;39(1-3):225-39. PubMed: <https://pubmed.gov/17917067>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12026-007-0071-6>
- Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. **Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome.** Ann Lab Med. 2016 Jul;36(4):393-5. PubMed: <https://pubmed.gov/27139619>. Full-text: <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.4.393>
- Deming D, Sheahan T, Heise M, et al. **Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants.** PLoS Med. 2006 Dec;3(12):e525. PubMed: <https://pubmed.gov/17194199>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030525>
- Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N. **Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection**

- while ameliorating lung eosinophilic immunopathology.** *J Virol.* 2015 Mar;89(6):2995-3007. PubMed: <https://pubmed.gov/25520500>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.02980-14>
- Houser KV, Broadbent AJ, Gretebeck L, et al. **Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody.** *PLoS Pathog.* 2017 Aug 17;13(8):e1006565. PubMed: <https://pubmed.gov/28817732>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565>
- Iwata-Yoshikawa N, Uda A, Suzuki T, et al. **Effects of Toll-like receptor stimulation on eosinophilic infiltration in lungs of BALB/c mice immunized with UV-inactivated severe acute respiratory syndrome-related coronavirus vaccine.** *J Virol.* 2014 Aug;88(15):8597-614. PubMed: <https://pubmed.gov/24850731>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00983-14>
- Jaume M, Yip MS, Cheung CY, et al. **Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway.** *J Virol.* 2011 Oct;85(20):10582-97. PubMed: <https://pubmed.gov/21775467>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>
- Kim YI, Kim SG, Kim SM, et al. **Infection and Rapid Transmission of SARS-CoV-2 in Ferrets.** *Cell Host Microbe.* 2020 Apr 5. pii: S1931-3128(20)30187-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32259477>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.03.023>
- Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. **Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection.** *JCI Insight.* 2019 Feb 21;4(4). pii: 123158. PubMed: <https://pubmed.gov/30830861>. Full-text: <https://doi.org/123158>
- Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, et al. **Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV.** *Vaccine.* 2008 Feb 6;26(6):797-808. PubMed: <https://pubmed.gov/18191004>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** *J Infect Dis.* 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- Marston HD, Paules CI, Fauci AS. **Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases - Borrowing from History.** *N Engl J Med.* 2018 Apr 19;378(16):1469-1472. PubMed: <https://pubmed.gov/29513615>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp1802256>
- Openshaw PJ, Culley FJ, Olszewska W. **Immunopathogenesis of vaccine-enhanced RSV disease.** *Vaccine.* 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S27-31. PubMed:

- <https://pubmed.gov/11587806>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00301-2](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00301-2)
- Pedersen NC, Black JW. **Attempted immunization of cats against feline infectious peritonitis, using avirulent live virus or sublethal amounts of virulent virus.** Am J Vet Res. 1983 Feb;44(2):229-34 PubMed: <https://pubmed.gov/6299143>.
- Perlman S, Dandekar AA. **Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS.** Nat Rev Immunol. 2005 Dec;5(12):917-27. PubMed: <https://pubmed.gov/16322745>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nri1732>
- Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. **Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus.** PLoS One. 2012;7(4):e35421. PubMed: <https://pubmed.gov/22536382>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. **Immunogenicity of recombinant feline infectious peritonitis virus spike protein in mice and kittens.** Adv Exp Med Biol. 1990;276:217-22. PubMed: <https://pubmed.gov/1966406>. Full-text: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5823-7_30
- Wang Q, Zhang L, Kuwahara K, et al. **Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates.** ACS Infect Dis. 2016 May 13;2(5):361-76. PubMed: <https://pubmed.gov/27627203>. Full-text: <https://doi.org/10.1021/acsinfectdis.6b00006>
- Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. **Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets.** J Virol. 2004 Nov;78(22):12672-6. PubMed: <https://pubmed.gov/15507655>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004>
- Weiss RC, Scott FW. **Antibody-mediated enhancement of disease in feline infectious peritonitis: comparisons with dengue hemorrhagic fever.** Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 1981;4(2):175-89. PubMed: <https://pubmed.gov/6754243>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/0147-9571\(81\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0147-9571(81)90003-5)
- Yang ZY, Werner HC, Kong WP, et al. **Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses.** Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jan 18;102(3):797-801. PubMed: <https://pubmed.gov/15642942>. Full-text: <https://doi.org/10.1073/pnas.0409065102>

Yasui F, Kai C, Kitabatake M, et al. **Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV.** J Immunol. 2008 Nov 1;181(9):6337-48. PubMed:
<https://pubmed.gov/18941225>. Full-text:
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>

5. Diagnostic / Procédures

Bernd Sebastian Kamps

Christian Hoffmann

Une revue complète des techniques de laboratoire pour la détection des coronavirus a été récemment publiée (Löffelholz 2020).

Collecte d'échantillons

Le SRAS-CoV-2 peut être détecté dans différents tissus et fluides corporels. Dans une étude portant sur 1 070 échantillons prélevés sur 205 patients atteints de COVID-19, les échantillons de liquide de lavage broncho-alvéolaire ont montré les taux de positivité les plus élevés (14 sur 15; 93%), suivis par ordre décroissant par les expectorations (72 sur 104; 72%), les écouvillons nasaux (5 sur 8; 63%), les biopsies au pinceau de fibrobronchoscopie (6 sur 13; 46%), les écouvillons pharyngés (126 sur 398; 32%), les fèces (44 sur 153; 29%) et le sang (3 sur 307; 1%). Aucun des 72 échantillons d'urine n'a été testé positif (Wang 2020). Le virus n'a pas non plus été détecté dans le liquide vaginal de 10 femmes atteintes de COVID-19 (Saito 2020).

La réplication virale est très élevée dans les tissus des voies respiratoires supérieures, contrairement au SARS-CoV1 (Wölfel 2020).

Il est recommandé de prélever des échantillons sur des écouvillons nasopharyngés et oropharyngés qui peuvent être combinés dans le même tube.

Les échantillons des voies respiratoires inférieures peuvent inclure des expectorations, le cas échéant, une aspiration endotrachéale ou un lavage broncho-alvéolaire chez les patients avec une atteinte respiratoire plus grave. Cependant, un risque élevé d'aérosolisation doit être pris en compte invitant à respecter

strictement les procédures de prévention et de contrôle des infections. Un autre échantillonnage peut être effectué dans le sang et les selles (voir ci-dessous).

Le prélèvement à partir d'écouvillons nasopharyngés et de gorge peut provoquer une gêne pour les patients et exposer les agents de santé à la contamination.

Le virus est présent dans la salive et plusieurs études ont montré qu' ' un échantillonnage de salive oropharyngée postérieure est réalisable et moins contraignant pour les patients et les professionnels de santé (To 2020, Yu 2020).

Bien qu'aucun cas de transmission par voie fécale-orale n'ait encore été signalé, il existe des éléments de preuves que le SRAS-CoV-2 se réplique activement dans le tractus gastro-intestinal. Une étude plus large de Zhuhai / Chine a montré une présence prolongée d'ARN viral du SRAS-CoV-2 dans des échantillons fécaux. Sur 41 des 74 patients (55%) de tels prélèvements se sont révélés positifs en ARN de SARS-CoV-2.

Des prélèvements d'origine respiratoire sont restés positifs pour l'ARN du virus pendant une moyenne de 16,7 jours tandis que les échantillons fécaux sont eux restés positifs en moyenne 30 jours après l'apparition des premiers symptômes (Wu 2020). Chez 22/133 patients (16.5%), le SRAS-CoV-2 était toujours détecté dans les expectorations ou les fèces, jusqu'à 39 et 13 jours, respectivement, après que les prélèvements pharyngés soient devenus négatifs (Chen 2020). Un échantillonnage de sites corporels supplémentaires est donc nécessaire. Cependant, une étude rapporte une absence de virus infectieux à partir d'échantillons de selles, malgré une concentration élevée en ARN viral (Wölfel 2020).

Le SRAS-CoV-2 est rarement détecté dans le sang (Wang 2020). Qu'en est-il du risque de transmission associé aux transfusions? Dans une étude de dépistage de 2430 dons de sang à Wuhan, des

échantillons de plasma ont été trouvés positifs pour l'ARN viral de 4 donneurs asymptomatiques (Kwon 2020). Une autre étude coréenne a trouvé sept donneurs de sang asymptomatiques qui ont ensuite été identifiés comme des cas confirmés par COVID-19. Aucun des 9 receveurs de plaquettes ou de transfusions sanguines n'a été testé positif. La transmission transfusionnelle était considérée comme improbable (Chang 2020). Comme pour les matières fécales, il n'est pas clair si l'ARN détectable dans le sang signe une infectiosité possible.

PCR

Plusieurs kits de détection par qPCR sont disponibles, utilisant différentes amorces pour différentes sections de la séquence génétique du virus. Une revue de différents tests et dispositifs de diagnostic a récemment été publiée (Löffelholz 2020). Un protocole pour des essais de (RT) -PCR incluant deux cibles RdRp (IP2 et IP4) est décrit sur https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2

De nouveaux tests RT-PCR ciblant les gènes d'ARN polymérase (RdRp) / hélicase, de pointe et de nucléocapside dépendant de l'ARN du SARS-CoV-2 pourraient aider à améliorer le diagnostic de COVID-19. Par rapport au test RdRp-P2 utilisé dans la plupart des laboratoires européens, ces tests ne réagissent pas de manière croisée avec le SRAS-CoV1 en culture cellulaire et peuvent être considérés comme ayant une meilleure sensibilité et spécificités (Chan 2020).

PCR qualitative

Plusieurs études ont montré que les patients testés PCR positifs mais asymptomatiques peuvent transmettre le virus (Bai 2020, Cereda 2020, Rothe 2020). Il a été décrit des cas de patients CO-

VID-19, répondant aux critères de sortie de l'hôpital ou d'arrêt de quarantaine compte tenu de l'absence de symptômes cliniques et d'anomalies radiologiques, qui présentaient encore des résultats RT-PCR positifs 5 à 13 jours plus tard (Lan 2020).

Plusieurs raisons peuvent expliquer les faux négatifs en PCR, par des erreurs de laboratoire ou du fait de matériel viral insuffisant dans l'échantillonnage. Plusieurs patients avec une infection isolée des voies respiratoires inférieures cliniquement prouvée (Hao 2020, Xie 2020) et présentant des signes radiologiques caractéristiques de la pneumonie au COVID-19 avaient une PCR initiale négative ou faiblement positive. Dans ces cas, des tests itératifs pourraient être pratiqués car la probabilité que le SRAS-CoV-2 soit présent dans le pharynx nasal augmente en fonction du temps.

Quantification de la charge virale

Plusieurs études ont quantifié la charge virale du SRAS-CoV-2 dans différents échantillons. Dans une petite étude prospective, la charge virale des écouvillons nasaux et de gorge auprès des 17 patients symptomatiques a été analysée en fonction du jour d'apparition de tout symptôme (Zou 2020). Il convient de noter que la charge virale détectée chez le patient asymptomatique était similaire à celle des patients symptomatiques, ce qui suggère le potentiel de transmission des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques.

Dans une autre étude sur 82 individus infectés, les charges virales dans les échantillons de prélèvement de gorge et de crachats ont atteint un pic environ 5 à 6 jours après le début des symptômes, allant d'environ 10⁴ à 10⁷ copies par ml pendant cette période (Pan 2020).

Dans une étude sur des échantillons de salive, contrairement au SRAS-Cov-1, les patients atteints de COVID-19 avaient la charge

virale la plus élevée près de la présentation, ce qui pourrait expliquer la propagation rapide de cette épidémie, (jusqu'en 2020). La charge virale médiane dans la salive postérieure ou d'autres échantillons respiratoires à la présentation était de 5,2 log₁₀ copies par ml (IQR 4.1-7.0). Sur un total de 323 échantillons provenant de 76 patients, la charge virale moyenne dans les expectorations (17429 copies / test) était significativement plus élevée que dans les prélèvements de gorge (2552 copies) et les prélèvements nasaux (651 copies). La charge virale était plus élevée aux stades précoces et progressifs qu'au stade de récupération (Yu 2020).

Des charges virales plus élevées peuvent être associées à des signes cliniques sévères. Dans une étude évaluant des échantillons en série de 21 cas bénins et 10 cas graves (Liu 2020), les cas bénins se sont révélés avoir une clairance virale précoce, avec 90% de ces patients testés par RT-PCR de façon itérative jusqu'au jour 10 après le début.

En revanche, tous les cas graves étaient toujours testés positifs au 10^e jour. Cependant, des essais importants et prospectifs sont requis pour évaluer la validité de la charge virale du SRAS-CoV-2 comme marqueur de substitution pour évaluer la gravité et le pronostic de la maladie.

Diagnostic dans le contexte de pénurie de kits de test PCR

Il ne fait aucun doute que l'objectif global doit être de détecter autant de patients infectés possible. Cependant, dans de nombreux pays, une pénurie de kits de test d'approvisionnement ne permettra pas de répondre aux besoins d'une population infectée croissante. Une grande étude rétrospective cas-témoins de Singapour a évalué les facteurs prédictifs de l'infection par le SRAS-CoV-2, en utilisant les facteurs de risque d'exposition, les

variables démographiques, les résultats cliniques et les résultats des tests cliniques (Sun 2020). Même en l'absence de facteurs de risque d'exposition et / ou de preuves radiologiques de pneumonie, les résultats et tests cliniques permettent d'identifier les sujets à haut risque de COVID-19.

Une leucopénie, une lymphopénie, une température corporelle plus élevée, une fréquence respiratoire augmentée, des symptômes gastro-intestinaux et une diminution de la production d'expectorations étaient fortement associés à un test positif au SRAS-CoV-2.

Cependant, ces modèles de prévision préliminaires sont très sensibles au contexte épidémiologique local et à la phase de l'épidémie mondiale. Cependant, le test d'acide nucléique ou le séquençage génétique sert de méthode de référence pour la confirmation de l'infection. Chaque fois que la PCR est disponible, elle doit être effectuée.

Sérologie

Le diagnostic actuel des infections virales par la recherche d'anticorps spécifiques sera mis à profit pour en faire un objectif prioritaire dans la lutte contre la pandémie de COVID-19 (brève revue: Petherick 2020). Ces tests sérologiques sont d'une importance cruciale pour déterminer la séroprévalence, l'exposition antérieure et identifier, pour un objectif thérapeutique, les donneurs humains potentiels ayant produit des taux élevés d'anticorps.

Ils permettront également le dépistage du personnel de santé afin d'identifier ceux déjà immunisés. Plusieurs groupes travaillent à un tel test (Amanat 2020) qui sera commercialement disponible sous peu.

Dans le cas du SARS-CoV-2, différents kits de dosage immunoenzymatique (ELISA) utilisent la protéine de nucléocapside re-

combinante et la protéine de pointe (Löffelholz 2020). La protéine de pointe SARS-CoV-2 semble être la meilleure cible. Cependant, la partie relevante de la protéine de pointe pour la mise au point du test est moins clairement identifiée, d'autant que la spécificité de cette protéine est essentielle pour la performance du test. La réactivité croisée avec d'autres coronavirus peut être problématique.

Jusqu'à présent (début avril) aucun test sérologique validé n'est disponible. Les données préliminaires suggèrent que le profil des anticorps dirigés contre le SRAS-CoV-2 est similaire à celui du SRAS-CoV1 (Xiao 2020). Pour le SRAS-CoV1, aucun anticorps n'a été détecté dans les 7 premiers jours de la maladie, mais le titre d'IgG a augmenté de façon spectaculaire le 15e jour, atteignant un pic au 60e jour, et est resté élevé jusqu'au 180e jour, puis a décliné progressivement jusqu'au 720e jour. (Mo 2006).

La première étude d'envergure sur la réponse humorale de l'hôte contre le SRAS-CoV-2 a montré que la réponse humorale au virus pouvait aider au diagnostic du COVID-19, y compris les cas subcliniques (Guo 2020). Dans cette étude, la réponse IgA, IgM et IgG a été mise en évidence par un test ELISA basé sur la protéine nucléocapside virale recombinante et analysée sur 208 échantillons de plasma de 82 cas confirmés et 58 cas probables (Guo 2020). La durée médiane de détection des IgM et IgA était de 5 jours (IQR 3-6), tandis que les IgG étaient détectées 14 jours (IQR 10-18) après le début des symptômes, avec un taux de positif de 85,4%, 92,7% et 77,9% respectivement. L'efficacité de détection par IgM ELISA était supérieure à celle du qPCR après 5,5 jours d'apparition des symptômes.

Dans une autre étude portant sur 173 patients, le taux de séroconversion (temps médian) des anticorps IgA, IgM et IgG étaient respectivement de 93,1% (11 jours), 82,7% (12 jours) et 64,7% (14 jours). Un titre plus élevé d'anticorps était indépendamment associé à une classification clinique pire (Zhao 2020).

Radiologie

Tomodensitométrie

La tomodensitométrie (TDM) peut jouer un rôle important à la fois dans le diagnostic, l'évaluation de l'extension de la maladie et le suivi du patient. La TDM thoracique a une sensibilité relativement élevée pour le diagnostic de COVID-19 (Ai 2020, Fang 2020). Cependant, environ la moitié des patients peuvent avoir un scanner normal au cours des 1 à 2 premiers jours suivant l'apparition des symptômes (Bernheim 2020). Par ailleurs il est devenu rapidement évident, concernant la pandémie actuelle, qu'une proportion considérable de patients évalués avant le début des symptômes, peuvent déjà avoir des images pathologiques en TDM (Chan 2020, Shi 2020). Chez certains patients, malgré les résultats radiologiques évoquant une pneumonie, l'analyse PCR des écouvillons nasopharyngés se révélait toujours négative (Xu 2020).

Les clichés évoquant le pathologie montrent généralement une atteinte bilatérale, avec de multiples opacités en plaques ou en verre dépoli de pneumopathie interstitielle avec une distribution sous-pleurale dans plusieurs lobes. Les lésions peuvent rappeler celles observées dans le SRAS et du MERS (Hosseiny 2020).

Une revue systématique des résultats de l'imagerie chez 919 patients a révélé le plus fréquemment une atteinte interstitielle multilatérale et bilatérale selon une distribution périphérique ou postérieure, principalement dans les lobes inférieurs et moins fréquemment dans le lobe moyen droit (Salehi 2020). Dans cette revue des opacités nodulaires superposées au syndrome interstitiel a été trouvée dans un plus petit nombre de cas, principalement dans la population âgée. L'épaississement septal, la bronchectasie, l'épaississement pleural et l'atteinte sous-pleurale étaient moins fréquents, principalement aux derniers stades de la maladie. L'épanchement pleural ou péricardique, une lym-

phadénopathie, la cavitation, le signe de halo CT et le pneumothorax étaient rares (Salehi 2020).

L'évolution de la maladie en imagerie n'est pas bien comprise. Cependant, après le début des symptômes, les images évocatrices en TDM sont plus fréquentes, y compris lors de la consolidation, (Bernheim 2020). Certains experts ont proposé que l'imagerie puisse être décrite en quatre phases (Li 2020).

Au début, plusieurs petites ombres inégales et changements interstitiels émergent.

Dans la phase de progression, les lésions interstitielles s'étendent, associées à une condensation infiltrante bilatérale

Dans la phase sévère, des condensations pulmonaires massives et des «poumons blancs» sont observés. L'épanchement pleural est par contre rare.

Dans la phase tardive , les lésions interstitielles et les condensations pulmonaires s'organisent en fibrose.

Dans une étude longitudinale analysant 366 tomodensitogrammes chez 90 patients atteints de pneumonie au COVID-19, l'étendue des anomalies pulmonaires progresse rapidement avec un pic vers les 6 et 11 eme jour (Wang 2020). L'aspect majeur des anomalies radiologiques après le début des symptômes correspondait à une pneumopathie interstitielle et des opacités en verre dépoli (45-62%). À mesure que la pneumonie progresse, les lésions s'étendent et se développent en opacités diffuses bilatérales en quelques jours (Guan 2020).

La plupart des patients au sortir de la maladie présentaient des lésions résiduelles à la TDM finale (Wang 2020).

Des études avec un suivi long terme sont requises pour évaluer les dommages pulmonaires, dont la fibrose, comme il est constaté avec les infections à SRAS et MERS. La fibrose pulmonaire devrait être le principal facteur conduisant à un dysfonctionnement pulmonaire majeur un impact sur la qualité de vie des res-

capés du COVID-19. Des recherches additionnelles doivent étudier la corrélation entre les images TDM, la gravité de la maladie et l'évolution clinique.(Lee 2020).

Il convient de noter que la tomodensitométrie thoracique n'est pas recommandée chez tous les patients atteints de COVID-19, en particulier chez ceux qui sont en assez bonne santé pour être renvoyés chez eux ou ceux qui n'ont que des symptômes de courte durée (<2 jours).

En cas de COVID-19, un grand nombre de patients infectés ou suspectés d'infection se dirigent vers l'hôpital. Par conséquent, la charge de travail du service de radiologie augmente fortement. Étant donné que la voie de transmission du SRAS-CoV-2 passe par des gouttelettes respiratoires et une transmission par contact étroit, tout examen radiologique non justifié doit être évité. Un aperçu de la prévention et du contrôle de l'épidémie de COVID-19 au service de radiologie est fourni par An et al.

Échographie et TEP

Certains experts ont postulé que l'échographie pulmonaire (LUS) pourrait être utile, car elle peut permettre la pratique concomitante d'un examen clinique et d'une imagerie pulmonaire par le même médecin (Buonsenso 2020, Soldati 2020). Les avantages potentiels du LUS incluent le faible encombrement de l'appareillage, l'évaluation au chevet du patient, la sécurité et la possibilité de répéter l'examen pendant le suivi. L'expérience en particulier de l'Italie avec l'échographie pulmonaire a amélioré l'évaluation de l'atteinte pulmonaire et peut également réduire l'utilisation des radiographies pulmonaires et de la TDM. Un système de notation ponctuelle est utilisé par région et par échographie (Vetrugno 2020). Cependant, l'importance diagnostique et pronostique du LUS dans COVID-19 est incertain.

Il n'existe pas non plus d'utilité clinique d'autres techniques d'imagerie telles que l'imagerie TEP / CT 18F-FDG dans le diagnostic différentiel des cas complexes (Deng 2020, Qui 2020).

