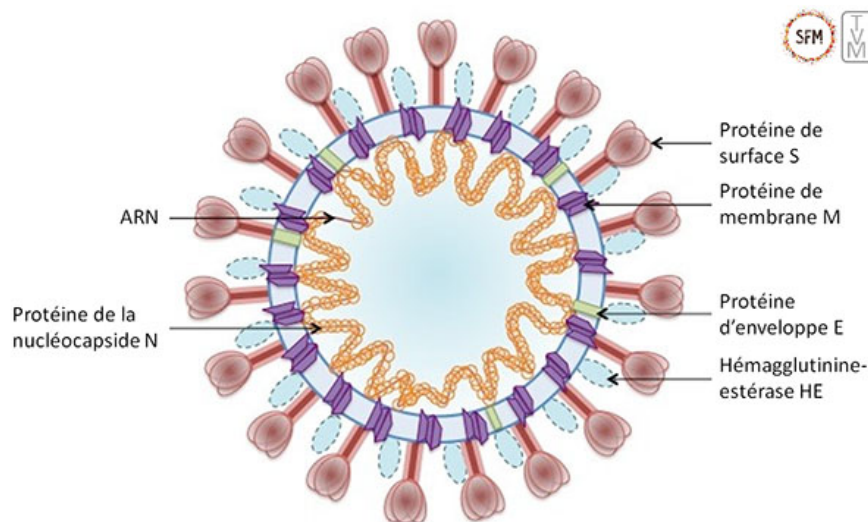


## Fiche Biologique Coronavirus

### 1. Définitions :

#### 1.1 Qu'est-ce qu'un coronavirus ?

Les coronavirus forment une vaste famille de virus à ARN qui peuvent être pathogènes chez l'homme et chez l'animal. Le nom provient de la structure en microscopie électronique.



On sait que, chez l'être humain, plusieurs coronavirus peuvent entraîner des infections respiratoires dont les manifestations vont du simple rhume à des maladies plus graves comme le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Le dernier coronavirus qui a été découvert (SARS-Cov-2) est responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).

#### 1.2 Qu'est-ce que la COVID-19 ?

La COVID-19 (*CO*rona*VI*rus *DI*s ease 2019) est la maladie infectieuse causée par le dernier coronavirus qui a été découvert (SARS-Cov-2). Ce nouveau virus et cette maladie étaient inconnus avant l'apparition de la flambée à Wuhan (Chine) en décembre 2019.

## 2. Symptomatologie :

**Incubation = 2-6 jours (maximum 2-14 jours)**

**Symptômes les plus courants : Fièvre / fatigue / toux sèche**

**Installation des symptômes progressive**

**Premiers symptômes  
peu spécifiques :**

**Maux de tête /  
douleurs musculaires /  
fatigue**

2-3 jours

**Fièvre / signes respiratoires**

D'autres signes cliniques peuvent être présents (CF Tableau n°1) :

**Tableau n° 1: Principaux signes cliniques**

Signes cliniques	Fréquence
Fièvre	+++++
Toux sèche	+++++
Asthénie	++++
Toux grasse	++++
Dyspnée	++++
Douleur pharyngée	+++
Myalgie	+++
Céphalée	+++
Diarrhée	++
Anosmie +/- agueusie <sup>(1)</sup>	+
Nausée-vomissement	+
Rhinorrhée	+
Pneumothorax	+
Rash cutané	+/-
Conjonctivite	+/-

(1) *La perte brutale du goût ou/et de l'odorat, événement qui reste peu fréquent, mais qui permet quasiment d'affirmer le diagnostic de Covid-19.*

Chez les personnes âgées : la symptomatologie peut être atypique : diarrhées, vomissements, signes d'atteinte du système nerveux central s'exprimant sous la forme d'une désorientation.

**La plupart (environ 80 %) des personnes guérissent sans avoir besoin de traitement particulier.**

**Certaines personnes, bien qu'infectées, ne présentent aucun symptôme :**

- *Des études observationnelles privilégiées (comme celle menée chez les passagers du bateau de croisière Diamond Princess) ainsi que des travaux de modélisation ont montré que **l'infection peut être asymptomatique ou paucisymptomatique chez 30 à 60 % des sujets infectés.***

**Environ une personne sur six contractant la maladie présente des symptômes plus graves,** notamment une dyspnée. Les personnes âgées et celles qui ont d'autres problèmes de santé (Cf tableau n°2) ont plus de risques de présenter des symptômes graves.

