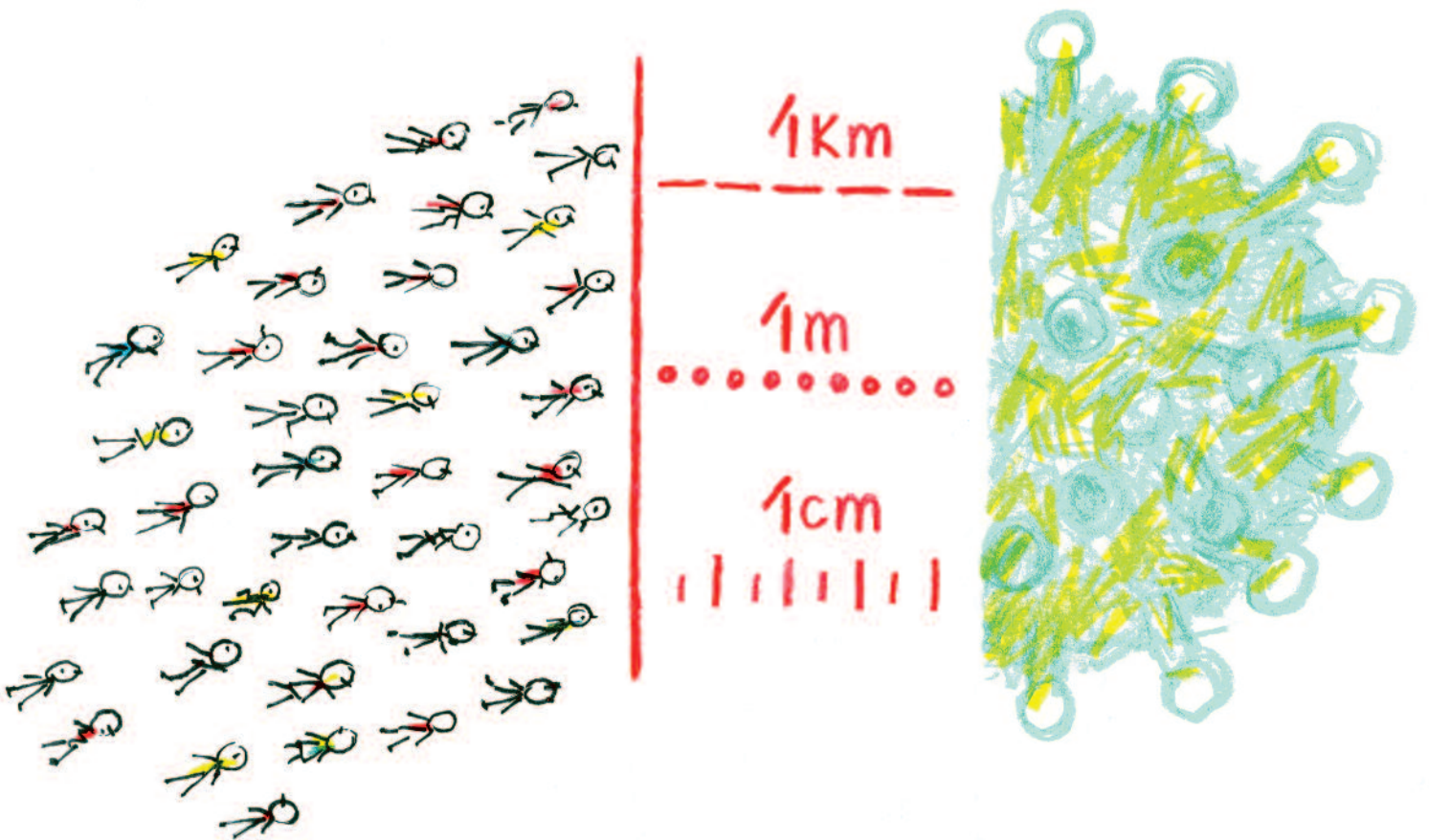


Médecine & enfance

A D O L E S C E N C E



- ÉDITORIAL. Pandémie de Covid-19 : a-t-on tiré toutes les leçons des échecs ?
- Epidémie, contagiosité, R0, mesures barrières.
- Comprendre les mesures de prévention de la Covid-19.
- Physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 pour les nuls.
- Diagnostic biologique des infections à SARS-CoV-2.
- Tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 : se dirige-t-on vers un nouveau fiasco ?
- Comprendre le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2.
- VU DE VILLE. Fièvre et otalgie en pédiatrie : pas toujours si banal !
- AU COIN DU WEB. Douleurs de croissance. Curieuse éruption du dos chez un enfant de quatorze mois. Problème de masque en famille.

DOSSIER SPECIAL
COVID-19 •
Direction
scientifique :
Pr R. Cohen

Pandémie de Covid-19 : a-t-on tiré toutes les leçons des échecs ?

COVID-19 • DOSSIER
Direction
scientifique :
Pr R. Cohen

EDITORIAL



La pandémie de Covid-19 a tout bousculé sur son passage, entraînant de nombreux bouleversements en France comme dans le monde entier, touchant aussi bien nos modes de vie, l'économie, l'enseignement, nos rapports aux autres que nos pratiques médicales. Elle a surtout fait perdre leur bon sens à beaucoup de gens, et leur sens clinique ainsi que leur rigueur scientifique à nombre de médecins.

Cette épidémie a mis en exergue toutes les difficultés et les faiblesses de notre société, de nos administrations et de notre système de santé, tant à l'hôpital qu'en ville. La formation des médecins, davantage fondée aujourd'hui sur la connaissance de recommandations et d'algorithmes que sur la compréhension de la physiopathologie des maladies et l'expérience de terrain, a complexifié la situation et n'a pas permis d'appréhender pleinement les divers enjeux de cette crise sanitaire.

Il a été suggéré que le nombre important de décès rapporté aux Etats-Unis était dû à la rencontre de deux épidémies, celle du SARS-CoV-2 et celle de l'obésité. C'est aussi, on peut s'autoriser à le penser, la rencontre frontale d'une épidémie avec la bêtise humaine relayée par les réseaux sociaux. On demande à l'Etat tout et son contraire : des règles simples alors que la situation est complexe, figées alors que les connaissances sont évolutives et en progression constante.

En mars 2020, Le président de la République a évoqué une situation de guerre. En a-t-on tiré toutes les conséquences ? Si c'est une guerre, c'est une guerre de mouvements, non une guerre de tranchées. Si les décisions prises sont souvent les bonnes, elles le sont à contretemps et sans l'appui de la logistique indispensable.

L'échec de la lutte contre la Covid-19, marqué par la survenue ces dernières semaines d'une deuxième vague, n'est que l'exacerbation des maux qui touchent la société française depuis des dizaines d'années.

Notre incapacité à être autonome, tant

pour la fabrication des masques que pour celle des outils de diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2, n'est que la conséquence de l'effondrement de notre appareil industriel.

Notre incapacité à augmenter le potentiel d'accueil des services de réanimation sans retentissement sur la prise en charge des autres patients n'est que le reflet de la gestion principalement comptable de nos hôpitaux et de la problématique organisationnelle de nos structures de soins, la rentabilité de l'hôpital ayant pris le dessus sur toute autre considération depuis la prise de pouvoir de la technocratie durant la décennie 1990.

Notre incapacité à faire respecter la loi et l'ordre dans tous les domaines a eu pour conséquence le non-respect des mesures de distanciation et de port du masque par une partie de la population, créant des poches dans lesquelles le virus a pu circuler largement et librement.

Notre incapacité à prévoir, anticiper et organiser, ainsi que notre manque de rigueur dans la mise en place des moyens nécessaires à l'application des mesures d'hygiène ont provoqué l'insécurité et le chaos lors des retours en classe, pourtant jugés essentiels par tous.

L'indécision de nos politiques depuis des dizaines d'années n'est que l'aboutissement d'une gouvernance au jour le jour, au gré des turbulences médiatiques, donc davantage mue par des réactions que par des actions anticipatrices, sans vision à long terme et empêtrée dans un principe de précaution mal appliqué. Une bonne décision prise à un mauvais moment peut devenir une mauvaise décision.

Enfin, la lourdeur de notre système administratif, en particulier dans le domaine de la santé, a joué un rôle délétère. Les agences sanitaires (ANSM, SPF, HAS, HCSP, ARS...) ont été additionnées à la DGS et à la DGOS ainsi qu'au cabinet du ministre au cours du temps, avec des recouvrements dans leurs attributions et des moyens limités pour chacune d'entre elles. Les suites de l'affaire du Mediator®, l'absence quasi complète dans ces agences d'« experts de terrain » ont privé ces instances de

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, ancien président du groupe de travail de l'Afssaps sur les anti-infectieux et ancien membre de la commission d'AMM, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA et ACTIV
F. Trémolières, interniste et infectiologue, ancien vice-président du groupe de travail de l'Afssaps sur les anti-infectieux et ancien membre de la commission de la transparence, hôpital François-Quesnay, Mantes-la-Jolie
R. Gauzit, réanimateur, infectiologue, ancien vice-président du groupe de travail de l'Afssaps sur les anti-infectieux, hôpital Cochin, Paris
Remerciements à G. Monguillot

spécialistes qui auraient été bien utiles en période de pandémie. Enfin, on a vu se développer une « culture » d'administration pour laquelle la prévention d'éventuels procès prime souvent sur la santé publique. Cela explique en grande partie le retard de certaines décisions pourtant cruciales. Il est aussi probable que l'hypermédiatisation de cette pandémie, avec des médecins aux propos se contredisant d'une semaine à l'autre, n'a pas favorisé l'adhésion aux recommandations...

Cependant, jamais la recherche n'a avancé aussi vite, tant sur la connaissance du virus que sur la maladie elle-même, permettant de penser aujourd'hui que cette épidémie obéit aux règles générales des pathologies infectieuses.

La transmissibilité et la contagiosité d'un virus ne se résument pas au R_0 (nombre moyen d'individus infectés à partir d'un cas contact dans une population non immunisée) et à l'intervalle intergénérationnel (temps moyen entre le moment de la contamination d'un sujet et celui où il devient contaminateur). Il faut également prendre en compte le facteur k (capacité à transmettre les agents pathogènes, probablement très différente d'un individu à l'autre), paramètre permettant d'évaluer cette dispersion. On sait à présent que le SARS-CoV-2 a tendance à se propager en grappes, avec des notions de super-contaminateurs et des situations de super-contaminations, mais cette donnée n'est pas intégrée dans les stratégies de gestion de la pandémie, en particulier dans l'application des mesures de prévention. Comme pour d'autres agents pathogènes, les formes les plus graves de la maladie, tant chez l'enfant que chez l'adulte, sont le témoin de réponses immunitaires inappropriées, excessives et/ou inadéquates.

Jamais autant de connaissances n'ont été accumulées en si peu de temps, mais les milliers de publications, d'observations, de travaux de recherche et d'essais cliniques ne forment aujourd'hui que les pièces d'un patchwork qui demandent encore, et probablement pour plusieurs mois, à être assemblées.

La lutte contre la pandémie continue de reposer essentiellement sur les mesures d'hygiène. Cinq sont efficaces : la diminution du nombre de contacts, la distanciation, le port du masque dans les milieux fermés et en extérieur lorsque la distanciation n'est pas possible, l'hygiène des mains, l'aération des pièces. L'utilisation des masques a été particulièrement confuse en début d'épidémie, essentiellement pour deux raisons : d'une part, le manque d'approvisionnement indéniable ; d'autre part, la non-recommandation du port du masque en population générale du fait de la sous-estimation initiale de la transmission « air » du SARS-CoV-2 par les microaérosols et du rôle des sujets asymptomatiques dans la dynamique de l'épidémie. Bien qu'efficaces, ces mesures réduisent le risque mais ne le suppriment pas, et sont très contraignantes sur la durée. L'efficacité des autres mesures reste discutable en raison du mode de transmission du virus.

Pendant des années, pour les maladies infectieuses, une médecine syndromique, voire symptomatique, a été imposée aux médecins de terrain en les privant d'outils de diagnostic rapide pourtant existants, sous prétexte que cela ne changeait rien à la prise en charge des patients. Cette attitude était le résultat d'intérêts divers : celui des laboratoires de pointe comme les centres nationaux de référence (CNR), qui trouvaient à juste titre que ces tests étaient moins performants que ceux qu'ils utilisaient ; celui des laboratoires de biologie de ville, qui craignaient que ces tests de diagnostic rapide (TDR) entraînent une diminution de leur activité dans un contexte économique déjà difficile pour eux ; celui de groupes de médecins qui ne veulent s'appuyer que sur des règles de décisions cliniques ou qui trouvent ces TDR trop chronophages lors de leurs consultations. Toutes ces attitudes ont largement contribué au fait que la France reste l'un des pays où l'on consomme le plus d'antibiotiques, ainsi qu'aux difficultés rencontrées pour instaurer l'utilisation des TDR du streptocoque du groupe A. Que dire des TDR

de la grippe ou de protéine la C-réactive (CRP) en microméthode, utilisés depuis des années dans de nombreux pays mais seulement par les urgences pédiatriques et quelques pédiatres ambulatoires en France, sans aucune prise en charge par l'Assurance maladie ? Ainsi, on comprend mieux les difficultés d'implémentation des TDR du SARS-CoV-2 dans notre pays malgré la publication d'études, notamment dans le *New England Journal of Medicine*, soulignant leur intérêt depuis plus de deux mois.