Références

- Ai T, Yang Z, Hou H, et al. **Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases.** *Radiology.* 2020 Feb 26;200642. PubMed: <https://pubmed.gov/32101510>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, et al. **Serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans.** Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>
- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol.* 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Full-text: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** *Radiology.* 2020;200823. [PMID: 32155105] doi:10.1148/radiol.2020200823
- Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. **Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT.** *Radiology.* 2020 Mar 10;200823. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, et al. **Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection.** *Radiology.* 2020 Feb 20;200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
- Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. **COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound.** *Lancet Respir Med.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32203708>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30120-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30120-X)
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chan JF, Yip CC, To KK, et al. **Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay validated in vitro and with clinical specimens.** *J Clin Microbiol.* 2020 Mar 4. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32132196>. Full-text:
<https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. **A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster.** *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):514-523. PubMed: <https://pubmed.gov/31986261>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chang L, Zhao L, Gong H, Wang L, Wang L. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Detected in Blood Donations.** *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 3;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32243255>. Full-text: <https://doi.org/10.3201/eid2607.200839>
- Chen C, Gao G, Xu Y, et al. **SARS-CoV-2-Positive Sputum and Feces After Conversion of Pharyngeal Samples in Patients With COVID-19.** *Ann Intern Med*. 2020, March 30. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764036/sars-cov-2-positive-sputum-feces-after-conversion-pharyngeal-samples>
- Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, et al. **Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review.** *Ann Intern Med*. 2020 Apr 13. pii: 2764737. PubMed: <https://pubmed.gov/32282894>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1301>.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. **Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR.** *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(3). PubMed: <https://pubmed.gov/31992387>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Deng Y, Lei L, Chen Y, Zhang W. **The potential added value of FDG PET/CT for COVID-19 pneumonia.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198615>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04767-1>
- Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. **Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR.** *Radiology*. 2020 Feb 19:200432. PubMed: <https://pubmed.gov/32073353>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>
- Guan W, Liu J, Yu C. **CT Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) Severe Pneumonia.** *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Mar 24;W1-W2. PubMed: <https://pubmed.gov/32208010>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23035>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population.** *N Engl J Med*. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>.
- Guo L, Ren L, Yang S, et al. **Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19).** *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32198501>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>

- Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. **Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 9. pii: 5818370. PubMed: <https://pubmed.gov/32271374>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa416>.
- Hao W. **Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with an initially Negative RT-PCR Assay.** *J Infect.* 2020 Feb 21. PubMed: <https://pubmed.gov/32092387>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** *Nat Med.* 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>.
- Hope MD, Raptis CA, Henry TS. **Chest Computed Tomography for Detection of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Don't Rush the Science.** *Ann Intern Med.* 2020 Apr 8. pii: 2764546. PubMed: <https://pubmed.gov/32267912>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-1382>.
- Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezaezhad A, Reddy S, Myers L. **Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Feb 28:1-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32108495>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22969>
- Huang Y, Chen S, Yang Z, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32293905>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572LE>
- Kwon SY, Kim EJ, Jung YS, Jang JS, Cho NS. **Post-donation COVID-19 identification in blood donors.** *Vox Sang.* 2020 Apr 2. PubMed: <https://pubmed.gov/32240537>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/vox.12925>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32105304>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lee EYP, Ng MY, Khong PL. **COVID-19 pneumonia: what has CT taught us?** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):384-385. PubMed: <https://pubmed.gov/32105641>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30134-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30134-1)
- Li M, Lei P, Zeng B, et al. **Coronavirus Disease (COVID-19): Spectrum of CT Findings and Temporal Progression of the Disease.** *Acad Radiol.* 2020 Mar 20. pii: S1076-6332(20)30144-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32204987>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.03.003>
- Li Y, Xia L. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 4:1-7. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32130038>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** J Med Virol. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. **Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32199493>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Loeffelholz MJ, Tang YW. **Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections - the state of the art.** Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):747-756. PubMed: <https://pubmed.gov/32196430>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1745095>
- Mo H, Zeng G, Ren X, et al. **Longitudinal profile of antibodies against SARS-coronavirus in SARS patients and their clinical significance.** Respirology. 2006 Jan;11(1):49-53. PubMed: <https://pubmed.gov/16423201>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00783.x>
- Nair A, Rodrigues JCL, Hare S, et al. **A British Society of Thoracic Imaging statement: considerations in designing local imaging diagnostic algorithms for the COVID-19 pandemic.** Clin Radiol. 2020 May;75(5):329-334. PubMed: <https://pubmed.gov/32265036>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.008>.
- Okba NMA, Muller MA, Li W, et al. **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients.** Emerg Infect Dis. 2020 Apr 8;26(7). PubMed: <https://pubmed.gov/32267220>.
- Pan Y, Long L, Zhang D, et al. **Potential false-negative nucleic acid testing results for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 from thermal inactivation of samples with low viral loads.** Clin Chem. 2020 Apr 4. pii: 5815979. PubMed: <https://pubmed.gov/32246822>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa091>
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. **Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32105638>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Petherick A. **Developing antibody tests for SARS-CoV-2.** Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1101-1102. PubMed: <https://pubmed.gov/32247384>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30788-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30788-1)
- Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. **(18)F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases.** Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020 Feb 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32088847>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04734-w>
- Qiu L, Liu X, Xiao M, et al. **SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection.** Clin Infect Dis 2020, April 2. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa375>

- Raptis CA, Hammer MM, Short RG, et al. **Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Apr 16;1-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32298149>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>
- Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. **An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement.** *Clin Radiol.* 2020 May;75(5):323-325. PubMed: <https://pubmed.gov/32216962>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.03.003>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Saito M, Adachi E, Yamayoshi S, et al. **Gargle lavage as a safe and sensitive alternative to swab samples to diagnose COVID-19: a case report in Japan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 2. pii: 5815296. PubMed: <https://pubmed.gov/32241023>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa377>
- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients.** *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Mar 14;1-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32174129>. Full-text: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
- Scorzolini L, Corpolongo A, Castilletti C, Lalle E, Mariano A, Nicastrì E. **Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection.** *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 16. pii: 5820874. PubMed: <https://pubmed.gov/32297915>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa445>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. **Is there a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic?** *J Ultrasound Med.* 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198775>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jum.15284>
- Song C, Wang Y, Li W, et al. **Absence of 2019 Novel Coronavirus in Semen and Testes of COVID-19 Patients.** *Biol Reprod.* 2020 Apr 16. pii: 5820830. PubMed: <https://pubmed.gov/32297920>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa050>
- Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al. **Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811426. PubMed: <https://pubmed.gov/32211755>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa322>
- To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. **Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during**

- infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study.** *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 23. pii: S1473-3099(20)30196-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32213337>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Vetruugno L, Bove T, Orso D, et al. **Our Italian Experience Using Lung Ultrasound for Identification, Grading and Serial Follow-up of Severity of Lung Involvement for Management of Patients with COVID-19.** *Echocardiography.* 2020 Apr 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32239532>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/echo.14664>
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. **Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens.** *JAMA.* 2020 Mar 11. pii: 2762997. PubMed: <https://pubmed.gov/32159775>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** *Clin Chem.* 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>.
- Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. **Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study.** *Radiology.* 2020 Mar 19:200843. PubMed: <https://pubmed.gov/32191587>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>
- Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** *Nature.* 2020 Apr 1. pii: 10.1038/s41586-020-2196-x. PubMed: <https://pubmed.gov/32235945>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. **Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples.** *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar 19. pii: S2468-1253(20)30083-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32199469>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. **Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection.** *J Med Virol.* 2020;1-6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>.
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** *J Med Virol.* 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xiao DAT, Gao DC, Zhang DS. **Profile of Specific Antibodies to SARS-CoV-2: The First Report.** *J Infect.* 2020 Mar 21. pii: S0163-4453(20)30138-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32209385>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.012>
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. **Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.** *Radiology.* 2020 Feb 12:200343. PubMed: <https://pubmed.gov/32049601>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>
- Xu J, Wu R, Huang H, et al. **Computed Tomographic Imaging of 3 Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia With Negative Virus Real-time**

- Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction Test.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 31. pii: 5814104. PubMed: <https://pubmed.gov/32232429>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa207>
- Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. **Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818308. PubMed: <https://pubmed.gov/32271376>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa351>
- Yu F, Yan L, Wang N, et al. **Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221523>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa345>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32221519>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
- Zou L, Ruan F, Huang M, et al. **SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients.** N Engl J Med. 2020 Mar 19;382(12):1177-1179. PubMed: <https://pubmed.gov/32074444>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001737>

6. Présentation clinique

Christian Hoffmann

Bernd Sebastian Kamps

Après une durée d'incubation moyenne d'environ 5 jours (intervalle : 2-14 jours), l'infection au COVID-19 se manifeste initialement par une toux sèche associée à une fièvre d'intensité moyenne (38–39° C ou 100,5–102,1° F), souvent accompagnées d'anosmie ou d'ageusie. À un stade plus avancé, les patients peuvent présenter un essoufflement, pouvant nécessiter une assistance respiratoire.

Une lymphocytopénie est constatée fréquemment. Chez les patients dont l'issue s'est avérée fatale, les taux de D-dimères, de ferritine sérique, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient élevés par rapport aux patients qui n'ont pas eu une telle issue.

Les anomalies prédominantes des examens Tomodensitométriques se résument à des opacités bilatérales, périphériques et basales, en verre dépoli, associées ou non à des images de condensation.

Le pronostic de l'infection par le COVID-19 est souvent imprévisible, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités.

Le tableau clinique varie de l'absence de symptômes jusqu'à des signes évolutifs très rapides. Une grande partie des données cliniques à ce jour est basée sur l'expérience chinoise (le tableau 1 donne un aperçu des études les plus importantes). Avec la propagation massive de l'infection en Europe et aux États-Unis, nous verrons si ces observations peuvent être transposées.

Période d'incubation

Une analyse groupée de 181 cas confirmés de COVID-19 avec une exposition et des fenêtres d'apparition des symptômes identifiables a estimé la période d'incubation médiane à 5 jours avec un IC à 95% de 4,5 à 5,8 jours (Lauer 2020). Les auteurs ont estimé que 97,5% de ceux qui développent des symptômes le feront dans les 11 jours (8 à 16 jours) suivant l'infection. Moins de 2,5% des personnes infectées présenteront des symptômes dans les 2 jours. Cependant, ces estimations impliquent que, selon des hypothèses prudentes, 1 pour cent des cas développeront des symptômes après 14 jours de surveillance active ou de quarantaine. Une autre analyse de 158 cas confirmés à l'extérieur de Wuhan a estimé une période d'incubation médiane similaire de 5 jours (IC à 95%, 4,4 à 5,6 jours), avec une plage de 2 à 14 jours (Linton 2020). Dans une analyse détaillée de 36 cas liés aux trois premiers groupes de transmission locale circonscrite à Singapour, la période d'incubation médiane était de 4 jours avec une fourchette de 1 à 11 jours (Pung 2020). Dans l'ensemble, la période d'incubation d'environ 4 à 6 jours correspond à celle d'autres coronavirus responsables du SRAS ou du MERS (Virlogeux 2016). Il convient de noter que le délai entre l'exposition et le début de l'infectiosité (période de latence) peut être plus court. Il ne fait aucun doute que la transmission du SRAS-CoV-2 pendant la période d'incubation tardive est possible (Li 2020). Cependant, la proportion dans laquelle les personnes présymptomatiques peuvent transmettre le SRAS-CoV-2 est encore débattue.

Dans une étude longitudinale, la charge virale était élevée 2 à 3 jours avant le début des symptômes, et le pic était même atteint 0,7 jour avant le début des symptômes. Les auteurs de cet article de *Nature Medicine* ont estimé qu'environ 44% (IC 95% : 25 - 69%) de toutes les infections secondaires sont causées par de tels patients présymptomatiques (He 2020).

Symptômatologie

Une symptomatologie survient dans la grande majorité des cas (pour les symptômes, voir ci-dessous). Dans la plus grande étude publiée à ce jour (Guan 2020, voir les tableaux 1 et 2), la fièvre était le symptôme le plus fréquent, retrouve dans 89 % des cas, avec un pic médian de 38,3°C ; seulement 12% avaient une température > 39 ° C. L'absence de fièvre semble être un peu plus fréquente que dans le SRAS ou le MERS ; la fièvre à elle seule peut donc ne pas suffire à détecter tous les cas, dans l'optique de la surveillance publique. Le deuxième symptôme le plus courant est la toux, survenant chez environ les deux tiers de tous les patients.

Dans l'étude de Wuhan sur 191 patients hospitalisés avec une infection grave à COVID-19 (Zhou 2020), la durée médiane de la fièvre parmi les survivants était de 12 jours (8-13 jours) et la toux ayant persisté pendant 19 jours (IQR 12-23 jours). L'essoufflement est également courant, en particulier dans les cas graves (tableau 2).

Dans une compilation de travaux publiés jusqu'au 23 février, la fièvre (89%), la toux (58%) et la dyspnée (46%) étaient les manifestations cliniques les plus fréquentes (Rodrigues-Morales 2020). Dans une autre revue générale, les pourcentages correspondants étaient respectivement de 89%, 69% et 22% (Li 2020). Comme le montre le tableau 1, certaines différences entre les cas graves et non graves sont évidentes. Dans l'étude de Wuhan sur des patients atteints d'infection COVID-19 sévère, une analyse multivariée a révélé qu'une fréquence respiratoire > 24 cycles par minute à l'admission était quatre fois plus fréquente chez les non-survivants (63% contre 16%). D'autres études ont révélé des taux d'essoufflement plus élevés et une température > 39°C chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes (Lian 2020).

Tableau 1. Études cliniques, principales caractéristiques

	Guan 2020	Wu 2020	Mizumoto 2020	Zhou 2020
N	1 099	73 314	634	191
	Chine	Chine	Japon	Wuhan (Chine)
Age médian	47 (IQR* 35-58)	NA	58	56 (IQR 46-67)
Patients agés	15% (> 65 ans)	12% (> 70 ans)	75% (> 60 ans)	NA
Femmes	42%	NA	49%	38%
Atteintes graves et critiques	16%	19%	NA	NA
Décès	1.4% (15)	2.3% (1 023)	1.1% (7)	28.3%

* Interquartile range

L'étude de Guan (N Engl J Med) est la plus grande cohorte clinique à ce jour avec 1099 patients relativement bien documentés, admis au 29 janvier dans 552 hôpitaux de 30 provinces chinoises (Guan 2020).

La deuxième étude (Wu 2020) est un rapport du Center for Disease Control chinois, résumant brièvement ce qui s'est passé en Chine au cours des premières semaines et quels groupes de population ont été touchés.

La troisième étude décrit une épidémie survenue à bord du navire de croisière Diamond Princess (Mizumoto 2020).

La quatrième étude rapporte des patients hospitalisés à Wuhan avec une infection COVID-19 sévère, dont le pronostic avait pu être établi (Zhou 2020).

Une liste importante de symptômes a été rapportée au cours des dernières semaines, indiquant clairement que le COVID-19 est une maladie complexe, qui ne consiste en aucune manière uniquement en une infection respiratoire. Bien que les symptômes ne soient pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel

englobe un large éventail d'infections, de maladies respiratoires et autres, un examen attentif du patient doit néanmoins être effectué. Les symptômes sont brièvement décrits ci-dessous.

Manifestations ORL : Anosmie et agueusie

Bien que les symptômes des voies respiratoires supérieures tels que rhinorrhée, congestion nasale, éternuements et maux de gorge soient relativement inhabituels, plusieurs équipes ont récemment signalé l'anosmie et l'hyposmie comme signe précoce (Luers 2020, Gane 2020). Il est intéressant de noter que ces symptômes oto-rhino-laryngologiques semblent être beaucoup plus courants en Europe qu'en Asie. Cependant, on ne sait toujours pas s'il s'agit d'une réelle différence ou si ces signes de la phase initiale n'ont pas été suffisamment bien enregistrés en Chine.

Les données européennes sont également très informatives :

Parmi 417 patients des signes de COVID-19 légers à modérés (provenant de 12 hôpitaux européens), 86% et 88% ont signalé des dysfonctionnements olfactifs et gustatifs, respectivement (Lechien 2020). La grande majorité était anosmique (une hyposmie, une parosmie, une fantosmie ont également été décrites) et le taux de guérison des signes olfactifs précoces était de 44%. Les femmes étaient plus touchées que les hommes. Une dysfonction olfactive est apparue avant (12%), en même temps (23%) ou après (65%) l'apparition d'autres symptômes. Il ne fait aucun doute que l'anosmie ou l'ageusie soudaine doivent être identifiées comme des symptômes majeurs de COVID-19. « Grippe avec perte de l'odorat, signifie COVID-19 ». En mars, parmi 263 patients présentant des symptômes pseudo-grippaux (centre de San Diego), une perte d'odorat a été retrouvée chez 68% des patients COVID-19 (n = 59), contre seulement 16% chez les patients négatifs (n = 203). L'altération de l'odorat et du goût étaient indépendantes et fortement associées à la positivité (anosmie: odds ratio ajusté 11, IC 95% : 5-24).

Symptômes et complications cardiovasculaires

Il existe de plus en plus de preuves d'effets directs et indirects du SRAS-CoV-2 sur le cœur, en particulier chez les patients atteints de maladies cardiaques préexistantes (Bonow 2020). Le SRAS-CoV-2 a le potentiel d'infecter les cardiomyocytes, les péricytes et les fibroblastes via la voie ACE2 conduisant à une lésion myocardique directe, mais cette séquence physiopathologique reste encore à démontrer (Hendren 2020). Une deuxième hypothèse pour expliquer les lésions myocardiques liées au COVID-19 se base sur l'élévation des taux de cytokines ou sur les mécanismes médiés par les anticorps. Cliniquement, le COVID-19 peut se manifester par un syndrome cardiovasculaire aigu (appelé «AcovCS»), décrit, non seulement avec des syndromes thoraciques typiques, mais aussi avec des manifestations cardiovasculaires diverses. La troponine est un paramètre d'orientation important (voir ci-dessous). Dans une série de 18 patients COVID-19 qui avaient une élévation du segment ST à l'ECG, la présentation clinique était variable, avec une prévalence élevée de cardiopathie non obstructive associée à un mauvais pronostic et des taux élevés de D-dimère. Six patients sur neuf ayant bénéficié d'une angiographie coronaire avaient par contre une maladie obstructive. (Bangalore 2020).

Chez les patients présentant un syndrome coronarien apparemment typique, une infection COVID-19 doit également faire partie du diagnostic différentiel, même en l'absence de fièvre ou de toux (Fried 2020, Inciardi 2020).

Symptômes digestifs

Dans les études chinoises, des symptômes gastro-intestinaux étaient rarement observés. Dans une méta-analyse de 60 études comprenant 4 243 patients, la prévalence groupée des symptômes gastro-intestinaux était de 18% (IC 95%, 12% -25%); en

Chine, cette prévalence était plus faible que dans d'autres pays. Parmi les 393 premiers patients admis dans deux hôpitaux de New York, la diarrhée (24%), les nausées et vomissements (19%) étaient plus fréquents que dans les séries chinoises (Goyal 2020). L'ARN viral a été détecté plus fréquemment dans les selles chez les personnes souffrant de diarrhée (Cheung 2020). Comme pour les symptômes oto-rhino-laryngés, il reste difficile de savoir si cette différence reflète une variation géographique ou une notification différentielle.

Symptômes neurologiques

Le tropisme neurologique a été montré comme une caractéristique commune des coronavirus humains. Ces virus peuvent envahir le tronc cérébral à partir des poumons et des voies respiratoires par l'intermédiaire des voies articulées aux synapses. En ce qui concerne le SRAS - CoV - 2, les signes précoces comme les symptômes olfactifs (voir ci-dessus) devraient être davantage envisagés comme signe d'une atteinte du système nerveux central.. Des complications neurologiques tardives potentielles chez les patients traités pour COVID-19 sont observées (Baig 2020). Une série d'observations rétrospectives a trouvé des manifestations neurologiques chez 78 patients sur 214 (36%), allant de symptômes assez spécifiques (perte de l'odorat ou du goût, myopathie ou accident vasculaire cérébral) à des symptômes moins typiques (maux de tête, troubles de la conscience, étourdissements ou convulsions). Il reste à savoir si ces symptômes non spécifiques sont des manifestations de la maladie elle-même (Mao 2020).

Chez les patients atteints de COVID-19 sévère, les symptômes neurologiques sont fréquents. Dans une série d'observation de 58 patients, le syndrome de détresse respiratoire aigue était associé à une encéphalopathie, une agitation et une confusion importantes et des signes témoignant d'une atteinte cortico-spinale.

On ne sait toujours pas lesquelles de ces manifestations étaient dues à une encéphalopathie liée à une maladie grave, ou liées aux cytokines ou aux traitements médicamenteux, et quels symptômes pourraient être spécifiques de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Helms 2020).

Symptômes atypiques et autres manifestations

Dans une série de cas en Chine, 12/38 patients (32%, plus fréquents dans les cas graves) présentaient des manifestations oculaires compatibles avec une conjonctivite, y compris une hyperémie conjonctivale, une chimiose, une épiphora ou une augmentation des sécrétions. Deux patients ont eu des résultats positifs de PCR sur des écouvillons conjonctivaux (Wu 2020).

D'autres présentations cliniques inhabituelles sont apparues au cours de la pandémie actuelle. Il existe des cas de symptômes non spécifiques, en particulier dans la population âgée, soulignant la nécessité de tests approfondis dans cette pandémie (Nickel 2020).

D'autres signes habituels d'infection virale comme, la congestion pharyngée, une hypertrophie amygdalienne, une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou une éruption cutanée, étaient presque inexistantes. Tous les symptômes ne sont pas spécifiques, de sorte que le diagnostic différentiel comprend un large éventail d'infections, notamment des troubles respiratoires qui ne peuvent être distingués cliniquement.

Signes biologiques

Les signes biologiques les plus significatifs ont été rapportés dans une grande étude de cohorte de Chine (Guan 2020) et sont présentés dans le tableau 2.

À l'admission, la lymphocytopenie était présente chez 83% des patients, une thrombocytopenie chez 36% et une leucopénie chez

34%. Chez la plupart des patients, la protéine C-réactive était augmentée à des niveaux modérés. Des taux augmentés de l'enzyme alanine aminotransférase (ALAT) et de D-dimères étaient moins fréquents. La plupart des patients avaient une procalcitonine normale à l'admission.

Les patients atteints d'un tableau sévère présentaient des anomalies biologiques plus importantes (y compris lymphocytopenie et leucopénie) que ceux atteints de symptômes modérés. Cela a également été observé dans une grande étude rétrospective de patients hospitalisés à Wuhan où le nombre de lymphocytes et de leucocytes était significativement plus faible chez les non-survivants. Chez ces derniers, les niveaux de D-dimères, de ferritine sérique, de troponine cardiaque I à haute sensibilité, de lactate déshydrogénase et d'IL-6 étaient également fortement élevés par rapport aux patients survivants (Zhou 2020). Les valeurs de D-dimères en particulier semblent avoir une valeur pronostique. Dans l'étude de Wuhan, tous les patients survivants avaient des D-dimères peu élevés durant l'hospitalisation, tandis que les niveaux chez les non-survivants avaient tendance à augmenter fortement au 10^{ème} jour. En analyse multivariée, des D-dimères > 1 µg / mL étaient la seule variable biologique significativement associée au décès, avec un rapport de cotes de 18 (3-129, p = 0,003). Toutefois, les taux de D-dimères sont d'ores et déjà associés à un risque de décès dans un contexte septicémique.

Tableau 2. Pourcentage de symptômes dans la cohorte la plus importante à ce jour (Guan 2020). La gravité de la maladie a été classée selon les directives de l’American Thoracic Society (Metlay 2019).

Symptômes cliniques	Total	Symptômes sévères	Symptômes modérés
Fièvre	88,7	91,9	88,1
Toux	67,8	70,5	67,3
Fatigue	38,1	39,9	37,8
Expectorations	33,7	35,3	33,4
Essoufflement	18,7	37,6	15,1
Myalgies ou arthralgies	14,9	17,3	14,5
Maux de gorge	13,9	13,3	14,0
Céphalées	13,6	15,0	13,4
Frissons	11,5	15,0	10,8
Nausées ou vomissements	5,0	6,9	4,6
Congestion nasale	4,8	3,5	5,1
Diarrhée	3,8	5,8	3,5
Images radiographiques			
Anomalies radiothoracique	59,1	76,7	54,2
Anomalies scanner	86,2	94,6	84,4
Biologie			
GB < 4000 / mm ³	33,7	61,1	28,1
Lymphocytes < 1500 / mm ³	83,2	96,1	80,4
Plaquettes < 150000 / mm ³	36,2	57,7	31,6
Protéine C réactive ≥ 10 mg/L	60,7	81,5	56,4
LDH ≥ 250 U/L	41,0	58,1	37,1
AST > 40 U/L	22,2	39,4	18,2
D-dimères ≥ 0,5 mg/L	46,6	59,6	43,2

En plus des D-dimères, une méta-analyse de 341 patients a révélé que les niveaux de troponine cardiaque I n'étaient significativement augmentés que chez les patients atteints de COVID-19 sévère (Lippi 2020). Il reste à voir si les niveaux de troponine peuvent également être utilisés comme facteur pronostique. Une revue complète de l'interprétation des niveaux élevés de troponine dans le COVID-19 a récemment été publiée (Chapman 2020).

Dans une autre étude observationnelle rétrospective de 69 patients atteints de COVID-19 sévère, la diminution des niveaux d'interleukine-6 (IL-6) était étroitement liée à l'efficacité du traitement, tandis que son augmentation indiquait une exacerbation de la maladie. Les auteurs ont conclu que les variations des niveaux d'IL-6 peuvent être utilisées comme marqueur dans la surveillance des patients atteints de COVID-19 sévère (Liu 2020).

Les retentissements immunologiques du COVID-19 ont été rapportés dans deux études rétrospectives portant sur 21 et 44 patients séronégatifs pour le VIH et atteints de COVID-19, mettant en évidence une diminution significative des lymphocytes T CD4+ chez presque tous les patients, avec une baisse plus prononcée à moins de 200 cellules T CD4+ / μl dans les cas graves (Chen 2020, Quin 2020). Il existe également des indices provenant d'une étude plus large sur le SRAS-CoV2, montrant une lymphopénie prolongée avant de revenir à la normale après cinq semaines, avec le nombre minimum moyen de lymphocytes T CD4+ à 317 cellules / μl (He 2005). Cependant, jusqu'à présent, il n'est pas possible de donner une signification clinique à ces observations.

Données radiologiques

Les principaux signes radiologiques (radiographie pulmonaire et tomodensitométrie thoracique) sont ceux d'une pneumonie atypique. Les anomalies prédominantes sont des opacités bilatérales, périphériques et basales en verre dépoli, une condensation ou les deux (Pan 2020). Les résultats radiologiques sont décrits plus en détail dans le chapitre Diagnostique.