Dans les premières études descriptives, il s'écoule en moyenne une semaine entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission à l'hôpital à la phase d'état de la maladie. A ce stade, les symptômes associent fièvre, toux, douleurs thoraciques et gêne respiratoire et la réalisation d'un scanner thoracique montre presque toujours une pneumonie touchant les deux poumons.

La gravité des signes cliniques nécessite le maintien à l'hôpital d'environ 20% des malades et 5% nécessitent une admission en réanimation.

**Les complications graves** observées sont : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe, Choc septique, CIVD, Insuffisance Rénale Aigüe, décès.

**Tableau n°2 : comorbidités / contexte pouvant favoriser l'évolution péjorative de l'infection**

<b>Comorbidités / contexte</b>
Personnes âgées de 70 ans et plus
Insuffisance respiratoire chronique sous oxygénothérapie ou asthme ou mucoviscidose ou toute pathologie chronique respiratoire susceptible de décompenser lors d'une infection virale
Insuffisance rénale chronique dialysée
Insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV
Cirrhose $\geq$ stade B
Antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle, ATCD accident vasculaire cérébral ou coronaropathie, chirurgie cardiaque
Diabétique insulino-dépendant ou présentant des complications secondaires à leur pathologie (micro ou macro angiopathie)
Immunodépression : Médicamenteuse : chimiothérapie anti cancéreuse, immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie à dose immunosuppressive Infection à VIH non contrôlé ou avec des CDA < 200/mm <sup>3</sup> Greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques
Cancer métastasé

### **3. Transmission :**

Le virus SARS-Cov-2 est transmis par des personnes porteuses du virus :

- Par le biais de gouttelettes respiratoires expulsées par le nez ou par la bouche en particulier lorsqu'une personne tousse ou éternue.
- Par le biais d'objets ou surfaces contaminées par ces gouttelettes, si on touche ces objets ou ces surfaces et si on se touche ensuite les yeux, le nez ou la bouche : plusieurs facteurs influencent le niveau de transmission (souche virale, quantité de virus, type de surface, température, humidité...)

Ce mode de transmission explique l'intérêt des gestes barrières recommandées : distanciation sociale, hygiène des mains, éternuements dans pli du coude...

Hygiène des mains : le lavage fréquent des mains avec du savon et de l'eau est le moyen le plus efficace pour éviter les transmissions (temps 20 à 30 secondes). Les produits hydro-alcooliques (SHA) ont un effet rémanent.

Port du masque :

- le masque chirurgical est recommandé pour tout soignant
- le masque FFP2 exclusivement au personnel soignant exposé à des projections de gouttelettes respiratoires (prélèvements de la sphère nasopharyngée, kinésithérapie respiratoire, aspiration endotrachéale...).
- Le masque « non conventionnel » (en tissu par exemple) auraient un effet bénéfique en réduisant l'émission de gouttelettes contaminantes

Ratio de reproduction (R0) entre 2 et 3 : nombre moyen de personnes qu'une personne contagieuse peut infecter.

#### **Quelle est la période de contagiosité ?**

La contagiosité semble débuter avec l'apparition des symptômes, voire quelques jours avant pour certains sujets. Elle serait plus importante chez les personnes symptomatiques, notamment quand elles toussent.

La durée de l'excrétion virale est encore très variable d'une étude à une autre :

*Wuhan : médiane 20j, max 37j*

*Singapour : médiane 12j, max 20j et PCR positive chez 44% des patients après guérison clinique*

**Le virus SARS-Cov-2 est-il transmissible par voie aérienne ?**

Les études menées à ce jour semblent indiquer que le virus responsable de la COVID-19 est principalement transmissible par contact avec des gouttelettes respiratoires, plutôt que par voie aérienne.

*De nombreux travaux de recherche sont en cours et peuvent faire évoluer les connaissances sur le mode de transmission du SARS-Cov-2.*

### **Peut-on être contaminé au contact d'une personne qui ne présente aucun symptôme ?**

La maladie se propage principalement par les gouttelettes respiratoires expulsées par les personnes qui toussent. Le risque d'être contaminé au contact d'une personne qui ne présente aucun symptôme est très faible. Cependant, beaucoup de personnes atteintes ne présentent que des symptômes discrets. C'est particulièrement vrai aux premiers stades de la maladie. Il est donc possible de contracter la COVID-19 au contact d'une personne qui n'a, par exemple, qu'une toux légère, mais qui ne se sent pas malade.