Enfin, on ne peut clore la liste de ces constats sans aborder le fiasco de l'utilisation des PCR. En début d'épidémie, le peu d'appareils disponibles constituait déjà un obstacle, mais la limitation de ces tests à quelques laboratoires hospitaliers, puis, plus tard, la préconisation des PCR sans ordonnance ont constitué deux erreurs majeures. Les laboratoires de biologie de ville n'étaient pas prêts, ni en termes de personnel capable de réaliser les prélèvements et leur analyse, ni en termes de réactifs, à recevoir des centaines de milliers de demandes chaque jour. Il s'en est ensuivi des files d'attente interminables, des délais considérables pour réaliser les prélèvements et, surtout, des retards inacceptables de délivrance des résultats rendant complètement inefficace la stratégie de dépistage des cas et d'isolement des malades. Outre le coût faramineux de cette stratégie, son échec a indiscutablement contribué à la survenue de la deuxième vague de l'épidémie. Aujourd'hui, alors que nous la subissons et qu'un nouveau confinement (partiel) a été imposé, il est essentiel de repenser une stratégie de dépistage efficace avec les nouveaux outils dont nous disposons, et de définir au préalable les étapes qui seront nécessaires au déconfinement afin de pouvoir en tirer pleinement profit.

Or, l'utilisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) SARS-CoV-2 nous semble mal engagée, et va aboutir, si l'on persiste, au même ratage que celui des PCR. □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

227 ÉDITORIAL Pandémie de Covid-19 : a-t-on tiré toutes les leçons des échecs ?

R. Cohen, F. Trémolières,
R. Gauzit

230 AU COIN DU WEB

- ▶ Douleurs de croissance
- ▶ Problème de masque en famille
- ▶ Une curieuse éruption du dos chez un enfant de quatorze mois

234 Epidémie, contagiosité, R0, mesures barrières

R. Cohen

239 Comprendre les mesures de prévention de la Covid-19

R. Cohen, A. Si Ali

242 Physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 pour les nuls

R. Cohen, V. Hentgen

246 Diagnostic biologique des infections à SARS-CoV-2

J. Raymond, M. Asham,
R. Cohen

248 Tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 : se dirige-t-on vers un nouveau fiasco ?

R. Cohen, R. Toutou,
C. Batard, F. Trémolières

252 Comprendre le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2

R. Cohen, C. Levy, O. Launay,
F. Vié Le Sage

257 VU DE VILLE Fièvre et otalgie en pédiatrie : pas toujours si banal !

M. Koskas, E. Eskander,
N. Bosson, V. Koskas,

Médecine & enfance est répertoriée dans la banque de données CNRS/PASCAL de l'INIST et dans le CISMEF du CHU de Rouen (www.cismef.org).

Directrice de la publication : Claudie Damour-Terrasson
□ Direction éditoriale : Marc Bellaïche, Christian Copin, Marc Koskas, Olivier Mouterde □ Rédacteur en chef : Claude Geselson □ Comité de rédaction : R. Cohen, H. De Leersnyder, M. Joras, A. Mosca, E. Pino, C. Philippe, J. Valleteau de Moulliac □ Responsables de rubrique et conseillers scientifiques : R. Assathiany, S. Auvin, B. Bader-Meunier, F. Bajolle, M. Bellaïche, M. Berthier, E. Bidat, V. Boggio, M. Boublil, A. Bourrillon, C. Bouvattier, B. Burnand, R. Cohen, C. Copin, M.A. Dommergues, G. Dutau, J. Gaudelus, S. Gerber, J.L. Ginies, E. Gentaz, E. Jacqz-Aigrain, M. Koskas, P. Labrune, D. Le Houézec, J. Lerner, A. Mosca, O. Mouterde, M. Nicolle, C. Orssaud, E. Pino, T.A. Tran □ Site internet : C. Atchia □ Conception graphique : bill butt □ Vignettes : Elisabeth Minn □ Conseil artistique : Jacek Przybyszewski □ Secrétariat de rédaction : C.A. Brunie.



Revue mensuelle éditée par Edimark SAS, société détenue à 100 % par la SAS Phil@Médical Edition, membre

du SPEPS et adhérant à sa charte de DPC par l'écrit. Représentant légal : C. Damour-Terrasson. Siège social : 44, rue de Prony, 75017 Paris. Tél. : 0145749101. Email : medecineetenfance@edimark.fr. Fax : 0146676309. Revue hors commerce, réservée exclusivement au corps médical. © Edimark 2020. CPPAP 0422T81720. Prix du numéro : 17 euros. Impression : Corlet, 14110 Condé-sur-Noireau. Dépôt légal : 4^e trimestre 2020.

*Votre soutien est indispensable
à la vie de la revue.
Abonnez-vous !*





Epidémie, contagiosité, R0, mesures barrières

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA et ACTIV

La pandémie Covid-19 s'est étendue sur l'ensemble des continents. Les pays les plus touchés au départ étaient ceux de l'hémisphère Nord, peut-être pour des raisons de saisonnalité, mais aussi probablement parce que ce sont ceux qui avaient la plus forte densité de trafic aérien avec la Chine (point de départ de la pandémie) et entre eux. Depuis, l'épidémie n'a épargné aucun pays, mais le niveau avec lequel les pays, ou les régions dans ces pays, ont été concernés varie grandement en fonction de l'organisation du pays (densité, mode de vie, système de santé) et de la précocité des mesures prises pour limiter la pandémie. Néanmoins, beaucoup d'inconnues persistent dans la compréhension de l'ensemble des phénomènes observés. Pourquoi le nombre de morts a-t-il été aussi élevé dans le nord de l'Italie mais pas dans le reste du pays ? Pourquoi, en avril, dans une ville d'Equateur, beaucoup de malades sont-ils morts rapidement, leurs corps étant abandonnés sur les trottoirs ? Pourquoi, au printemps 2020, si peu de villes représentaient-elles une part importante des décès dans le monde, alors que beaucoup d'autres, de caractéristiques similaires, étaient peu touchées ?

Aucune des explications proposées, que ce soit le temps et la saison, les populations âgées, la vitamine D, l'immunité préalable, l'immunité de groupe ou le suivi global par la population des mesures de prévention de la transmission (nombre de contacts, distanciation, masques en milieu fermé et en situation de promiscuité, hygiène des mains), ne rend compte de ces différences. Une des explications, peu mise en avant et issue des avancées des recherches, réside dans la compréhension des caractéristiques de la transmission de la maladie, avec notamment l'existence de super-contaminateurs et de situations de super-contamination (tableau). Pour essayer de comprendre cette crise sanitaire, il est nécessaire de connaître quelques éléments de base relatifs à la survenue et à la diffusion des épidémies [1].

Le **R0** est le taux de « reproduction » des maladies infectieuses, c'est-à-dire le nombre moyen d'individus susceptibles d'être contaminés par une personne infectée. Ce taux s'applique et se calcule à partir d'une population susceptible d'être infectée, c'est-à-dire ni vaccinée, ni immunisée contre un agent pathogène, au moyen d'une équation simple : $R0 = \beta \cdot c \cdot d$,
 – β représentant la probabilité de transmission,
 – c le taux de contact (ou nombre de contacts par unité de temps),
 – d la durée de contagiosité.
 C'est en quelque sorte une échelle de Richter des maladies transmissibles. Le R0 contribue à calculer notamment le temps de doublement d'une épidémie et permet d'approcher le pourcentage de la population (P) qui devrait être immunisé (par infection naturelle ou par vac-

ination) pour empêcher le déclenchement ou la persistance d'une épidémie ($P = 1 - 1/R0$), c'est-à-dire pour qu'un effet d'immunisation de groupe (*herd immunity*) soit efficace. Concernant la pandémie due au SARS-CoV-2, on peut considérer qu'aucune personne n'était immunisée avant sa survenue. Les premières données évaluaient le R0 de ce virus entre 2 et 3 : cette valeur est une moyenne, certains sujets étant « hyper-contaminateurs » (pouvant contaminer plusieurs dizaines de personnes), d'autres faiblement contaminateurs. En prenant un R0 moyen de 2,5, on a donc estimé que 60 à 70 % de la population devrait être immunisée pour stopper l'épidémie. Dans ce cadre et en l'absence de toute mesure d'hygiène ou de distanciation en population générale, on peut imaginer que, pendant la saison froide, des millions de

Super-contamineurs et situations de super-contamination (d'après [5])

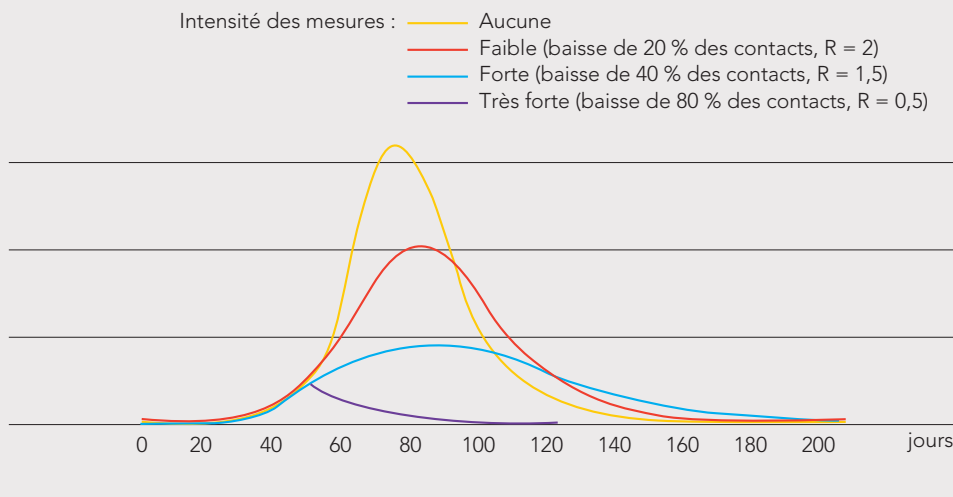
Super-contamineurs : facteurs favorisants

- Nombre de contacts
- Type de contact
- Activité (crier, chanter, parler fort...)
- Lieu de contact, du plus à risque de contamination au moins à risque :
 - fermé mal ventilé
 - fermé ventilé
 - extérieur avec promiscuité
 - extérieur sans promiscuité
- Charge virale élevée
- Répartition des particules virales (grosses gouttelettes versus aérosols) ?

Lieux de super-contamination : facteurs favorisants

- Les grappes de Covid-19 se forment massivement dans les lieux fermés mal ventilés où de nombreuses personnes sont rassemblées :
 - mariages et fêtes familiales
 - lieux de culte
 - chorales
 - gymnases
 - funérailles
 - bars, pubs, restaurants, etc.
- C'est la conjonction de plusieurs facteurs qui crée les contaminations de grande ampleur :
 - contact prolongé
 - mauvaise ventilation
 - promiscuité
 - présence d'une personne hautement infectieuse

L'effet d'un confinement est de baisser et de décaler le pic de la maladie



L'intervalle intergénérationnel est le deuxième paramètre à prendre en compte pour comprendre la dynamique d'une épidémie. Dans le cas de la Covid-19, il est de 4 à 7 jours, avec une durée d'incubation courte et une période de transmissibilité du SARS-CoV-2 qui débute avant même l'apparition des signes cliniques, expliquant la brutalité de l'épidémie [4]. Le facteur k est le troisième paramètre important. La capacité de transmettre les agents pathogènes est probablement très différente d'un individu à l'autre. Le facteur k est la façon d'évaluer cette dispersion, et il apparaît comme très dispersé pour le SARS-CoV-2 [5]. De multiples publications montrent qu'une seule personne peut infecter, en quelques heures seulement, un grand nombre des individus présents avec elle (dans un lieu généralement fermé et dépourvu d'aération). En revanche, dans d'autres publications, le SARS-CoV-2 apparaît comme beaucoup moins contagieux, près des deux tiers des patients infectant une personne ou moins. Cette répartition très inégale et déséquilibrée signifie qu'un enchaînement de situations de super-contamination dans un pays peut aboutir à un niveau de pandémie très différent de celui d'autres pays similaires qui n'ont pas eu cette série de malchances. Cela explique aussi la tendance de ce virus à se propager en

grappes. Cette donnée n'est pas encore totalement intégrée dans les stratégies de gestion de la pandémie, en particulier dans l'application des mesures de prévention. Actuellement, lorsqu'une personne est dépistée, on recherche des cas secondaires autour d'elle pour les isoler. Il est probablement plus intéressant de remonter au contact qui l'a contaminée, pour savoir s'il ne s'agit pas d'un super-contamineur. La mise en place de mesures barrières, de distanciation et d'hygiène a pour objectif de réduire le RO de la maladie mais ne peut théoriquement augmenter le pourcentage de sujets immunisés permettant d'arrêter l'épidémie : ces mesures visant à limiter la contamination ont une action sur la hauteur du pic de la maladie en l'abaissant, mais ne modifient pas l'aire sous la courbe (le nombre de patients) (figure). C'est pour cette raison que certains pays (Hollande, Suède, Grande-Bretagne dans un premier temps...) ont pris l'option de ne pas renforcer les mesures barrières de façon aussi drastique que ce qui a été fait en France et dans de nombreux autres pays. Ce ralentissement de la contagion est fondamental pour permettre aux systèmes de santé de mieux faire face à l'arrivée massive de malades, notamment des cas les plus graves. En outre, ces mesures peuvent permettre d'attendre une

personnes seraient infectées et, même si l'infection est individuellement bénigne, même si les risques de formes graves, voire de décès, sont inférieurs à 1 % ou à 1 ‰, des milliers de personnes seraient hospitalisées en réanimation ou décèderaient.

Les résultats de certaines études suggèrent :

- d'une part, qu'un certain degré d'immunité spécifique croisée avec les coronavirus « communs » pourrait avoir un rôle protecteur [2] ;
- d'autre part, que l'immunité innée « entraînée » pourrait également agir contre le SARS-CoV-2 [3].

Cela pourrait permettre d'envisager la diminution du pourcentage de population immunisée nécessaire pour enrayer l'épidémie.

baisse « naturelle » du R0, l'agent pathogène se transmettant moins facilement pendant la saison estivale (dans l'hémisphère Nord), comme c'est le cas pour le virus de la grippe, le VRS ou d'autres coronavirus humains.