Cas asymptomatiques

Lors de l'examen des patients asymptomatiques, il est important de pouvoir distinguer ceux chez qui l'infection est encore trop

précoce pour être symptomatique et ceux qui resteront asymptomatiques pendant toute la durée de l'infection. Les patients asymptomatiques, comme on sait, peuvent transmettre le virus (Bai 2020, Rothe 2020). Dans une étude du nord de l'Italie, les charges virales dans les écouvillons nasaux entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques ne différaient pas significativement, suggérant le même potentiel de transmission du virus (Cereda 2020). Lors d'une émergence de l'infection dans un établissement de soins de longue durée, 13/23 résidents testés positifs étaient asymptomatiques ou pré-symptomatiques le jour du test (Kimball 2020)

Alors que les médecins doivent être conscients de l'importance des cas asymptomatiques (Bai 2020), leur vrai pourcentage est difficile à évaluer. Les meilleures données proviennent probablement des 3600 personnes du navire de croisière Diamond Princess (Mizumoto 2020) qui sont devenues les acteurs involontaires d'une « expérience bien contrôlée » où les passagers et l'équipage constituaient une cohorte homogène. En raison de conditions d'hygiène insuffisantes, plus de 700 personnes ont été infectées alors que le navire avait été mis en quarantaine dans le port de Yokohama, au Japon, pendant plusieurs semaines. Après des tests systématiques, 328 (52%) des 634 premiers cas confirmés se sont révélés asymptomatiques. Compte tenu de la variation de la période d'incubation entre 5,5 et 9,5 jours, les auteurs ont calculé la véritable proportion asymptomatique à 18% (Mizumoto 2020).

Sur un total de 565 citoyens japonais évacués de Wuhan, le taux de patients asymptomatiques était estimé à 42% (Nishiura 2020). Dans une autre étude portant sur 55 patients asymptomatiques avec un SRAS-CoV-2 confirmé, la majorité était d'âge moyen et avait été en contact étroit avec des membres d'une famille infectés (Wang 2020). Dans une étude de dépistage menée en Islande, le nombre de patients testés positifs pour le SRAS-CoV-2 mais

sans symptômes était de 44%, bien que certains d'entre eux aient pu être pré-symptomatiques (Gudbjartsson 2020).

Globalement ces études préliminaires indiquent qu'environ 20 à 40% de tous les sujets infectés par COVID-19 peuvent être asymptomatiques. Les patients asymptomatiques peuvent transmettre le virus (Bai 2020, Rothe 2020). Dans une étude du nord de l'Italie, les charges virales dans les écouvillons nasaux entre les sujets asymptomatiques et symptomatiques ne différaient pas significativement, suggérant le même potentiel de transmission du virus (Cereda 2020).

Seules des études de terrain à grande échelle sur la séroprévalence pourront clarifier la proportion exacte des cas.

Classification clinique

Il n'y a pas de classification clinique unanimement acceptée ou validée pour le COVID-19. La plus grande étude clinique a établi une distinction entre les cas graves et les cas non graves (Guan 2020), selon les recommandations de diagnostic et de traitement pour les adultes atteints de pneumonie communautaire, publiées par l'American Thoracic Society et l'Infectious Diseases Society of America (Metlay 2019). Dans ces définitions validées, les cas graves incluent soit un critère majeur, soit trois critères mineurs ou plus. Les critères mineurs sont une fréquence respiratoire > 30 respirations / min, un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2 < 250$, des infiltrats multilobaires, une confusion / désorientation, une urémie, une leucopénie, une faible numération plaquettaire, une hypothermie, une hypotension nécessitant une réanimation liquidienne agressive. Les critères majeurs comprennent le choc septique avec nécessité de vasopresseurs ou l'insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

Certains auteurs (Wang 2020) ont utilisé la classification suivante comprenant quatre catégories :

1. Cas bénins : les symptômes cliniques étaient légers sans pneumonie à l'imagerie
2. Cas courants : fièvre et autres symptômes respiratoires avec pneumonie à l'imagerie
3. Cas graves : comprenant l'un des symptômes suivants : détresse respiratoire, hypoxie ($SpO_2 \leq 93\%$), analyse anormale des gaz du sang : ($PaO_2 < 60$ mm Hg, $PaCO_2 > 50$ mm Hg)
4. Cas critiques : répondant à l'une des situations suivantes : Insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, choc, accompagné d'une autre défaillance d'organe nécessitant une surveillance et un traitement en soins intensifs.

Dans le rapport du CDC chinois, l'estimation de la gravité de la maladie a utilisé pratiquement les mêmes catégories (Wu 2020) bien que les items 1 et 2 aient été combinés. Selon le rapport, il y avait 81% de cas légers et modérés, 14% de cas graves et 5% de cas critiques. Il existe des rapports préliminaires de l'Institut national italien de la santé, faisant état de 25% de cas graves et de 5% de cas critiques (Livingston 2020). Cependant, ces chiffres surestimeraient fortement la charge de morbidité, étant donné le très faible nombre de cas diagnostiqués en Italie à l'époque. Parmi 7 483 personnels de santé aux États-Unis touchés par le COVID-19, un total de 184 (2,1 à 4,9%) ont dû être admis dans des unités de soins intensifs. Le taux était nettement plus élevé chez les soignants de plus de 65 ans, atteignant 6,9 à 16,0% (CDC 2020).

Pronostic

Il est observé un nombre croissant de cas graves et mortels au cours de cette pandémie actuelle. Les deux questions cliniques les plus fréquemment posées sont

1. Combien de patients ont-ils subi des traitements intensifs voire une évolution mortelle de leur infection à COVID-19 ?

2. Combien de personnes restent-elles asymptomatiques ?

Sous peu, nous en apprendrons probablement davantage à ce sujet grâce aux tests sérologiques. Cependant, il sera déterminant que ces études soient soigneusement conçues et réalisées, pour éviter en particulier biais et facteurs de confusion.

Taux de létalité

Les taux de létalité (TL) sont difficiles à évaluer dans une pandémie aussi dynamique. Le TL peut être biaisé à la hausse par une sous-déclaration des cas et à la baisse par un suivi insuffisant ou des résultats inconnus. Une tendance à la baisse pourrait également indiquer une amélioration de la surveillance épidémiologique. La mortalité liée au COVID-19 est probablement surestimée et, en particulier, les premières estimations sont susceptibles d'incertitude quant aux infections asymptomatiques ou subcliniques et à plusieurs biais, notamment les biais de détection, de sélection ou de notification (Niforatos 2020).

Il ne suffit pas de diviser le nombre de décès par le nombre total de cas confirmés (28 mars, Italie : 10,8%, Espagne : 8,2%, Corée du Sud : 1,5%, Allemagne : 0,8%). Le tableau est beaucoup plus complexe et ces calculs simples ne reflètent probablement pas la mortalité réelle dans un pays sans prendre en compte trois autres problèmes :

1. Les politiques (et capacités) de test dans un pays. Moins vous testez de personnes (uniquement les patients symptomatiques, uniquement ceux présentant des symptômes graves), plus la mortalité est élevée. En Allemagne, des réseaux d'implémentation du test et des

capacités élevées d'analyses par les laboratoires ont été rapidement mis en place (Stafford 2020).

2. **Âge de la population.** Le Japon ou l'Italie ont des pourcentages plus élevés de personnes âgées que les autres pays. En Italie, des pourcentages plus élevés de personnes âgées ont été infectés au cours des premières semaines, par rapport à l'Allemagne (où de nombreuses personnes ont acquis le SRAS-CoV-2 pendant les vacances de ski ou les sessions de carnaval). Surtout, si les sites à haut risque comme les maisons de retraite, sont touchés, le nombre de décès dans le pays augmentera considérablement. A titre d'exemple, une seule contamination à Washington a causé 34 décès parmi 101 résidents d'un établissement de soins de longue durée (McMichael 2020) – c'est exactement le même nombre de cas de décès que l'Australie a notifié dans tout le pays le 4 avril, parmi un total de 5 635 cas confirmés de COVID-19.
3. **Stade de l'épidémie.** Certains pays ont connu une croissance précoce de l'épidémie, d'autres ont connu ou connaissent encore un retard de quelques jours ou semaines. Les taux de mortalité ne reflètent que le taux d'infection de 2-3 semaines auparavant. Dans la grande étude rétrospective de Wuhan, le délai entre le début de la maladie et le décès était de 19 jours (IQR 15-22 jours).

Les « taux de mortalité » pour certains pays sélectionnés, basés sur le nombre de décès et de tests, sont illustrés à la figure 1. Ces courbes reflètent la préparation aux tests et les capacités de test. Un pays comme la Suède, dont l'approche reposait initialement sur le concept « d'immunité collective », diffère considérablement des pays dans lesquels de nombreux tests ont été effectués depuis le début de l'épidémie, comme l'Allemagne. Les États-Unis sont encore au début, alors qu'en Corée l'épidémie a été stoppée assez rapidement par des mesures de suivi intensives.

Le rapport de synthèse du CDC chinois publie un taux de mortalité de 2,3%, soit 1023 cas sur 44672 cas positifs confirmés (Wu 2020). La mortalité est nettement plus fréquente chez les personnes âgées. Chez les patients âgés de 70 à 79 ans, le taux de létalité (TL) était de 8,0% et chez les personnes de 80 ans et plus, de 14,8%. Le TL était également élevé chez les personnes souffrant de maladies cardiovasculaires (10,5%), de maladies respiratoires chroniques (6,3%) d'hypertension (6,0%) et de cancer (5,6%). Parmi 1 716 agents de santé, 15% des cas confirmés ont été classés comme graves ou critiques et 5 décès ont été observés. Dans une étude, 23/3387 soignants en Chine sont décédés, ce qui correspond à une mortalité de 0,68%. L'âge médian était de 55 ans (extrêmes : 29 à 72 ans) et 11 des 23 soignants décédés avaient été réactivés alors qu'ils étaient à la retraite (Zhang 2020). Des études actuelles aux États-Unis ont trouvé des taux similaires, les estimations de la mortalité étaient de 0,3 à 0,6% (CDC 2020). Sur les 27 travailleurs de la santé décédés de COVID-19 jusqu'à la mi-avril, 18 avaient plus de 54 ans. Les faibles taux de mortalité globaux étaient probablement dus au fait que les soignants étaient plus jeunes et en meilleure santé, mais aussi qu'ils avaient été testés plus tôt et plus fréquemment. Cependant, ces taux peuvent mieux refléter les vrais taux de létalité.

Une analyse approfondie plus récente de 48 557 cas et 2 169 décès à l'épicentre de Wuhan a révélé des taux inférieurs (Wu 2020). Les auteurs ont estimé un risque global de létalité symptomatique (la probabilité de décès après avoir développé des symptômes) de seulement 1,4% (0,9-2,1%). Comparativement aux personnes âgées de 30 à 59 ans, celles de moins de 30 ans et de plus de 59 ans étaient 0,6 (0,3-1,1) et 5,1 (4,2-6,1) fois plus susceptibles de décéder après avoir développé des symptômes (Wu 2020). D'autres groupes ont confirmé ces taux plus bas (Verity 2020).

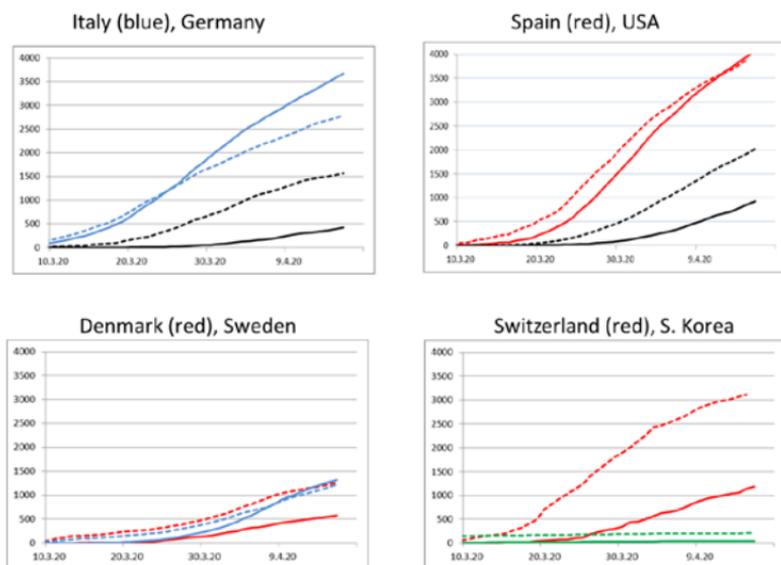


Figure 1. Personnes testées positives (parmi 1 million d'habitants, en pointillés) et décédées (parmi 10 millions d'habitants). La "mortalité" atteint 10% au point d'intersection des courbes. Cela s'est produit pour des pays comme l'Espagne, l'Italie ou la Suède, mais est peu probable pour d'autres comme l'Allemagne, la Suisse ou le Danemark.

Encore une fois, les données les plus valables semblent provenir du Diamond Princess. Au 19 mars, le nombre total de personnes infectées atteignait 712, et 9 patients sont décédés de la maladie, entraînant un taux de létalité de 1,3%. Cependant, ce taux peut encore augmenter car au moins 14 patients étaient dans un état grave (Moriarty 2020). Si tous les patients gravement malades au dernier suivi décédaient, cela entraînerait un TL de 3,2%. D'un autre côté, environ 75% des patients du Diamond Princess étaient âgés de 60 ans ou même plus, beaucoup d'entre eux dans les 80 ans, ce qui suggère que le risque dans la population « générale » pourrait être plus faible.

Les taux de mortalité des soignants, probablement mieux surveillés, sont également relativement proches de ces taux (CDC 2020, Zhang 2020). Encore une fois, nous en apprendrons davantage sur les poussées infectieuses limitées affectant des populations homogènes, comme les navires de croisière et les porte-avions. Deux grandes «études de terrain involontaires» sont en cours: plus de 600 marins sont infectés à bord du porte-avions américain Theodore Roosevelt (un soldat est déjà décédé) et plus de 1 000 patients COVID-19 à bord du porte-avions français Charles de Gaulle. Ces populations sont probablement plus jeunes, et correspondent davantage à la population générale.

Facteurs de risque de maladie grave

Depuis le début de l'épidémie, l'âge avancé a été identifié comme un facteur de risque important de gravité de la maladie (Huang 2020, Guan 2020). À Wuhan, il y avait une dépendance claire et considérable à l'âge des risques d'infections symptomatiques (sensibilité) et du pronostic (décès) (Wu 2020). Selon l'Institut national italien de la santé, une analyse des 2 003 premiers cas de décès, l'âge médian était de 80 ans (IQR 74,3-85,9). Seulement 17 (0,8%) avaient 49 ans ou moins et 88% avaient plus de 70 ans (Livingston 2020). Plus récemment, une autre étude importante avait mis en évidence la gravité du COVID-19 chez les personnes âgées (McMichael 2020). Lors d'une éclosion signalée dans le comté de King / Washington, un total de 167 cas confirmés ont été observés chez 101 résidents (âge médian de 83 ans) d'un établissement de soins de longue durée, chez 50 agents de santé (TS, âge médian de 43 ans), et 16 visiteurs. Le taux de létalité pour les résidents était de 33,7% (34 sur 101) et de 0% chez les TS.

Outre l'âge avancé, plusieurs facteurs de risque ont été évalués dans la pandémie actuelle. Dans la plus grande étude clinique à ce jour, certaines comorbidités, telles que l'hypertension, ont été

identifiées comme les principaux facteurs de risque de maladie grave et de décès (tableau 3).

Tableau 3. Âge et comorbidités dans le document NEJM (Guan 2020)

	Total	Symptomatologie grave	Symptomatologie modérée
Age > 65 ans	15,1	27,0	12,9
Age < 50 ans	56,0	41,7	58,7
Non fumeur	85,4	77,9	86,9
Fumeur ou Ancien fumeur	14,5	22,1	13,1
BPCO	1,1	3,5	0,6
Diabète	7,4	16,2	5,7
Hypertension	15,0	23,7	13,4
Coronaropathie	2,5	5,8	1,8
Maladie cérébrovasculaire	1,4	2,3	1,2
Hépatite B	2,1	0,6	2,4
Cancer	0,9	1,7	0,8
Insuffisance rénale chronique	0,7	1,7	0,5
Déficit immunitaire	0,2	0	0,2

BPCO. Bronchopathie chronique obstructive

D'autres ont confirmé un risque plus élevé chez les patients atteints de comorbidités telles que l'hypertension ou le diabète. Dans l'analyse multivariée des patients hospitalisés atteints de COVID-19 sévère, cependant, aucune comorbidité n'est restée significativement associée au pronostic (Zhou 2020).

Dans une autre cohorte rétrospective de 487 patients COVID-19 dans la province chinoise du Zhejiang avec des données cliniques détaillées, les cas graves étaient également plus âgés et plus

souvent masculins. Les cas graves avaient une fréquence plus élevée d'hypertension, de diabète, de maladies cardiovasculaires et de tumeurs malignes, et plus souvent exposés à des membres de leur famille infectés qu'à des d'exposition dans des zones épidémiques. Dans une analyse multivariée, l'âge avancé (OR 1,06, IC à 95% 1,03–1,08, $p < 0,001$), le sexe masculin (OR 3,68, IC à 95% 1,75–7,75, $p = 0,001$) et la présence d'une hypertension (OR 2,71, 95% CI 1,32–5,59, $p = 0,007$) étaient indépendamment associés à une maladie grave à l'admission, indépendamment de l'ajustement du délai d'admission (Shi 2020). Parmi 1 590 patients hospitalisés de Chine continentale, après ajustement de l'âge et du statut tabagique, des bronchopathies chroniques obstructives (BPCO ; risque relatif (RR) de 2,7, IC 95% 1,4-5,0), diabète (RR 1,6, IC 95% 1,03-2,5), hypertension (RR 1,6, 95% IC 1.1-2.3) et la malignité (RR 3,5, IC 95% 1,6-7,7) ont été identifiés comme facteurs de risque. (Guan 2020). Parmi les 393 premiers patients consécutifs admis dans deux hôpitaux de New York, les patients obèses étaient plus susceptibles d'avoir besoin d'une ventilation assistée. (Goyal 2020).

Comme le montre le tableau 3, il y avait un taux légèrement plus élevé de fumeurs actifs chez les patients atteints d'une symptomatologie grave. Pourtant, dans une analyse groupée de 5 études portant sur 1 399 patients, aucune association significative n'a pu être trouvée entre le tabagisme actif et la gravité du COVID-19 (Lippi 2020). D'autres auteurs ont également souligné que les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions définitives sur l'association de la sévérité du COVID-19 au statut tabagique (Berlin 2020).

Jusqu'à présent, il n'y a pas de scores de risque fiables et validés. Le CURB-65 utilisé dans la pneumonie communautaire ne semble pas très significatif. Dans une étude portant sur 208 patients, un nouveau score a été développé pour prédire la progression. Il est

basé sur l'âge, les comorbidités, les lymphocytes et le taux de LDH et semble être assez fiable, mais il doit encore être validé par des études plus importantes (Ji 2020). Cela vaut également pour d'autres scores, parfois encore plus complexes (Gong 2020).

Des recherches complémentaires sont nécessaires sur l'impact délétère des comorbidités, en particulier en ce qui concerne le rôle du système rénine-angiotensine (SRA). L'hypertension, les maladies cardiovasculaires et le diabète ont en commun des anomalies de régulation du SRA qui peut s'avérer cliniquement pertinente. En particulier, l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est augmentée dans les maladies cardiovasculaires (Hanff 2020). Comme l'entrée des cellules du SRAS-CoV-2 dépend de l'ACE2 (Hoffmann 2020), une augmentation des niveaux d'ACE2 peut augmenter la virulence du SRAS-CoV-2 dans les poumons et le cœur. Un groupe d'experts interdisciplinaires a étudié la pertinence, les risques et les avantages d'inhibiteurs du Système Rénine Angiotensine (SRA) tels les inhibiteurs de l'Enzyme de conversion à l'Angiotensine (ECA) et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (Sartans) contre le COVID-19. Ces agents devraient faire l'objet d'études jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles (Vaduganathan 2020).

De plus, la liaison elle-même du SARS-CoV-2 à l'ACE2 semble entraîner une dérégulation du système rénine-angiotensine. Des études animales ont montré que ce déséquilibre pouvait même être influencé favorablement par les inhibiteurs de l'ECA ou les sartans au cours de la pneumonie (Gurwitz 2020, Sun 2020).

Récemment, la première étude clinique n'a rapporté aucun effet délétère de régulateurs du SRA dans COVID-19. Parmi 42 des 417 patients admis à l'hôpital de Shenzhen avec un traitement anti-hypertenseur, les patients recevant ces médicaments avaient un taux de maladies graves plus faible que ceux qui n'en avaient pas (5/17 par rapport à 12/25) et un taux faible d'IL-6 dans le sang périphérique (Meng 2020). Dans une autre étude, les patients

recevant des inhibiteurs de l'ECA n'avaient également aucun risque accru d'évolution sévère (Wang 2020).

Prédisposition

L'infection par le COVID-19 montre une évolution extrêmement variable, de complètement asymptomatique à fulminante et fatale. Dans certains cas, elle affecte des personnes jeunes et apparemment en bonne santé, pour qui la gravité de la maladie n'est ni due à l'âge ni à des comorbidités (cas du médecin chinois Li Wenliang, décédé à l'âge de 34 ans des suites de COVID-19 (voir chapitre Chronologie). Jusqu'à présent, seules des hypothèses peuvent être émises. Existe-t-il une prédisposition génétique pour les évolutions sévères? Certains rapports préliminaires suggèrent que c'est le cas.

Par exemple, un rapport venant d'Iran décrit trois frères âgés de 54 à 66 ans qui sont tous morts du COVID-19 après moins de deux semaines de troubles fulgurants. Tous les trois étaient auparavant en bonne santé sans aucune maladie sous-jacente (Yousefzadegan 2020).

En plus de la prédisposition génétique, d'autres raisons potentielles d'une évolution sévère doivent être prises en compte: l'intensité de l'exposition virale (probablement élevée pour Li Wenliang?), La voie par laquelle le virus pénètre dans le corps, finalement la virulence du pathogène et une immunité (partielle) possible contre les maladies virales antérieures. Tout cela devra faire l'objet d'investigations dans les prochains mois.

Des systèmes de santé surchargés

La mortalité peut également être plus élevée dans les situations où les hôpitaux ne sont pas en mesure de prodiguer des soins intensifs à tous les patients qui en ont besoin, en particulier

l'assistance respiratoire. La mortalité serait donc également corrélée au fardeau des systèmes de soins de santé. Les données préliminaires montrent des disparités claires de taux de mortalité entre Wuhan (> 3%), les différentes régions du Hubei (environ 2,9% en moyenne) et entre les autres provinces de Chine (environ 0,7% en moyenne). Les auteurs ont postulé que cela est probablement lié à l'escalade rapide du nombre d'infections autour de l'épicentre de l'épidémie, qui a entraîné une insuffisance des ressources en soins de santé, affectant ainsi négativement le pronostic des patients au Hubei, alors que cela n'était pas encore le cas dans d'autres parties de la Chine (Ji 2020). Une autre étude a estimé le risque de décès à Wuhan à 12% dans l'épicentre et à environ 1% dans d'autres zones plus légèrement touchées (Mizumoto 2020).

L'inquiétude liée à des ressources insuffisantes est actuellement une réalité dans le nord de l'Italie. En Italie, le 15 mars, le nombre cumulé de décès a dépassé pour la première fois celui des admissions dans les unités de soins intensifs - signe clair d'un effondrement du système de santé. D'autres pays ou régions seront bientôt confrontés à la même situation.

Réactivations, réinfections

Il y a plusieurs rapports de patients qui redeviennent positifs après des tests PCR négatifs (Lan 2020, Xiao 2020, Yuan 2020). Ces rapports ont retenu beaucoup l'attention, car cela pourrait indiquer à la fois des réactivations et des réinfections. Cependant, après un examen plus approfondi, il n'y a pas de preuves évidentes de réactivations ou de réinfections, et d'autres causes sont beaucoup plus probables. Les problèmes méthodologiques de la PCR doivent toujours être pris en compte ; les résultats peuvent considérablement fluctuer (Li 2020). Une collecte insuffisante ou un stockage défectueux du matériel ne sont que deux exemples de nombreux problèmes liés à la PCR. Même si tout est

fait correctement, on peut s'attendre à ce qu'une PCR oscille entre positive et négative lorsque les valeurs sont faibles et que la charge virale chute à la fin d'une infection (Wölfel 2020). Cela dépend aussi de la sensibilité du test, la limite de détection se situant entre quelques centaines et plusieurs milliers de copies de virus / ml (Wang 2020).

