

Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur la Covid-19

Everything You Always Wanted to Know About Covid-19

MARTIN C.

Service des maladies infectieuses, CHU Saint-Pierre, Université libre de Bruxelles (ULB)

RÉSUMÉ

Introduction : Le SARS-CoV-2 a circulé intensivement sur tous les continents depuis fin 2019 provoquant la première pandémie d'importance du XXI^e siècle.

Matériel et Méthodes : Cette revue vise à faire le point sur les connaissances actuellement disponibles sur ce virus et par là, sur les recommandations aux professionnels de la santé.

Résultats : Les dernières données disponibles sur les modes de transmission du SARS-CoV-2, la physiopathologie de la Covid-19, les symptômes, les facteurs de risque de complications, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique sont passés en revue. Le rationnel qui sous-tend les recommandations actuelles aux professionnels de la santé est décrit. Les éléments-clés sont repris succinctement à la fin de l'article.

Conclusion : Le SARS-CoV-2 est apparu récemment et a provoqué une perturbation extrême de nos systèmes de soins. Une mise au point régulière des connaissances disponibles est utile pour que les travailleurs de santé confrontés quotidiennement aux patients souffrant de la Covid-19 se sentent outillés face à cette situation inédite.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 500-507

ABSTRACT

Introduction : SARS-CoV-2 intensively circulated on all continents since the end of 2019 causing the first major pandemic of the 21st century.

Materials and Methods : The purpose of this review is to update the currently available knowledge on this virus and, consequently, on the recommendations to health professionals.

Results : The latest available data on modes of transmission of SARS-CoV-2, pathophysiology of Covid-19, symptoms, risk factors for complications, diagnosis and therapeutic management are reviewed. The rationale behind current recommendations to healthcare professionals is described. The key elements are summarized at the end of the article.

Conclusion : SARS-CoV-2 has recently emerged and has caused extreme disruption to our care systems. A regular update of available knowledge is useful so that healthcare workers who are daily confronted with patients suffering from Covid-19 feel equipped to deal with this unprecedented situation.

Rev Med Brux 2020 ; 41 : 500-507

Key words : guidelines, SARS-CoV-2, healthcare workers

INTRODUCTION

Le SARS-CoV-2 et sa pathologie associée, la Covid-19, se raient apparus en Chine en novembre ou décembre 2019 : ce *beta-coronavirus* a circulé intensivement sur tous les continents depuis lors, provoquant la première pandémie d'importance du XXI^e siècle. Cette revue vise à faire le point sur les connaissances actuellement disponibles sur ce virus et par là sur les recommandations aux professionnels de la santé.

TRANSMISSION

Il est de plus en plus communément admis que la vision dichotomique transmission par gouttelettes/par aérosols

est artificielle : le SARS-CoV-2 est principalement transmis de personne à personne par les gouttelettes respiratoires (taille : quelques centaines de microns) émises lors de la parole, de la toux, des éternuements à une distance d'environ 1,5 mètre. Cependant, on sait que parler fort, crier, chanter peut émettre des gouttelettes plus petites, pouvant flotter sur plusieurs mètres^{1,2}. La transmission du SARS-CoV-2 par aérosol est maintenant bien établie mais sa contribution exacte dans l'épidémie n'est pas encore claire³. Par ailleurs, le SARS-CoV-2 peut persister sur les surfaces pendant plusieurs heures/jours en fonction du type de surface : la contamination des surfaces inanimées peut donc jouer un rôle dans la transmission virale¹. Le SARS-CoV-2 a été détecté dans les selles, essentiellement sous forme d'ARN, mais aussi sous forme de virus viable

dans certains cas sévères : la transmission féco-orale ou féco-respiratoire (si les selles sont aérosolisées, par l'effet d'une chasse d'eau par exemple) du SARS-CoV-2 est donc possible⁴.

Tout cela explique certaines mesures mises en place dans le contrôle de l'épidémie : la distanciation sociale (« au plus loin, au mieux » et au moins 1,5 m)^{2,5} et la recommandation d'aérer le plus souvent possible et de se couvrir la bouche et le nez. On recommande le port de protections individuelles de type contact et gouttelettes (blouse, gants) avec protections oculaires, le port du masque au moins chirurgical et la désinfection régulière des surfaces pour la protection du travailleur de santé qui prend en charge un patient avec une infection à SARS-CoV-2^{2,6}.