La transmission du SARS-CoV-2 se fait essentiellement par les grosses gouttelettes émises en toussant, éternuant ou parlant, mais aussi par les micro-gouttelettes persistant longtemps dans les atmosphères confinées et, plus rarement, par les mains et les objets contaminés. D'où l'importance du port du masque par l'ensemble de la population dans les zones à risque, de l'aération fréquente et régulière des pièces, du renforcement de l'hygiène des mains et, à un degré moindre, des surfaces et des objets. En population générale, la distanciation à plus d'un mètre (deux mètres pour les Anglais, un mètre et demi pour les Allemands) et le confinement, en diminuant le nombre de sujets contacts, ont démontré leur efficacité en permettant :

d'inverser la courbe épidémique, ce qui signifie que le R0 est descendu en dessous de 1 ;

de réduire de façon considérable le pourcentage de sujets porteurs à un moment donné du SARS-CoV-2.

Mais la contrepartie de cette efficacité est que, à la sortie du confinement, seul un petit pourcentage de la population (environ 10 %) a produit des anticorps contre ce virus, laissant les autres toujours susceptibles de s'infecter. Cela aide à comprendre que ces mesures de

protection, si elles permettent de contrôler transitoirement une épidémie, ne peuvent pas la stopper et ne peuvent être maintenues indéfiniment.

Pour se protéger de cette épidémie, la mesure complémentaire la plus efficace est la mise au point d'un vaccin. Plus de trois cents candidats vaccins, utilisant différentes technologies, sont en développement, et une douzaine d'entre eux sont en phase 3. Enfin, deux (Pfizer et Moderna) ont donné des résultats d'efficacité clinique à court terme et de tolérance.

Enfin, des traitements diminuant la charge virale, comme des antiviraux si leurs effets sont confirmés, ou d'autres médicaments pourraient être essentiels en diminuant la contagiosité et le R0.

Les modèles mathématiques laissent penser que des épidémies à prédominance hivernale et récurrentes de SARS-CoV-2 se produiront successivement jusqu'à ce qu'une immunité de groupe soit constituée [4].

En l'absence d'autres interventions, il sera sans doute nécessaire de maintenir les recommandations de distanciation physique et d'hygiène jusqu'en 2022, de façon prolongée et/ou intermittente, afin de préserver les capacités hospitalières. Le développement des traitements et d'une capacité accrue de soins intensifs, en permettant un assouplissement et une périodicité des gestes barrières, accélérera l'acquisition d'une immunité de groupe.

Des études sérologiques longitudinales sont nécessaires pour déterminer, d'une

part, le pourcentage de la population immunisée et, d'autre part, la durée de persistance des anticorps. Même en cas d'élimination apparente, la surveillance du SARS-CoV-2 devra être maintenue, car une résurgence pourrait être possible jusqu'en... 2024.

Personne n'a de recette universelle pour organiser et réussir le déconfinement. Néanmoins quelques axes paraissent pertinents :

il est probable que l'on ne retrouvera pas de sitôt la situation antérieure ;

la diminution massive du nombre de patients Covid-19 dans les hôpitaux, en particulier en réanimation, est le premier préalable ;

la mise à disposition de tests de diagnostic en quantité suffisante pour dépister les patients Covid-19 et les isoler de façon stricte est le deuxième préalable ;

l'application des mesures barrières devra être poursuivie longtemps, avec :

– pour les professionnels de santé, masque chirurgical, hygiène rigoureuse des mains, des surfaces et des objets, aucune personne en salle d'attente ou pas plus d'une famille et avec masque pour les adultes, aération des pièces,

– pour la population générale, mesures barrières et masque dans les transports en commun ou les milieux fermés accueillant plusieurs personnes, ainsi qu'en extérieur quand la distanciation n'est pas possible.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- [1] COHEN R. : « Transmissibilité, contagiosité, éviction de la crèche, couverture vaccinale... », *Méd. Enf.*, 2008 ; 28 : 199-201.
[2] GRIFONI A., WEISKOPF D., RAMIREZ S.I. et al. : « Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with

Covid-19 disease and unexposed individuals », *Cell*, 2020 ; 181 : 1489-1501.e15.

[3] NETEA M.G., DOMÍNGUEZ-ANDRÉS J., BARREIRO L.B. et al. : « Defining trained immunity and its role in health and disease », *Nat. Rev. Immunol.*, 2020 ; 20 : 375-88.

[4] HE X., LAU E.H., WU P. et al. : « Temporal dynamics in viral

shedding and transmissibility of Covid-19 », *Nat. Med.*, 2020 ; 26 : 672-5.

[5] TUFEKCI Z. : « This overlooked variable is the key to the pandemic. It's not R. », *The Atlantic*, September 30, 2020 (www.theatlantic.com/health/archive/2020/09/k-overlooked-variable-driving-pandemic/616548).



Comprendre les mesures de prévention de la Covid-19

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIP, AFPA et ACTIV
A. Si Ali, CHI de Créteil

Les gestes barrières et les mesures de distanciation sociale sont encore aujourd'hui des mesures incontournables, à même de ralentir l'évolution de l'épidémie en diminuant la contagiosité du SARS-CoV-2. Il faut préciser d'emblée qu'aucune de ces mesures n'est suffisamment efficace prise isolément, et que, même lorsqu'elles sont toutes appliquées, ces mesures réduisent beaucoup le risque mais ne l'éliminent pas.

Ce n'est que par une bonne compréhension des mécanismes de transmission de cette maladie et son appropriation par la majorité de la population que l'on luttera efficacement contre la pandémie. Ce n'est malheureusement pas ce qu'ont favorisé les autorités jusqu'à présent en multipliant les mesures coercitives souvent inefficaces. Depuis le début de la crise, la pénurie de masques a cristallisé les polémiques dans les médias, chez certains politiques et par conséquent dans la population. En effet, il est difficile de comprendre comment on peut passer, en population générale, de « masque inutile » à « masque obligatoire » même en extérieur. En réalité, le port du masque est un des outils important de prévention de la transmission, mais il doit s'intégrer dans une stratégie plus globale de prévention de l'infection à SARS-CoV-2. Son intérêt dépend essentiellement des circonstances.

CE QU'IL FAUT COMPRENDRE

Comme beaucoup de virus respiratoires, les coronavirus se transmettent essentiellement par les grosses (60 à 100 μm) et moyennes (10 à 50 μm) gouttelettes émises en toussant, en éternuant mais aussi, dans une moindre mesure, en parlant [1, 2]. Lorsqu'elles sont émises, ces grosses gouttelettes, tombent sur le sol ou sur les surfaces environnantes à une distance largement inférieure à deux mètres et persistent peu de temps dans l'atmosphère. Les virus contenus dans ces grosses gouttelettes pénètrent dans l'organisme préférentiellement par inhalation et sont généralement arrêtés par les voies aériennes supérieures, lieu de réplication primaire habituel du SARS-CoV-2. Ces virus peuvent également pénétrer

dans l'organisme par les muqueuses buccales ou oculaires.

A côté de cette transmission par gouttelettes, une transmission dite « air » semble aussi jouer un rôle non négligeable en milieu fermé. En effet, dans des environnements clos, les microgouttelettes (1 à 10 μm) contenant éventuellement des virus restent plusieurs heures en suspension dans l'air et sont diffusées sur de plus grandes distances (plusieurs mètres) [1, 3]. Ces microgouttelettes sont souvent inhalées directement dans les voies aériennes inférieures.

En dehors des masques FFP2, les meilleures façons de se protéger de la transmission par ces microgouttelettes sont :

- l'aération fréquente des pièces, car les microgouttelettes se diluent rapidement dans l'atmosphère ;
- le port d'un masque anti-projection, même « alternatif », pour limiter la pro-

jection de ces microgouttelettes par tous en milieu fermé.

L'importance accrue du rôle de la transmission « air » et les résultats d'études récentes montrant que des patients asymptomatiques ou pré-symptomatiques, donc sans éternuement ni toux, sont capables de transmettre les SARS-CoV-2 ont ravivé l'inquiétude et incité le CDC aux Etats-Unis et l'Académie de médecine en France à recommander, à présent, le port du masque en population générale [4, 5].

Les mains contaminées sont également responsables de la transmission des virus, par contact entre les individus ou par contact entre les objets ou les surfaces et les individus [1, 2].

Comme tous les virus enveloppés, les SARS-CoV-2 sont très sensibles aux mesures d'hygiène : nettoyage fréquent des mains avec des produits hydroalcooliques, mais aussi avec de l'eau et du

MESURES PROPOSÉES EN FONCTION DES SITUATIONS

Personnel soignant en structure Covid-19

Dans ce cadre, la protection maximale des soignants est indispensable :

- port d'un masque chirurgical dans le service;
- au contact des malades : port d'un masque FFP2 (en fonction des disponibilités et du type de soin), lunettes, surblouse et gants.

Personnel soignant recevant tous types de patients

Dans la mesure où tout patient est susceptible d'être porteur du SARS-CoV-2, qu'il consulte pour suspicion de Covid-19 ou non, certains gestes et mesures d'hygiène doivent être appliqués :

- port d'un masque chirurgical durant tout le temps des consultations et hygiène rigoureuse des mains;
- désinfection des surfaces et du matériel ainsi qu'aération régulière des lieux;
- en cas de geste invasif sur les voies respiratoires, port de gants (qui doivent être changés après chaque patient), de lunettes, d'une surblouse et d'un masque FFP2;
- il est recommandé de prévoir une tenue supplémentaire pour se changer avant de rentrer chez soi et de laver rapidement les vêtements qui peuvent être porteurs de virus (les transporter dans un sac plastique fermé).

Patient se rendant en consultation

Toute personne se rendant en consultation, pour quelque pathologie que ce soit, devrait s'équiper d'un masque chirurgical ou alternatif, à la fois pour protéger les autres et se protéger.

Particulier sortant pour « activité physique »

Lors des déplacements brefs en extérieur liés à l'activité physique, le port du masque ne présente aucun intérêt si la personne est seule et ne prévoit pas d'entrer dans un lieu où elle pourrait rencontrer des gens. Cependant, dans la majorité des villes de France, le port du masque est obligatoire dans la rue.

Particulier sortant pour effectuer des achats ou pour aller travailler

Que la recommandation de porter un masque à l'extérieur du domicile soit en vigueur ou non (selon les villes et les régions), la prudence recommande le port d'un masque chirurgical ou alternatif avant d'entrer dans un magasin ou dans un moyen de transport collectif. Celui-ci doit être positionné avant l'entrée dans un milieu fermé et ne pas être touché avec les mains durant toute la durée de portage. S'il est gardé en position, le même masque peut être utilisé pour aller dans différentes boutiques ou moyens de transport au cours d'un même déplacement.

Une désinfection ou un lavage des mains rigoureux est nécessaire.

Le port prolongé de gants est déconseillé car, les virus persistant longtemps sur le plastique, les gants peuvent être une source de contamination.

cette surface. La peau fait barrière, et il faut que la main porteuse de virus touche une muqueuse (bouche, nez ou œil) pour qu'il y ait un risque de contamination.

Quelle que soit la surface, il faut retenir que la concentration de virus diminue régulièrement au cours du temps et que plus on s'éloigne du moment où la surface a été contaminée, moins il y a de virus. Plusieurs études suggèrent que la transmission par les objets et les surfaces joue un rôle mineur dans la dynamique de l'épidémie.

Ces explications doivent aider à mieux comprendre l'arsenal des mesures proposées pour limiter la transmission du SARS-CoV-2 et les variations de stratégie dans le temps.

LES MESURES BARRIÈRES

LE PORT DU MASQUE

Trois types de masque sont disponibles :

le masque type FFP2 ou N95 est le plus étanche et le plus efficace en cas de risque de contamination « air » : c'est celui qu'il faut privilégier en réanimation et dans toutes les situations nécessitant un geste invasif des voies respiratoires, ou chaque fois qu'il existe un risque d'aérosolisation. Il est cependant plus difficile à porter;

le masque FFP1 ou chirurgical a un double objectif : d'une part, et c'est l'objectif principal, éviter les projections de gouttelettes et, d'autre part, protéger des grosses gouttelettes émises par autrui, protection qui ne s'avère efficace qu'en situation de face à face, le masque ne protégeant pas les côtés du visage. C'est ce masque qui doit être porté systématiquement par les soignants;

enfin, les masques dits « alternatifs » ou « maison », dont le pouvoir de protection n'est pas assuré, mais dont l'objectif principal est de limiter les projections de gouttelettes dans l'atmosphère.

Quel que soit le masque, les règles d'utilisation sont strictes. Pour une efficacité maximale, il faut :

positionner le masque correctement dès le début de l'utilisation, le maintenir en place et ne jamais le remettre en position après l'avoir mis autour du cou;

savon; désinfection des surfaces et objets avec un produit javellisé, de l'alcool à plus de 60° ou un autre produit désinfectant habituel.

En l'absence de nettoyage, les SARS-CoV-2 peuvent persister plusieurs heures sur les surfaces et les objets. Selon certaines études expérimentales (in vitro, avec nébulisation artificielle), la durée de persistance d'une activité potentiellement contaminante dépend du type de surface (matériau) et des conditions environnementales [6] :

les virus persistent mieux à 4 °C qu'à des températures plus élevées;

ils survivent plus longtemps sur des surfaces lisses que sur des surfaces rugueuses. Ainsi, on ne retrouve plus de virus contaminants sur les papiers au bout de trois heures, plus sur le bois et les tissus au bout de deux jours, mais leur persistance est plus longue sur le carton, le plastique, l'aluminium, le verre et l'acier (poignées de porte, robinets). Étonnamment, les virus semblent persister longtemps sur la surface des masques.

Ce n'est pas parce que les virus peuvent survivre quelques heures ou quelques jours sur une surface que l'on sera systématiquement contaminé en touchant

□ éviter de le toucher, car cela peut altérer ses capacités filtrantes et parce que, dans une ambiance contaminée, les virus sont concentrés sur le masque du fait de la respiration et vont souiller les mains ;

□ changer le masque toutes les 4 h s'il s'agit d'un masque chirurgical, toutes les 8 h s'il s'agit d'un FFP2, et à chaque fois qu'il est mouillé, abîmé ou souillé ;

□ bien se désinfecter ou se laver les mains lors du retrait du masque, car elles peuvent être contaminées.