La plus grande étude à ce jour a révélé un total de 25 des 172 patients COVID-19 sortis de l'hôpital (14,5%) qui avaient un test positif à domicile après deux résultats de PCR négatifs à l'hôpital (Yuan 2020). En moyenne, le délai entre le dernier test négatif et le premier test positif était de $7,3 \pm 3,9$ jours. Il n'y avait aucune différence avec les patients restés négatifs. Ceci et la courte période de temps suggèrent que chez ces patients, aucune réactivation n'est à craindre.

Les réactivations ainsi que les nouvelles infections précoces seraient très inhabituelles, en particulier pour les coronavirus. Si de nombreux tests sont effectués, vous trouverez un certain nombre de ces patients qui redeviennent positifs après une PCR négative répétée et une convalescence clinique. Le phénomène est susceptible d'être surestimé. La plupart des patients se rétablissent de toute façon ; de plus, il est difficile de savoir si une positivité renouvelée en PCR est synonyme d'infectiosité.

Perspective

Au cours des prochains mois, les études sérologiques donneront une image plus claire du nombre réel de patients asymptomatiques et de ceux présentant des symptômes inhabituels. Plus important encore, nous devons en savoir plus sur les facteurs de risque de maladie grave, afin d'adapter les stratégies de prévention. L'âge n'est pas le seul facteur de risque. Récemment, un patient de 106 ans atteint de COVID-19 s'est cliniquement rétabli au Royaume-Uni. Les mécanismes précis de la façon dont les comorbidités (et les comédications) peuvent contribuer à un risque

accru d'évolution vers une symptomatologie grave doivent être élucidés. Les études génétiques et immunologiques pourraient révéler une sensibilité et une prédisposition différentes pour les évolutions bénignes ou graves. Qui est vraiment à risque, qui ne l'est pas ? Mettre en quarantaine uniquement les séniors serait trop simple.

Références

- Bai Y, Yao L, Wei T, et al. **Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19.** JAMA. 2020 Feb 21. pii: 2762028. PubMed: <https://pubmed.gov/32083643>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
- Baig AM. **Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2.** CNS Neurosci Ther. 2020 Apr 7. PubMed: <https://pubmed.gov/32266761>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/cns.13372>
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. **ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series.** N Engl J Med. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302081>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Berlin I, Thomas D, Le Faou AL, Cornuz J. **COVID-19 and smoking.** Nicotine Tob Res. 2020 Apr 3. pii: 5815378. PubMed: <https://pubmed.gov/32242236>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- CDC Covid Response Team. **Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-April 9, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):477-481. PubMed: <https://pubmed.gov/32298247>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e6>
- Cereda D, Tirani M, Rovida F, et al. **The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy.** <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>. Accessed 27 March 2020.
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. **High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19.** Circulation. 2020 Apr 6. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32251612>. Full-text:
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. **Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019**. *J Clin Invest*. 2020 Mar 27. pii: 137244. PubMed: <https://pubmed.gov/32217835>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. **Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis**. *Gastroenterology*. 2020 Apr 3. pii: S0016-5085(20)30448-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251668>. Full-text: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
- ESH. European Society of Hypertension: www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19**. *Circulation*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C. **Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome?** *Rhinology*. 2020 Apr 2. pii: 2449. PubMed: <https://pubmed.gov/32240279>. Full-text: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Gong J, Ou J, Qiu X, et al. **A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China**. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 16. pii: 5820684. PubMed: <https://pubmed.gov/32296824>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa443>
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. **Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32302078>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. **Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis**. *Eur Respir J*. 2020 Mar 26. pii: 13993003.00547-2020. PubMed: <https://pubmed.gov/32217650>. Full-text: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. **Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China**. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32109013>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, et al. **Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic Population**. *N Engl J Med*. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289214>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006100>

- Gurwitz D. **Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.** Drug Dev Res. 2020 Mar 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32129518>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. **Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 26. pii: 5811880. PubMed: <https://pubmed.gov/32215613>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. **Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19.** Nat Med. 2020 Apr 15. pii: 10.1038/s41591-020-0869-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32296168>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- He Z, Zhao C, Dong Q, et al. **Effects of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus infection on peripheral blood lymphocytes and their subsets.** Int J Infect Dis. 2005 Nov;9(6):323-30. PubMed: <https://pubmed.gov/16095942>. Full-text: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110876/>
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. **Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection.** N Engl J Med. 2020 Apr 15. PubMed: <https://pubmed.gov/32294339>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. **Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome.** Circulation. 2020 Apr 16. PubMed: <https://pubmed.gov/32297796>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** Cell. 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. **Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. PubMed: <https://pubmed.gov/31986264>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. **Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020 Mar 27. pii: 2763843. PubMed: <https://pubmed.gov/32219357>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
- Ji D, Zhang D, Xu J, et al. **Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 9. pii: 5818317. PubMed: <https://pubmed.gov/32271369>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** Lancet Glob Health.

- 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Kim H, Hong H, Yoon SH. **Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis.** *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. PubMed: <https://pubmed.gov/32301646>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201343>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. **Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):377-381. PubMed: <https://pubmed.gov/32240128>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- Lan L, Xu D, Ye G, et al. **Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19.** *JAMA.* 2020 Feb 27. pii: 2762452. Abstract: <https://pubmed.gov/32105304>. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2783>
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. **The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application.** *Ann Intern Med.* 2020 Mar 10. pii: 2762808. PubMed: <https://pubmed.gov/32150748>. Full-text: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. **Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study.** *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Apr 6. pii: 10.1007/s00405-020-05965-1. PubMed: <https://pubmed.gov/32253535>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Li P, Fu JB, Li KF, et al. **Transmission of COVID-19 in the terminal stage of incubation period: a familial cluster.** *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 16. pii: S1201-9712(20)30146-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32194239>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.027>
- Li Y, Yao L, Li J, et al. **Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19.** *J Med Virol.* 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32219885>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25786>
- Lian J, Jin X, Hao S, et al. **Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan.** *Clin Infect Dis.* 2020 Mar 25. pii: 5811557. PubMed: <https://pubmed.gov/32211844>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
- Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, et al. **Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data.** *J Clin Med.* 2020 Feb 17;9(2). pii: jcm9020538. PubMed:

- <https://pubmed.gov/32079150>. Full-text:
<https://doi.org/10.3390/jcm9020538>
- Lippi G, Henry BM. **Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Eur J Intern Med. 2020 Mar 16. pii: S0953-6205(20)30110-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32192856>. Full-text:
<https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis**. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32169400>. Full-text:
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
- Liu T, Zhang J, Yang Y, et al. **The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019**. MedRxiv 2020,
<https://doi.org/10.1101/2020.03.01.20029769>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy**. JAMA. 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?] Laryngorhinootologie. 2020 Mar 26. PubMed: <https://pubmed.gov/32215896>. Full-text:
<https://doi.org/10.1055/a-1095-2344>
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. **Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China**. JAMA Neurol. 2020 Apr 10. pii: 2764549. PubMed: <https://pubmed.gov/32275288>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. **Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington**. N Engl J Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220208>. Full-text:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension**. Emerg Microbes Infect. 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text:
<https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. **Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America**. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67. PubMed: <https://pubmed.gov/31573350>. Full-text:
<https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>
- Mizumoto K, Chowell G. **Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020**. Emerg Infect Dis. 2020 Mar 13;26(6). PubMed: <https://pubmed.gov/32168464>. Full-text:
<https://doi.org/10.3201/eid2606.200233>

- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. **Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020.** Euro Surveill. 2020 Mar;25(10). PubMed: <https://pubmed.gov/32183930>. Full-text: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. **Public Health Responses to COVID-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. ePub: 23 March 2020. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6912e3>.
- Nickel CH, Bingisser R. **Mimics and chameleons of COVID-19.** Swiss Med Wkly. 2020 Mar 23;150:w20231. PubMed: <https://pubmed.gov/32202647>. Full-text: <https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20231>
- Niforatos JD, Melnick ER, Faust JS. **Covid-19 fatality is likely overestimated.** BMJ. 2020 Mar 20;368:m1113. PubMed: <https://pubmed.gov/32198267>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1113>
- Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. **Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19).** Int J Infect Dis. 2020 Mar 13. pii: S1201-9712(20)30139-9. PubMed: <https://pubmed.gov/32179137>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.020>
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. **Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.** Radiology. 2020 Feb 13:200370. PubMed: <https://pubmed.gov/32053470>. Full-text: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>
- Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. **Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30528-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32192580>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30528-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30528-6)
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. **Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China.** Clin Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: 5803306. PubMed: <https://pubmed.gov/32161940>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. **Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13:101623. PubMed: <https://pubmed.gov/32179124>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. **Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):970-971. PubMed: <https://pubmed.gov/32003551>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Shi H, Han X, Jiang N, et al. **Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet Infect Dis. 2020 Apr;20(4):425-434. PubMed: <https://pubmed.gov/32105637>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

- Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. **Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan.** Crit Care. 2020 Mar 18;24(1):108. PubMed: <https://pubmed.gov/32188484>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>
- Stafford N. **Covid-19: Why Germany's case fatality rate seems so low.** BMJ. 2020 Apr 7;369:m1395. PubMed: <https://pubmed.gov/32265194>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1395>
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. **Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):219-222. PubMed: <https://pubmed.gov/32164092>. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Mar 30. PubMed: <https://pubmed.gov/32227760>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>
- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. **Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 30. pii: S1473-3099(20)30243-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32240634>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Virlogeux V, Fang VJ, Park M, Wu JT, Cowling BJ. **Comparison of incubation period distribution of human infections with MERS-CoV in South Korea and Saudi Arabia.** Sci Rep. 2016 Oct 24;6:35839. PubMed: <https://pubmed.gov/27775012>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/srep35839>
- Wang X, Yao H, Xu X, et al. **Limits of Detection of Six Approved RT-PCR Kits for the Novel SARS-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).** Clin Chem. 2020 Apr 13. pii: 5819547. PubMed: <https://pubmed.gov/32282874>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa099>
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. **Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China.** J Infect Dis. 2020 Mar 17. pii: 5807958. PubMed: <https://pubmed.gov/32179910>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa119>
- Wang Y, Lu X, Chen H, et al. **Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19.** Am J Respir Crit Care Med. 2020 Apr 8. PubMed: <https://pubmed.gov/32267160>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0736LE>
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. **Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.** Nature 2020, April 1. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wu JT, Leung K, Bushman M. **Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China.** Nature Medicine. 2020. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0822-7>

- 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. 2020 Mar 31. pii: 2764083. PubMed: <https://pubmed.gov/32232433>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
- Wu Z, McGoogan JM. **Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention.** JAMA. 2020 Feb 24. pii: 2762130. PubMed: <https://pubmed.gov/32091533>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiao AT, Tong YX, Zhang S. **False-negative of RT-PCR and prolonged nucleic acid conversion in COVID-19: Rather than recurrence.** J Med Virol. 2020 Apr 9. PubMed: <https://pubmed.gov/32270882>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25855>
- Xu P, Zhou Q, Xu J. **Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients.** Ann Hematol. 2020 Apr 15. pii: 10.1007/s00277-020-04019-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32296910>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. **Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms.** Int Forum Allergy Rhinol. 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279441>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/alr.22579>
- Yousefzadegan S, Rezaei N. **Case Report: Death Due to Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Three Brothers.** Am J Trop Med Hyg. 2020 Apr 10. PubMed: <https://pubmed.gov/32277694>. Full-text: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0240>
- Yuan J, Kou S, Liang Y, Zeng J, Pan Y, Liu L. **PCR Assays Turned Positive in 25 Discharged COVID-19 Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 8. pii: 5817588. PubMed: <https://pubmed.gov/32266381>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa398>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. **Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.** Lancet. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. PubMed: <https://pubmed.gov/32171076>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

7. Thérapeutique

Christian Hoffmann

Le nombre de personnes infectées par le SRAS-CoV-2 augmente rapidement. Parce que 5-10% peuvent avoir une évolution sévère, potentiellement mortelle, il existe un besoin urgent de médicaments efficaces. Il n'existe actuellement aucune thérapie efficace prouvée pour ce virus. L'urgence de cette pandémie rend illusoire le développement rapide de nouveaux agents spécifiques et de vaccins. Ainsi, les antiviraux et les modulateurs immunitaires disponibles à ce jour dont les profils de tolérance sont définis, constitueront l'armement le plus rapidement accessible contre le COVID-19. Les molécules déjà évaluées dans d'autres indications doivent être considérées en priorité, en particulier celles qui se sont révélées efficaces dans d'autres bêta-coronavirus tels que le SRAS et le MERS.

Beaucoup de propositions ont émergé à partir de modèles animaux, de lignées cellulaires ou même de modèles de criblage virtuels. Alors que certaines approches sont articulées sur des éléments de preuves d'un bénéfice clinique, pour d'autres cela reste hautement spéculatif. Un bref aperçu de la plateforme internationale d'enregistrement des essais cliniques (ICTRP) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) permet d'illustrer la puissance des efforts de recherche intensifs en cours: le 15 mars, le ICTRP a répertorié un total de 392 études cliniques portant sur le COVID-19, dont 181 en recrutement actif. En 5 jours, ce nombre est passé à 508, dont 244 en recrutements. Quelques jours plus tard, le portail de l'OMS n'était plus accessible de l'extérieur, en raison d'un trafic important (évalué le 4 avril).

Plusieurs approches thérapeutiques très différentes sont en cours d'évaluation pour le COVID-19: des composés antiviraux inhibant les voies enzymatiques, d'autres bloquant l'entrée du

SRAS-CoV-2 dans la cellule et, enfin, des immunomodulateurs censés réduire l'intensité du relargage massif de cytokines, mécanisme impliqué dans la genèse des lésions pulmonaires observées lors des cas graves. Il convient de noter qu'aucun médicament n'est approuvé actuellement pour COVID-19. Dans une directive provisoire, l'OMS a déclaré le 13 mars qu'« il n'y a aucune preuve actuelle pour recommander un traitement anti-COVID-19 spécifique » et que l'utilisation de thérapies expérimentales « devrait se faire dans le cadre d'essais contrôlés randomisés et éthiquement approuvés » (OMS 2020).

Cependant, l'inscription des patients aux essais cliniques ne sera pas envisageable partout. Ce chapitre peut aider à la prise de décision. Les agents suivants seront discutés ici :

1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral

Remdesivir

Lopinavir (et Darunavir)

Favipiravir

Ribavirine

Sofosbuvir

2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux

Camostat

Hydroxychloroquine et chloroquine

Oseltamivir

Umifenovir

Baricitinib

3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires

Corticostéroïdes

Tocilizumab

Siltuximab

Interférons

Immunisation passive

1. Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral

SARS-CoV-2 est un bêta-coronavirus à ARN simple brin. Les cibles potentielles sont certaines protéines non structurales telles que la protéase, l'ARN polymérase et l'hélicase, mais également des protéines accessoires. Les coronavirus n'utilisent pas de transcriptase inverse. Il n'y a au total que 82% d'identité génétique entre le SRAS-CoV et le SRAS-CoV-2. Cependant, l'homologie génétique étonnamment élevée pour l'une des enzymes clés, l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp) atteignant environ 96% (Morse 2020), suggère que les substances actives contre le SRAS-CoV peuvent également l'être contre le SRAS-CoV-2.

Inhibiteurs de RdRp

Remdesivir (RDV)

Le Remdesivir (RDV) est un analogue nucléotidique et la prodrogue d'un nucléoside d'adénosine C qui s'intègre dans les chaînes d'ARN viral en formation, entraînant un arrêt prématuré de la synthèse. Des expériences *in vitro* portant sur des cellules épithéliales des voies respiratoires, ont montré que le RDV possède une activité anti-CoV étendue en inhibant RdRp à des concentrations submicromolaires (Sheahan 2017). Cette inhibition de RdRp se retrouve également vis à vis du SARS-CoV-2 (Wang 2020). La molécule est structurellement très proche du ténofovir alafénamide, autre analogue nucléotidique dans le traitement du VIH. RDV a été initialement développé par Gilead Sciences pour le traitement du virus Ebola, mais a ensuite été abandonné après des résultats décevants dans un grand essai clinique randomisé (Mulangu 2019). Toutefois, le RDV est actuellement en évaluation dans deux grandes études randomisées de phase III chez environ 1 000 patients COVID-19 symptomatiques d'intensité mineure, modérée et sévère. Le recrutement des patients dans les études

en cours en Chine et dans plusieurs pays européens devrait s'achever fin avril 2020.

Les données expérimentales à partir de modèles murins ont montré une meilleure efficacité prophylactique et curative dans le MERS qu'une combinaison de lopinavir / ritonavir (voir ci-dessous) et d'interféron bêta. Le RDV a réduit la charge virale et amélioré la fonction respiratoire en réduisant les lésions pulmonaires (Sheahan 2020). Le premier patient américain atteint du SRAS-CoV-2 a été amélioré de façon spectaculaire après un traitement intraveineux au RDV (Holshue 2020). La résistance au RDV dans le SRAS a été mise en évidence in vitro et semble concerner à la fois la structure et la virulence des particules virales (Agostini 2018). Les mêmes observations ont été faites avec les virus MERS (Cockrell 2016). Les modèles animaux suggèrent qu'une perfusion une fois par jour de 10 mg / kg de remdesivir peut être suffisante.

Les données pharmacocinétiques pour l'homme font encore défaut, mais Gilead est actuellement en train d'initier des programmes d'accès élargi en Europe (voir gilead.com), tandis qu'aux États-Unis, ce programme est déjà en place.

Données cliniques: l'innocuité de la molécule a été confirmée dans les essais contre le virus Ebola. Le remdesivir est actuellement testé dans plusieurs essais cliniques de phase III randomisés chez plus de 1 000 patients atteints à la fois de COVID19 d'intensité légère à modérée et de maladie sévère. Ces études recrutant des patients en Chine et dans plusieurs pays européens devraient être finalisées en avril 2020. Le remdesivir fait partie des quatre options de traitement testées dans le grand essai de phase III OMS SOLIDARITÉ (voir ci-dessous). Dans ces études de phase III le schéma d'administration par voie intraveineuse était identique à celui utilisé contre le virus Ebola à savoir, une dose de charge initiale de 200 mg au jour 1, puis 100 mg par jour les 9 jours suivants.

Il est rapporté des cas de patients gravement atteints qui s'améliorent rapidement sous remdesivir (Holshue 2020, Hillaker 2020). Le 10 avril, le *New England Journal of Medicine* a publié des résultats portant sur les 53 premiers patients traités avec 10 jours de remdesivir à titre compassionnel (Grein 2020). Ces résultats ont suscité un grand engouement médiatique car les auteurs ont présenté le remdesivir sous un jour très favorable. Bien que les données sur la charge virale ne soient pas disponibles, les auteurs concluent à une amélioration clinique de 68% (36/53) et une faible mais notable mortalité chez 13% des patients, apparemment moindre que celle observée dans l'essai de phase III conduite avec le lopinavir / r (Cao 2020).

Les auteurs soulignent également à plusieurs reprises la gravité de la maladie des patients, beaucoup nécessitant une assistance respiratoire, ce qui était moins le cas dans l'essai lopinavir / r. En l'absence de résultats sur l'aspect virologique de l'étude ces informations fragmentaires peuvent toutefois susciter de trop grands espoirs. Pour plus de détails, voir www.CovidReference.com/remdesivir.

Favipiravir

Le favipiravir (Favilavir®; Europe: Avigan®) est un autre inhibiteur antiviral large spectre de la RdRp qui a été approuvé pour la grippe A et B au Japon et dans d'autres pays (Shiraki 2020). Le favipiravir est une prodrogue convertie en une forme active intracellulaire et reconnue comme substrat par l'ARN polymérase virale. Il agit comme stoppant la synthèse de la chaîne par inhibition de l'ARN polymérase (Delang 2018). Dans une étude in vitro, ce composé n'a pas montré d'activité significative contre un isolat clinique de SRAS-CoV-2 (Wang 2020). Le 14 février, cependant, un communiqué de presse aux résultats prometteurs a été publié à Shenzhen (PR Favipiravir 2020). Malgré l'absence de données scientifiques consolidées, le favipiravir a obtenu une

approbation de cinq ans en Chine sous le nom commercial Favilavir® (en Europe: Avigan®). Une dose de charge de 2400 mg BID est recommandée, suivie d'une dose d'entretien de 1200-1800 mg QD. Les interactions médicamenteuses potentielles (DDI) doivent être prises en compte et inciter à la prudence. Cette prodrogue a un métabolisme principalement hépatique impliquant l'aldéhyde oxydase (AO), des inhibiteurs puissants de cette enzyme tels que la cimétidine, l'amlodipine ou l'amitriptyline pourraient provoquer des DDI significatives (revue: Du 2020).

Données cliniques: Des résultats préliminaires encourageants (communiqué de presse) ont été rapportés chez 340 patients COVID-19 à Wuhan et Shenzhen. La période fébrile a été raccourcie, à 2,5 contre 4,2 jours dans le groupe contrôle, la clairance virale plus rapide (4 contre 11 jours) et une amélioration des signes radiologiques (Bryner 2020).

Un premier essai randomisé en ouvert (ECR) a été publié le 26 mars (Chen 2020) et réalisé dans trois hôpitaux de Chine, comparant l'arbidol et le favipiravir chez 236 patients atteints de pneumonie au COVID-19. Le critère de jugement principal était le taux de récupération clinique sur 7 jours (récupération de la fièvre, de la fréquence respiratoire, de la saturation en oxygène et du soulagement de la toux). Chez les patients COVID-19 « ordinaires » (non critiques), les taux de récupération étaient de 56 % avec l'arbidol (n = 111) et 71 % (n = 98) avec le favipiravir (p = 0,02), avec une bonne tolérance clinique. Cependant, ces résultats méritent d'être vérifiés car dans l'ensemble de la population étudiée, aucune différence n'était évidente. De nombreux cas n'ont pas été confirmés par PCR. Il existe également des déséquilibres entre les sous-groupes de patients « ordinaires ».

Autres inhibiteurs de RdRp

Certains autres composés inhibant RdRp ont été discutés. La ribavirine est un analogue de la guanosine et un inhibiteur de la

synthèse d'ARN qui a été utilisé pendant de nombreuses années pour l'infection par l'hépatite C et qui inhiberait également RdRp (Elfiky 2020). Dans le SRAS et le MERS, la ribavirine était principalement associée au lopinavir / ritonavir ou à l'interféron; cependant, un effet clinique n'a jamais été démontré (Arabi 2017). La ribavirine est désormais disponible de manière générique. Son utilisation est limitée par des effets secondaires considérables, notamment l'anémie. Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase qui est également utilisé comme agent à action directe dans l'hépatite C. Il est généralement très bien toléré. Des études de modélisation ont montré que le sofosbuvir pouvait également inhiber RdRp en rivalisant avec les nucléotides physiologiques pour le site actif RdRp (Elfiky 2020). Le sofosbuvir pourrait être associé à des IP du VHC. Parmi celles-ci, les combinaisons anti-virales fixes avec le lédiripasvir ou le velpatasvir pourraient être particulièrement attrayantes car elles pourraient inhiber à la fois le RdRp et la protéase du SARS-CoV-2 (Chen 2020). Des études sont prévues mais pas encore officiellement enregistrées (évaluées le 17 avril).

Inhibiteurs de protéase

Lopinavir

Il est suggéré que les inhibiteurs de la protéase (IP) du VIH come lopinavir (LPV) et darunavir (DRV) agissent en inhibant la protéase de type 3-chymotrypsine des coronavirus. Les deux molécules sont administrées par voie orale. Pour atteindre des niveaux plasmatiques appropriés, les deux IP doivent être « boosés » avec un autre inhibiteur de la protéase du VIH appelé ritonavir (généralement indiqué par « /r »: lopinavir/r et darunavir/r).