Les patients infectés sont contagieux 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes⁷, ce qui explique l'intérêt du port universel du masque, surtout par les professionnels de santé. Les charges virales nasopharyngées sont élevées d'emblée puis diminuent parallèlement à la résolution des symptômes en moyenne en une semaine⁸, c'est pourquoi il est recommandé d'isoler les patients à domicile pendant 7 jours en cas de maladie modérée. Les patients avec une maladie plus sévère présentent des charges virales plus élevées et sont contagieux plus longtemps, en moyenne deux semaines⁹. Cependant, l'utilisation de tests de biologie moléculaire dans le suivi des patients a démontré la présence d'ARN viral chez certains patients pendant parfois plusieurs semaines sans autre preuve de contagiosité¹⁰.

Les « superdisséminateurs », phénomène déjà décrit dans d'autres maladies à coronavirus comme le SARS-CoV et le MERS-CoV¹¹, sont des personnes infectées, symptomatiques ou non, extrêmement contagieuses. Ce phénomène semble être à l'origine de nombreux foyers épidémiques de Covid-19 lors de grands rassemblements particulièrement en milieu fermé¹².

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA COVID-19

La physiopathologie exacte de la Covid-19 n'est pas encore parfaitement décrite, en particulier la forme sévère de la maladie. Il semble que la maladie évolue en deux phases : une phase purement virale et une phase de réponse inflammatoire ou « hyperimmune » de l'hôte. Le virus pénètre par les membranes muqueuses (le nez, la bouche et les yeux¹³) dans les cellules du tractus respiratoire¹⁴ via le récepteur ACE2 (comme le SARS-CoV)⁹. Dans les modèles animaux, le SARS-CoV-2 se réplique efficacement dans les cellules épithéliales respiratoires et occasionne des dommages locaux¹⁴. En sus d'un effet viral cytopathique direct, il y a une réponse hyperimmune qui contribue au développement des Covid-19 sévères, en particulier à l'ARDS (syndrome de détresse respiratoire aiguë) et on observe alors une « tempête cytokinique », une augmentation importante des cytokines et chémokines menant à l'accumulation locale de cellules inflammatoires (neutrophiles, monocytes). L'infiltration excessive des tissus pulmonaires par ces cellules inflammatoires mène à des dégâts

pulmonaires supplémentaires¹⁵. De plus, l'infection par le SARS-CoV-2 semble provoquer une endothélite généralisée^{14,15}, qui mène à une déficience de microcirculation dans différents organes des patients infectés et à un état hypercoagulable : on observe à la fois un risque accru de thrombo-embolies veineuses¹⁶, d'AVC (accident vasculaire cérébral) (ischémique et hémorragique) et d'infarctus myocardique pendant les infections par le SARS-CoV-2⁹.