Il était classique de dire que, après le retrait, il fallait jeter immédiatement un masque chirurgical ou laver très rapidement un masque alternatif. Des études récentes suggèrent que les qualités filtrantes des masques chirurgicaux sont peu altérées par le lavage, même en machine.

LES MESURES D'HYGIÈNE

Face au SARS-CoV-2, plusieurs mesures d'hygiène sont indispensables pour endiguer la transmission :

□ se laver les mains très régulièrement, avec de l'eau et du savon ou un soluté hydroalcoolique, car elles sont un vecteur important de la propagation du virus. Le lavage avec de l'eau et du savon peut être suffisant s'il est effectué de façon rigoureuse et durant au moins 20 s ;

□ tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir pour éviter la projection des gouttelettes porteuses de virus sur autrui et dans l'air ;

□ utiliser des mouchoirs à usage unique et les jeter ;

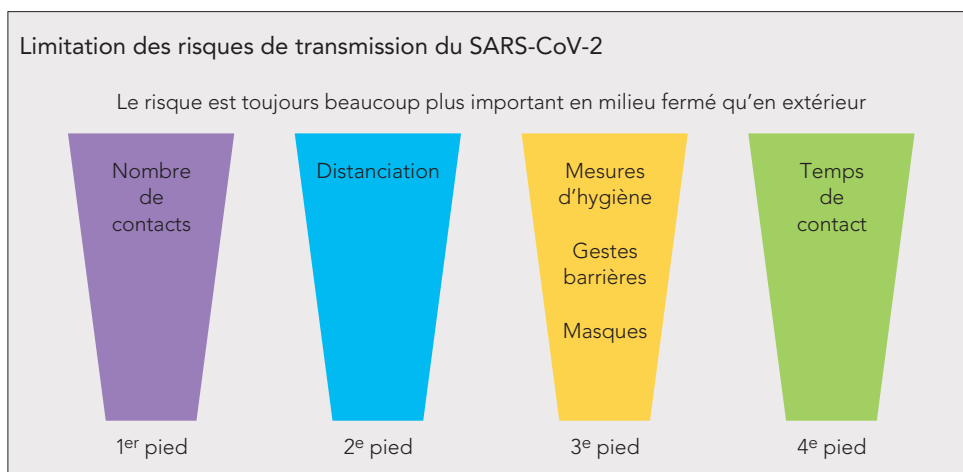
□ saluer sans se serrer la main, éviter les embrassades et le contact physique ;

□ désinfecter les surfaces et objets susceptibles d'être touchés ;

□ aérer régulièrement les pièces et lieux clos pour réduire la quantité des microgouttelettes porteuses de virus qui auraient pu être émises par un sujet contaminé et seraient restées en suspension dans l'air.

LES MESURES DE DISTANCIATION

L'utilité des mesures de distanciation sociale, parmi lesquelles figure le confinement, n'est plus à démontrer dans le



contexte d'une épidémie virale comme la Covid-19.

Le SARS-CoV-2 ne circule pas seul, ce sont les hommes et les femmes qui le font circuler et le transmettent, parfois sans en être conscients (porteurs asymptomatiques, pré-symptomatiques ou pauci-symptomatiques). En l'absence de mesures de distanciation et d'hygiène, un sujet infecté contamine en moyenne deux à trois personnes ; de plus, des cas de patients hyper-contamineurs, susceptibles de contaminer des dizaines de personnes, ont été rapportés. Les mesures de distanciation visent à limiter la propagation des virus en limitant le nombre de contacts. Pour être efficaces, elles doivent être respectées de façon stricte et par chacun :

□ se tenir à une distance d'au moins 1 m (1,5 m en Allemagne ; 6 pieds, soit environ 2 m, dans les pays anglo-saxons) les uns des autres pour éviter d'être atteint par la projection des gouttelettes porteuses de virus ;

□ réduire les déplacements au strict minimum nécessaire ;

□ se confiner : rester chez soi en respectant les gestes barrières nécessaires à chaque situation permet de réduire le nombre de contacts, donc les risques de propagation et/ou d'infection.

Enfin, le temps de contact joue un rôle probablement important. Il est très improbable de contracter ce virus en croisant pendant quelques secondes une personne dans la rue.

Finalement, la prévention de la diffu-

sion de cette pandémie peut se concevoir comme une table reposant sur quatre pieds (figure).

L'effet du port du masque et des mesures d'hygiène ne se résume pas à la diminution du risque d'infection contre le SARS-CoV-2. Même si une infection survient, le risque de passage d'une forme asymptomatique à une forme clinique plus ou moins grave est diminué grâce à ces mesures. En effet, la diminution de l'inoculum viral infectant semble réduire le risque de maladie après une contamination [7]. Certains ont évoqué la possibilité d'une immunisation (variolisation) grâce aux masques [8]. □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- [1] MUSER D.M. : « How contagious are common respiratory tract infections », *N. Engl. J. Med.*, 2003 ; 348 : 1256-66.
- [2] COHEN R. : « Transmissibilité, contagiosité, éviction de la crèche, couverture vaccinale... », *Méd. Enf.*, 2008 ; 28 : 199-201 (www.infovac.fr/docman-marc/public/covid-19/1654-lien-a-du-lien-2-covid-19-contagiosite-m-e-mai-08/file).
- [3] NATIONAL ACADEMIES OF SCIENCES, ENGINEERING, AND MEDICINE : « Rapid expert consultation on the possibility of bioaerosol spread of SARS-CoV-2 for the Covid-19 pandemic », *The National Academies Press*, April 1, 2020.
- [4] ACADEMIE NATIONALE DE MÉDECINE : « Pandémie de Covid-19 : mesures barrières renforcées pendant le confinement et en phase de sortie de confinement », communiqué, avril 2020.
- [5] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION : « How to protect yourself & others », <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>.
- [6] CHIN A.W., CHU J.T., PERERA M.R. et al. : « Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions », *Lancet Microbe*, 2020 ; 1 : e10.
- [7] BIELECKI M., ZÜST R., SIEGRIST D. et al. : « Social distancing alters the clinical course of Covid-19 in young adults : a comparative cohort study », *Clin. Infect. Dis.*, 2020 ; ciaa889.
- [8] GANDHI M., RUTHERFORD G.W. : « Facial masking for Covid-19. Potential for 'variola' as we await a vaccine », *N. Engl. J. Med.*, 2020 ; 383 : e101.



Physiopathologie de l'infection à SARS-CoV-2 et de la Covid-19 pour les nuls

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA et ACTIV
V. Hentgen, service de pédiatrie, Centre hospitalier de Versailles

Pour une bonne utilisation des outils diagnostiques et des traitements proposés pour cette infection virale, comprendre quelques éléments de physiopathologie est utile, voire nécessaire [1]. Au cours de cette épidémie, l'expérience a montré que le même virus pouvait donner des tableaux cliniques très différents suivant les personnes, allant de formes complètement asymptomatiques (aucun symptôme mais RT-PCR ou test antigénique positif et/ou sérologie positive) jusqu'au décès.

On doit concevoir le spectre clinique des infections à SARS-CoV-2 comme une pyramide ayant les formes asymptomatiques pour base et les décès pour sommet (figure 1). La forme de cette pyramide peut changer en fonction des comorbidités, des facteurs ethniques et socio-économiques, de l'âge et des outils diagnostiques disponibles. La pyramide chez l'enfant est ainsi beaucoup plus petite et beaucoup plus plate.

Entre le moment de contact avec le SARS-CoV-2 et les formes les plus graves peuvent se succéder plusieurs étapes en cascade : exposition, infection (mise en évidence du virus et/ou sérologie positive), maladie bénigne, maladie grave, décès (figure 2).

Le passage d'une étape à l'autre dépend de différents facteurs extrinsèques et intrinsèques (figure 3). Ces mêmes facteurs sont aussi capables d'expliquer que, parmi les membres d'une même famille dormant dans la même chambre sans aucune protection, certains seront infectés, avec des symptômes plus ou moins marqués, alors que d'autres ne seront pas contaminés.

Parmi les facteurs extrinsèques, trois sont importants à souligner :

□ le premier est la quantité de virus infectants (inoculum). Dans de nombreuses maladies infectieuses, la gravité de la maladie peut être proportionnelle à l'inoculum. Cela semble aussi être le cas pour le SARS-CoV-2 : une élégante

étude réalisée dans des casernes suisses a montré que, lorsque des mesures barrières ont été mises en place, le nombre de militaires infectés a été réduit de façon significative, et que, parmi les sujets infectés malgré les mesures barrières, la proportion de sujets symptomatiques a diminué de façon encore plus nette [2]. Certains auteurs ont suggéré que le port du masque pouvait agir comme une « variolisation », de petites quantités de virus pouvant immuniser le sujet sans déclencher de maladie grave [3];

□ le deuxième réside dans les variations génétiques. Ces virus, comme d'autres, mutent. Il n'est pas exclu que des variations génétiques puissent influencer leur transmissibilité et leur pathogénicité, voire faire qu'ils échappent à une réponse immunitaire spécifique induite par des infections préalables ou une vaccination. A ce jour, il n'y a pas de preuve de l'implication de ces variations dans l'évolution de la maladie [4];

□ le troisième est l'aggravation de la maladie liée à des co-infections virales (comme la grippe) ou bactériennes. Là encore, nous disposons de quelques observations mais pas de preuve.

Parmi les facteurs intrinsèques, le système immunitaire de l'hôte a un rôle à double tranchant : il est le plus souvent protecteur, mais il est aussi parfois responsable des complications de la maladie. En dehors de la réponse immunitaire (immunité innée, immunité adap-

tative et immunité croisée avec les autres coronavirus), l'expression des récepteurs ACE2 semble être le second facteur intrinsèque capable d'influer sur le cours de la Covid-19 (encadré p. 244) :

□ l'immunité innée est, avec l'effet barrière des microbiotes et les téguments, une des premières lignes de défense [5]. Elle repose sur différents types de cellules, dont les macrophages, les polynucléaires, les mastocytes... Son efficacité peut être améliorée par l'entraînement immunitaire;

□ les SARS-CoV-2, après s'être fixés sur les récepteurs ACE2 des cellules respiratoires rhinopharyngées, pénètrent dans ces cellules et utilisent toute la machinerie intracellulaire pour répliquer leurs ARN, reconstituer des virions et les libérer en lisant les cellules infectées. Les enfants présentent moins de récepteurs à la surface de leurs cellules, ce qui explique peut-être en partie leur moindre sensibilité à ce virus [6];

□ le SARS-CoV-2 est assez différent des autres coronavirus, et, d'une façon générale, les anticorps dirigés contre les coronavirus habituels n'exercent pas d'effet protecteur en population générale. Néanmoins, il n'est pas exclu que l'immunité cellulaire et l'immunité humorale dirigées contre les coronavirus habituels puissent jouer un rôle; nous y reviendrons [7, 8];

□ l'immunité spécifique (ou adaptative) observée chez les enfants après une infection à SARS-CoV-2 apparaît comme

Figure 1
Pyramide des manifestations cliniques du SARS-CoV-2

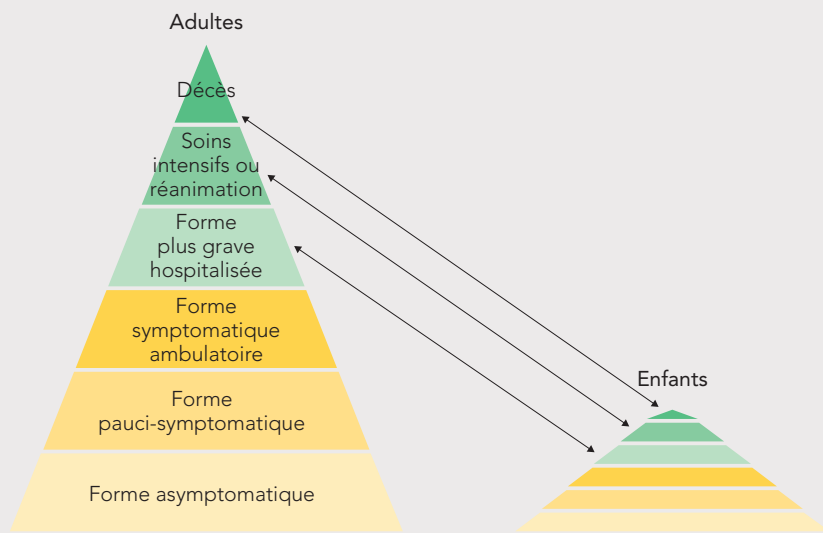


Figure 2
La cascade des infections à SARS-CoV-2 et les facteurs susceptibles de l'influencer

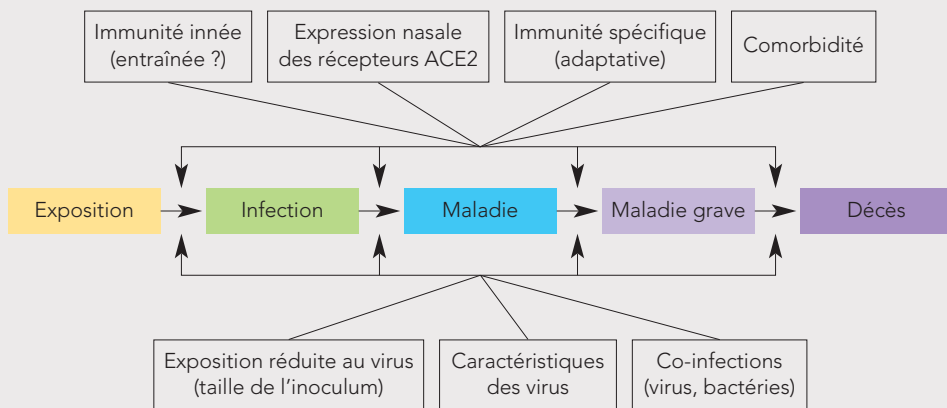
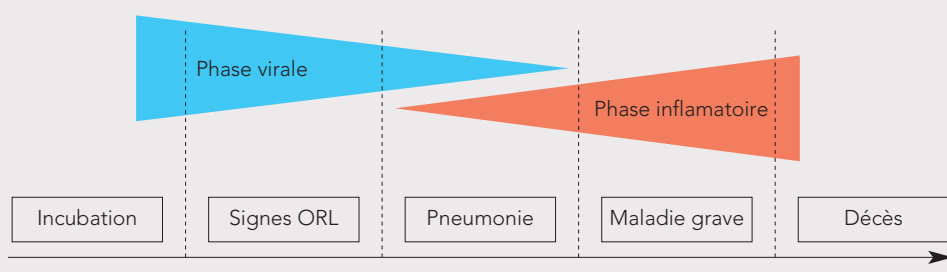


Figure 3
Places respectives de la réplication virale et de la réponse immuno-inflammatoire dans les manifestations de l'infection à SARS-CoV-2



significativement différente de celle des adultes [9];

□ enfin, les comorbidités favorisant les formes graves de Covid-19 sont bien moins fréquentes chez l'enfant (en tout cas en Europe) que chez l'adulte.