*De nombreux travaux de recherche sont en cours et peuvent faire évoluer les connaissances sur le mode de transmission du SARS-Cov-2.*

### **Puis-je être contaminé au contact des matières fécales d'une personne malade ?**

Le virus est présent dans les matières fécales des sujets infectés. Le risque d'être contaminé par contact avec les matières fécales d'une personne infectée est possible, mais paraît faible.

Cependant ce n'est pas le mode principal de transmission de la maladie.

C'est une raison supplémentaire de se laver les mains régulièrement, après être allé aux toilettes et avant de manger.

### **Quel est le risque chez la femme enceinte ? Allaitante ?**

A ce jour, aucune transmission verticale documentée n'a été publiée (in utero ou en per partum). Comme toute infection, la menace est en priorité un accouchement prématuré. Par ailleurs, il n'y a aucune preuve de transmission par le lait.

*De nombreux travaux de recherche sont en cours et peuvent faire évoluer les connaissances sur le mode de transmission du SARS-Cov-2.*

### **Combien de temps le virus peut-il survivre sur les surfaces ?**

On ne sait pas avec certitude combien de temps le virus SARS-Cov-2 survit sur les surfaces, mais il semble qu'il se comporte comme les autres coronavirus. Les études et les informations préliminaires sur la COVID-19 tendent à montrer que les coronavirus peuvent persister sur les surfaces quelques heures à plusieurs jours. Ceci peut dépendre de différents paramètres (p. ex. le type de surface, la température ou l'humidité ambiante).

- Si vous pensez qu'une surface peut être infectée, nettoyez-la avec un désinfectant ordinaire pour tuer le virus, vous protéger et protéger les autres. Lavez-vous les mains avec une



solution hydroalcoolique ou à l'eau et au savon. Évitez de vous toucher les yeux, la bouche ou le nez.

- Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides tels que l'éthanol (alcool à 62-71%), le peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée à 0,5%) ou l'hypochlorite de sodium (eau de Javel à 0,1% : 9,6° à diluer au 1/5 (respect de la concentration et du temps de contact).

## Mon animal de compagnie peut-il me transmettre le coronavirus ?

Il n'existe à cette heure pas de lien prouvé de transmission entre un animal domestique et l'homme. Une transmission zoonotique est cependant possible : l'expérience antérieure avec d'autres coronavirus (MERS-CoV et SRAS-CoV) et le lien entre les premiers cas en Chine et un marché d'animaux vivants indiquent qu'il pourrait y avoir une transmission zoonotique associée à la Covid-19.

### 4. Diagnostic de l'infection à SARS-Cov-2

#### 4.1 Recherche directe par RT-PCR :

##### 4.1.1 Indications :

**Tableau n°3 : indications de réalisation du dépistage par RT-PCR**

Indications prioritaires		
Critères liés à la gravité	Critères liés à une comorbidité	Critères liés à une situation
Symptomatologie respiratoire nécessitant une hospitalisation en réanimation (SDRA notamment)	Personnes à risque de formes graves comme définies dans le tableau n°2 ci-avant (Clinique) et présentant des symptômes évocateurs de Covid-19	Personnels de santé avec symptômes évocateurs de Covid-19 afin de limiter la diffusion nosocomiale
Symptomatologie évocatrice de Covid-19 nécessitant une hospitalisation pour une pneumopathie avec signes de gravité (pneumopathie hypoxémiante)		Patient hospitalisé pour une autre cause et devenant symptomatique (toux ou fièvre ou dyspnée)
		Donneurs d'organes, tissus ou de cellules souches hématopoïétiques
		Suivi de l'excrétion virale chez les patients graves de réanimation afin de guider le traitement.
		Exploration d'un foyer de cas possibles (en particulier en collectivités de personnes âgées).
Autres Indications acceptées		
Autres situations de cas suspects de Covid-19 sur prescription à l'initiative du médecin		

#### 4.1.2 Prélèvement :

**Le prélèvement nasopharyngé** est le prélèvement le plus pratiqué :

- La qualité du prélèvement a une incidence directe sur la qualité du résultat, tout prélèvement inadapté augmente significativement le risque de faux négatifs
- Il faut impérativement faire moucher le patient avant le prélèvement pour augmenter la qualité du prélèvement !
- Le prélèvement doit être PROFOND (cf photo 1)
- Une fois l'écouvillon en place, il faut imprimer 5 rotations afin de récupérer des cellules
- Les deux Nasopharynx (droit et gauche) doivent être prélevés !