SYMPTÔMES

La durée d'incubation médiane entre l'exposition et l'apparition des symptômes est de 6 jours (2-14 jours). Parmi les patients symptomatiques, 80 % présentent une Covid-19 modérée, 20 % doivent être hospitalisés et approximativement 5 % sont admis en soins intensifs. Les symptômes les plus fréquents au moment de l'installation de la maladie sont la fièvre, la toux, une fatigue extrême, les céphalées et les myalgies. Cependant, les données suggèrent qu'à peine 50 % des patients présentent de la fièvre : celle-ci ne peut donc pas être considérée comme une condition *sine qua non* pour le diagnostic de la Covid-19. Les symptômes gastro-intestinaux (anorexie, nausées et vomissements, diarrhées) sont présents chez presque 40 % des patients dans certaines cohortes⁹ et jusqu'à 10 % des patients ont une présentation uniquement gastro-intestinale, sans symptômes respiratoires⁹. Les personnes âgées peuvent se présenter seulement avec de la confusion¹⁷. L'agueusie et l'anosmie semblent être des symptômes fréquents, même sans autre symptôme nasopharyngé¹⁸. De façon beaucoup plus anecdotique, on a décrit des manifestations neurologiques (vertiges, altération de la conscience...), des manifestations oculaires (essentiellement des conjonctivites) et des manifestations cutanées (éruptions, engelures...) qui ne font pas partie de la définition d'un cas suspect étant donné leur rareté^{9,19}. Le délai entre l'apparition des symptômes et de la dyspnée, signe de la dégradation respiratoire, est en médiane de 6 à 8 jours¹⁷. Cette dégradation est rapide dans la Covid-19 et parfois inattendue. En effet, les patients peuvent se présenter avec ce qu'on appelle l'hypoxie silencieuse. Ce phénomène, caractérisé par une hypoxie sévère avec peu de symptômes respiratoires (dyspnée, polypnée), résulte d'une hypoxie et d'une hypocapnie concomitantes, menant à l'absence de stimulation du centre respiratoire¹⁴. Ces patients semblent cliniquement stables puis présentent une détérioration rapide de leur fonction respiratoire en quelques heures. La fréquence du syndrome d'hypoxie silencieuse ainsi que ses facteurs de risque en cas d'infection par SARS-CoV2 ne sont pas encore exactement connus.

SYNDROME POST-COVID-19

Depuis la fin de la première vague d'infections au printemps 2020, de nombreux patients ayant souffert d'une Covid-19 sévère mais aussi modérée présentent des symptômes variés de type essoufflement d'effort, faiblesse musculaire, asthénie, dépression ou diminu-

tion de la qualité de vie à des degrés divers²⁰. Ce type de syndrome a déjà décrit après d'autres infections (par d'autres coronavirus mais aussi par EBV, dengue...). La fréquence de ces manifestations, les facteurs de risque de leur apparition ou leur prise en charge optimale ne sont pas encore bien connus.

L'INFECTION PÉDIATRIQUE À SARS-COV-2

Chez les enfants, la maladie est très modérée dans l'immense majorité des cas⁹. Cependant, plusieurs publications ont rapporté des tableaux cliniques ressemblant à une maladie de Kawasaki maintenant appelée *Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrom Temporally associated with SARS-CoV-2* (PIMS – TS)²¹. Il s'agit d'une vasculite multisystémique dont on suspecte qu'elle puisse être déclenchée par certaines infections dont des coronavirus communs. Ses complications sont les anévrismes coronariens, les dégâts myocardiques et le choc. Cette condition rare (2/100.000 patients de moins de 21 ans²²) est relativement sévère, nécessite en général une hospitalisation, parfois aux soins intensifs mais sa mortalité reste faible^{14,23}. Globalement, la mortalité estimée sur les données actuellement disponibles chez les enfants est de 0,08 %.

PROPORTION D'INFECTIONS ASYMPTOMATIQUES

La proportion de patients infectés par le SARS-CoV-2 et restant asymptomatiques peut être très élevée (jusqu'à 50 %) en fonction des séries publiées²⁴. Cela a été décrit dans toutes les tranches d'âge, même chez des personnes âgées. Une proportion non négligeable de ces patients asymptomatiques va à un moment de leur évolution développer des symptômes et sont donc plutôt à considérer comme « présymptomatiques ». La contribution de ces patients asymptomatiques, mais néanmoins infectés à la transmission du virus, reste peu claire mais est réelle. Plusieurs séries ont montré que les charges virales nasopharyngées étaient similaires chez les patients symptomatiques et asymptomatiques^{9,14}.

FACTEURS DE RISQUE DE GRAVITÉ, COMPLICATIONS ET MORTALITÉ

Contrairement à l'infection par le virus Influenza, les jeunes adultes sans comorbidité peuvent présenter une Covid-19 sévère⁹. Cependant, la fréquence des Covid-19 sévères est corrélée à un âge plus élevé et à des conditions médicales sous-jacentes, surtout l'hypertension, le diabète, l'obésité, les pathologies pulmonaires et les maladies cardiovasculaires⁹. En Belgique, entre mars et mai 2020, moins de 1 % et 5 % des personnes décédées de la Covid-19 à l'hôpital avaient moins de 45 ans et entre 45 et 64 ans respectivement, et 35 % des personnes admises aux soins intensifs n'avaient pas de comorbidité²⁵. Chez les personnes de moins de 65 ans, le risque d'admission en soins intensifs était significativement plus grand chez

les personnes avec une obésité et/ou un diabète²⁵. L'infection par le VIH bien contrôlée par le traitement ne semble pas être un facteur de risque de complications²⁶. Il n'est pas encore clair si les autres facteurs de risque classiques de complications de la grippe saisonnière comme l'insuffisance rénale, l'immunodépression ou le cancer augmentent également le risque de complications¹ de l'infection à SARS-Cov-2.