Le temps d'incubation moyen est estimé à environ 7 jours après l'exposition. Après une phase ORL initiale qui dure jusqu'à 10 jours et au cours de laquelle l'excrétion maximale du virus se produit 5 à 8 h avant le début des symptômes, la plupart des personnes infectées guérissent spontanément, comme dans une infection virale classique. Une partie des personnes infectées évoluent vers une pneumonie, parfois sévère, dont la durée moyenne d'apparition est de 9 jours. L'excrétion virale chez ces personnes est prolongée et induit une réponse inflammatoire de l'hôte associée à des niveaux accrus de cytokines pro-inflammatoires, d'où un tableau hyper-inflammatoire dénommé « orage cytokinique » et potentiellement fatal.

Sur le plan immunitaire, le SARS-CoV-2 présente plusieurs particularités par rapport aux autres virus respiratoires (figure 4) [1, 10]. Le SARS-CoV-2 infecte en premier lieu les muqueuses du nez et de la gorge. Parfois, les défenses immunitaires innées permettent de le stopper à ce niveau, sans mise en route de l'immunité spécifique. Il faut noter cependant que l'infection à SARS-CoV-2 est une de celles qui font le moins monter la production locale d'interférons 1 et 3. Cependant, la voie de l'interféron de type 1 joue un rôle majeur : plusieurs études ont montré que des patients présentant des anomalies dans la voie de l'interféron 1 ont une clairance virale moindre et sont à risque plus élevé de faire des formes graves. Si ces premières défenses ne suffisent pas, l'immunité spécifique (humorale et cellulaire) contrôle l'infection chez la majorité des patients [11, 12]. La plupart des malades de la Covid-19 n'ont que des symptômes ORL plus ou moins marqués ou sont asymptomatiques. Les manifestations cliniques initiales semblent liées essentiellement à la réplication virale. En revanche, les manifestations tardives et

Immunité innée, immunité entraînée, immunité adaptative (spécifique), mémoire immunitaire, je n’y comprends plus rien !

En dehors des microbiotes (effet barrière) et des téguments, la défense contre les agents pathogènes repose sur l’immunité innée et l’immunité adaptative (ou acquise).

L’immunité innée repose sur de nombreuses cellules : macrophages, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, cellules tueuses, cellules présentatrices d’antigènes... et probablement de très nombreuses autres cellules, dont les cellules épithéliales. Ces cellules sont capables de phagocyter et de détruire des agents pathogènes reconnus comme étrangers, notamment en sécrétant des cytokines. C’est une réponse non spécifique, rapide et efficace (à condition que la quantité de pathogènes et les facteurs de pathogénicité ne la débordent pas). Il n’y a pas de mémoire immunitaire à proprement parler, mais l’entraînement induit par des infections ou des vaccinations récentes pourrait améliorer l’efficacité de l’immunité innée par des phénomènes épigénétiques, en déroulant plus rapidement la chromatine et en majorant la vitesse et l’intensité de la production de cytokines. On parle alors **d’immunité entraînée**. Depuis quelques mois, l’immunité innée « entraînée » a été mise en exergue et pourrait être impliquée dans la protection contre le SARS-CoV-2.

Bien entendu, l’immunité innée « collabore » avec **l’immunité adaptative**, notamment grâce aux cellules présentatrices d’antigènes. L’immunité acquise repose sur les lymphocytes B (sécréteurs d’anticorps) et T. Elle est extrêmement efficace, mais nécessite 7 à 14 jours pour être activée. Elle est spécifique d’un agent pathogène et s’accompagne d’une mémoire immunitaire permettant de raccourcir les délais de réponse en cas de nouvelle infection avec le même pathogène.

Depuis quelques années, de multiples publications soulignent les effets collatéraux positifs de certains vaccins. Le meilleur exemple est certainement celui de la vaccination contre la rougeole, qui a réduit la mortalité infantile due aux infections bien au-delà de la prévention de la mortalité directement liée à la maladie. En effet, si on savait depuis longtemps que la rougeole était immunodéprimante, on sait maintenant qu’une partie au moins de cet état est liée à un amnésie immunitaire, les patients infectés redevenant « naïfs » vis-à-vis de pathogènes contre lesquels ils étaient déjà immunisés, ce qui explique la surmortalité observée [17]. De même, plusieurs études ont suggéré que la vaccination par le BCG avait réduit, dans certains pays en voie de développement, la mortalité et la morbidité liées aux autres maladies infectieuses. Cet effet collatéral positif est resté inexplicé pendant longtemps [18].

graves sont, chez l’adulte (pneumopathie grave, thrombose, atteintes neurologiques et rénales...) comme chez l’enfant (syndrome de Kawasaki atypique), clairement liées à des réponses immunitaires inappropriées, excessives et inadéquates. En effet, lorsque la première phase de la réponse immunitaire n’a pas réussi à entraîner une clairance virale, d’autres voies immunitaires sont alors recrutées avec une forte expression de cytokines [13]. De faibles défenses antivirales innées et des processus pro-inflammatoires élevés font partie des caractéristiques essentielles de la Covid-19 sévère [14].

Si les patients guérissent « naturellement » d’une maladie infectieuse, c’est que leur système immunitaire a réussi à contrôler l’infection grâce à l’action souvent combinée des anticorps neutralisants et de l’immunité cellulaire. La maladie est donc immunisante pour l’immense majorité des patients. Il faut souligner que la charge virale diminue nettement dès que les anticorps sont détectables. Cependant, les anticorps détectés par des tests de diagnostic rapide ou dosés par ELISA après la maladie témoignent du contact avec le virus et de cette immunisation. Cela ne veut pas dire que ces anticorps dosés en routine sont eux-mêmes protecteurs. Ils peuvent témoigner de la présence d’anticorps neutralisants et de la mise en place d’une immunité cellulaire, mais ils n’excluent pas la présence d’anticorps facilitants pouvant aggraver la maladie lors d’un contact ultérieur.

Une proportion non négligeable (10 à 20 %) des patients ayant été infectés et guéris gardent une PCR positive dans les semaines ou mois qui suivent l’infection. Cela ne veut pas dire qu’ils ne sont pas guéris. Si la majorité d’entre eux sont asymptomatiques, quelques-uns se plaignent d’asthénie, d’autres ont des symptômes respiratoires ou digestifs persistants sans que l’on puisse affirmer que le SARS-CoV-2 en est responsable. Plus inquiétant, une dizaine de cas de réinfections certaines avec des souches virales différentes ont été rapportés. Si certains d’entre eux étaient asymptomatiques ou

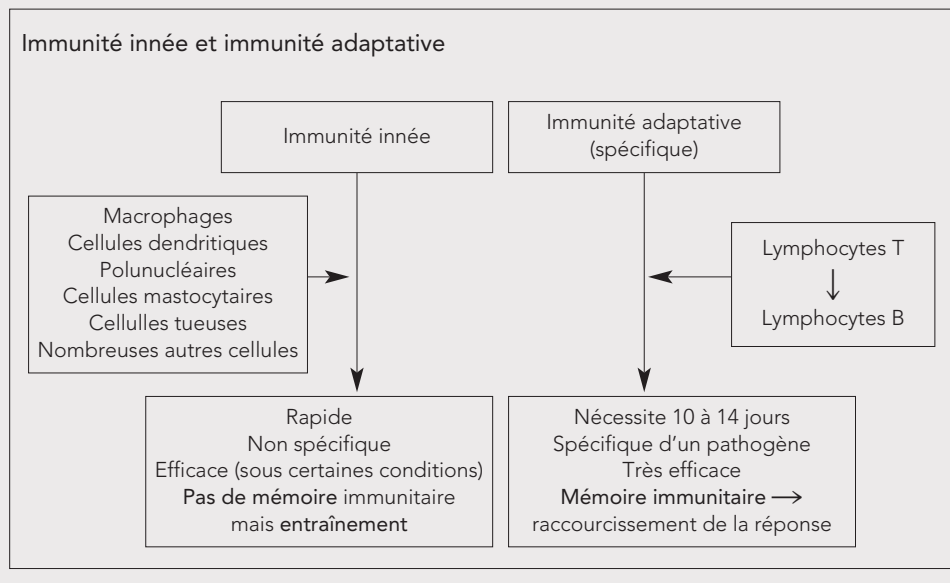
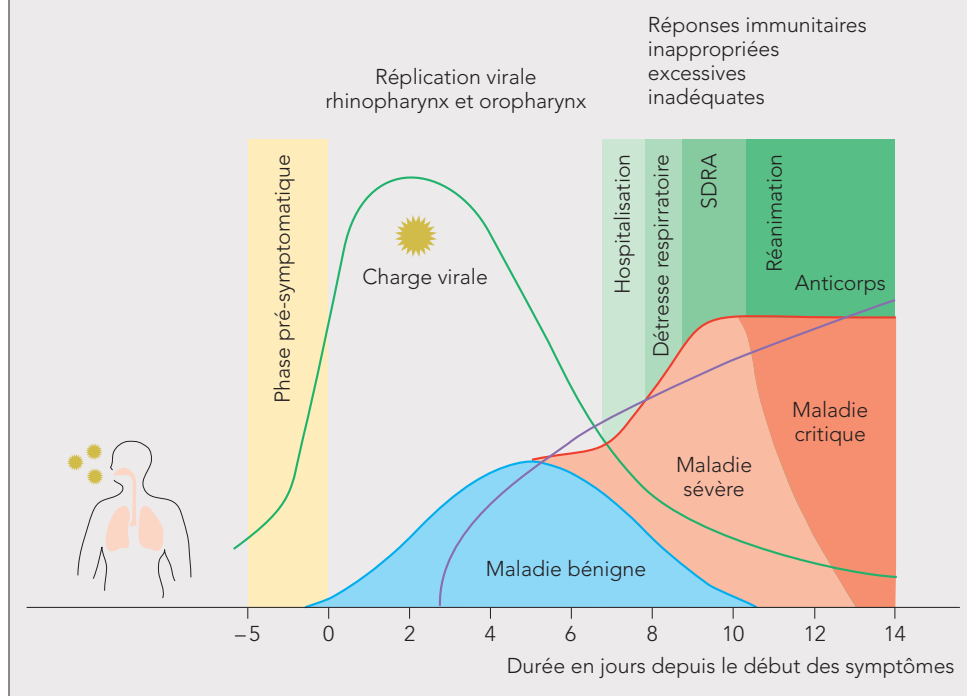


Figure 4
Présentation schématique de la chronologie de la charge virale, des réponses immunitaires et des tableaux cliniques de la maladie (d'après [1])



pauci-symptomatiques, d'autres étaient franchement plus graves. Des questions restent donc en suspens : on ignore encore quel pourcentage des sujets infectés une première fois est susceptible de refaire des formes symptomatiques, dans quels délais ces réinfections peuvent survenir, et si ces réinfections sont liées à des pertes des anticorps ou de l'immunité cellulaire plus rapides ou à la présence d'anticorps facilitants. Ce

point sera aussi à surveiller après la vaccination.

Des infections préalables à l'infection à SARS-CoV-2 par d'autres coronavirus sont-elles susceptibles de protéger contre la Covid-19 ? Des études suggèrent un certain degré de protection croisée entre les coronavirus habituels et le SARS-CoV-2. En effet, les auteurs ont détecté des cellules T CD4+ réagissant au SARS-CoV-2 chez environ 40 à 60 %

des personnes non exposées, ce qui témoignerait d'une reconnaissance des cellules T chez les patients préalablement infectés par les coronavirus habituels. De même, une autre étude, très récente, montre la présence d'anticorps ayant une activité anti-spike chez des patients n'ayant jamais été infectés par le SARS-CoV-2 [15]. Ces anticorps prévalent particulièrement chez les enfants. Les études sur la présence et la persistance des anticorps anti-SARS-CoV-2 donnent des résultats assez discordants. Si des études populationnelles montrent une relative stabilité des taux d'anticorps [15, 16], d'autres plus limitées ont montré des baisses des titres d'anticorps variables d'un individu à l'autre et parfois rapides chez certains patients. Une étude a même évalué la demi-vie des anticorps : 54 jours pour les anticorps anti-nucléoprotéines, 85 jours pour les anticorps anti-spike.