Le **lopinavir** a été testé chez de nombreux patients en Chine au début de l'épidémie (Chen 2020). Au moins deux études cas-

témoins sur le SRAS (Chan 2003, Chu 2004) et une étude prophylactique sur le MERS (Park 2019) ont montré un effet bénéfique, mais les preuves restent fragiles. Toutes les études incluaient de faibles effectifs et n'étaient pas randomisées. Il n'était donc pas clair si tous les facteurs pronostiques étaient correctement équilibrés entre les groupes. Toutefois, il semble que la charge virale du SRAS-CoV-2 diminue plus rapidement avec le LPV par rapport au groupe contrôle (Chu 2004). Cependant, toutes les études n'étaient pas randomisées et les effectifs de petite taille. Il n'était pas clair si une stratification sur tous les facteurs pronostiques était prévue. Comme pour tous les IP du VIH, il faut toujours garder à l'esprit les risques d'interactions médicamenteuses. Le ritonavir est un puissant pharmaco-amplificateur. Par exemple, la posologie de tacrolimus doit être réduite d'un facteur 10 à 100 pour atteindre la concentration thérapeutique. Ainsi il a été rapporté le cas d'une femme ayant subi une transplantation rénale et traitée avec du lopinavir / r pour COVID-19 tout en recevant une dose complète de tacrolimus. Les concentrations de tacrolimus ont atteint des taux très élevés toujours au-dessus de la concentration, thérapeutique requise et ce 9 jours après l'arrêt du lopinavir / r et du tacrolimus (Bartirolo 2020).

Données cliniques : Le lopinavir / r a été testé chez de nombreux patients en Chine au début de l'épidémie (Chen 2020). Une forte diminution a également été observée individuellement chez des patients COVID-19 traités par LPV/r (Lim 2020, Liu 2020, Wang 2020). Cependant, étant donné la clairance virale rapide chez les patients non traités en convalescence, l'observation de tels cas ne sont pas très significatifs. Dans une petite étude de Singapour, le LPV n'a montré aucun effet sur la clairance du SRAS-CoV-2 dans les écouvillons nasaux (Young 2020). De plus, le premier essai randomisé en ouvert sur 199 adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère n'a trouvé aucun bénéfice clinique du traitement LPV/r administré 10 à 17 jours après le début de la mala-

die par rapport à une prise en charge standard (Cao 2020). Les pourcentages de patients porteurs d'une charge virale détectable au cours du temps étaient comparables, suggérant l'absence d'effet discernable du traitement sur l'excrétion virale. Bien que les données pharmacocinétiques fassent défaut, il semble possible que les concentrations de LPV non lié aux protéines du VIH soient trop faibles pour inhiber la réplication virale. Il reste à étudier si les concentrations seront suffisantes pour un traitement efficace précoce des cas bénins ou comme prophylaxie post-exposition. Une étude rétrospective sur 280 cas dans lesquels l'initiation précoce du LPV/r et /ou de la ribavirine a été évaluée, suggère un bénéfice clinique (Wu 2020). Le lopinavir/r sera testé dans l'important essai de l'OMS « SOLIDARITY ».

Darunavir

Il existe également des communiqués de presse sur les effets antiviraux du **darunavir** (DRV) *in vitro* (PR 2020). DRV est un autre inhibiteur de protéase, plus efficace que le LPV dans l'infection à VIH. Cependant, le fabricant Janssen-Cilag a publié une lettre à l'Agence médicale européenne le 13 mars, soulignant que « sur la base des résultats préliminaires non publiés d'une expérience *in vitro* précédemment rapportée, il est peu probable que le DRV ait une activité significative contre le SRAS-CoV-2 lorsqu'il est administré à la posologie recommandée dans le traitement de l'infection par le VIH-1. » *In vitro*, il n'a pas été retrouvé d'activité antivirale significative pour des concentrations cliniquement pertinentes. La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) était supérieure à 100 µM.

Données cliniques: Aucune donnée clinique n'est actuellement disponible. Cependant, il a été constaté chez au moins 4 patients infectés par le VIH un COVID-19 pendant le traitement par le darunavir. Néanmoins, une grande étude (CQ4COV19) avec 3 040 participants a été initiée le 18 mars en Espagne avec le darunavir

et est toujours en cours au 14 avril. Les patients présentant des symptômes bénins sont traités par darunavir / ritonavir et chloroquine immédiatement après un test positif au SRAS-CoV-2.

Autres IP

On espère que les données pharmacocinétiques récemment publiées pour la structure cristalline de la principale protéase SARS-CoV-2 pourrait conduire à la conception d'inhibiteurs de protéase optimisés (Zhang 2020). Le criblage virtuel de médicaments pour identifier de nouvelles pistes de médicaments ciblant la protéase qui joue un rôle central dans la médiation de la répllication et de la transcription virales, a déjà identifié plusieurs composés. Six composés ont inhibé le M (pro) avec des valeurs de CI50 allant de 0,67 à 21,4 μM , parmi eux le disulfirame (inhibiteur enzymatique indiqué dans le sevrage de l'alcool dépendance) et le carmofur (un analogue de la pyrimidine utilisé comme agent antinéoplasique) deux médicaments approuvés (Jin 2020).

2. Inhibiteurs d'entrée antiviraux

La plupart des coronavirus se fixent aux récepteurs cellulaires par leur protéine spike. En quelques semaines, plusieurs groupes ont élucidé l'entrée de SARS-CoV-2 dans la cellule cible (Hoffmann 2020, Zhou 2020). Semblable à SARS-CoV, SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur clé, une protéine de surface qui se trouve dans divers organes et sur les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires AT2. L'affinité pour ce récepteur ACE2 semble être plus élevée avec le SRAS-CoV-2 qu'avec d'autres coronavirus. L'hypothèse selon laquelle les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) favorisent des cycles sévères de COVID-19 grâce à une expression accrue du récepteur ACE2 n'est pas prouvée (Hanff 2020). Dans la plus grande étude à ce jour portant sur

1099 patients atteints de COVID-19, l'hypertension était associée à un risque accru (24% contre 13%) d'évolution sévère de la maladie (Guan 2020). Cependant, la co-médication n'a pas été enregistrée dans cette étude, et plusieurs sociétés médicales déconseillent explicitement l'arrêt des inhibiteurs de l'ECA (ESH 2020). En outre, la liaison de SARS-CoV-2 à ACE2 semble conduire à un déséquilibre dans le système RAS. Des études animales ont montré que ce déséquilibre pouvait même être influencé favorablement par les inhibiteurs de l'ECA au cours de la pneumonie (Gurwitz 2020, Sun 2020). Le rationnel biologique des effets positifs potentiels des inhibiteurs du SRA est suffisamment étayé pour que plusieurs essais avec le losartan (un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2) chez des patients atteints de COVID-19 soient actuellement prévus. La première étude clinique n'a indiqué aucun effet délétère des inhibiteurs du RAAS dans COVID-19 (voir ci-dessus, Meng 2020).

Camostat (C)

En plus de se lier au récepteur ACE2, l'amorçage ou le clivage de la protéine de pointe est également nécessaire pour l'entrée virale, permettant la fusion des membranes virales et cellulaires. SARS-CoV-2 utilise la protéase transmembranaire protéase sérine 2 (TMPRSS2). Les composés inhibant cette protéase peuvent donc potentiellement inhiber l'entrée virale (Kawase 2012). Le C inhibiteur TMPRSS2, enregistré au Japon pour le traitement de la pancréatite chronique (Foipan®), peut bloquer l'entrée cellulaire du virus SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020). Les données cliniques sont en attente.

Umifénovir (U)

L'U (Arbidol®) est un médicament antiviral à large spectre qui est approuvé comme inhibiteur de la fusion membranaire en Russie et en Chine pour la prophylaxie et le traitement de la grippe. Les

directives chinoises le recommandent pour COVID-19, et selon un communiqué de presse chinois, il est capable d'inhiber la répllication du SARS-CoV-2 à de faibles concentrations de 10-30 μM (PR 2020).

Dans une petite étude rétrospective et non contrôlée sur des cas de COVID-19 légers à modérés, 16 patients traités par une prise oral 200 mg trois fois par jour et lopinavir/ritonavir (LPV/r) ont été comparés à 17 patients qui avaient reçu du LPV/r en monothérapie pendant 5 à 21 jours (Deng 2020). Au jour 7 (jour 14), dans le groupe combiné, les échantillons nasopharyngés SARS-CoV-2 sont revenus négatifs dans 75% (94%), versus 35% (53%) avec la monothérapie LPV/r. Les examens tomodensitométriques thoraciques s'amélioraient dans 69% des cas contre 29%, respectivement. Cependant, aucune explication claire de cet avantage significatif n'a été fournie. Il existe un rapport préliminaire d'une étude randomisée indiquant un effet plus faible de l'umifénovir par rapport au favipiravir (Chen 2020).

Hydroxychloroquine (HCQ) et Chloroquine (CQ)

La CQ est utilisée dans la prévention et le traitement du paludisme. L'effet antiviral global de la molécule est lié à une augmentation de la valeur du pH endosomique, qui perturbe la fusion virus-cellule. La glycosylation des récepteurs cellulaires du SRAS-CoV est également perturbée (Savarino 2003, Vincent 2005, Yan 2013). Dans l'infection par le SRAS-CoV-2, la CQ peut également inhiber les étapes post-entrée (Wang 2020). En plus de l'effet antiviral, des effets anti-inflammatoires pourraient également être bénéfiques dans la pneumonie au COVID-19. Un document de consensus chinois daté du 12 mars recommandait la CQ pour les patients atteints de pneumonie légère et sévère (EC 2020). Diverses études sont prévues, notamment en traitement et prophylaxie, dont une étude espagnole auprès de 3040 patients et professionnels de santé.

L'HCQ pourrait être plus efficace que la CQ (Yao 2020), mieux tolérée que la CQ et indiquée en cas de paludisme et de maladies autoimmunes inflammatoires (lupus érythémateux et polyarthrite rhumatoïde). Selon des données *in vitro*, l'HCQ doit être prescrite à la dose de charge de 400 mg, deux fois par jour, suivie d'un traitement d'entretien de 200 mg, deux fois par jour (Yao 2020). Une revue sommaire a déclaré que les résultats sur plus de 100 patients ont montré que le phosphate de CQ pourrait atténuer et raccourcir l'évolution de la maladie (Gao 2020). À ce jour, des données cliniques valides ne sont pas disponibles et d'autres experts ont soulevé des doutes considérables (Touret 2020). Une activité significative de la CQ serait le premier signal positif, après des décennies et des centaines d'études menées sans succès dans un grand nombre de maladies virales aiguës. Certains experts soutiennent également que CQ / HCQ pourrait non seulement être inutile mais même délétère, comme cela a été constaté pour l'infection par le virus Chikungunya, expliqué par un retard de la réponse immunitaire adaptative (Guastalegname 2020). Dans les études précliniques *in vitro* et *in vivo*, l'activité sur d'autres virus tels que la grippe aviaire, Epstein-Barr ou Zika a été inconstante (Ferner 2020). Les précautions d'usage pour la prescription de l'HCQ incluent également l'existence d'un QTc allongé > 500 ms à l'ECG et plusieurs maladies telles que la myasthénie grave, l'épilepsie, etc. Une large utilisation de ces médicaments exposera les patients à des complications rares mais potentiellement mortelles, y compris des effets cutanés, une insuffisance hépatique fulminante et des arythmies ventriculaires (en particulier lorsqu'il est prescrit avec de l'azithromycine).

Données cliniques: Le 17 mars, un rapport préliminaire de Marseille, France (Gautret 2020) semblait montrer un certain avantage dans un petit essai non randomisé sur 36 patients. Les patients qui refusaient le traitement ou avaient des critères d'exclusion, ont servi de témoins. Au jour 6, 70% étaient guéris

virologiquement (écouvillonnages nasopharyngés), par HCQ seule et 100% avec l'association HCQ et le macrolide azithromycine, contre 13% pour le groupe témoin. Cependant, plusieurs problèmes méthodologiques ont soulevé des doutes sur la validité des données, en particulier le déséquilibre d'effectif entre les deux bras de traitements et la non prise en compte de patients exclus de l'étude (diverses raisons dont des refus de patients en cours d'étude ou pour effets secondaires) dans le calcul final de la clairance virale. En outre une analyse en intention de traiter fait défaut. Après examen de ces données, plusieurs problèmes méthodologiques ont soulevé des doutes sur la validité des données (Kim 2020). Cela n'empêche pas que le tweet fort osé affirmant que la combinaison de HCQ et d'azithromycine a « une réelle chance d'être l'un des plus grands changeurs de jeu de l'histoire de la médecine » (21 mars), a attiré l'attention du monde entier. Le 31 mars, un examen minutieux des risques de HCQ a été publié, montrant comment la diffusion prétentive de données surpromises peut causer de graves dommages (Yazdany 2020).

Un essai randomisé en Chine portant sur 30 patients n'a montré aucun avantage clinique ou virologique avec la HCQ. (Chen 2020). Cependant, l'hydroxychloroquine est actuellement testée dans plusieurs essais, dont l'essai SOLIDARITY de l'OMS. Le dosage optimal n'est toujours pas défini. Les essais cliniques en cours utilisent différents schémas posologiques. Dans une étude pharmacocinétique sur 13 patients gravement malades atteints de COVID-19, un schéma posologique de 200 mg trois fois par jour n'était pas approprié pour atteindre un niveau sanguin cible supposé de 1 à 2 mg / L. Les auteurs ont proposé 800 mg une fois par jour le jour 1, suivi de 200 mg deux fois par jour pendant 7 jours (Perinel 2020). Cependant, d'autres études PK sont nécessaires.

Les précautions à prendre pour l'HCQ comprennent la non inclusion de patients avec un QTc anormalement allongé par rapport aux données de référence et la présence de comorbidités telles que la myasthénie, l'épilepsie, etc. A noter que ces deux molécules HQ et HCQ présentent un risque cardiaque de trouble du rythme ventriculaire mortel (torsade de pointe) en rapport avec un allongement de l'espace QTc à l'ECG, en particulier lorsque qu'une hypokaliémie est présente. L'azithromycine associée à HCQ pourrait augmenter le risque cardiaque. L'association fait l'objet d'une alerte de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments en France sur les risques cardiaques (référence : ANSM note du 30 03 2020 sur le site [ANSM.sante.fr](https://ansm.sante.fr))

Autres

Le **Baricitinib (B)** (Olumiant®) est un inhibiteur de la kinase associée à Janus (JAK) approuvé pour la polyarthrite rhumatoïde. À l'aide d'algorithmes de dépistage virtuels, le B a été identifié comme une substance qui pourrait inhiber l'endocytose médiée par l'ACE2 (Stebbing 2020). Comme d'autres inhibiteurs de JAK tels que le fedratinib ou le ruxolitinib, l'inhibition de la signalisation peut également réduire les effets de l'augmentation des niveaux de cytokines qui sont fréquemment observés chez les patients atteints de COVID-19. Il existe des preuves que le B pourrait être l'agent optimal dans ce groupe (Richardson 2020). D'autres experts ont fait valoir que le médicament ne serait pas une option idéale en raison du fait que le baricitinib provoque une lymphocytopénie, une neutropénie et une réactivation virale (Praveen 2020). Cependant, plusieurs études sont en cours en Italie et aux États-Unis. Les études ne sont pas encore initiées (au 25 mars).

L'oseltamivir (O) (Tamiflu®) est un inhibiteur de la neuraminidase qui est également approuvé pour le traitement et la prophylaxie de la grippe dans de nombreux pays. Comme le LPV, l'O

a été largement utilisé pour l'épidémie actuelle en Chine (Guan 2020). L'administration précoce dès l'apparition des symptômes est requise. L'O est mieux indiqué en adjuvant la co-infection grippale, qui a été considérée comme assez courante chez les patients atteints de MERS à environ 30% (Bleibtreu 2018). Il n'y a pas de données valides pour COVID-19. Il est plus que douteux qu'il y ait un effet direct chez les patients grippaux négatifs atteints de pneumonie au COVID-19 d'autant que Le SRAS-CoV-2 ne nécessite pas de neuraminidases pour entrer dans les cellules cibles.

3. Immunomodulateurs et autres thérapies immunitaires

Alors que les antiviraux sont les plus susceptibles d'empêcher les cas bénins de COVID-19 de s'aggraver, des stratégies adjuvantes seront particulièrement nécessaires dans les cas graves. Les infections à coronavirus peuvent induire des réponses immunitaires excessives et aberrantes, finalement inefficaces, mais associées à de graves lésions pulmonaires (Channappanavar 2017). Comme pour le SRAS et le MERS, certains patients atteints de COVID-19 développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent associé à une tempête de cytokines (Mehta 2020). Cela se caractérise par une augmentation des concentrations plasmatiques de diverses interleukines, chimiokines et protéines inflammatoires.

Diverses thérapies visent à limiter les lésions des structures alvéolocapillaires causées par la dérégulation des réactions pro-inflammatoires des cytokines et des chimiokines (Zumla 2020). Les immunosuppresseurs, les agents de blocage de l'interleukine-1 tels que les inhibiteurs de l'anakinra ou du JAK-2 sont également une option (Mehta 2020). Ces thérapies peuvent potentiellement agir en synergie lorsqu'elles sont combinées avec des antiviraux. Plusieurs médicaments commercialisés sont

envisagés, dont les anti-cholestérolémiants, les antidiabétiques, les anti-inflammatoires (polyarthrite), les antiépileptiques, ou les anticancéreux, et les antibiotiques. Le mécanisme d'action suggéré est une modulation de l'autophagie, favorisant d'autres mécanismes immunitaires effecteurs et la production de peptides antimicrobiens. Cependant, des données cliniques sont en attente pour la plupart des stratégies.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont souvent utilisés, en particulier dans les cas graves. Dans la plus grande étude de cohorte non contrôlée à ce jour portant sur 1099 patients atteints de COVID-19, un total de 19% ont été traités avec des corticostéroïdes, dans les cas graves près de la moitié de tous les patients (Guan 2020). Cependant, selon les directives actuelles de l'OMS, les stéroïdes ne sont pas recommandés en dehors des essais cliniques.

Une revue systématique de plusieurs études observationnelles sur le SRAS (Stockman 2006) n'a révélé aucun avantage et divers effets secondaires (nécrose avasculaire, psychose, diabète). Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes COVID-19 est toujours très controversée (Russell 2020, Shang 2020). Dans une étude rétrospective de 401 patients atteints du SRAS, il a été constaté que de faibles doses réduisent la mortalité et sont en mesure de raccourcir la durée d'hospitalisation des patients gravement malades, sans provoquer d'infection secondaire et / ou d'autres complications (Chen 2006).

Dans une autre étude rétrospective portant sur un total de 201 patients COVID-19, la méthylprednisolone a réduit la mortalité chez les patients atteints de SDRA (Wu 2020). D'un autre côté, il existe des preuves solides d'une clairance virale retardée (Ling 2020), qui a également été observée avec le SRAS (Stockman 2006). Dans une déclaration de consensus de la Chinese Thoracic Society du 8 février, les corticostéroïdes ne doivent être utilisés

qu'avec prudence, après un examen attentif, à de faibles doses ($\leq 0,5\text{--}1$ mg / kg de méthylprednisolone ou équivalent par jour) et, enfin et surtout, comme aussi court que possible (≤ 7 jours) (Zhao 2020).

Tocilizumab (TOC)(RoActemra® ou Actemra®)

Le TOC est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le récepteur de l'interleukine-6. Le TOC est prescrit dans le rhumatisme articulaire avec un profil d'innocuité favorable. Il ne fait aucun doute que le TOC doit être réservé aux patients atteints d'une maladie grave qui ont échoué à d'autres traitements. Cependant, certaines observations suggèrent que le traitement bloquant l'IL-6 administré en cas de maladies auto-immunes chroniques pourrait empêcher le développement de COVID-19 sévère (Mihai 2020).

Données cliniques: certains rapports de cas existent. Trois patients ont eu une amélioration rapide des symptômes respiratoires, une diminution de la fièvre et une réduction de la CRP après l'administration de tocilizumab (Di Giambenedetto 2020). Une étude rétrospective non contrôlée a été publiée (pas encore évaluée par des pairs), montrant des résultats encourageants chez 91% des 21 patients atteints de COVID-19 sévère et de niveaux élevés d'IL-6, avec amélioration de la fonction respiratoire, une diminution rapide de la fièvre et une sortie d'hospitalisation réussie (Xu 2020). La dose initiale est de 4 à 8 mg / kg, la posologie recommandée étant de 400 mg (perfusion sur plus d'une heure). Des essais contrôlés sont en cours ainsi que pour le sarilumab (Kevzara®), un autre antagoniste des récepteurs de l'IL-6.

Siltuximab

Le siltuximab (Sylvant®) est un autre agent anti-IL-6 bloquant. Cependant, cet anticorps monoclonal chimérique cible directement l'interleukine-6 et non le récepteur. Le siltuximab a été approuvé pour la maladie de Castleman idiopathique.

Données cliniques : Les premiers résultats d'un essai pilote en Italie («essai SISCO») ont montré des résultats encourageants mais n'ont pas encore été publiés. Selon des données intermédiaires provisoires, présentées le 2 avril sur les 21 premiers patients traités par siltuximab et suivis pendant une période allant jusqu'à sept jours, un tiers (33%) des patients ont présenté une amélioration clinique et réduction des besoins en oxygène. 43% des patients ont vu leur état se stabiliser (McKee 2020).

Immunisation passive

Une méta-analyse d'études observationnelles sur l'immunothérapie passive pour le SRAS et la grippe sévère indique une diminution de la mortalité, mais les études étaient généralement de qualité faible et sans groupes témoins (Mair-Jenkins 2015). Dans le MERS, l'utilisation de plasma congelé de convalescents ou d'immunoglobulines extraites de patients a été envisagée (Zumla 2015, Arabi 2017). Les patients guéris du SRAS développent une réponse à anticorps neutralisants contre la protéine de pointe virale (Liu 2006). Les données préliminaires indiquent que cette réponse s'étend également au SARS-CoV-2 (Hoffmann 2020), mais l'effet sur le SRAS-CoV-2 était quelque peu plus faible. D'autres ont fait valoir que le sérum de convalescents humains pourrait être une option pour la prévention et le traitement de la maladie à COVID-19. Pour qu'ils soient rapidement disponibles il faut un nombre suffisant de personnes sorties de la maladie et aptes à donner du sérum contenant des immunoglobulines (Casadevall 2020). Récemment, un état des lieux

a été publié rapportant les avantages, les considérations réglementaires, les problématiques logistiques (recrutement de donateurs, etc.) et les essais cliniques proposés (Bloch 2020). L'immunothérapie passive semble bien tolérée. Cependant, une interrogation persiste sur le risque pour les receveurs de ne pas développer leur propre immunité, les exposant alors à un risque de réinfection.

Données cliniques : Chez 5 patients présentant un SDRA (syndrome de détresse respiratoire aigüe) lié au COVID-19, l'administration de plasma de convalescents contenant des anticorps neutralisants a été suivie d'une amélioration de l'état clinique (Shen 2020). Les 5 patients étaient sous respirateur artificiel au moment du traitement et tous avaient reçu des agents antiviraux et de la méthylprednisolone.

Dans une autre étude pilote, une dose unique (200 ml) de plasma de patients convalescents a été administrée à 10 patients (9 traités avec de l'umifénovir, 6 avec de la méthylprednisolone, 1 avec du remdesivir). Chez les 7 patients avec virémie, l'ARN sérique du SARS-CoV-2 a diminué à un niveau indétectable en 2 à 6 jours (Duan 2020). Pendant ce temps, les symptômes cliniques et les critères paracliniques se sont rapidement améliorés. Le 26 mars, la FDA a approuvé l'utilisation de plasma provenant de patients convalescents pour traiter les formes graves de COVID-19 (Tanne 2020). Cette méthode a été utilisée dans le passé pour traiter des maladies infectieuses telles que la poliomyélite, la rougeole ou même l'épidémie de grippe de 1918.

Autres

Chez les patients atteints de MERS, les études sur l'interféron ont été décevantes. Malgré des effets antiviraux majeurs *in vitro* (Falzarano 2013), aucun avantage convaincant n'a été démontré dans les études cliniques en association avec la ribavirine (Omrani 2014, Shalhoub 2015, Arabi 2019). Néanmoins,

l'administration d'interféron est toujours recommandée comme option dans les directives de traitement chinoises.

D'autres approches immunomodulatrices sont évaluées dans les essais cliniques comprenant des antiangiogéniques (lénalidomide, la thalidomide et bevacizumab), des immunosuppresseurs (cyclosporine), la brilacidine, le fedratinib (Wu 2020), le fingolimod, le sildénafil, la técoplanine (Baron 2020), et des anticorps monoclonaux (Shanmugaraj 2020) (liste non exhaustive). Des approches de thérapie cellulaire sont également en discussion. Cependant, il ne fait aucun doute que ces stratégies sont encore loin d'une large utilisation clinique.