Les cas sévères et les cas critiques surviennent respectivement dans environ 14 % et 5 % des cas. Ce sont essentiellement des pneumonies sévères, des chocs septiques et des ARDS⁹. Les patients critiques admis aux soins intensifs, comme avec d'autres pneumonies sévères virales, présentent un large spectre de complications en plus de l'ARDS : dégâts cardiaques (dont des myocardites²⁷), insuffisance rénale aiguë, surinfections bactériennes ou fongiques...¹⁴

La mortalité de la Covid-19 chez les adultes admis aux soins intensifs varie selon les séries entre 15 et 40 %^{14,28}. La mortalité globale de l'infection à SARS-CoV-2 est actuellement difficile à estimer étant donné la disparité des stratégies de screening et la large proportion d'infections asymptomatiques.

DIAGNOSTIC

Il n'y a pas de « *gold standard* » pour le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2. Celui-ci se fait en associant des éléments épidémiologiques, cliniques, parfois microbiologiques, biologiques et iconographiques. Au niveau biologique, l'infection à SARS-CoV-2 peut être accompagnée d'une lymphopénie et de taux élevés de D-dimères, LDH, CRP et ferritine¹. La procalcitonine peut être élevée dans les cas sévères²⁹. Quand il y a des anomalies au scanner thoracique, les signes typiques de la Covid-19 sont des opacités en verre dépoli, surtout périphériques et sous-pleurales accompagnées ou non de zones de consolidation^{1,14}.

Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 est à l'heure actuelle basé sur la détection du virus par biologie moléculaire (*polymerase chain reaction* ou PCR). Juste après l'apparition des symptômes, la sensibilité de la PCR sur un frottis nasopharyngé est haute, mais il existe des faux négatifs. Le taux de faux négatifs dépend du type de prélèvement, de la qualité du prélèvement (opérateur-dépendant), de facteurs individuels au patient (dont la charge virale) ou du stade de l'infection. Si un patient très suspect de Covid-19 a un test négatif, il est recommandé de répéter le test après 24-48 heures. Les prélèvements des voies respiratoires inférieures chez les patients avec une pneumonie sont plus sensibles mais difficiles à obtenir en ambulatoire. Des tests salivaires, en alternative au frottis nasopharyngé, sont en cours d'évaluation¹. Quant aux tests antigéniques, ils sont surtout sensibles chez les patients symptomatiques dans les 5 premiers jours de symptômes.

Apport de la sérologie et immunité postinfection

Chez les patients hospitalisés avec une Covid-19, le taux de séroconversion est très haut (93 à 100 % en

fonction des séries) et quasi tous les patients ont réalisé leur séroconversion en IgG à partir de 19 jours après le début des symptômes. L'apparition des IgM et/ou des IgA est plus aléatoire et plus précoce, en médiane 5 jours après le début des symptômes et peut éventuellement en combinaison avec la PCR, être utilisé comme outil diagnostique chez des patients avec une suspicion de la Covid-19 à partir de 5 à 7 jours du début des symptômes³⁰. Il semble exister une tendance généralisée à la diminution du taux des anticorps avec le temps³¹.