Enfin, des études portant sur l'immunité cellulaire sont plutôt rassurantes. Dans une étude récente, une mémoire immunitaire impliquant au moins trois composantes de l'immunité cellulaire était mesurable chez 90 % des sujets 5 mois après l'infection, suggérant que l'immunité contre le SARS-CoV-2 devrait, chez la majorité des patients, se prolonger bien au-delà de ce délai. La majorité mais pas tous... Comme dit plus haut, un certain nombre de patients ont présenté une deuxième infection à SARS-CoV-2 attestée... □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- [1] CEVIK M., KUPPALLI K., KINDRACHUK J., PEIRIS M. : « Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 », *BMJ*, 2020; 371 : m3862.
- [2] BIELECKI M., ZÜST R., SIEGRIST D. et al. : « Social distancing alters the clinical course of Covid-19 in young adults : a comparative cohort study », *Clin. Infect. Dis.*, 2020 : ciaa889.
- [3] GANDHI M., RUTHERFORD G.W. : « Facial masking for Covid-19. Potential for 'variolation' as we await a vaccine », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : e101.
- [4] KORBER B., FISCHER W.M., GNANAKARAN S. et al. : « Tracking changes in SARS-CoV-2 spike : evidence that D614G increases infectivity of the Covid-19 virus », *Cell*, 2020; 182 : 812-7.
- [5] MANTOVANI A., NETEA M.G. : « Trained innate immunity, epigenetics, and Covid-19 », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : 1078-80.
- [6] BUNYAVANICH S., DO A., VICENCIO A. : « Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults », *JAMA*, 2020; 323 : 2427-9.
- [7] GRIFONI A., WEISKOPF D., RAMIREZ S.I. et al. : « Targets of

- T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with Covid-19 disease and unexposed individuals », *Cell*, 2020; 181 : 1489-1501.
- [8] LE BERT N., TAN A.T., KUNASEGARAN K. et al. : « SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of Covid-19 and SARS, and uninfected controls », *Nature*, 2020; 584 : 457-62.
- [9] WEISBERG S.P., CONNORS T.J., ZHU Y. et al. : « Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the Covid-19 clinical spectrum », *Nat. Immunol.*, 2020; doi : 10.1038/s41590-020-00826-9.
- [10] FISHER A. : « Resistance of children to Covid-19. How ? », *Mucosal Immunol.*, 2020; 13 : 563-5.
- [11] ZHANG Q., BASTARD P., LIU Z. et al. : « Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19 », *Science*, 2020; 370 : eabd4585.
- [12] BECK D.B., AKSENTJEVICH I. : « Susceptibility to severe Covid-19 », *Science*, 2020; 370 : 404-5.
- [13] ZHOU Z., REN L., ZHANG L. et al. : « Heightened innate im-

- mune responses in the respiratory tract of Covid-19 patients », *Cell Host Microbe*, 2020; 27 : 883-90.
- [14] BLANCO-MELO D., NILSSON-PAYANT B.E., LIU W.C. et al. : « Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of Covid-19 », *Cell*, 2020; 181 : 1036-45.
- [15] NG K.W., FAULKNER N., CORNISH G.H. et al. : « Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans », *Science*, 2020; eabe1107.
- [16] GUDBJARTSSON D.F., NORDDAHL G.L., MELSTED P. et al. : « Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : 1724-34.
- [17] MINA M.J. : « Measles, immune suppression and vaccination : direct and indirect nonspecific vaccine benefits », *J. Infect.*, 2017; 74 : S10-S17.
- [18] DE CASTRO M.J., PARDO-SECO J., MARTINÓN-TORRES F. : « Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG Vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis », *Clin. Infect. Dis.*, 2015; 60 : 1611-9.



Diagnostic biologique des infections à SARS-CoV-2

J. Raymond, laboratoire de bactériologie, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre
M. Ashmam, interne, cabinet de pédiatrie, Saint-Maur-des-Fossés
R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA, ACTIV

Depuis le début de la pandémie, des commentaires multiples, souvent négatifs, ont été émis sur les outils de diagnostic biologique de l'infection à SARS-CoV-2. N'a-t-on pas entendu, au début de la pandémie, que la sensibilité de la PCR n'était que de 70 %, que la sérologie ne servait à rien, que les tests antigéniques étaient très peu sensibles ? Décrire les performances de sensibilité et de spécificité de ces tests par rapport aux autres techniques durant toute la période où le diagnostic peut être posé n'a pas d'intérêt. En réalité, les tests disponibles, lorsque les prélèvements sont faits à bon escient et au bon moment de la maladie puis techniqués correctement, sont d'excellents outils diagnostiques, tout à fait comparables à ceux dont on dispose pour la majorité des maladies infectieuses communautaires. Cependant, il est fondamental de positionner chaque test en fonction du stade de la maladie (figure 1).

LA RT-PCR

C'est l'examen de référence. Il consiste à amplifier, à partir d'une amorce spécifique, l'ARN du virus ou un ou plusieurs gènes codant pour des protéines (S, N ou E). Dans le thermocycleur, la polymérase multiplie des milliers de fois l'ARN viral présent dans le prélèvement grâce à des cycles d'amplification. Cette multiplication permet de détecter de faibles quantités de particules virales.

Une RT-PCR négative après 40 cycles signifie que les gènes du SARS-CoV-2 n'ont pu être amplifiés, attestant l'absence du virus sur ce prélèvement. Deux explications : soit le malade n'était pas infecté au moment du prélèvement, soit le prélèvement était de qualité insuffisante (prélèvement insuffisant dépourvu de cellules respiratoires).

Pour limiter le risque d'erreur technique, la PCR comporte toujours l'amplification d'un gène « contrôle » (gène présent dans les cellules respiratoires) (figure 2). De plus, la présence d'inhibiteurs de PCR (absence de positivité du témoin) rend l'examen invalide.

Si le test est positif, cela signifie que du matériel génétique a été amplifié.

L'interprétation dépend alors du nombre de cycles de multiplication à partir duquel le prélèvement s'est positif. Si ce nombre est inférieur à 25 cycles de seuil (ct), cela témoigne d'une charge virale élevée; entre 25 et 30 ct, la charge virale reste forte; au-delà de 30-33 ct, la charge virale est considérée comme faible, et le patient comme peu ou pas contagieux.

La RT-PCR reste en moyenne positive 17 jours, mais avec des écarts types très larges variant de 7 à 65 jours. Elle se positive en moyenne 4 jours après la contamination et 3 jours avant les premiers signes cliniques.

Les charges virales diminuent en moyenne 14 jours après la contamination et 7 jours après les premiers signes cliniques (quand les anticorps apparaissent).

→ Une PCR positive témoigne de la présence de l'ARN du SARS-CoV-2 dans le nasopharynx du patient, mais il n'implique pas que le patient soit encore contagieux (ct > 30-33). La contagiosité et la charge virale diminuent rapidement 7 jours après les premiers symptômes et 14 jours après la contamination. La PCR peut rester positive bien

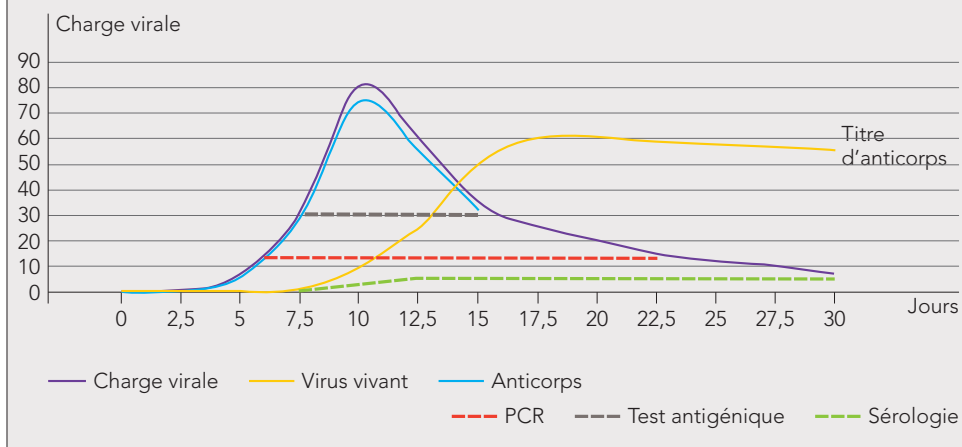
plus longtemps, mais avec des charges virales faibles.

→ Une PCR négative témoigne du fait que le patient n'est pas infecté, ou que le test est trop précoce ou trop tardif par rapport à la contamination. Dans le premier cas, il faut répéter l'examen quelques jours plus tard. Dans le second cas, il faut demander une sérologie si le tableau est compatible, par exemple PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique) chez l'enfant.

LA DÉTECTION D'ANTIGÈNES DANS LE NASOPHARYNX

Les tests antigéniques détectent les antigènes du SARS-CoV-2, qui sont des protéines virales, à partir d'un prélèvement nasopharyngé. Il s'agit le plus souvent de la protéine de nucléocapside NP. Ces tests utilisent la technique d'immunochromatographie (comme les tests de grossesse ou du streptocoque du groupe A, de la grippe ou du paludisme). Un anticorps fixé sur une membrane retient l'antigène présent dans le prélèvement. Ces tests permettent de poser

Figure 1
Place des différents tests diagnostiques par rapport à la date de contamination



un diagnostic d'infection par le SARS-CoV-2 en phase précoce lorsque la multiplication du virus est à son maximum. La sensibilité du test est corrélée à la charge virale et à la contagiosité. D'après l'OMS, les tests antigéniques du SARS-CoV-2, avec une sensibilité $\geq 80\%$ et une spécificité $\geq 97\%$ par rapport au test RT-PCR de référence, peuvent être utilisés pour diagnostiquer une infection à SARS-CoV-2 quand les RT-PCR ne sont pas disponibles ou que l'utilité clinique du dépistage serait compromise par des délais trop longs d'obtention des résultats.

LES TESTS SÉROLOGIQUES

Un test sérologique détecte la présence d'anticorps de classe IgG ou IgM dans le sang, dirigés contre un antigène (soit la nucléocapside, soit la protéine d'enveloppe spike S, très immunogène). Ces anticorps se développent après une infection par le virus SARS-CoV-2. Il existe deux types de tests sérologiques :

des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) individuels, qui peuvent détecter les IgM, les IgG ou la présence des deux sans les différencier. Les TROD peuvent être réalisés à partir de sérum, de plasma ou de sang total prélevé par piquûre au bout du doigt ;

des tests immunochimiques en plaque (ELISA) qui détectent les IgG et les IgM, et sont réalisés sur sérum ou plasma.

Ces tests permettent de déterminer si la personne a été infectée par le virus au cours des semaines précédentes, mais ils ne permettent pas d'établir un diagnostic précoce de l'infection, puisque la production d'anticorps spécifiques par le système immunitaire nécessite un certain temps, variant de quelques jours à quelques semaines.

La détection des IgM seules ou combinée IgM et IgG (TROD et bientôt ELISA) peut être utilisée en complément d'une recherche d'ARN viral par PCR sur pré-

lèvement nasopharyngé pour diagnostiquer l'infection à SARS-CoV-2 chez un patient ayant des symptômes évocateurs de Covid-19, car les IgM sont les premiers anticorps à apparaître.

Les IgG (ELISA) apparaissent en moyenne 14 jours après le début des symptômes et persistent au minimum plusieurs mois chez la majorité des sujets infectés. Par contre, un pourcentage faible mais réel de patients perd ses anticorps au-delà de trois mois. Si le résultat est positif, il permet d'affirmer que la personne a eu un contact avec le virus SARS-CoV-2, symptomatique ou non. Si le résultat est négatif, plusieurs interprétations sont possibles :

la personne n'a jamais rencontré le virus ;

la personne est ou a été infectée mais les anticorps ne sont pas encore apparus (dans ce cas, ils seront très probablement présents lors d'un second prélèvement réalisé à distance, au moins 15 jours plus tard) ;

la personne a été infectée et a perdu ses anticorps au bout de quelques mois ;

la personne est infectée mais elle ne développe(ra) pas de réponse anticorps (notamment du fait d'une immunodépression).

EN RÉSUMÉ

Les performances de tous ces tests sont excellentes si les examens sont réalisés au bon moment.

La RT-PCR met en évidence le génome du SARS-CoV-2 dans les prélèvements biologiques. Un résultat positif permet de diagnostiquer une infection mais ne permet pas de préciser si le patient est contagieux ; c'est là que la notion de charge virale prend toute sa valeur :

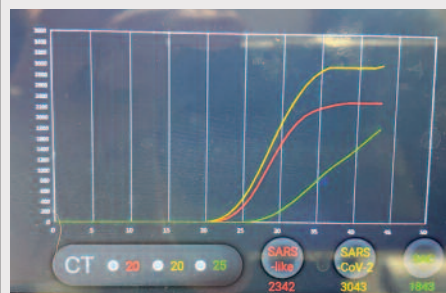
charge virale élevée (= nombre de ct faible) : le patient est probablement contagieux ;

charge virale faible (= nombre de ct

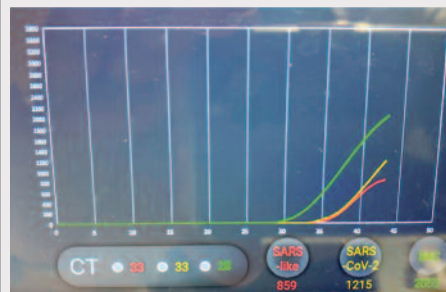
Figure 2
RT-PCR



PCR négative. Seule la courbe témoin (en vert) augmente en fonction du nombre de cycles.



PCR positive. Les trois courbes (témoin et deux gènes SARS-CoV-2) montent : la charge virale est élevée (< 25 ct).



PCR positive. Les trois courbes (témoin et deux gènes SARS-CoV-2) montent : la charge virale est faible (> 33 ct).

élevé, > 30-33) : le patient est probablement non contagieux.

Les tests antigéniques permettent un diagnostic rapide. Leur spécificité est excellente. Leur sensibilité est également excellente quand la charge virale est forte, notamment en début de maladie (patient probablement contagieux), moins bonne quand elle est faible.