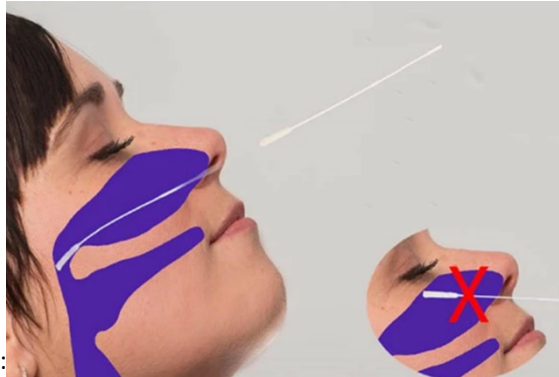


Photo 1 :

- La période **J4-J6 après le début des symptômes** constitue la fenêtre virologique optimale pour obtenir la meilleure sensibilité sur un prélèvement nasopharyngé profond :
  - Dans un contexte clinique évocateur avec un résultat de PCR négatif, il est conseillé de renouveler la PCR après un délai de 48h, et ce jusqu'à 8 jours après début des signes cliniques.
  - En phase tardive de la maladie, et si la toux est productive, une recherche de SARS-CoV-2 sur une expectoration est recommandée.

**Les prélèvements des voies respiratoires basses** (liquide de lavage broncho-alvéolaire, aspiration trachéo-bronchique), présentent une sensibilité supérieure lors de la phase d'état avec pneumopathie.

#### 4.1.3 Principe de la méthode :

- La RT-PCR (Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction) est une technique de biologie moléculaire qui permet d'amplifier spécifiquement une région de l'ARN viral du SARS-Cov-2.
- Les techniques de dépistage mises en place dans les laboratoires Oriade-Noviale-GLBM permettent d'amplifier simultanément deux cibles génomiques de l'ARN viral SARS-CoV-2 :
  - Gène E : région de screening permettant de détecter la famille des coronavirus
  - Orf1ab : région spécifique du SARS-Cov-2



#### 4.1.4 Performances :

- Les cibles génomiques amplifiées correspondent à des régions conservées du SRAS-CoV-2 ; elles ne peuvent pas être prises en défaut même si le virus évoluait par mutations
- Cependant, cette technique a ses limites liées à la quantité de virus présents dans le prélèvement et à l'excrétion variable du virus au niveau des voies aériennes supérieures selon les formes cliniques et l'évolution de la maladie :
  - **Formes simples** : le virus est toujours présent au niveau du rhinopharynx, en très grande quantité au stade initial de la maladie (> 5 log de virus). Cette phase correspond à la phase virale de l'infection. Cette excrétion dure en moyenne 6-7 jours (maxi vers J4-J6) avec un inoculum élevé puis il y a une chute de l'excrétion.
  - **Formes compliquées** : inoculum rhinopharyngés et profonds élevés d'emblée et restent élevées.
  - **Formes simples qui se compliquent** : les signes respiratoires sont exacerbés avec des lésions immuno-pathologiques sans présence du virus. Si les patients sont vu dans les formes qui se dégradent à J7-8, il est possible que la détection virale soit prise en défaut du fait de l'histoire naturelle de la maladie. Le scanner thoracique est plus sensible.
- La RT-PCR a une sensibilité autour de 70-80% <sup>(1)</sup> pour prélèvement Nasopharyngé :
  - En cas de forte suspicion, une PCR négative n'exclut pas un Covid-19.
  - Continuer l'isolement et un deuxième prélèvement quelques jours plus tard doit être réalisé.
  - Lorsque la toux est productrice, au-delà de 7 jours après le début des symptômes, une expectoration profonde peut être une alternative intéressante

(1) Ai et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Radiology 2020
- Les prélèvements des voies respiratoires basses (LBA, broncho aspiration) présentent une meilleure sensibilité en RT-PCR<sup>(2)</sup>