Chez les patients pauci- ou asymptomatiques, la séroconversion est moins systématique et quand les anticorps sont présents, ils le sont à des taux moindres et disparaissent donc plus vite³²⁻³⁴. Des titres d'anticorps plus élevés sont présents chez les patients avec une maladie plus sévère et persistent par conséquent plus longtemps²². Une majorité des patients avec une sérologie positive sont porteurs d'anticorps neutralisants dont on sait qu'ils vont empêcher l'entrée du virus dans les cellules^{22,35}. La corrélation entre la présence d'anticorps et la protection contre une réinfection ou contre la maladie n'est pas encore connue. Par contre, une réponse lymphocytaire T robuste a été décrite aussi bien chez les patients présentant une Covid-19 symptomatique que chez les personnes asymptomatiques, en présence ou en l'absence d'anticorps. Cette réponse T, même en l'absence d'anticorps, développée suite à une infection ou à une vaccination, pourrait prévenir de futurs épisodes d'infections à SARS-CoV-2 sévères³⁶.

Plusieurs cas de réinfection ont été publiés³⁷⁻³⁹ et leur nombre est probablement sous-estimé : les réinfections décrites se font généralement avec une souche génétiquement différente de SARS-CoV-2 chez des patients avec ou sans anticorps, et le deuxième épisode est souvent moins sévère que le premier.

PRISE EN CHARGE DU PATIENT AVEC COVID-19

La place de la prévention antithrombotique dans la prise en charge

Des événements thromboemboliques veineux et artériels surviennent chez 10 à 25 % des patients hospitalisés et jusqu'à 60 % des patients hospitalisés aux soins intensifs avec une Covid-19¹⁶. Les directives belges recommandent une prophylaxie thromboembolique par héparines de bas poids moléculaire pour tous les patients hospitalisés avec une Covid-19⁴⁰. Pour les patients ambulatoires, il est conseillé au patient alité avec une Covid-19 de bouger régulièrement et chez ceux présentant des facteurs de risque supplémentaires de thromboembolie veineuse, une prophylaxie par héparines de bas poids moléculaire est recommandée. Une durée de deux semaines est proposée⁴⁰.

Utilisation de médicaments concomitants chez les patients avec une Covid-19

Étant donné la place centrale du récepteur ACE2 dans l'infection par le SARS-CoV-2, la question s'est posée de savoir si l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme

de conversion (IEC) ou des récepteurs à l'angiotensine (sartans), qui peuvent augmenter les taux d'ACE2, pourrait augmenter la susceptibilité ou la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2. Suite à de grosses cohortes observationnelles n'ayant montré aucun lien entre le traitement par ces molécules et une augmentation des infections ou du taux d'hospitalisation, les recommandations actuelles sont de ne pas interrompre ces médicaments chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2²². Certaines données ont suggéré un effet délétère possible des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sur le cours de la maladie Covid-19, mais ceci n'est pas supporté par des données de bonne qualité. En attendant, l'administration d'AINS pendant l'infection à SARS-CoV-2 reste déconseillée. Enfin, l'utilisation de corticoïdes inhalés chez des patients traités en routine, par exemple pour un asthme, ne doit pas être interrompue en cas d'infection par SARS-CoV-2.

Traitement

Les possibilités thérapeutiques contre le SARS-CoV-2 sont actuellement de trois types : les **agents antiviraux** (hydroxychloroquine ?, remdesivir, favipiravir, lopinavir /ritonavir), les **agents immunomodulateurs** (hydroxychloroquine ?, corticoïdes, antagonistes des interleukines) et les **agents conférant une immunité passive** (plasma convalescent). Conceptuellement, les agents antiviraux seront utiles plutôt en début d'infection et les agents immunomodulateurs plutôt au moment de la dégradation secondaire menant les patients à l'hospitalisation ou même aux soins intensifs²². En ambulatoire, à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement qui ait démontré une efficacité sur l'infection à SARS-CoV-2 ou sur la prévention de ses complications.