Les sérologies permettent un diagnostic rétrospectif. Une sérologie positive rend très improbable le risque de contagiosité.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- SETHURAMAN N., JEREMIAH S.S., RYO A. : « Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2 », *JAMA*. 2020 ; doi : 10.1001/jama.2020.8259.
- CEVIK M., KUPPALLI K., KINDRACHUK J., PEIRIS M. : « Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2 », *BMJ*, 2020 ; 371 : m3862.
- MINA M.J., PARKER R., LARREMORE D.B. : « Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment », *N. Engl. J. Med.*, 2020 ; doi : 10.1056/NEJMp2025631.



Tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 : se dirige-t-on vers un nouveau fiasco ?

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA et ACTIV
 R. Toutou, médecin généraliste, ACTIV
 C. Batard, pédiatre, ACTIV
 F. Trémolières, interniste et infectiologue, hôpital François-Quesnay, Mantes-la-Jolie
 Remerciements à G. Monguillot

Après une phase de silence des administrations, une agitation brownienne s'est installée en France quant à l'intérêt des tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 (TROD-SC-2). Comparativement aux RT-PCR, les TROD sont moins sensibles sur la durée, mais ils permettent d'identifier rapidement et précisément les personnes susceptibles de transmettre l'infection. Le meilleur test n'est pas nécessairement celui qui permet le plus de diagnostics d'infections à SARS-CoV-2. Utilisés à bon escient, les TROD peuvent être un élément clé dans le dépistage, le traçage et l'isolement des personnes infectées. Il est indispensable de prendre des mesures claires et rigoureuses, et de définir les indications des TROD et le juste rôle de chacun des acteurs de santé.

Les TROD-SC-2 sont fondés sur la même technologie antigénique que celle utilisée depuis quarante ans pour les tests de diagnostic rapide de grossesse, d'angine ou de grippe, les antigènes ciblés étant ceux spécifiques du SARS-CoV-2. L'association de recherche en pathologie infectieuse communautaire ACTIV a été, depuis la fin des années 1980, promotrice de l'installation des tests de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A en France [1-3], puis de ceux de la grippe ainsi que d'autres tests de diagnostic rapide [4]. Depuis le mois de juillet, plusieurs articles américains plaident pour leur large utilisation, leurs auteurs considérant qu'ils pourraient constituer un tournant dans l'évolution de la pandémie, presque au même titre que les vaccins [5, 6]. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration a publié en septembre 2020 une évaluation rigoureuse et favorable de ces tests [7]. Le groupe de recherche en infectiologie pédiatrique communautaire ACTIV a commencé des études cliniques dès le mois de septembre. Ce n'est qu'à la mi-octobre que la Haute Autorité de santé (HAS) s'est prononcée

favorablement sur l'utilisation de ces tests, sous certaines conditions [8]. Elle s'est, à juste titre, prononcée pour l'utilisation préférentielle de ces tests chez des patients symptomatiques et lors des premiers jours de la maladie. Pourquoi cette proposition est-elle pour l'instant la plus raisonnable ? Parce que la sensibilité des tests antigéniques est bien meilleure lorsque la charge virale est élevée, ce qui est le cas lors des premiers jours des symptômes. De plus, contrairement à la RT-PCR, la fenêtre de positivité de ces tests est brève : 7 à 10 jours (figure 1). Enfin, cette technique ne comportant aucune amplification, la qualité du prélèvement rhinopharyngé est essentielle, exigeant une technique encore plus rigoureuse que pour la RT-PCR. Au début du mois d'août, nous avons proposé un algorithme prenant en compte les performances de ces tests (figure 2).

Dans un premier temps, l'ARS Ile-de-France a demandé aux médecins de n'utiliser ces tests qu'au cas où ils ne pourraient obtenir un résultat de PCR en moins de 48 h [9]. Comment peut-on imaginer, avec la surcharge de travail actuelle, que les médecins puissent

accéder à ce type de renseignement pour chaque malade ?

L'Assurance maladie a précisé les modes de rémunération des professionnels de santé qui utiliseraient les TROD. Ce mode de rémunération, peut-être trop favorable, pourrait entraîner une surutilisation. En outre, alors qu'il paraissait logique que les médecins (notamment généralistes, pédiatres et urgentistes) soient la clé de voûte du déploiement de ces tests, puisque ceux-ci s'adressent préférentiellement à des patients symptomatiques, d'autres professionnels de santé ont été autorisés à les réaliser. Cela risque d'avoir un effet péjoratif sur la stratégie escomptée. En effet, enseigner le prélèvement rhinopharyngé aux professionnels de santé non coutumiers de la technique est envisageable, mais encore faut-il que ces professionnels puissent intégrer les résultats obtenus à la chronologie de l'infection et au tableau clinique (date de contamination éventuelle, symptômes présentés, etc.), c'est-à-dire qu'ils soient à même d'évaluer la probabilité pré-test et les conséquences cliniques du résultat. Former en quelques heures des professionnels de santé non médecins au diagnostic

Figure 1
Chronologie schématique des symptômes, de la contagiosité et de la positivité des examens complémentaires pour les infections à SARS-CoV-2

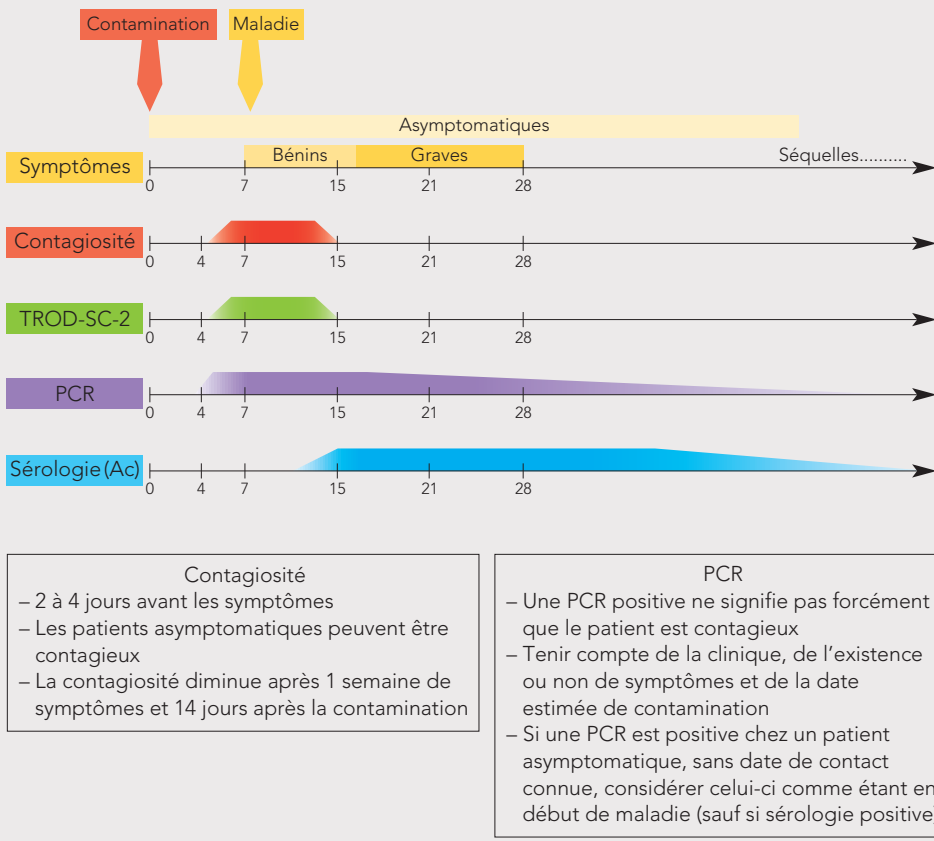
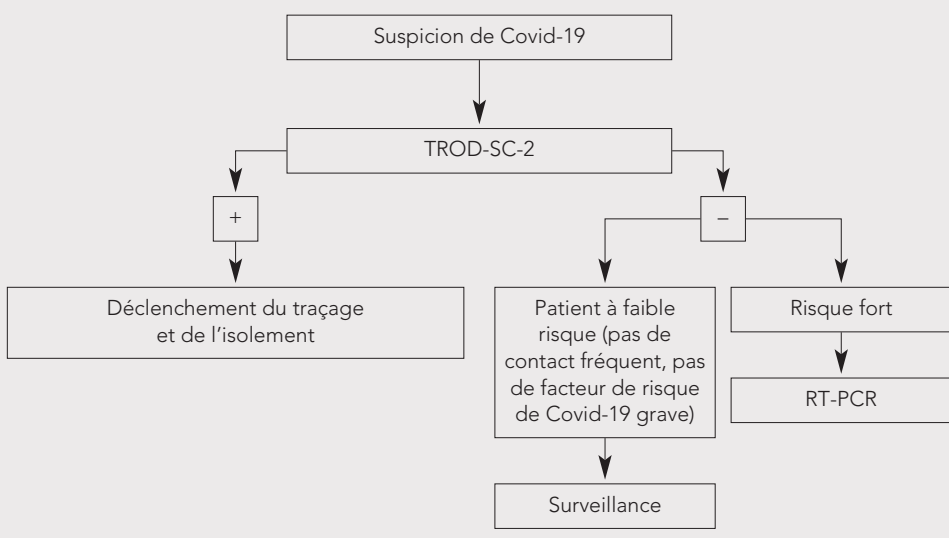


Figure 2
Démarche diagnostique en fonction du résultat du TROD-SC-2



semble une gageure bien difficile. Cette situation, dans laquelle les pharmaciens sont à la fois fournisseurs de tests aux médecins et utilisateurs contre rémunération, entraîne également des difficultés d'approvisionnement pour les médecins. Il apparaît en effet que certains pharmaciens préservent leur stock de TROD pour leur propre usage. Nous sommes loin d'être opposés à l'implication des pharmaciens ou des infirmiers dans le dépistage, en particulier dans les régions où le nombre de médecins est insuffisant, mais nous désapprouvons les conditions dans lesquelles cela se déroule aujourd'hui : tentes devant les pharmacies en pleine ville, promotion de la gratuité du test sans ordonnance (comme pour les PCR en septembre-octobre), test réalisé chez des patients asymptomatiques sans notion de contagion [10].

Il est à redouter que le mésusage de ces tests (non-respect volontaire ou non des indications, mauvaise qualité du prélèvement, mauvais « timing » du prélèvement, par exemple au-delà de J4 chez les patients symptomatiques) et l'absence d'explications claires aux patients sur leurs avantages et leurs limites fassent que cette stratégie de dépistage soit une nouvelle fois excessivement coûteuse et inefficace, voire discrédite l'utilisation des TROD dans les mois à venir, favorisant de nouveaux cycles confinement-déconfinement jusqu'à l'arrivée d'un vaccin et/ou d'un traitement.

Pourtant, ces tests de dépistage rapide du SARS-CoV-2 ont des qualités indéniables : rapidité des résultats (moins de 20 mn), simplicité, pas de plateau technique, excellente spécificité, bonne sensibilité pendant la période de contagiosité, coût inférieur. Certes, comparés aux RT-PCR, les TROD sont moins sensibles sur la durée, mais le meilleur test n'est pas nécessairement celui qui permet le plus de diagnostics d'infections à SARS-CoV-2 mais celui qui identifie rapidement et précisément les personnes susceptibles de transmettre l'infection [11-16]. Le fiasco que nous avons connu avec les PCR en septembre 2020 ne doit pas se renouveler. Utilisés à bon

escent, les TROD peuvent être un élément clé dans le dépistage, le traçage et l'isolement des personnes infectées. Il est indispensable de prendre des mesures claires et rigoureuses, et de définir les indications des TROD et le juste rôle de chacun des acteurs de santé.

Ce n'est qu'à ce prix que la sortie du second confinement, qui approche, pourra être réussie.

A notre sens, ces TROD ont trois indications :

- le diagnostic des patients lors des premiers jours des symptômes (en incluant les plus de soixante-cinq ans et les personnes fragiles, avec contrôle PCR en cas de négativité pour eux seuls). Cela est, et restera, l'indication principale. Si le test est positif, cela permet au médecin de déclencher le processus d'isolement et de traçage, et, s'il est négatif, d'envisager d'autres diagnostics, les symptômes dus à la Covid ressemblant largement à ceux induits par d'autres pathogènes;
- avant la participation à un évé-

ment potentiellement contaminant, ils peuvent permettre de déterminer le niveau (fort ou faible) du risque de contamination. Les TROD-SC-2 sont utilisés aujourd'hui dans de nombreux pays avant de prendre l'avion. On pourrait étendre dès aujourd'hui cette pratique aux voyages prolongés en train. Lorsque la circulation du virus SARS-CoV-2 diminuera à un niveau où l'épidémie pourra être contrôlée, il faudra également envisager la réalisation de ces tests avant les réunions professionnelles ou festives;

le dépistage de masse est la troisième indication possible. Mieux que la PCR, qui reste positive bien au-delà de la période de contagiosité, le TROD-SC-2 peut permettre à un moment T de repérer les sujets potentiellement contagieux. On peut envisager ce dépistage dans les entreprises, les universités, les lycées, voire en population générale, à deux conditions cependant : une organisation rigoureuse dans le temps et dans l'espace, et la répétition du dépistage

dans un délai rapide afin de repérer les patients en phase d'incubation (figure 1).

Enfin, il faut dès maintenant envisager l'utilisation de ces TROD dans la population générale et non uniquement pour les professionnels de santé. Nous avons aujourd'hui la certitude que les lieux clos, a fortiori mal ventilés, où les masques ne peuvent être portés sont des lieux préférentiels de contamination. Va-t-on se résoudre à laisser fermés tous ces lieux durant de longs mois, avec les conséquences économiques, sociales et culturelles qui en découlent ? Va-t-on se résoudre à empêcher les mariages et tous les événements familiaux tels qu'ils se déroulaient antérieurement ? Ne peut-on imaginer de dépister pour les rendre à nouveau possibles ? Nous pensons qu'il faut engager rapidement une réflexion approfondie sur toutes ces mesures... Certes, cela ne sera pas simple, mais rien n'est simple dans cette pandémie, et il faut avancer.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

[1] COHEN R., BOUHANNA A., GESLIN P., REINERT P. : « Intérêt d'un test de diagnostic rapide du streptocoque du groupe A pour le traitement des angines », *Méd. Mal. Infect.*, 1988; 18 : 518-20.