(2) Wang et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens JAMA 2020

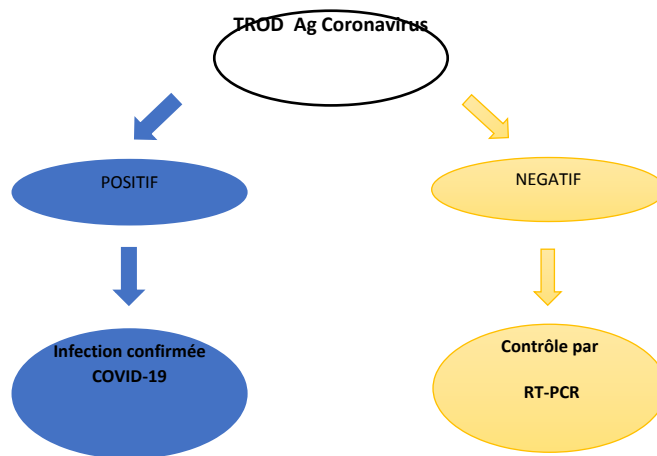
#### 4.1.5 Délais de réalisation :

- Les résultats peuvent être obtenus :
  - Pour les urgences, dans les 6h suivant la réception du prélèvement sur le plateau technique (gestion en petites séries sur automate dédié)
  - Pour les autres prélèvements, dans les 18h suivant la réception du prélèvement sur le plateau technique

## 4.2 Recherche directe Antigénique

- Ces tests se présentent sous la forme de « TROD » (Tests Rapide d'Orientation Diagnostic)
  - principe identique aux tests de recherche rapide de streptocoque A dans la gorge.
- Ils sont réalisés sur écouvillonnage nasopharyngé.

- Ces tests présentent l'avantage de la simplicité et de la rapidité de rendu de résultat ; Ils peuvent être fait « au lit du patient »
- En revanche leur sensibilité est généralement médiocre, mais ils présentent une bonne valeur prédictive positive.
- Leur stratégie d'utilisation pourrait être de les positionner en « screening » rapide :



#### **4.3 Diagnostic sérologique :**

Les tests sérologiques ont pour objectif d'évaluer le statut immunitaire vis-à-vis du SARS-Cov-2.

Des tests rapides de type immunochromatographique détectant les IgM et IgG (TROD) ont été développés et des techniques automatisées sont en cours de déploiement chez la plupart des fournisseurs de réactif.

##### **4.3.1 Limites à l'utilisation actuelle des tests sérologiques :**

###### **a) Connaissance incomplète de la réaction immunitaire :**

- La cinétique d'apparition des anticorps semble être de 5-10 jours pour les IgM et de 14-21j pour les IgG (variable selon les études)
- Peu de données existent actuellement concernant la contagiosité d'un patient excréteur de virus (RT-PCR positive) en présence des IgG: la présence d'IgG n'exclut donc pas le risque de contamination.
- Le délai d'apparition et le taux d'anticorps sont peut-être différents selon la sévérité des symptômes cliniques (apparition/détection plus tardive pour les formes peu symptomatiques)
- Les anticorps détectés sont-ils immunisants ? Une recontamination est-elle possible ?

b) Performances difficilement appréciables et probablement hétérogènes :

- Les fournisseurs annoncent des performances satisfaisantes. Cependant, il est difficile d'évaluer les réelles performances de ces tests (peu d'études bibliographiques sur les tests commercialisés).
- Problème de sensibilité : risques de faux négatifs (sérologie réalisée trop tôt, taux faible, détermination du seuil).
- Problème de spécificité : risques de faux positifs (réactions croisées peu documentées, notamment avec les autres coronavirus, et principalement sur les IgM).
- VPN et VPP non fiables sans connaître la prévalence dans la population étudiée.
- Absence de comparaison de performances disponible entre les tests rapides et les techniques automatisées. Mais d'après notre expérience, une technique automatisée présenterait certains avantages : meilleure sensibilité, évaluation de la cinétique, contrôle de qualité, traçabilité des résultats, cadence, praticabilité pour de gros volumes.
- Des études réalisées par les CNR et autres sociétés savantes (SFM) sont en cours d'évaluation afin de déterminer les performances de ces tests.

c) Stratégie d'utilisation de ces tests non validée :

- Il n'existe encore aucune recommandation officielle sur la stratégie de mise en œuvre de ces tests : recherche d'immunité individuelle, aide au diagnostic, valeur épidémiologique...

#### 4.3.2 Positionnement du Laboratoire

Il est actuellement difficile de proposer un test sérologique avec une interprétation fiable. La RT-PCR reste la technique de dépistage recommandée.

Notre groupe étudie la possibilité de débiter par les TROD en testant et évaluant leurs performances au préalable (étude sur un échantillon de patients).