Perspectives

On espère que les systèmes de santé locaux pourront résister à l'épidémie actuelle et qu'au moins certaines des options présentées dans cet aperçu donneront des résultats positifs au fil du temps. Il est également important que dans cette situation difficile, malgré l'immense pression, les principes de base du développement de médicaments et de la recherche, y compris la réorientation, soient respectés.

Quatre options différentes, à savoir le lopinavir/ritonavir seul et en combinaison avec l'interféron, le remdesivir et l'(hydroxy)chloroquine sont en cours d'évaluation dans l'étude internationale SOLIDARITY lancée le 18 mars par l'OMS. Les résultats de cet essai pragmatique à grande échelle généreront des données fiables indispensables pour sélectionner les traitements les plus efficaces parmi les choix effectués (Sayburn 2020).

Tableau 1. Options thérapeutiques préliminaires pour COVID-19 dans différents pays, selon la gravité de la maladie (<https://epidemiology.wiv-isp.be>)

Gravité de la maladie	Italie (protocole Lombardia)	France	Pays-Bas	Belgique
Léger à modéré, aucun facteur de risque	Non	Non Surveillance	Non	Non
Léger à modéré, facteurs de risque	LPV/r + HCQ 5-7 jours	LPV/r, durée en fonction de l'excrétion virale	CQ pendant 5 jours	HCQ 400 BID, puis 200 mg BID pendant 4 jours
Sévère, 1^e ligne	RDV + (H) CQ pendant 5-20 jours	RDV, durée en fonction de l'excrétion virale	CQ (600 mg, puis 300 mg) pendant 5 jours	HCQ 400 BID, puis 200 mg BID pendant 4 jours
Sévère, 2^e ligne	LPV/r avec CQ	Non	LPV/r pendant 10-14	LPV/r pendant 14 jours
Critique, 1^e ligne	RDV + HCQ pendant 5 à 20 jours	RDV, durée en fonction de la dissémination virale	RDV pendant 10 jours + CQ pendant 5 jours	RDV
Critique, 2^e ligne	LPV/r avec CQ	LPV/r		HCQ / TOC (en cours d'étude)

RDV Remdesivir, **LPV/r** Lopinavir / ritonavir, **CQ** Chloroquine, **HCQ** Hydroxychloroquine, **TOC** tocilizumab.

Facteurs de risque: âge > 65 ans et/ou co-morbidités connues incluant l'appareil respiratoire (bronchopathie chronique obstructive), le système cardiovasculaire (hypertension, cardiopathie) et les maladies métaboliques (diabète, obésité)

Références

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. **Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease.** *mBio.* 2018 Mar 6;9(2). pii: mBio.00221-18. PubMed: <https://pubmed.gov/29511076>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
- Arabi YM, Balkhy HH, Hayden FG, et al. **Middle East Respiratory Syndrome.** *N Engl J Med.* 2017 Feb 9;376(6):584-594. PubMed: <https://pubmed.gov/28177862>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1408795>
- Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. **Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study.** *Clin Infect Dis.* 2019 Jun 25. pii: 5523209. PubMed: <https://pubmed.gov/31925415>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz544>
- Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D, Rolain JM. **Teicoplanin: an alternative drug for the treatment of coronavirus COVID-19?** *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 13;105944. PubMed: <https://pubmed.gov/32179150>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105944>
- Bartirromo M, Borchi B, Botta A, et al. **Threatening drug-drug interaction in a kidney transplant patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *Transpl Infect Dis.* 2020 Apr 12. PubMed: <https://pubmed.gov/32279418>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/tid.13286>
- Bleibtreu A, Jaureguiberry S, Houhou N, et al. **Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016.** *BMC Infect Dis.* 2018 Jul 16;18(1):331. PubMed: <https://pubmed.gov/30012113>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5>
- Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. **Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Apr 7. pii: 138745. PubMed: <https://pubmed.gov/32254064>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>
- Bryner J. **Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19.** www.Livescience.com
- Cao B, Wang Y, Wen D, et al. **A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187464>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Casadevall A, Pirofski LA. **The convalescent sera option for containing COVID-19.** *J Clin Invest.* 2020 Mar 13. pii: 138003. PubMed: <https://pubmed.gov/32167489>. Full-text: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>

- Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study.** Hong Kong Med J. 2003 Dec;9(6):399-406 PubMed: <https://pubmed.gov/14660806>. Full-text: <https://www.hkmj.org/PubMeds/v9n6/399.htm>
- Channappanavar R, Perlman S. **Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology.** Semin Immunopathol. 2017 Jul;39(5):529-539. PubMed: <https://pubmed.gov/28466096>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial.** Posted March 27, medRxiv. Full-text: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Chen J, Danping L, Liu L, et al. **A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19.** J Zhejiang University. March 2020. Full-text: <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. **Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507-513. PubMed: <https://pubmed.gov/32007143>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Chen RC, Tang XP, Tan SY, et al. **Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience.** Chest. 2006 Jun;129(6):1441-52. PubMed: <https://pubmed.gov/16778260>. Full-text: <https://doi.org/10.1378/chest.129.6.1441>
- Chen YW, Yiu CB, Wong KY. **Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL (pro)) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates.** F1000Res. 2020 Feb 21;9:129. PubMed: <https://pubmed.gov/32194944>. Full-text: <https://doi.org/10.12688/f1000research.22457.1>
- Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. **Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings.** Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6. PubMed: <https://pubmed.gov/14985565>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. **A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome.** Nat Microbiol. 2016 Nov 28;2:16226. PubMed: <https://pubmed.gov/27892925>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.226>
- Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. **Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses.** Antiviral Res. 2018 May;153:85-94. PubMed: <https://pubmed.gov/29524445>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003>
- Deng L, Li C, Zeng Q, et al. **Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study.** J In-

- fect. 2020 Mar 11. pii: S0163-4453(20)30113-4. PubMed:
<https://pubmed.gov/32171872>. Full-text:
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>
- Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. **Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection.** J Med Virol. 2020 Apr 16. PubMed:
<https://pubmed.gov/32297987>. Full-text:
<https://doi.org/10.1002/jmv.25897>
- Du YX, Chen XP. **Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection.** Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 4. PubMed:
<https://pubmed.gov/32246834>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cpt.1844>
- Duan K, Liu B, Li C, et al. **Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients.** PNAS 2020, April 6.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
- EC. **Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Mar 12;43(3):185-188. PubMed: <https://pubmed.gov/32164085>. Full-text:
<https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009>
- Elfiky AA. **Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19.** Life Sci. 2020 May 1;248:117477. PubMed: <https://pubmed.gov/32119961>.
 Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
- Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. **Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques.** Nat Med. 2013 Oct;19(10):1313-7. PubMed:
<https://pubmed.gov/24013700>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/nm.3362>
- Ferner RE, Aronson JK. **Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19.** BMJ. 2020 Apr 8;369:m1432. PubMed: <https://pubmed.gov/32269046>. Full-text:
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1432>
- Gao J, Tian Z, Yang X. **Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):72-73. PubMed:
<https://pubmed.gov/32074550>. Full-text:
<https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Mar 20:105949. PubMed:
<https://pubmed.gov/32205204>. Full-text:
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19.** N Engl J Med. 2020 Apr 10. PubMed:
<https://pubmed.gov/32275812>. Full-text:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
- Guastalegname M, Vallone A. **Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment?** Clin Infect

- Dis. 2020 Mar 24. pii: 5811416. PubMed: <https://pubmed.gov/32211771>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
- Hillaker E, Belfer JJ, Bondici A, Murad H, Dumkow LE. **Delayed Initiation of Remdesivir in a COVID-19 Positive Patient.** *Pharmacotherapy.* 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32281114>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/phar.2403>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. **The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells.** 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. **SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.** *Cell.* 2020 Mar 4. pii: S0092-8674(20)30229-4. PubMed: <https://pubmed.gov/32142651>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: <https://pubmed.gov/32004427>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. **Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability.** *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. PubMed: <https://pubmed.gov/32109372>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30068-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30068-1)
- Jin Z, Du X, Xu Y, et al. **Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors.** *Nature.* 2020 Apr 9. pii: 10.1038/s41586-020-2223-y. PubMed: <https://pubmed.gov/32272481>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. **Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry.** *J Virol.* 2012 Jun;86(12):6537-45. PubMed: <https://pubmed.gov/22496216>. Full-text: <https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12>
- Kim AH, Sparks JA, Liew JW. **A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the Use of Hydroxychloroquine for COVID-19.** *Ann Intern Med* 2020. DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-1223>
- Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. **Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR.** *J Korean Med Sci.* 2020 Feb 17;35(6):e79. PubMed: <https://pubmed.gov/32056407>. Full-text: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>

- Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. **Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients.** Chin Med J (Engl). 2020 Feb 28. PubMed: <https://pubmed.gov/32118639>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>
- Liu F, Xu A, Zhang Y, et al. **Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression.** Int J Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30132-6. PubMed: <https://pubmed.gov/32173576>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.013>
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. **The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis.** J Infect Dis. 2015 Jan 1;211(1):80-90. PubMed: <https://pubmed.gov/25030060>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
- McKee S. **Positive early data from siltuximab COVID-19 trial.** 2nd April 2020. http://www.pharmatimes.com/news/positive_early_data_from_siltuximab_covid-19_trial_1334145
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. **COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression.** Lancet. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32192578>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Mihai C, Dobrota R, Schroder M, et al. **COVID-19 in a patient with systemic sclerosis treated with tocilizumab for SSc-ILD.** Ann Rheum Dis. 2020 Apr 2. pii: annrheumdis-2020-217442. PubMed: <https://pubmed.gov/32241792>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217442>
- Morse JS, Lalonde T, Xu S, Liu WR. **Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV.** Chembiochem. 2020 Mar 2;21(5):730-738. PubMed: <https://pubmed.gov/32022370>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/cbic.202000047>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** N Engl J Med. 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Omrani AS, Saad MM, Baig K, et al. **Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study.** Lancet Infect Dis. 2014 Nov;14(11):1090-1095. PubMed: <https://pubmed.gov/25278221>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70920-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70920-X)
- Park SY, Lee JS, Son JS, et al. **Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers.** J Hosp Infect. 2019 Jan;101(1):42-46. PubMed: <https://pubmed.gov/30240813>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.09.005>

- Perinel S, Launay M, Botelho-Nevers E, et al. **Towards Optimization of Hydroxychloroquine Dosing in Intensive Care Unit COVID-19 Patients.** Clin Infect Dis. 2020 Apr 7. pii: 5816960. PubMed: <https://pubmed.gov/32255489>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa394>
- PR Press release. **Favipiravir.** <https://www.chinadaily.com.cn/a/202002/17/WS5e49efc2a310128217277fa3.html>
- PR. Press release. **Abidol and darunavir can effectively inhibit coronavirus.** www.sd.chinanews.com/2/2020/0205/70145.html (accessed February 21, 2020).
- Praveen D, Chowdary PR, Aanandhi MV. **Baricitinib - a januase kinase inhibitor - not an ideal option for management of COVID-19.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Apr 4:105967. PubMed: <https://pubmed.gov/32259575>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105967>
- Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. **Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):e30-e31. PubMed: <https://pubmed.gov/32032529>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
- Rome BN, Avorn J. **Drug Evaluation during the Covid-19 Pandemic.** N Engl J Med. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32289216>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2009457>
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. **Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?** Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):722-7. PubMed: <https://pubmed.gov/14592603>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5)
- Sayburn A. **Covid-19: trials of four potential treatments to generate "robust data" of what works.** BMJ. 2020 Mar 24;368:m1206. PubMed: <https://pubmed.gov/32209549>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1206>
- Shalhoub S, Farahat F, Al-Jiffri A, et al. **IFN-alpha2a or IFN-beta1a in combination with ribavirin to treat Middle East respiratory syndrome coronavirus pneumonia: a retrospective study.** J Antimicrob Chemother. 2015 Jul;70(7):2129-32. PubMed: <https://pubmed.gov/25900158>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkv085>
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. **On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia.** Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):683-684. PubMed: <https://pubmed.gov/32122468>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5)

- Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. **Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19).** Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Mar;38(1):10-18. PubMed: <https://pubmed.gov/32134278>. Full-text: <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
- Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al. **Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses.** Sci Transl Med. 2017 Jun 28;9(396). pii: 9/396/eaal3653. PubMed: <https://pubmed.gov/28659436>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653>
- Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. **Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV.** Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222. PubMed: <https://pubmed.gov/31924756>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6>
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. **Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma.** JAMA. 2020 Mar 27. pii: 2763983. PubMed: <https://pubmed.gov/32219428>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shiraki K, Daikoku T. **Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections.** Pharmacol Ther. 2020 Feb 22:107512. PubMed: <https://pubmed.gov/32097670>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. **COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments.** Lancet Infect Dis. 2020 Feb 27. pii: S1473-3099(20)30132-8. PubMed: <https://pubmed.gov/32113509>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8)
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. **SARS: systematic review of treatment effects.** PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343. PubMed: <https://pubmed.gov/16968120>. Full-text: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
- Tanne JH. **Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients.** BMJ. 2020 Mar 26;368:m1256. PubMed: <https://pubmed.gov/32217555>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1256>
- Touret F, de Lamballerie X. **Of chloroquine and COVID-19.** Antiviral Res. 2020 Mar 5;177:104762. PubMed: <https://pubmed.gov/32147496>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762>
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. **Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread.** Virol J. 2005 Aug 22;2:69. PubMed: <https://pubmed.gov/16115318>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69>
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. **Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro.** Cell Res.

- 2020 Mar;30(3):269-271. PubMed: <https://pubmed.gov/32020029>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. **Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment.** Biosci Trends. 2020 Mar 16;14(1):64-68. PubMed: <https://pubmed.gov/32037389>. Full-text: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01030>
- WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected.** March 13 [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- Wu C, Chen X, Cai Y, et al. **Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China.** JAMA Intern Med. 2020 Mar 13. pii: 2763184. PubMed: <https://pubmed.gov/32167524>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu D, Yang XO. **TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib.** J Microbiol Immunol Infect. 2020 Mar 11. pii: S1684-1182(20)30065-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32205092>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>
- Wu J, Li W, Shi X, et al. **Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19).** J Intern Med. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220033>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Xu X, Han M, Li T. **Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab.** chinaXiv:202003.00026v1
- Yan Y, Zou Z, Sun Y, et al. **Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model.** Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2. PubMed: <https://pubmed.gov/23208422>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/cr.2012.165>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Yazdany J, Kim AH. **Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know.** Ann Intern Med. 2020. Full-text: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764199/use-hydroxychloroquine-chloroquine-during-covid-19-pandemic-what-every-clinician>
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. **Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore.** JAMA. 2020

- Mar 3. pii: 2762688. PubMed: <https://pubmed.gov/32125362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>
- Zhang L, Lin D, Sun X, et al. **Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors.** Science. 2020 Mar 20. pii: science.abb3405. PubMed: <https://pubmed.gov/32198291>. Full-text: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
- Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. **Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia.** Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2020 Mar 12;43(3):183-184. Full-text: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.008>
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. **A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.** Nature. 2020 Mar;579(7798):270-273. PubMed: <https://pubmed.gov/32015507>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Zhu Z, Lu Z, Xu T, et al. **Arbidol Monotherapy is Superior to Lopinavir/ritonavir in Treating COVID-19.** J Infect. 2020 Apr 10. pii: S0163-4453(20)30188-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32283143>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Zumla A, Azhar EI, Arabi Y, et al. **Host-directed therapies for improving poor treatment outcomes associated with the middle east respiratory syndrome coronavirus infections.** Int J Infect Dis. 2015 Nov;40:71-4. PubMed: <https://pubmed.gov/26365771>. Full-text: [https://doi.org/S1201-9712\(15\)00215-5](https://doi.org/S1201-9712(15)00215-5)
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. **Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option.** Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):e35-e36. PubMed: <https://pubmed.gov/32035018>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30305-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30305-6)

8. Severe COVID-19

Les sujets suivants seront développés (et traduits en français) dans les prochaines éditions.

Checklists for hospitals

European Centre for Disease Prevention and Control. **Checklist for hospitals preparing for the reception and care of coronavirus 2019 (COVID-19) patients**. ECDC: Stockholm; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-checklist-hospitals-preparing-reception-care-coronavirus-patients.pdf>

Patient admission to ICUs

Swiss Society Of Intensive Care Medicine. **Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs)**. Swiss Med Wkly. 2020 Mar 24;150:w20227.
 Fulltext: <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20227>

Management of critically ill patients

Thomas-Ruddel D, Winning J, Dickmann P, et al. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020**. Anaesthesist. 2020 Mar 24. Fulltext: <https://doi.org/10.1007/s00101-020-00760-3>

Excellent detailed update for anesthesiologists and those working in intensive care.

Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, et al. **The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice**. Anaesthesia. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221973>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15049>

Detailed practical recommendations, based on experiences in Italy. Key elements of clinical management, airway management, personal protective equipment and non-technical aspects.

Matthay MA, Aldrich JM, Gotts JE. **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19.** Lancet Respir Med. 2020 Mar 20. pii: S2213-2600(20)30127-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32203709>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2)

Brief overview of therapeutic options for severe acute respiratory distress syndrome.

Poston JT, Patel BK, Davis AM. **Management of Critically Ill Adults With COVID-19.** JAMA. 2020 Mar 26. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>

Short recommendations, made by the Surviving Sepsis Campaign.

Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J. **Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action.** J Rehabil Med. 2020 Apr 14. PubMed: <https://pubmed.gov/32286675>. Full-text: <https://doi.org/10.2340/16501977-2677>.

Overview of post-intensive case survivors who have been mechanically ventilated.

Lyons C, Callaghan M. **The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19.** Anaesthesia. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246843>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/anae.15073>.

Well-balanced review about the pros and cons of high-flow nasal oxygen.

Smereka J, Puslecki M, Ruetzler K, et al. **Extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19.** Cardiol J. 2020 Apr 14. pii: VM/OJS/J/68313. PubMed: <https://pubmed.gov/32285929>. Full-text: <https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0053>.

A brief review on ECMO.

<https://www.esicm.org/blog>

Pragmatic recommendations from Italy on mechanical ventilation and management of sepsis.

Endotracheal intubation, bronchoscopy, airway management and staff safety

- Cook TM, El-Boghdadly K, McGuire B, McNarry AF, Patel A, Higgs A. **Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19.** *Anaesthesia*. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32221970>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/anae.15054>
- Luo M, Cao S, Wei L, et al. **Precautions for Intubating Patients with COVID-19.** *Anesthesiology*. 2020 Mar 19. PubMed: <https://pubmed.gov/32195703>. Fulltext: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>
- Lentz RJ, Colt H. **Summarizing societal guidelines regarding bronchoscopy during the COVID-19 pandemic.** *Respirology*. 2020 Apr 11. PubMed: <https://pubmed.gov/32277733>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/resp.13824>.
- Loftus RW, Dexter F, Parra MC, Brown JR. **Importance of oral and nasal decontamination for patients undergoing anesthetics during the COVID-19 era.** *Anesth Analg*. 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32250978>. Full-text: <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004854>.
- Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. **Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong.** *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30084-9. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30084-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30084-9)

Triage for intensive-care treatment

- Swiss Academy of Medical Sciences. **COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity.** *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 24;150:w20229. PubMed: <https://pubmed.gov/32208495>. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20229>

Procedures

- An P, Ye Y, Chen M, Chen Y, Fan W, Wang Y. **Management strategy of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in the radiology department: a Chinese experience.** *Diagn Interv Radiol*. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32209526>. Fulltext: <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20167>
- Pragmatic recommendations for patient care in the radiology department
- Zhang Y, Zhang X, Liu L, Wang H, Zhao Q. **Suggestions for infection prevention and control in digestive endoscopy during current 2019-nCoV pneumonia outbreak in Wuhan, Hubei province, China.** *Endoscopy*. 2020

Apr;52(4):312-314. PubMed: <https://pubmed.gov/32212122>. Full-text: <https://doi.org/10.1055/a-1128-4313>

Brief workflow to prevent SARS-CoV-2 transmission in the endoscopy center

Casini A, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. **Thromboprophylaxis and laboratory monitoring for in-hospital patients with Covid-19 - a Swiss consensus statement by the Working Party Hemostasis**. Swiss Med Wkly. 2020 Apr 11;150:w20247. PubMed: <https://pubmed.gov/32277760>. Full-text: [https://doi.org/Swiss Med Wkly. 2020;150:w20247](https://doi.org/Swiss%20Med%20Wkly.%2020;150:w20247)

Thromboprophylaxis and laboratory monitoring

Tay JK, Koo ML, Loh WS. **Surgical Considerations for Tracheostomy During the COVID-19 Pandemic** Lessons Learned From the Severe Acute Respiratory Syndrome Outbreak. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. Published online March 31, 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0764.

How to perform a tracheostomy

Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. **Autopsy in suspected COVID-19 cases**. J Clin Pathol. 2020 Mar 20. pii: jclinpath-2020-206522. PubMed: <https://pubmed.gov/32198191>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206522>

European Centre for Disease Prevention and Control. **Considerations related to the safe handling of bodies of deceased persons with suspected or confirmed COVID-19**. Stockholm: ECDC; 2020.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-safe-handling-of-bodies-or-persons-dying-from-COVID19.pdf>.

Recommendations for conducting autopsies

9. Comorbidities

Les sujets suivants seront développés (et traduits en français) dans les prochaines éditions. En attendant, cliquez sur les liens.