Hydroxychloroquine

Cette molécule, analogue de la chloroquine, et objet de beaucoup de polémiques, inhibe *in vitro* l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules en bloquant son endocytose. L'hydroxychloroquine a aussi des effets anti-inflammatoires. *In vitro* à nouveau, elle a montré une activité anti SARS-CoV-2 et dans une petite étude non randomisée et non en aveugle, les 14 patients modérément malades traités avec l'hydroxychloroquine +/- azithromycine avaient une clairance virale plus rapide par rapport aux contrôles⁴¹. Par la suite, quelques petites études randomisées contrôlées et de plus grosses études observationnelles non randomisées sur des patients avec des Covid-19 légères à sévères n'ont pas montré d'effet favorable de grosses doses d'hydroxychloroquine^{42,43}. Les effets secondaires sont fréquents, entre autres digestifs, mais surtout sous forme de troubles du rythme liés à l'allongement de l'intervalle QT. En postexposition, l'hydroxychloroquine n'a pas non plus montré d'effet significatif protecteur contre la Covid-19 dans une étude randomisée contrôlée sur 720 patients⁴⁴. Les données actuelles ne supportent donc pas une utilisation « *off label* » de l'hydroxychloroquine avec ou sans administration d'azithromycine²².

Remdesivir

Une étude randomisée placebo-contrôlée en double aveugle multicentrique ayant enrôlé plus de 1.000 pa-

tients avec une pneumonie radiologique, intubés ou non, n'a montré aucun effet sur la mortalité et a montré un raccourcissement non significatif du temps de récupération des patients oxygénorequérants hospitalisés en dehors des soins intensifs⁴⁵. Cette absence d'effet sur la mortalité a été confirmée dans une grosse étude multicentrique internationale⁴⁶.

Corticoïdes

Les données préliminaires de l'étude Recovery, une étude randomisée contrôlée de grande envergure ont montré chez des patients hospitalisés pour infection à SARS-CoV-2 que le traitement par dexaméthasone réduit la mortalité à 28 jours chez les patients sous ventilation mécanique de 35 % et chez les patients oxygénorequérants de 20 %. Ce traitement semble également réduire la durée d'hospitalisation et diminuer le risque d'évolution défavorable sur le plan respiratoire pour les patients non sévères à l'admission⁴⁷. Il s'agit donc d'un traitement actuellement administré à tous les patients hospitalisés nécessitant de l'oxygène. Il y a surtout des preuves du bénéfice de l'administration de dexaméthasone après au moins 7 jours de symptômes⁴⁷.

Immunothérapie

Une sécrétion intense de plusieurs cytokines (IL1, IL6, IL7, IL8) est associée à l'infection à SARS-CoV-2 et aux lésions pulmonaires chez les patients infectés¹⁴. Les premières données d'études observationnelles et/ou monocentriques sur les inhibiteurs de l'IL-6 sont encourageantes^{48,49} mais l'étude randomisée contrôlée de phase III chez les patients hospitalisés avec une pneumonie à SARS-CoV-2 n'a pas montré d'effet favorable du tocilizumab. D'autres études sont en cours.

Plasmathérapie

L'administration de plasma de patients convalescents et contenant des anticorps neutralisants a été étudiée dans une petite étude multicentrique randomisée sur une centaine de patients avec une pneumonie sévère. Elle a montré une tendance à l'amélioration clinique dans le sous-groupe des patients les plus sévères⁵⁰. Une étude randomisée contrôlée chinoise chez des patients sévèrement atteints a été terminée prématurément et n'a pas montré d'amélioration clinique plus rapide ou de diminution de mortalité chez les patients ayant reçu du plasma. Cependant, le nombre de

patients était faible et le plasma avait été administré tardivement dans l'évolution de la maladie⁵⁰. En Belgique, au moins deux études évaluant l'utilité du plasma convalescent sont en cours.

Vaccin

Il y a un effort collectif et mondial pour raccourcir les délais habituels de développement vaccinal (minimum 10 ans) et fournir en quelques mois un vaccin efficace (en particulier dans les groupes à risque) et sûr. Plusieurs dizaines de vaccins sont à l'étude actuellement et différentes plateformes technologiques de développement vaccinal sont évaluées (les vecteurs viraux vivants atténués ou inactivés, les vaccins à protéines recombinantes, vaccins à DNA et vaccins à RNA).

Les groupes prioritaires pour la vaccination ont été définis par le Conseil supérieur de la Santé comme les suivants : tous les travailleurs de santé, toutes les personnes de plus de 65 ans, tous les patients entre 45 et 65 ans avec les comorbidités suivantes : obésité, diabète, hypertension, maladie cardiovasculaire, maladie pulmonaire chronique, maladie rénale et/ou hépatique chronique, malignité hématologique dans les derniers cinq ans et cancer solide récent²⁵.