A l'issue de cette étape, si elle est concluante, mais aussi en fonction des retours des sociétés expertes, ces TROD pourront être proposées dans des contextes à discuter :

- Professionnels de santé ?
- EPHAD ?
- Patients en phase de convalescence, en cas de RT-PCR négative, mais ayant présenté une symptomatologie évocatrice ?
- En association de la RT-PCR ?
- Population générale pour accompagner le déconfinement ?

Une technique automatisée, en fonction de la disponibilité des fournisseurs et de l'état d'évaluation des performances pourrait être également proposée fin avril, début mai 2020.

#### 4.4 Autres anomalies biologiques :

- Principaux signes biologiques connexes à l'infection SRAS Cov 2 en dehors des techniques de dépistage virologiques :
  - Signes systémiques de la cascade inflammatoire :
    - Polynucléose neutrophile et lymphopénie
    - Syndrome inflammatoire =  $\nearrow$  CRP (proportionnellement à la gravité), Fibrinogène, D-dimères, cytokines/chimiokines pro-inflammatoires (« orage cytokinique »).
  - Anomalies hématologiques :
    - Une leucopénie ou une leucocytose et une lymphopénie ont été rapportées dans 84% des cas, bien que la lymphopénie semble la plus courante et quasi constante dans les cas sévères et graves (diminution des lymphocytes T CD4 et CD8).
    - Thrombocytopénie modérée fréquente
  - Augmentations des transaminases (ASAT, ALAT) et LDH >250
  - Diminution du TP
  - Augmentation des D dimères
  - À l'admission, de nombreux patients atteints de pneumonie ont des taux sériques normaux de procalcitonine ; cependant, chez ceux qui nécessitent des soins en unité de soins intensifs, ils sont plus susceptibles d'être élevés.
  - Dans une revue publiée le 18 mars dans l'American College of Cardiology Il est montré que des taux élevés de Troponine T Ultra-sensible (hs-cTn) et de BNP ou NT-proBNP sont constatées chez les patients Covid19. La Troponine augmente dans 50% des cas des patients qui vont décéder, et l'augmentation du BNP est associée à la mortalité des SDRA. Cependant les taux de BNP ou NT-proBNP sont souvent augmentés dans les infections à covid-19. le mécanisme d'augmentation n'est pas clair. Aussi faut-il interpréter prudemment les valeurs en dehors des contextes cliniques évocateurs d'angor ou de défaillance cardiaque gauche. Débuter un traitement antiplaquettaire uniquement sur la valeur de la Troponine n'est pas recommandé.
  
- Anomalies biologiques de mauvais pronostic, étude publiée le 11 mars dans The Lancet :

Anomalies biologiques de mauvais pronostic	
<b>Lymphopénie profonde</b>	
<b>Thrombopénie</b>	
<b>Augmentation DDimères &gt; 1000 ng/L</b> <b>Diminution du TP</b>	CIVD
<b>Augmentation LDH &gt;250</b>	
<b>Augmentation ALAT ASAT BILI</b>	Cytolyse hépatique
<b>Augmentation marqueurs inflammation</b> - <b>CRP élevé</b> - <b>Ferritine &gt; 300</b>	Choc septique

<b>Augmentation troponine</b> <b>Augmentation CPK</b>	Atteinte cardiaque
<b>Augmentation créatinine</b>	Insuffisance rénale aigue

- En conséquence, le bilan type élargi pourrait être :
  - NF CRP Créatinine Ferritine Fibrinogène TP D-Dimères Transas LDH Troponine CPK ProBNP  
(PCT pas systématiquement recommandée).

#### **4.5 Diagnostic Radiologique**

##### - SCANNER THORACIQUE:

- Sensibilité 97%, spécificité 25%
- Permet de redresser le diagnostic chez 33% des patients avec RT-PCR négative
- Anomalies similaires aux autres pneumopathies virales.
- Signes radiologiques maximaux à J10

Très sensible, mais  
non spécifique !

### **5. Conduites à tenir :**

#### **5.1 Conseil patient COVID + :**

Cf « V2 Conseils aux patients devant un résultat du test Covid »  
*Dossier Commun/Coronavirus/fiches patients et rens*

#### **5.2 Sortie d'isolement patient COVID+ guéri**

Cf « hcspa20200316\_sortie d'isolement »  
*Dossier Commun/Coronavirus/documentation*