Cardiovascular diseases and diabetes

- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers.** *JAMA Cardiol.* 2020 Apr 3. pii: 2764299. PubMed: <https://pubmed.gov/32242890>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. **Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality.** *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 27. pii: 2763844. PubMed: <https://pubmed.gov/32219362>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease.** *Circulation.* 2020 Mar 21. Fulltext: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. **Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual?** *Circulation.* 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282225>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. **The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.** *Circulation.* 2020 Apr 3. PubMed: <https://pubmed.gov/32243205>. Full-text: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
- Kaiser UB, Mirmira RG, Stewart PM. **Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists.** *J Clin Endocrin Metabol.* 105, May 2020, published 31 March 2020. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa148>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757-760. PubMed: <https://pubmed.gov/32228222>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>
- Patel AB, Verma A. **COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence?** *JAMA.* 2020 Mar 24. Fulltext: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>
- Schifffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. **Hypertension and COVID-19.** *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6. pii: 5816609. PubMed: <https://pubmed.gov/32251498>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JV, Pfeffer MA, Solomon SD. **Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with**

Covid-19. NEJM, March 30, 2020. DOI: 10.1056/NEJMsr2005760. Fulltext: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>

HIV infection and immunosuppression

- Bashyam AM, Feldman SR. **Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic.** J Dermatolog Treat. 2020 Mar 19:1-2. Full-text: <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
- Bousquet J, Akdis C, Jutel M, et al. **Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement.** Allergy. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32233040>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/all.14302>
- Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. **COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action.** Dermatol Ther. 2020 Mar 11:e13298. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/dth.13298>
- EACS & BHIVA **Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).** <https://www.eacsociety.org/home/covid-19-and-hiv.html>
- Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. **COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close!** Autoimmun Rev. 2020 Mar 20:102523. PubMed: <https://pubmed.gov/32205186>. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102523>
- Figueroa-Parra G, Aguirre-Garcia GM, Gamboa-Alonso CM, Camacho-Ortiz A, Galarza-Delgado DA. **Are my patients with rheumatic diseases at higher risk of COVID-19?** Ann Rheum Dis. 2020 Mar 22. PubMed: <https://pubmed.gov/32205336>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217322>
- Joob B, Wiwanitkit V. **SARS-CoV-2 and HIV.** J Med Virol. 2020 Mar 27. PubMed: <https://pubmed.gov/32220066>. Fulltext: <https://doi.org/10.1002/jmv.25782>
- Pasha SB, Fatima H, Ghouri YA. **Management of Inflammatory Bowel Diseases in the Wake of COVID-19 Pandemic.** J Gastroenterol Hepatol. 2020 Apr 4. PubMed: <https://pubmed.gov/32246874>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/jgh.15056>
- Torres T, Puig L. **Managing Cutaneous Immune-Mediated Diseases During the COVID-19 Pandemic.** Am J Clin Dermatol. 2020 Apr 10. pii: 10.1007/s40257-020-00514-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32277351>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00514-2>.
- U.S. Department of Health and Human Services. **Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV.** <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>

Zhu F, Cao Y, Xu S, Zhou M. **Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China** [published online ahead of print March 11, 2020]. *J Med Virol*. <https://doi.org/10.1002/jmv.25732>

Oncology

- Coles CE, Aristei C, Bliss J, et al. **International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic**. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2020 May;32(5):279-281. PubMed: <https://pubmed.gov/32241520>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.006>
- Dholaria B, Savani BN. **How do we plan hematopoietic cell transplant and cellular therapy with the looming COVID-19 threat?** *Br J Haematol*. 2020 Mar 16. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/bjh.16597>
- Francesco C, Pettke A, Michele B, Fabio P, Helleday T. **Managing COVID-19 in the oncology clinic and avoiding the distraction effect**. *Ann Oncol*. 2020 Mar 19. pii: S0923-7534(20)36373-0. Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.286>
- Jin XH, Zheng KI, Pan KH, Xie YP, Zheng MH. **COVID-19 in a patient with chronic lymphocytic leukaemia**. *Lancet Haematol*. 2020 Apr;7(4):e351-e352. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30074-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30074-0)
- Liang W, Guan W, Chen R, et al. **Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China**. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
- The Lancet Oncology. **COVID-19: global consequences for oncology**. *Lancet Oncol*. 2020 Apr;21(4):467. PubMed: <https://pubmed.gov/32240603>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30175-3)
- Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. **Managing Cancer Care During the COVID-19 Pandemic: Agility and Collaboration Toward a Common Goal**. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Mar 20:1-4. Fulltext: <https://doi.org/jnccn1804COVID>
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. **Risk of COVID-19 for cancer patients**. *Lancet Oncol*. 2020 Mar 3. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30150-9)

Transplantation

- Andrea G, Daniele D, Barbara A, et al. **Coronavirus Disease 2019 and Transplantation: a view from the inside**. *Am J Transplant*. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32181969>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15853>

- Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, et al. **Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation?** Am J Transplant. 2020 Mar 20. PubMed: <https://pubmed.gov/32198834>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
- Kumar D, Manuel O, Natori Y, et al. **COVID-19: A Global Transplant Perspective on Successfully Navigating a Pandemic.** Am J Transplant. 2020 Mar 23. PubMed: <https://pubmed.gov/32202064>. Fulltext: <https://doi.org/10.1111/ajt.15876>
- Zhong Z, Zhang Q, Xia H, et al. **Clinical characteristics and immunosuppressants management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients.** Am J Transplant. 2020 Apr 13. PubMed: <https://pubmed.gov/32282986>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/ajt.15928>

Dialysis

- Basile C, Combe C, Pizzarelli F, et al. **Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres.** Nephrol Dial Transplant. 2020 Mar 20. pii: 5810637. PubMed: <https://pubmed.gov/32196116>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>

Other comorbidities

- Dave M, Seoudi N, Coulthard P. **Urgent dental care for patients during the COVID-19 pandemic.** Lancet. 2020 Apr 3. pii: S0140-6736(20)30806-0. PubMed: <https://pubmed.gov/32251619>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30806-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30806-0)
- Little P. **Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19.** BMJ. 2020 Mar 27;368:m1185. PubMed: <https://pubmed.gov/32220865>. Fulltext: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1185>
- Yao H, Chen JH, Xu YF. **Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic.** Lancet Psychiatry. 2020 Apr;7(4):e21. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30090-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30090-0)
- Wang H, Li T, Barbarino P, et al. **Dementia care during COVID-19.** Lancet. 2020 Apr 11; 395(10231):1190-1191. PubMed: <https://pubmed.gov/32240625>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30755-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30755-8)

10. Pediatrics

Tim Niehues

Jennifer Neubert

Remerciements: Sans l'aide talentueuse d'**Andrea Groth** (Helios Klinikum Krefeld), la préparation de ce manuscrit n'aurait pas été possible. Nous remercions Cand. med. **Lars Dinkelbach** (Heinrich Heine Universität Düsseldorf) pour la lecture critique du manuscrit.

Infection au SRAS-CoV-2 chez les enfants

L'infection par le SRAS-CoV-2 chez les enfants et les adolescents est un facteur majeur de propagation de la maladie COVID-19 dans le monde et la clé du développement de l'immunité collective. Les enfants ont une évolution de la maladie COVID 19 souvent asymptomatique ou moins sévère que les adultes. À cet égard, COVID est remarquablement différent des autres maladies respiratoires induites par le virus, qui peuvent être mortelles chez les nourrissons (par exemple RSV). La pandémie de SRAS-CoV-2 induit des difficultés d'accès aux soins médicaux pour les enfants parce que les parents évitent les hôpitaux malgré l'urgence d'une prise en charge de leurs enfants (Lazzerini 2020).

À ce jour (13 avril 2020), une grande prudence est recommandée sur l'interprétation des données collectées en pédiatrie (par exemple, les données sur les enfants de Wuhan ont été publiées à plusieurs reprises). Certains enfants ont été vus dans des services de pédiatries, d'autres dans des services de médecine interne. Le système de santé chinois est classé 144e sur 191 pays membres de l'Organisation mondiale de la santé. La prestation de services médicaux en Chine dépend largement du revenu économique, ce qui entraîne un biais important concernant l'inclusion et

l'exclusion des enfants dans les registres / études et une sous-estimation ou une surestimation de faits importants tels que la gravité de la maladie, les résultats, les effets du traitement.

Coronavirus circulant couramment chez les enfants: tropisme, période d'incubation et propagation

La première conférence internationale sur le virus corona a été organisée par Volker Termeulen à Würzburg / Allemagne en 1980. À l'époque, un seul coronavirus humain, HCoV2229E, était connu pour être associé au rhume. (Weiss 2020) Les coronavirus humains circulant couramment peuvent être isolés chez 4 à 8% de tous les enfants atteints d'infections aiguës des voies respiratoires, en général bénignes, sauf en cas d'immunodépression (Ogimi 2019). Sept coronavirus circulent chez l'homme: les α -coronavirus HCoV2-229e, -HKU1; β -coronavirus HCoV2-NL63, -OC43; MERS-CoV, SARS-CoV et SARS-CoV-2 provenant à l'origine de chauves-souris (NL63, 229e, SARS-CoV), dromadaires (229e, MERS-CoV), bovins (OC43), pangolins (SARS-CoV- 2) (Zimmermann 2020). Il semble y avoir des réinfections avec le CoV commun décrit précédemment, malgré le fait que la plupart des individus aient une séroconversion vis à vis des coronavirus humains. Chez de nombreux enfants, il existe des co-infections avec d'autres virus tels que les virus Adéno, Boca-, Rhino-, RSV-, Influenza- ou Parainfluenza. Il semble y avoir un schéma cyclique avec des flambées saisonnières entre décembre et mai ou mars à novembre dans l'hémisphère sud.

Une caractéristique des coronavirus à ARN simple brin est la capacité de mutation et de recombinaison rapides conduisant à de nouveaux coronavirus qui peuvent se propager des animaux aux humains. Ils ont provoqué des épidémies conduisant à des taux de mortalité importants (10% dans le SRAS-CoV1, Hong

Kong 2002; plus de 30% dans le MERS-CoV, Arabie Saoudite 2012). En raison du taux élevé de létalité, SARS-CoV1 et MERS-CoV ont un faible potentiel de transmission communautaire durable à long terme. En conséquence, aucune infection humaine au SRAS-CoV1 n'a été signalée depuis juillet 2003.

On estime que dans le cas du SRAS-CoV-2, une personne infecte 2 à 3 autres personnes. Dans les « clusters » (par exemple, pour les épidémies nosocomiales), ce nombre pourrait être beaucoup plus élevé. Dans le SRAS-CoV1 et le MERS-CoV, des événements de super-propagation avec un individu infectant jusqu'à 22 (SRAS) ou même 30 individus (MERS) ont été signalés, en particulier dans éclosions nosocomiales. Dans le cas du SRAS-CoV1, 41 enfants au total ont été signalés sans décès. De même, dans le MERS-CoV, seuls 38 enfants ont été signalés dans deux études, avec deux décès (Zimmermann 2020).

Épidémiologie de COVID-19 chez les enfants

Le 6 avril, le CDC américain a signalé 2572 (1,7%) enfants de moins de 18 ans parmi 149 082 cas signalés du 12 février au 2 avril 2020. La disponibilité des données était extrêmement limitée (moins de 10% disponibles sur les symptômes, 13% sur les affections sous-jacentes, 33% si les enfants ont été hospitalisés ou non). Trois décès ont été signalés au CDC mais aucun détail n'a été donné. L'âge médian était de 11 ans et 57% étaient de sexe masculin. 15 enfants ont été admis en unité de soins intensifs ($\leq 2\%$). Les enfants de moins d'un an représentaient le pourcentage le plus élevé (15 à 62%) d'hospitalisation (CDC 2020). Le rapport chinois des CDC (Dong 2020) fait état de 2 143 patients pédiatriques du 16 janvier au 8 février 2020. Seuls 731 enfants (34,1%) étaient des cas confirmés en laboratoire. L'âge médian était de 7 ans avec 56,6% de sexe masculin, et moins de 5% étaient classés comme graves et moins de 1% comme critiques. Un enfant chinois de 10 mois infecté par le CoV-2 serait décédé

des suites d'une invagination intestinale et d'une défaillance multiviscérale (Lu X 2020).

Le Centre coréen de contrôle et de prévention des maladies a indiqué le 20 mars que 6,3% de tous les cas de COVID-19 étaient des enfants de moins de 19 ans; encore une fois, les enfants avaient une forme bénigne de la maladie (Centre coréen de contrôle et de prévention des maladies. Communiqués de presse, <https://www.cdc.go.kr>).

Les données italiennes publiées le 18 mars ont montré que seulement 1,2% des 22 512 cas italiens de COVID-19 étaient des enfants; aucun décès n'a été signalé dans ce groupe ni dans la cohorte espagnole de Madrid (2 mars au 16 mars) (Livingstone 2020, Tagarro 2020).

Au 15 avril 2020, en Allemagne, 41 centres ont déclaré 65 hospitalisations pédiatriques, environ un tiers avaient une maladie sous-jacente, principalement des maladies pulmonaires ou cardiaques. Un enfant est décédé (un enfant de 2 ans avec des antécédents d'encéphalopathie et d'arthrite juvénile idiopathique et traité par du méthotrexate; communication personnelle, U. Neudorf, Hôpital universitaire pour enfants, Essen) (www.dgpi.de).

Évolution naturelle et facteurs de risque de complications

La période d'incubation serait de 3 à 7 jours (intervalle de 1 à 14 jours) (She 2020), le début clinique étant de 5 à 8 jours après l'infection par le virus. 10 jours après l'apparition des symptômes, une hyperinflammation peut s'installer et provoquer une maladie plus grave et potentiellement mortelle, en particulier dans les groupes à haut risque. La manifestation clinique devrait durer 1 à 2 semaines, plus longtemps dans les cas compliqués. En raison du manque de données, il n'est pas encore clair quel groupe d'enfants peut être plus à risque de développer des com-

plications, comme par exemple les enfants atteints d'une maladie pulmonaire ou cardiaque chronique sous-jacente, de déficits neurologiques sévères, d'enfants immunodéprimés ou gravement malades, etc. Fait intéressant, dans une enquête flash de 25 pays portant sur 10 000 enfants à risque atteint de cancer et 200 testés, seuls 9 se sont révélés positifs pour le CoV-2. Ils étaient asymptomatiques ou avaient une maladie bénigne (Hrusak 2020).

Physiopathologie et immunopathologie

On ignore pourquoi COVID-19 chez les enfants est associé à une évolution moins grave de la maladie.

Le schéma d'expression tissulaire du récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine CoV-2 (ACE2) et de la sérine protéase transmembranaire TMPRSS2 (essentielle pour l'entrée des cellules CoV-2) ainsi que le tropisme tissulaire du CoV-2 dans l'enfance sont inconnus. L'ACE2 est exprimé sur les cellules des voies respiratoires, les poumons, les cellules muqueuses (paupières, paupières, cavités nasales), les intestins et sur les cellules immunitaires (monocytes, lymphocytes, neutrophiles) (Molloy 2020, examiné à Brodin 2020). Il convient de préciser s'il existe un neurotropisme (pouvant affecter le développement du cerveau des nouveau-nés).

Le principal organe cible du CoV-2 est le système respiratoire. Comme les infections respiratoires sont extrêmement fréquentes chez les enfants, il faut s'attendre à ce que d'autres virus soient présents chez ces jeunes enfants en même temps que le coronavirus, ce qui peut limiter son développement et le nombre de copies de CoV-2 présent dans les voies respiratoires des enfants. Des évaluations systématiques de la charge virale dans les voies respiratoires de différents virus chez les enfants sont en cours. La phase hyper-inflammatoire de type syndrome d'activation des macrophages (MAS) associé à une tempête cytokinique et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), généralement

dans les 10 à 12 jours suivant l'apparition des symptômes, est la clé des derniers stades immunopathologiques de la pneumonie au COVID-19. En général, les enfants ne sont pas moins enclins à développer un SDRA lors d'infections des voies respiratoires que les adultes. Lors de la pandémie de grippe H1N1 en 2009, un âge inférieur à 1 an était un facteur de risque important de développer une forme sévère d'infection et un SDRA (Bautista 2010). La raison pour laquelle le SDRA est moins fréquent chez les enfants que chez les adultes atteints de COVID n'est pas claire.

En ce qui concerne l'immunité infantile, une explication pour une évolution de la maladie moins sévère chez les enfants pourrait être les différences dans les réponses immunitaires au CoV-2 par rapport aux adultes. Au cours de la réponse immunitaire innée, les cellules pulmonaires lésées provoquent une inflammation médiée par les macrophages et les granulocytes. Sur la base de modèles animaux de la grippe, il a été proposé que la vaccination par le BCG (effectuée au cours de la première semaine de vie dans certains pays) puisse renforcer l'immunité innée non spécifique des enfants contre des infections comme COVID-19 (immunité dite entraînée) (Moorlag 2019).

Dans la réponse adaptative, les cellules T cytotoxiques jouent un rôle important dans la régulation des réponses aux infections virales et le contrôle de la réplication virale. Les enfants pourraient bénéficier du fait que la fonction effectrice cytotoxique des cellules T CD8 dans l'infection virale chez les enfants peut être moins préjudiciable que les adultes. Une dérégulation immunitaire avec épuisement des lymphocytes T a été rapportée chez des adultes atteints de COVID-19.

En ce qui concerne l'immunité humorale, les anticorps maternels CoV-2 sont transférés à l'enfant via le placenta ou le lait maternel mais peuvent ne pas inclure d'anticorps anti CoV-2, si la mère est naïve au CoV-2 ou infectée tardivement au cours de la grossesse. Chez les mères atteintes de pneumonie au virus, les

prélèvements sanguins et de la gorge de leurs nouveau-nés étaient négatifs pour le CoV-2 bien que des anticorps IgG spécifiques du virus aient été détectés (Zeng H 2020). Ainsi, les nouveau-nés peuvent bénéficier de la transmission placentaire d'anticorps spécifiques au virus de mères pré-exposées.

Dans le SRAS-CoV-2, l'enfant lui-même peut présenter une réponse humorale significative à l'un des épitopes d'immunodominat, par exemple les protéines de pointe en forme de couronne donnant leur nom aux coronavirus. Les données concernant la séroprévalence et la qualité de la réponse immunitaire chez les enfants font défaut.

Transmission

La survenue d'un COVID-19 chez une femme enceinte peut avoir un impact sur le bon déroulement de la grossesse, à savoir une détresse fœtale, un accouchement prématuré potentiel ou une détresse respiratoire chez la mère suite à l'infection. Pour l'instant, rien ne prouve que le SRAS-CoV-2 puisse être transmis verticalement de la mère à l'enfant.

Le liquide amniotique, le sang de cordon, les prélèvements de gorge néonatale ont tous été testés négatifs dans une petite cohorte (Chen 2020). Schwartz a examiné 5 publications en provenance de Chine et a été en mesure d'identifier 38 femmes enceintes avec 39 descendants, dont 30 ont été testés pour le COVID-19, tous négatifs (Schwartz 2020). Une transmission lors de l'allaitement n'a pas encore été signalée et aucun cas de détection de CoV-2 dans le lait maternel n'a été signalé.

Le SRAS-CoV-2 chez les enfants est transmis lors des contacts familiaux et principalement par des gouttelettes respiratoires. Une exposition prolongée à de fortes concentrations d'aérosols peut faciliter la transmission. (Elle 2020). Favoriser la propaga-

tion réussie du virus est le fait que l'excrétion du virus commence 24 à 48 heures avant tout symptôme.

Le SRAS-CoV-2 peut également être transmis par le tube digestif. L'ACE2 se retrouve également dans les cellules œsophagiennes et épithéliales supérieures ainsi que dans les cellules épithéliales intestinales de l'iléon et du côlon (She 2020). L'ARN du SRAS-CoV-2 peut être détecté dans les fèces des patients (Holshue 2020). Cai a révélé que l'ARN viral est détecté à un taux élevé dans les fèces d'enfants (et peut être excrété pendant 2 à 4 semaines) (Cai et al 2020). Cependant, la preuve directe d'une transmission fécale à orale n'a pas encore été documentée.

Diagnostic et classification

Le dépistage du virus n'est nécessaire que chez les enfants cliniquement suspects. Si le résultat est initialement négatif, il est requis de répéter le test nasopharyngé ou par écouvillonnage de la gorge des échantillons des voies respiratoires supérieures ou tester les échantillons des voies respiratoires inférieures.

L'échantillonnage des voies respiratoires inférieures (crachats induits ou lavage broncho-alvéolaire) est une technique plus sensible (Han 2020), mais ce n'est pas toujours possible chez les patients gravement malades et les jeunes enfants.

Le diagnostic est généralement posé par RT-PCR en temps réel sur les sécrétions respiratoires et disponible dans les 4 heures. Pour le SRAS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2, des charges virales plus élevées ont été détectées dans les échantillons des voies respiratoires inférieures par rapport aux voies respiratoires supérieures.

Les échantillons de selles ne peuvent pas être utilisés pour un diagnostic de routine. Dans de rares cas, des PCR positives dans le sang ont été rapportées.

Les tests sérologiques pour les anticorps anti CoV-2 chez les enfants symptomatiques ne sont actuellement pas utiles mais peuvent être utiles à l'avenir pour évaluer l'immunité chez les enfants. Comme dans le cas d'autres infections virales, une réponse médiée par des anticorps IgG spécifiques au CoV-2 s'amplifiera dans les 2-3 semaines après l'infection et peut donc indiquer ou non une immunité protectrice (encore à déterminer). Dans le cas où il est démontrée une immunité protectrice, ceci sera extrêmement important pour l'évaluation de l'épidémiologie du CoV-2 et de l'immunité collective.

Tableau 1. Classification COVID chez les enfants (Shen 2020)

1	Asymptomatique sans aucun symptôme clinique
2	Légère fièvre, fatigue, myalgie et symptômes d'infections aiguës des voies respiratoires
3	Pneumonie modérée, fièvre et toux, toux productive, respiration sifflante mais pas d'hypoxémie
4	Fièvre sévère, toux, tachypnée, saturation en oxygène inférieure à 92%, somnolence
5	Progression rapide critique vers le syndrome de détresse respiratoire aiguë ARDS ou insuffisance respiratoire

Résultats de laboratoire et de radiologie

Les études biologiques et / ou radiologique chez des enfants non hospitalisés atteints d'une forme bénigne ne sont pas indiquées. Lors de l'admission à l'hôpital, le nombre de globules blancs est généralement normal. Chez une minorité d'enfants, une diminution du nombre de lymphocytes a été documentée. En revanche, les adultes (avec hyperinflammation et syndrome de libération de cytokines) ont souvent une augmentation des neutrophiles accompagnant la lymphopénie. Les paramètres d'inflammation de la protéine C-réactive et de la procalcitonine peuvent être légèrement élevés ou normaux alors que des enzymes hépatiques

sont élevées, ainsi que la créatine kinase CK-MB et les dimères D chez certains patients. La LDH semble élevée dans les cas graves et peut être utilisée pour surveiller une maladie grave.

Une radiographie pulmonaire ne doit être effectuée que chez les enfants atteints d'une maladie modérée ou plus grave car les tomodensitométries expose les enfants à une dose de rayonnements très élevée pour eux et ne doivent donc être effectuées que dans les cas compliqués ou à haut risque. Au début de la pandémie en Chine, tous les enfants ont bénéficié de tomodensitométries même lorsqu'ils étaient asymptomatiques et paucisymptomatiques Il est surprenant de constater que des modifications très significatives ont été observées. En radiographie thoracique simple, il a été constaté des condensations bilatérales inégales des voies aériennes et des opacités dites de verre dépoli. Les tomodensitométries étaient plus impressionnantes encore que les radiographies pulmonaires. Chez 20 enfants examinés par tomodensitométrie, 16 (80%) présentaient des anomalies (Xia 2020).

Symptômes et signes

Enfants et adolescents

La présentation clinique de la maladie semble quelque peu similaire à celle de la grippe. Dans le plus grand essai clinique portant sur 171 enfants atteints de fièvre de Wuhan, 41% (71 sur 171) ont signalé une toux, plus de 50% (83 sur 171), une tachypnée dans 28% (49 sur 171). Chez 27 des patients, il n'y avait aucun symptôme (15,8%). Lors de la présentation initiale, très peu d'enfants avaient besoin d'une supplémentation en oxygène (4 sur 171, 2,3%). D'autres symptômes tels que diarrhée, fatigue, écoulement nasal et vomissements n'ont été observés que chez moins de 10% des enfants (Lu 2020). Dans la série de cas du Zhejiang, jusqu'à 10 patients sur 36 (28%) n'avaient aucun symp-

tôme. Aucun des enfants n'avait une saturation en oxygène inférieure à 92% (Qiu 2020).

Nouveau-nés et nourrissons

Zeng rapporte 33 nouveau-nés nés de mères atteintes de COVID-19 à Wuhan. Trois des 33 nourrissons (9%) ont présenté une infection à SARS-CoV-2 précoce. Chez 2 des 3 nouveau-nés, il y avait des signes radiologiques de pneumonie. Chez un enfant, une coagulation intravasculaire disséminée a été décrite, mais finalement tous les enfants avaient des constantes stables trois semaines après l'infection lors de la publication du rapport (26 mars 2020) (Zeng L 020).

Dans une deuxième cohorte, 9 nourrissons âgés de 1 mois à 9 mois ont été rapportés sans complications graves (Wei 2020). La question de savoir s'il peut y avoir des complications à long terme du COVID-19 chez les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être évaluée à ce stade de la pandémie.

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de séparer les nouveau-nés en bonne santé des mères suspectes d'être atteintes de COVID-19 (CDC-2 2020). par contre il est clair qu'un pré ou par des soins primaires pédiatriques. En cas de signes évocateurs de COVID (diminution de l'appétit , température instable, tachypnée ou dyspnée), l' hospitalisation est requise et des examens de dépistage, de biologie et des radiographies pulmonaires effectués. Le test du CoV-2 n'est pas utile avant le 5 eme jour en raison de la période d'incubation. Il doit y avoir une hygiène stricte autant que possible dans ce cadre mère-enfant.

La prise en charge

Le contrôle de l'infection

L'identification précoce du SRAS-CoV-2 et la mise en quarantaine des contacts sont impératives. En milieu hospitalier et ambulatoire, il est conseillé de séparer les enfants atteints de maladies infectieuses des enfants non infectés. Les flambées nosocomiales ont joué un rôle dans le regroupement de cas de COVID-19. Il est donc conseillé d'admettre les enfants atteints à l'hôpital uniquement si un pédiatre expérimenté estime que cela est médicalement nécessaire (par exemple tachypnée, dyspnée, niveaux d'oxygène inférieurs à 92%). À l'hôpital, l'enfant atteint de COVID-19 ou suspect de COVID-19 doit être isolé dans une seule pièce ou admis dans une salle dédiée dans laquelle le personnel médical exposé maintient également la distance. La présence d'un parent n'est pas envisageable dans la prise en charge de l'enfant malade même pour des raisons émotionnelles ou pour l'aide à l'allaitement de l'enfant.

Pendant l'acmé de l'épidémie de COVID-19, les précautions en ambulatoire et en milieu hospitalier incluent le contrôle d'entrée, une hygiène stricte des mains et une protection des voies respiratoires, le nettoyage et la désinfection quotidiens de l'environnement et la fourniture d'une protection (gants, masque, lunettes) pour tous les soins médicaux et le personnel lors de la prise en charge des patients ou même lors d'un cas suspect de COVID-19 (Wang 2020).

Dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN), les chambres à pression négative et le filtrage des gaz d'échappement seraient l'idéale (Lu Q 2020). Des respirateurs avec circuit fermé et systèmes de filtrage doivent être utilisés. Les actions pouvant générer des aérosols, comme l'intubation, la bronchoscopie, les inhalations / nébulisations humidifiées, doivent être évitées autant que possible.