PROJECTIONS POUR LE FUTUR

Plusieurs scénarios basés sur des modélisations ont été suggérés dans le but de prédire la dynamique de transmission du SARS-CoV-2. Celle-ci dépendra de plusieurs éléments : degré de variation saisonnière, durée de l'immunité postinfection, degré d'immunité croisée entre le SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus communs, intensité et timing des mesures de contrôle mise en place... Un des scénarii, basé sur la courte durée d'immunité postinfection des autres coronavirus humains, suggère la récurrence annuelle d'une épidémie de SARS-CoV-2, à la façon des épidémies de grippe saisonnière. Si la durée de l'immunité postinfection s'avère plus longue et que des mesures de protection comme la vaccination, la distanciation sociale, des thérapeutiques efficaces peuvent être mises en place à grande échelle, l'élimination *in fine* du SARS-CoV-2 pourrait être atteinte⁵¹. Des scénarii intermédiaires sont bien entendu possibles.

CONCLUSION ET ELÉMENTS-CLÉS

La transmission de personne à personnes du virus SARS-CoV-2 se fait essentiellement par la voie des gouttelettes (dont le dépôt et la persistance de ces gouttelettes sur des surfaces inanimées), parfois par la voie d'aérosols. Les mesures de distanciation sociale, d'isolement des personnes malades et du port du masque sont efficaces ; 80 % des patients symptomatiques présenteront des symptômes modérés de type syndrome grippal. Le signe d'alerte principal est l'hypoxémie avec ou sans dyspnée. Cette dégradation des fonctions respiratoires s'observe en médiane 6 à 8 jours après le début des symptômes et nécessite de référer le patient rapidement en milieu hospitalier ;

Les groupes à risque de complications sont essentiellement les personnes de plus de 65 ans, les personnes avec une pathologie cardiovasculaire, un diabète, une obésité et une maladie pulmonaire chronique. Ces groupes de patients seront les groupes prioritaires pour la vaccination. Cependant, certains patients jeunes et/ou sans comorbidité peuvent également présenter une Covid-19 sévère ;

L'infection à SARS-CoV-2 est accompagnée d'une endothélite et d'un état hypercoagulable augmentant de façon importante le risque de maladie thromboembolique. Une prophylaxie thromboembolique fait donc partie de la prise en charge, au moins des patients avec une Covid-19 modérée à sévère ;

En ambulatoire, à l'heure actuelle, il n'y a aucun traitement qui ait démontré une efficacité sur l'infection à SARS-CoV-2 ou sur la prévention de ses complications ;

Les tests diagnostiques sont à l'heure actuelle essentiellement basés sur la biologie moléculaire. La sensibilité de ces tests n'est pas parfaite et la PCR peut rester positive au niveau des voies respiratoires pendant plusieurs semaines chez certains patients mais l'immense majorité des patients ne sera plus contagieuse après 7 à 14 jours. La place de la sérologie reste à définir étant donné que l'immunité postinfection n'est pas encore complètement comprise.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1757-66.
2. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ *et al.* Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10242):1973-87.
3. Ussenaliyeva A. Save Kazakhstan's shrinking Lake Balkhash. *Science.* 2020;370(6514):303.
4. Xiao F, Sun J, Xu Y, Li F, Huang X, Li H *et al.* Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19 - Volume 26, Number 8-August 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 21 juill 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-0681_article
5. Matrajt L, Leung T. Evaluating the Effectiveness of Social Distancing Interventions to Delay or Flatten the Epidemic Curve of Coronavirus Disease - Volume 26, Number 8-August 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 21 juill 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1093_article
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance for wearing and removing personal protective equipment in healthcare settings for the care of patients with suspected or confirmed COVID-19. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-wearing-and-removing-personal-protective-equipment-healthcare-settings>
7. Zhang W, Cheng W, Luo L, Ma Y, Xu C, Qin P *et al.* Secondary Transmission of Coronavirus Disease from Presymptomatic Persons, China - Volume 26, Number 8-August 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 21 juill 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/8/20-1142_article
8. Perera RAPM, Tso E, Tsang OTY, Tsang DNC, Fung K, Leung YWY *et al.* Early Release - SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease - Volume 26, Number 11-November 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC.* [cité 10 août 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/11/20-3219_article
9. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;26(7):842-7.
10. Gombar S, Chang M, Hogan CA, Zehnder J, Boyd S, Pinsky BA *et al.* Persistent detection of SARS-CoV-2 RNA in patients and healthcare workers with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;129:104477.
11. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398-401.
12. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10227):e47.
13. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10224):e39.
14. COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://covid-19.sciensano.be/sites/default/files/Covid-19/COVID-19_fact_sheet_ENG.pdf
15. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F *et al.* Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-8.

16. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-77.
17. International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium (ISARIC). :30.
18. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multi-center European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Aug;277(8):2251-61.
19. Koliavas A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L *et al.* Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep.* 2020;6(6):489-92.
20. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S *et al.* The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7236834/>
21. COREB-REACTing. Scientific update on COVID-19 - Updated on 26 June 2020. [Internet]. [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <https://reacting.inserm.fr/wp-content/uploads/2020/06/coreb-reacting-26062020-compress%C3%A9.pdf>
22. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF *et al.* Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334-46.
24. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(5):362-7.
25. Avis 9597-Stratégie de vaccination-Covid-19 [Internet]. SPF Santé Publique. 2020 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9597-strategie-de-vaccination-covid-19>
26. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sarwari AR. Characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with HIV: a multicentre research network study. *AIDS Lond Engl.* 2020;34(13):F3-8.
27. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangelo P, Khanji MY *et al.* Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1463-71.
28. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 10 juill 2020 [cité 16 juill 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
29. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
30. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-51.
31. Ward H, Cooke G, Atchison C, Whitaker M, Elliott J, Moshe M *et al.* Declining prevalence of antibody positivity to SARS-CoV-2: a community study of 365,000 adults [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 oct [cité 4 nov 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.26.20219725>
32. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J *et al.* Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):833-6.
33. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26(8):1200-4.
34. Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA *et al.* Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1085-7.
35. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J *et al.* Neutralizing Antibodies Responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 Inpatients and Convalescent Patients. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa721.
36. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A *et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19 [Internet]. *Immunology*; 2020 juin [cité 16 juill 2020]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.29.174888>
37. Van Elslande J, Vermeersch P, Vandervoort K, Wawina-Bokalanga T, Vanmechelen B, Wollants E *et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection by a phylogenetically distinct strain. *Clin Infect Dis.* 2020:ciaa1330.
38. Hoang VT, Dao TL, Gautret P. Recurrence of positive SARS-CoV-2 in patients recovered from COVID-19. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26056;
39. Bentivegna E, Sentimentale A, Luciani M, Speranza ML, Guerritore L, Martelletti P. New IgM seroconversion and positive RT-PCR test after exposure to the virus in recovered COVID-19 patient. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.26160.
40. COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://covid-19.scien-sano.be/sites/default/files/Covid-19/COVID-19_Anticoagulation_Management.pdf
41. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M *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;105949.
42. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.
43. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411-8.
44. Singh A, Sonpar A. In adults exposed to COVID-19, hydroxychloroquine did not reduce confirmed or probable COVID-19; trial stopped for futility. *Ann Intern Med.* 2020;173(8):JC41.
45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020:NEJMoa2007764.
46. Consortium WS trial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM *et al.* Repurposed antiviral drugs for COVID-19 —interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv.* 2020;2020.10.15.20209817.
47. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emerson JR, Mafham M, Bell JL *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020:NEJMoa2021436.
48. Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, Balblanc J-C, Badie J, Royer PY *et al.* Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020;50(5):397-400.

49. Capra R, De Rossi N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP *et al.* Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020;76:31-5.
50. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70.
51. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020;368(6493):860-8.

Travail reçu le 14 août 2020 ; accepté dans sa version définitive le 5 novembre 2020

CORRESPONDANCE :

C. MARTIN
CHU Saint-Pierre
Service des Maladies infectieuses
Rue Haute, 322- 1000 Bruxelles
E-mail : charlotte.martin@stpierre-bru.be