Traitement de soutien (assistance respiratoire, thérapie de bronchodilatation, fièvre, surinfection, soutien psychosocial)

Mettre l'enfant assis en position verticale serait utile pour respirer. De même il pourrait être utile d'indiquer une physiothérapie. L'insufflation d'oxygène via la canule nasale serait cruciale pour les enfants car elle augmenterait la ventilation et la perfusion pulmonaires. Chez les nouveau-nés, la canule nasale à haut débit (HFNC) a été largement utilisée en raison de sa supériorité sur les autres techniques d'assistance respiratoire non invasive.

L'utilisation clinique et l'innocuité de l'inhalation de différentes substances dans COVID-19 ne sont pas claires. Dans d'autres maladies pulmonaires infantiles obstructives et infectieuses courantes, par ex. dans la bronchiolite, l'American Academy of Pediatrics déconseille désormais l'utilisation de bronchodilatateurs (Dunn 2020). En ce qui concerne l'inhalation de stéroïdes dans le cadre du traitement d'entretien de l'asthme bronchique, il n'y a aucune preuve d'interrompre ce traitement chez les enfants atteints de COVID-19.

Il existe une grande controverse sur l'étendue de l'utilisation des antipyrétiques chez les enfants. Pourtant, chez un enfant atteint de COVID-19 qui est cliniquement atteint de fièvre élevée, le paracétamol ou l'ibuprofène peuvent être utiles. Malgré les avertissements initiaux de l'OMS concernant l'utilisation de l'ibuprofène, il n'y a aucune évidence que l'utilisation de paracétamol ou d'ibuprofène soit délétère dans le COVID-19 des enfants (jour 2020).

La différenciation entre la pneumonie virale induite par le CoV-2 et la surinfection bactérienne est difficile à établir sans des preuves claires bactériologiques ou des résultats radiologiques évocateurs. La surinfection bactérienne devra être traitée selon les directives internationales et nationales (Mathur 2018).

L'épidémie de virus entraîne un stress psychologique pour les parents et la famille ainsi que pour le personnel médical; par conséquent, les travailleurs sociaux et les psychologues devraient être impliqués lorsqu'ils sont disponibles.

Traitement de l'insuffisance respiratoire

Le traitement du syndrome pédiatrique de détresse respiratoire aiguë (PARDS) est examiné ailleurs (Allareddy 2019). Pour les nouveau-nés avec remplacement de surfactant pulmonaire à haute dose de PARDS, l'inhalation d'oxyde nitrique et la ventilation oscillatoire à haute fréquence peuvent être efficaces. Chez les nouveau-nés gravement malades, une dialyse rénale continue et une oxygénation extracorporelle de la membrane doivent être mis en œuvre si nécessaire.

Traitement médicamenteux spécifique à COVID-19

Pour l'instant, il n'y a pas de données provenant d'essais cliniques contrôlés et donc actuellement pas de preuve de haute qualité disponible pour soutenir l'utilisation de tout médicament dans le COVID-19. Les médicaments énumérés ci-dessous sont des médicaments indiqués dans d'autres pathologies et l'expérience pédiatrique est limitée ou presque inexistante. Dans le cas d'un enfant sévère ou gravement malade, le pédiatre doit décider s'il doit tester un médicament ou non. Si l'initiation d'un traitement médicamenteux est décidée, les enfants doivent être, si possible, inclus dans des essais cliniques (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>). Cependant, il n'y a que très peu ou pas d'études ouvertes au recrutement chez les enfants.

Quand traiter avec des médicaments ?

Sous la direction de la Société allemande d'infectiologie pédiatrique (DGPI), un groupe d'experts a proposé un consensus sur le

moment de commencer un traitement antiviral ou immunomodulateur chez les enfants (tableau 2, <https://dgp.de/stellungnahme-medikamentoes-behandlung-von-kindern-mit-covid-19/>).

Inhibiteurs de la synthèse d'ARN viral

Le remdesivir (GS-5734) est disponible en flacons de 150 mg. Les posologies en pédiatrie sont les suivantes:

- <40 kg: 5 mg / kg i.v. dose de charge, puis 2,5 mg / kg i.v. QD pendant 9 jours
- ≥40 kg: 200 mg de dose de charge, puis 100 mg QD pendant 9 jours

Le remdesivir est un analogue de nucléotide d'adénosine avec une activité antivirale à large spectre contre divers virus à ARN. Le composé subit un mécanisme métabolique, activant le métabolite nucléoside triphosphate pour inhiber les ARN polymérase virales. Le remdesivir a démontré une activité in vitro et in vivo sur des modèles animaux contre le MERS et le SRAS-CoV. Le remdesivir a montré une bonne tolérabilité et un effet positif potentiel en ce qui concerne la diminution de la charge virale et de la mortalité à Ebola au Congo en 2018 (Mulangu 2019). En Europe, ce médicament a rarement été utilisé chez les enfants, il faut donc être extrêmement prudent. Il peut être obtenu via des programmes d'utilisation compassionnelle (<https://rdvcu.gilead.com>).

Table 2. Consensus sur l'indication de traitements antiviraux ou immunomodulateur chez l'enfant

Degré de sévérité	Intervention
Maladie légère ou modérée, pCAP, infection des voies respiratoires supérieures, pas indication d'oxygénothérapie	Traitement symptomatique Pas de traitement antiviral ou immunomodulateur
Groupes de maladies et de risques plus graves ° pCAP, oxygénothérapei	Traitement symptomatique Envisager un traitement antiviral
Gravement malade, admis aux soins intensifs	Traitement symptomatique Envisagez une thérapie antivirale Envisagez un traitement immunomodulateur
HLH secondaire (lymphohistiocytose hémophagocytaire)	Traitement par immunomodulateurs ou immunosuppresseurs

° Cardiopathie congénitale, immunosuppression, immunodéficience innée / acquise, fibrose kystique, maladie pulmonaire chronique, maladie neurologique / rénale / hépatique chronique, diabète / maladie métabolique

Lopinavir / r (LPV / r, Kaletra®) est une co-formulation de lopinavir et de ritonavir, dans laquelle le ritonavir agit comme un activateur pharmacocinétique (rappel). Il est disponible sous forme de comprimés à 200/50 et 100/25 mg ou en capsules à 133,3 / 33,3 mg dans certains pays. Il existe une préparation pour la voie orale au goût désagréable (5 ml = 400/100 mg). La solution doit être conservé au réfrigérateur. LPV / r contient de l'éthanol à 42%, 153 mg / ml et du propylène glycol toxiques pour les prématurés / nouveau-nés.

Dosage pour la voie orale :

- ≥ 14 jours (âge postnatal) et > 42 semaines (âge post-menstruel) à 6 mois (âge postnatal):
 - 16/4 mg / kg ou 300/75 mg / m² BID
- ≥ 6 mois-18 ans: 230/57,5 mg / m² 2 fois / jour
 - < 15 kg 12/3 mg / kg 2 fois / jour
 - ≥ 15 -40 kg: 10/2,5 mg / kg deux fois par jour (max. 400/100 mg deux fois par jour)

Dosage pour la forme comprimé:

- 15-25 kg ou 0,5-0,9 m²: 200/50 mg BID
- 25-35 kg ou 0,9-1,4 m²: 300/75 mg BID
- > 35 kg ou $\geq 1,4$ m²: 400/100 mg 2 fois / jour.

Lopinavir/r doit être pris au cours des repas. Il présente un profil de sécurité, de tolérance et un profil de toxicité bien caractérisé. Les événements indésirables incluent des interactions médicamenteuses importantes, la pancréatite, une hépatotoxicité, un allongement de l'intervalle QT et PR à l'ECG.

LPV/r est un inhibiteur de la protéase du VIH-1 utilisé avec succès chez les enfants infectés par le VIH dans le cadre d'une thérapie antirétrovirale hautement active (Groupe PENTA 2015). Dans les épidémies de SRAS, le LPV/r a été recommandé. Chez des patients adultes COVID-19 le LPV n'a pas montré d'activité sur le critère d'évaluation principal dans un essai clinique contrôlé (voir le chapitre Thérapie, page 159). Malgré le fait qu'il existe une grande expérience du LPV/r dans le VIH, il est douteux que son utilisation dans COVID-19 soit efficace.

Inhibiteurs de l'entrée virale

L'hydroxychloroquine (HCQ, Quensyl®) est disponible en comprimés de 200 mg.

La posologie comprend une dose de charge au jour 1 de 6,5 mg / kg (max. 400 mg) deux fois par jour, puis 3 mg / kg (max.200 mg) deux fois par jour pendant les 5 à 10 jours suivants.

La chloroquine (CQ, Resochin junior®, Resochin®) est disponible en comprimés de 81 ou 250 mg.

La posologie comprend une dose de charge le 1^{er} jour de 8 mg / kg (max 500 mg) deux fois par jour , puis 4 mg / kg (max. 250 mg) deux fois par jour pendant les 10 jours suivants.

Une solution orale de HCQ ou CQ peut être préparée par la pharmacie.

Événements indésirables: effets gastro-intestinaux, nausées, vomissements, diarrhée et inconfort abdominal, myopathie, effets cardiaques, troubles du rythme (intervalle QT prolongé) et développement de cardiomyopathie. Il est par conséquent utile de faire un ECG avant de commencer le traitement.

Les deux médicaments se lient fortement à la mélanine et peuvent se déposer dans les tissus contenant de la mélanine, ce qui pourrait expliquer la rétinopathie qui se produit à des doses cumulatives élevées (Schrezenmeier 2020)

L'efficacité du HCQ dans les maladies rhumatismales a été caractérisée par un retard important de quelques semaines à plusieurs mois car le médicament doit s'accumuler dans les tissus. La demi-vie des deux médicaments est relativement longue (40 à 60 jours) et les concentrations plasmatiques, sanguines et sériques de HCQ / CQ peuvent varier individuellement. On dispose de peu d'informations sur les concentrations de médicament dans les organes «profonds», comme le poumon. On ne sait pas dans quelle mesure HCQ / CQ ont des effets immunomodulateurs chez un patient COVID-19 compte tenu de la courte durée de la mala-

die. Leur effet antiviral provient de l'abaissement du pH du lysosome et de l'inhibition de l'entrée de particules virales dans la cellule (Yao 2020, Zhou 2020). L'expérience de l'utilisation de HCQ / CQ parmi les pédiatres atteints (à l'exception des pédiatres travaillant dans le paludisme) est très limitée. Aux États-Unis, les autorités mettent en garde contre une utilisation généralisée de HCQ / CQ dans COVID-19 (<https://mailchi.mp/clintox/aact-acmt-aapcc-joint-statement>)

Traitements médicamenteux immunomodulateurs

La justification d'une immunomodulation chez les patients COVID-19 provient de la forte expression de cytokines pro-inflammatoires (Interleukin-1 (IL1) et interleukin-6 (IL6)), de celle des chimiokines («tempête de cytokines») et de l'action des lymphocytes T régulateurs portant atteinte au tissu pulmonaire tels que rapportés chez les patients de mauvais pronostic. Le blocage de l'IL-1 ou de l'IL-6 peut être efficace chez les enfants atteints d'une maladie (auto) inflammatoire (examiné dans Niehues 2019). Cependant, les deux interleukines sont également essentielles à la réponse immunitaire physiologique et des effets secondaires graves des immunomodulateurs ont été signalés. Chez les adultes atteints de COVID-19, le blocage de l'interleukine-1/6 pourrait être utile (voir le chapitre Traitement). Dans les rares cas où l'état de l'enfant se détériore en raison de l'hyperinflammation et qu'il résiste à d'autres thérapies, le tocilizumab ou l'anakinra peut être une option.

Les stéroïdes (par exemple prednisone, prednisolone) sont disponibles sous forme de solution buvable, de comprimés ou de différents flacons pour application intraveineuse. La posologie chez l'enfant est de 0,5 à 1 mg / kg i.v. ou oral BID. L'utilisation à court terme de stéroïdes a peu d'inconvénient. L'administration de stéroïdes affectera l'inflammation en inhibant la transcription de certaines des cytokines pro-inflammatoires et divers autres

effets. L'utilisation de corticostéroïdes chez les enfants et les adultes atteints d'un SDRA induit par le CoV est controversée (Lee 2004, Arabi 2018, Russell 2020). La diminution de l'immunité antivirale induite par les corticostéroïdes (par exemple pour éliminer les virus CoV-2) pourrait être délétaire chez les patients atteints. L'utilisation d'hydrocortisone à faible dose peut par contre être utile chez les adultes atteints de SDRA, alors que son utilisation est controversée en cas de SDRA pédiatrique.

Le tocilizumab (Roactemra®) est disponible en flacons de 80/200/400 mg (20 mg / ml). La posologie est la suivante :

- <30 kg: 12 mg / kg i.v. QD, parfois répété après 8 heures
- ≥30 kg: 8 mg / kg i.v. QD i.v. (max.800 mg)

Événements indésirables (résultant en grande partie d'une utilisation à long terme dans les maladies inflammatoires chroniques et d'une utilisation en association avec d'autres médicaments immunomodulateurs): infections bactériennes sévères ou opportunistes, dysrégulation immunitaire (réaction anaphylactique, activation macrophagique fatale), psoriasis, vasculite, pneumothorax, hypertension pulmonaire fatale, insuffisance cardiaque, saignement gastro-intestinal, diverticulite, perforation gastro-intestinale (examiné dans Niehues 2019).

Anakinra (Kineret®) est disponible sous forme injectable à la dose de 100 mg (conservées à 4-8 ° C). La posologie est de 2 à 4 mg / kg s.c. QD quotidiennement tant que l'hyperinflammation persiste. Par la suite, une réduction de la dose de 10 à 30% par jour est requise.

Événements indésirables (résultant en grande partie d'une utilisation à long terme dans les maladies inflammatoires chroniques et d'une utilisation en association avec d'autres médicaments immunomodulateurs): infections bactériennes ou opportunistes graves, myocardite mortelle, dysrégulation immunitaire, pneumonite, colite, hépatite, endocrinopathies, néphrite, dermatite,

encéphalite, psoriasis, vitiligo, neutropenia (examiné dans Niehues 2019).

Immunothérapie

La fabrication d'anticorps monoclonaux contre les protéines de pointe du CoV-2 ou contre son récepteur ACE2 ou des anticorps neutralisants spécifiques contre le CoV-2 et présents dans le plasma de patients convalescents peut permettre une protection mais n'est pas encore généralement accessible.

L'interféron α a été administré par voie nasale chez des enfants atteints de COVID-19 dans les cohortes d'origine, mais il n'y a pas de données sur son effet (Qiu 2020).

Les interférons de type 1 (interferon- α) sont au cœur de l'immunité antivirale. Lorsque des coronavirus (ou d'autres virus) envahissent l'hôte, l'acide nucléique viral active des facteurs de régulation de l'interféron comme IRF3 et IRF7 qui favorisent la synthèse des interférons de type I (IFN).

COI: Tim Niehues a reçu des frais d'auteur d'uptodate.com (Wellesley, Massachusetts, États-Unis) et le remboursement des frais de voyage pendant les travaux de conseil pour l'Agence européenne des médicaments (EMA), les comités directeurs du réseau européen pédiatrique PENTA pour le traitement du sida (Padoue), Italie, la Juvenile Inflammatory Cohort (JIR) (Lausanne, Suisse) et, jusqu'en 2017, l'initiative FIND-ID (soutenue par la Plasma Protein Therapeutics Association [PPTA] [Bruxelles, Belgique]).

Références

- Allareddy V, Cheifetz IM. **Clinical trials and future directions in pediatric acute respiratory distress syndrome.** *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(19):514. PubMed: <https://pubmed.gov/31728367>. Full-text: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.14>
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. **Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 15;197(6):757-767. PubMed: <https://pubmed.gov/29161116>. Full-text: <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>
- Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. **Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection.** *N Engl J Med.* 2010 May

- 6;362(18):1708-19. PubMed: <https://pubmed.gov/20445182>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1000449>
- Brodin P. **Why is COVID-19 so mild in children?** Acta Paediatr. 2020 Mar 25. PubMed: <https://pubmed.gov/32212348>. Full-text: <https://doi.org/10.1111/apa.15271>
- Cai J, Xu J, Lin D, et al. **A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features.** Clin Infect Dis. 2020 Feb 28. pii: 5766430. PubMed: <https://pubmed.gov/32112072>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa198>
- CDC COVID-19 Response Team. **Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020.** MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-426. PubMed: <https://pubmed.gov/32271728>. Full-text: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
- CDC (2). **Considerations for Inpatient Obstetric Healthcare Settings.** April 2020. Full-text: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html>. Accessed 20 April 2020.
- Chen H, Guo J, Wang C, et al. **Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.** Lancet. 2020 Mar 7;395(10226):809-815. PubMed: <https://pubmed.gov/32151335>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Clohisey S, Baillie JK. **Host susceptibility to severe influenza A virus infection.** Crit Care. 2019 Sep 5;23(1):303. PubMed: <https://pubmed.gov/31488196>. Full-text: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2566-7>
- Day M. **Covid-19: European drugs agency to review safety of ibuprofen.** BMJ. 2020 Mar 23;368:m1168. PubMed: <https://pubmed.gov/32205306>. Full-text: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1168>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. **Epidemiology of COVID-19 Among Children in China.** Pediatrics. 2020 Mar 16. pii: peds.2020-0702. PubMed: <https://pubmed.gov/32179660>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Dunn M, Muthu N, Burlingame CC, et al. **Reducing Albuterol Use in Children With Bronchiolitis.** Pediatrics. 2020 Jan;145(1). pii: peds.2019-0306. PubMed: <https://pubmed.gov/31810996>. Full-text: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0306>
- Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. **SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 12. pii: S1473-3099(20)30174-2. PubMed: <https://pubmed.gov/32171389>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30174-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30174-2)
- Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. **First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.** N Engl J Med. 2020 Mar 5;382(10):929-936. PubMed: <https://pubmed.gov/32004427>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>

- Hrusak O, Kalina T, Wolf J. **Flash survey on severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infections in paediatric patients on anticancer treatment.** *European Journal of Cancer* 2020 April 7. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.021>
- Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. **Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2020 Apr 9. pii: S2352-4642(20)30108-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32278365>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30108-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30108-5)
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. **Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients.** *J Clin Virol.* 2004 Dec;31(4):304-9. PubMed: <https://pubmed.gov/15494274>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>
- Livingston E, Bucher K. **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy.** *JAMA.* 2020 Mar 17. pii: 2763401. PubMed: <https://pubmed.gov/32181795>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4344>
- Lu Q, Shi Y. **Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know.** *J Med Virol.* 2020 Mar 1. PubMed: <https://pubmed.gov/32115733>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25740>
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. **SARS-CoV-2 Infection in Children.** *N Engl J Med.* 2020 Mar 18. PubMed: <https://pubmed.gov/32187458>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Mathur S, Fuchs A, Bielicki J, Van Den Anker J, Sharland M. **Antibiotic use for community-acquired pneumonia in neonates and children: WHO evidence review.** *Paediatr Int Child Health.* 2018 Nov;38(sup1):S66-S75. PubMed: <https://pubmed.gov/29790844>. Full-text: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409455>
- Molloy EJ, Bearer CF. **COVID-19 in children and altered inflammatory responses.** *Pediatr Res.* 2020 Apr 3. pii: 10.1038/s41390-020-0881-y. PubMed: <https://pubmed.gov/32244248>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0881-y>
- Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. **Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections.** *Clin Microbiol Infect.* 2019 Dec;25(12):1473-1478. PubMed: <https://pubmed.gov/31055165>. Full-text: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.020>
- Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. **A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics.** *N Engl J Med.* 2019 Dec 12;381(24):2293-2303. PubMed: <https://pubmed.gov/31774950>. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910993>
- Niehues T, Ozgur TT. **The Efficacy and Evidence-Based Use of Biologics in Children and Adolescents.** *Dtsch Arztebl Int.* 2019 Oct 18;116(42):703-710. PubMed: <https://pubmed.gov/31711560>. Full-text: <https://doi.org/arztebl.2019.0703>

- Ogimi C, Englund JA, Bradford MC, Qin X, Boeckh M, Waghmare A. **Characteristics and Outcomes of Coronavirus Infection in Children: The Role of Viral Factors and an Immunocompromised State.** J Pediatric Infect Dis Soc. 2019 Mar 28;8(1):21-28. PubMed: <https://pubmed.gov/29447395>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jpids/pix093>
- Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). **Once vs. twice-daily lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children.** AIDS. 2015 Nov 28;29(18):2447-57. PubMed: <https://pubmed.gov/26558544>. Full-text: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000862>
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. **Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study.** Lancet Infect Dis. 2020 Mar 25. pii: S1473-3099(20)30198-5. PubMed: <https://pubmed.gov/32220650>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. **Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury.** Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):473-475. PubMed: <https://pubmed.gov/32043983>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Schrezenmeier E, Dorner T. **Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology.** Nat Rev Rheumatol. 2020 Mar;16(3):155-166. PubMed: <https://pubmed.gov/32034323>. Full-text: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
- Schwartz DA. **An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes.** Arch Pathol Lab Med. 2020 Mar 17. PubMed: <https://pubmed.gov/32180426>. Full-text: <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0901-SA>
- She J, Liu L, Liu W. **COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children.** J Med Virol. 2020 Mar 31. PubMed: <https://pubmed.gov/32232980>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/jmv.25807>
- Shen K, Yang Y, Wang T, et al. **Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement.** World J Pediatr. 2020 Feb 7. pii: 10.1007/s12519-020-00343-7. PubMed: <https://pubmed.gov/32034659>. Full-text: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. **Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain.** JAMA Pediatr. 2020 Apr 8. pii: 2764394. PubMed: <https://pubmed.gov/32267485>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1346>
- Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. **A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units.** Lancet Child Adolesc Health. 2020 Apr;4(4):258-259. PubMed: <https://pubmed.gov/32043976>. Full-text: [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(20\)30040-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30040-7)

- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. **Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China.** JAMA. 2020 Feb 14. pii: 2761659. PubMed: <https://pubmed.gov/32058570>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2131>
- Weiss SR. **Forty years with coronaviruses.** J Exp Med. 2020 May 4;217(5): 151597. PubMed: <https://pubmed.gov/32232339>. Full-text: <https://doi.org/10.1084/jem.20200537>
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. **Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults.** Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):1169-1174. PubMed: <https://pubmed.gov/32134205>. Full-text: <https://doi.org/10.1002/ppul.24718>
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. **In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).** Clin Infect Dis. 2020 Mar 9. pii: 5801998. PubMed: <https://pubmed.gov/32150618>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>
- Zeng H, Xu C, Fan J, et al. **Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia.** JAMA. 2020 Mar 26. pii: 2763854. PubMed: <https://pubmed.gov/32215589>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4861>
- Zeng L, Xia S, Yuan W, et al. **Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.** JAMA Pediatr. 2020 Mar 26. pii: 2763787. PubMed: <https://pubmed.gov/32215598>. Full-text: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. **COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression.** J Antimicrob Chemother. 2020 Mar 20. pii: 5810487. PubMed: <https://pubmed.gov/32196083>. Full-text: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>
- Zimmermann P, Curtis N. **Coronavirus Infections in children including COVID-19.** Ped Inf Dis. Full-text: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2020/05000/Coronavirus_Infections_in_Children_Including.1.aspx

Notes

Notes

Notes

Notes



*Bernd Sebastian Kamps
Christian Hoffmann*

COVID REFERENCE

FRA | 2020.3

covidreference.com

L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19 A COMMENCÉ EN DÉCEMBRE 2019. A ce jour, dans de nombreux pays, le premier choc causé par la mise en quarantaine s'est dissipé, le nombre d'infection est en baisse et la levée des contraintes est en discussion ou déjà en cours. La région de Wuhan en Chine est de nouveau ouverte. Mais les apparences sont-elles trompeuses ? Une deuxième vague de contamination aura-t-elle lieu et si oui, quand ?

DANS LE MÊME TEMPS, LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE poursuit son avancée inéluctable. Avec deux millions et demi de personnes infectées dans le monde et près de 200 000 morts, c'est une nécessité absolue. Les premiers essais de médicaments donneront bientôt des résultats et les premiers vaccins sont à l'essai. Plus de 6000 articles sur l'infection COVID-19 sont désormais consultables sur PubMed. Une certitude s'impose : la recherche fait tourner la grande roue de la connaissance scientifique à une vitesse inédite.

COVIDREFERENCE.COM poursuit son objectif d'intégrer les connaissances pertinentes disponibles.