[2] COHEN J.F., BERTILLE N., COHEN R., CHALUMEAU M. : « Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2016; 7 : CD010502.

[3] COHEN R., LEVY C., BONACORSI S. et al. : « Diagnostic accuracy of clinical symptoms and rapid diagnostic test in group A streptococcal perianal infections in children », *Clin. Infect. Dis.*, 2015; 60 : 267-70.

[4] DE LA ROCQUE F., LÉCUYER A., WOLLNER C. et al. : « Impact des tests de diagnostic rapide de la grippe dans la prise en charge des enfants en période d'épidémie en pédiatrie de ville », *Arch. Pédiatr.*, 2009; 16 : 288-93.

[5] WU K.J. : « 'It's kitchen sink time' : fast, less-accurate Corona-

virus tests may be good enough », *New York Times*, August 6, 2020.

[6] TROMBERG B.J., SCHWETZ T.A., PÉREZ-STABLE E.J. et al. : « Rapid scaling up of Covid-19 diagnostic testing in the United States - The NIH RADx Initiative », *N. Engl. J. Med.*, 2020; 383 : 1071-7.

[7] MACKAY M.J., HOOKER A.C., AFSHINNEKOO E. et al. : « The COVID-19 XPRIZE and the need for scalable, fast, and widespread testing », *Nat. Biotechnol.*, 2020; 38 : 1021-4.

[8] HAS : « Covid-19 : la HAS positionne les tests antigéniques dans trois situations », Communiqué de presse, 9/10/2020 (www.has-sante.fr/jcms/p_3212125/fr/covid-19-la-has-positionne-les-tests-antigeniques-dans-trois-situations).

[9] ARS ILE-DE-FRANCE : « Stratégie régionale d'utilisation des tests antigéniques de détection du virus SARSCoV-2 », 2/11/2020 (www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2020-11/Reprise-epidemie-Doctrine-Tests-antigeniques-89.pdf).

[10] CLAÉREBOUDT L. : « Retards de livraison' ou 'rétention des pharmaciens' ? Les médecins ne voient pas arriver les tests anti-

géniques' », egora.fr, 13/11/20 (www.egora.fr/actus-pro/conditions-d-exercice/62207-retards-de-livraison-ou-retention-des-pharmaciens-les-medecins).

[11] TOM M.R., MINA M.J. : « To interpret the SARS-CoV-2 test, consider the cycle threshold value », *Clin. Infect. Dis.*, 2020; ciaa619.

[12] PEKOSZ A., COOPER C., PARVU V. et al. : « Antigen-based testing but not real-time PCR correlates with SARS-CoV-2 virus culture », *medRxiv*, 2020; doi : 10.1101/2020.10.02.20205708.

[13] MINA M.J., PARKER R., LARREMORE D.B. : « Rethinking Covid-19 test sensitivity - A strategy for containment », *N. Engl. J. Med.*, 2020; doi : 10.1056/NEJMp2025631.

[14] MANABE Y., SHARFSTEIN J., ARMSTRONG K. : « The need for more and better testing for COVID-19 », *JAMA*, 2020; doi : 10.1001/jama.2020.21694

[15] SHERIDAN C. : « Coronavirus testing finally gathers speed », *Nature Biotechnology*, November 5, 2020.

[16] COHEN R., TOUITOU R., LEVY C. : « Les tests de diagnostic rapide du SARS-CoV-2 : quelle stratégie ? », *Méd. Enf.*, 2020; 40 : 196-9.



Comprendre le développement des vaccins contre le SARS-CoV-2

R. Cohen, pédiatre, infectiologue, GRC Gemini, CHI de Créteil, GPIIP, AFPA, ACTIV, J.P. Stahl, infectiologie, université et CHU Grenoble-Alpes, C. Levy, université Paris-Est, IMRB-GRC GEMINI, Clinical Research Center (CRC), CHI de Créteil, ACTIV, O. Launay, université Paris-Descartes, Paris, F. Vié Le Sage, pédiatre, Saint-Germain-en-Laye, AFPA

Dix mois après la découverte du SARS-CoV-2 et face à l'ampleur de la pandémie mondiale qu'il a provoquée, la vaccination apparaît être l'arme indispensable si l'on ne veut pas que cette situation perdure plusieurs années, avec les conséquences désastreuses que l'on peut prévoir, tant en termes de décès que de répercussions sur l'économie mondiale. L'arrivée prochaine de vaccins efficaces ne doit pas pour autant nous faire oublier que les mesures d'hygiène, la bonne utilisation des outils diagnostiques et une prise en charge optimale des patients les plus gravement atteints restent encore, pour plusieurs mois, nos seules défenses contre ce virus.

L'annonce début novembre des premières données d'efficacité des vaccins ARN messager (ARNm) de Pfizer-BioNTech puis de Moderna, suivie d'un dépôt rapide des demandes d'autorisation de mise sur le marché le 1^{er} décembre 2020 et de la première autorisation au Royaume-Uni le 2 décembre 2020 ont ouvert un nouveau chapitre de cette épidémie et suscitent depuis de nombreuses questions.

L'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (agence autonome réactivée depuis la sortie de l'Europe du Royaume-Uni) a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence et a commencé les vaccinations ciblées le 8 décembre 2020. On peut penser que cette rapidité est uniquement le fait de raisons politiques (Brexit, nationalisme, et Premier ministre en fâcheuse posture dans les sondages), mais ce serait nier une partie de la réalité. En effet, les Britanniques ont été régulièrement des précurseurs dans le domaine de la vaccinologie et souvent avec succès. Sans remonter jusqu'à Jenner (encadré), ce sont les premiers qui, sans preuve clinique mais uniquement sur des données immunologiques, ont introduit les vaccins conjugués contre le méningocoque C, puis la vaccination méningocoque B, et qui ont réduit le nombre de doses de vaccin contre les infections à pneumocoque du nourrisson. Depuis, la quasi-

totalité des pays européens ont suivi leur démarche, notamment pour les vaccins contre le méningocoque C et les infections à pneumocoque. Pour la vaccination, contrairement aux autorités de santé françaises, qui, depuis des années, suscitent une défiance des Français du fait de décisions parfois incohérentes, les autorités britanniques ont acquis la confiance de leurs concitoyens : ils sont 85 % à vouloir se faire vacciner contre le SARS-CoV-2, alors que moins de 50 % des Français le feraient. Le but de cet article est d'analyser les

données les plus récentes concernant la vaccination contre le SARS-CoV-2, afin de répondre aux questions les plus fréquentes.

LES DIFFÉRENTS TYPES DE VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2 [1-3]

Face à un agent pathogène, le système immunitaire déclenche une réponse lui permettant de l'éliminer et de protéger l'organisme en cas de nouveau contact,

L'attitude avant-gardiste des Anglais en termes de vaccination remonte aux débuts de la vaccination et à Jenner. Le 14 mai 1796, pour protéger un jeune garçon contre la variole, il avait utilisé du pus provenant d'une maladie apparentée à la variole, la vaccine des vaches. Dans sa XI^e lettre philosophique, Voltaire, qui vivait à cette période en Angleterre, rapportait que les Anglais disaient que « les autres Européens sont des lâches et des dénaturés » et que, dans l'Europe chrétienne, les Anglais étaient considérés comme « des fous et des enragés : des fous, parce qu'ils donnent la petite vérole à leurs enfants pour les empêcher de l'avoir ; des enragés, parce qu'ils communiquent de gaité de cœur à ces enfants une maladie certaine et affreuse, dans la vue d'un mal incertain ».

Tableau I
Les différents types de vaccins en développement clinique au 7 décembre 2020

Type de vaccin	Nombre de vaccins contre le SARS-CoV-2	Principaux vaccins contre le SARS-CoV-2 en phase 2 ou 3	Vaccins antiviraux utilisés chez l'homme basés sur la même technologie
Virus inactivés	8	Sinovac® vaccin qui sera utilisé au Maroc	Hépatite A, polio injectable, encéphalite à tique
Virus vivants atténués	1		Rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune, polio oral, rotavirus, grippe nasal
Protéine recombinante	16	Dont le vaccin de Novavax et celui de Sanofi-GSK	Hépatite B, Papillomavirus, méningocoque B
Vecteur viral	14	Astra-Zéneca (vaccin d'Oxford), vaccin russe (Sputnik 5), Janssen, vaccins chinois	Ebola
Vaccin ARNm	7	Pfizer-BioNTech Moderna Curevac	Aucun
Vaccin ADN	7		Aucun

soit grâce à la présence d'anticorps spécifiques fonctionnels (neutralisants, opsonisants ou lytiques), soit grâce à une immunité cellulaire provoquant la destruction de ces agents pathogènes ou des cellules infectées. Jusqu'à présent, les vaccins utilisés chez l'homme sont constitués d'agents pathogènes (bactéries ou virus) vivants, atténués ou inactivés, ou d'antigènes isolés (vaccins sous-unitaires) (tableau I), et aucun vaccin disponible n'est constitué d'ADN ou d'ARN messager (ARNm). Malgré cela, ce sont les vaccins ARNm qui sont les premiers disponibles pour lutter contre le SARS-CoV-2.

LES VACCINS À ARNm [2]

Par différents systèmes, dont l'utilisation de nanoparticules lipidiques, les ARNm peuvent pénétrer dans les cellules et ainsi utiliser la machinerie cellulaire pour fabriquer des antigènes qui

seront reconnus comme étrangers par le système immunitaire, suscitant une réponse protectrice. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'antigène est la protéine S (pour spike), qui permet à ce virus de pénétrer et d'infecter les cellules.

La nouveauté de ces vaccins (il n'existait pas de vaccin contre les coronavirus) comme de la technologie utilisée (l'introduction d'un acide nucléique viral dans l'organisme) inquiète fortement. Il est important de rappeler que ces vaccins sont en cours de développement depuis plus de dix ans et qu'ils présentent l'énorme avantage, par rapport à leurs homologues traditionnels, d'une mise au point et d'une fabrication moins complexes et plus rapides. S'ils n'ont pas été utilisés chez l'homme jusqu'à présent, c'est en raison, d'une part, de la remarquable efficacité des vaccins de technologie classique et, d'autre part, de leurs conditions de conservation, qui posent des problèmes logis-

tiques. L'introduction d'acides nucléiques dans notre organisme par ces nouveaux vaccins soulève l'hypothèse de la modification du capital génétique des cellules infectées. En réalité, cette modification apparaît très improbable, car il s'agit d'ARN. Les ARNm sont des molécules très fragiles, très vite dégradées, notamment par des enzymes nommées ARNases, présentes en grand nombre dans les cellules. Lorsqu'ils sont transcrits à partir d'un génome viral ou à partir d'un ADN de la cellule après leur passage dans les ribosomes, les ARNm ne survivent que quelques minutes, avant d'être très rapidement dégradés dans le cytoplasme cellulaire. Les ARNm n'ont pas la capacité de pénétrer dans les noyaux des cellules, et la possibilité d'intégration dans le génome cellulaire semble improbable. La demi-vie très courte des ARNm est probablement une des raisons justifiant l'administration de deux doses de vaccin.

Les vaccins ARNm, bien que très prometteurs, présentent cependant, encore aujourd'hui, deux inconvénients majeurs : des températures de stockage très basses pour certains (de l'ordre de -80°C) du fait de leur fragilité ; des doutes quant à la manifestation d'effets indésirables encore « inconnus » en raison de leur caractère nouveau.

RÉSULTATS DES ESSAIS DE PHASE 3

Le tableau II résume les études de phase 3 de certains vaccins pour lesquels des résultats d'efficacité et de sécurité ont été annoncés par voie de communiqué de presse, sans données scientifiques publiées à ce jour, en dehors de la publication dans le *Lancet* pour le vaccin d'AstraZeneca [4] de celle dans le *New England Journal of Medicine* pour le vaccin de Pfizer [5]. Les résultats à court terme sont plus qu'encourageants. Ils vont au-delà des espoirs de la majorité des experts. Néanmoins, les articles concernant les études de phase 3 de ces vaccins (Pfizer-BioNTech, Moderna) ne sont pas encore publiés au 10 décembre 2020, date à laquelle la

Tableau II
Principales données disponibles des études de phase 3 de certains vaccins chez l'adulte (informations provenant des firmes pharmaceutiques)

Fabricant	Pfizer-BioNTech	Moderna	AstraZeneca-Oxford University
Type de vaccin	ARNm	ARNm	Vecteur viral (adénovirus chimpanzé)
Antigène	Spike	Spike	Spike
Adjuvant	0 ARNm encapsulé dans une particule lipidique	0 ARNm encapsulé dans une particule lipidique	0 Vecteur viral non répliquatif
Nombre de doses et intervalle entre les doses	2 doses 3 semaines	2 doses 4 semaines	2 doses 4 semaines
Etudes « pivot » de phase 3	43651 sujets 21 823 vaccinés 21 828 placebo	30000 sujets 15000 vaccinés 15000 placebo	11 636 sujets 5807 vaccinés 5829 placebo
Comparateur	Placebo	Placebo	Méningococcique ACYW
Contre-indications	Grossesse et/ou immunodépression	Grossesse et/ou immunodépression	Grossesse et/ou immunodépression
Durée de la surveillance	4 semaines après la 2 ^e dose	2 semaines après la 2 ^e dose	2 semaines après la 2 ^e dose
Effets indésirables graves	0,6 %	0	1
Effets indésirables de grade 3 les plus fréquents	Asthénie : 3,8 % Céphalées : 2 %	Asthénie : 9,7 % Céphalées : 4,5 % Myalgies : 8,9 % Arthralgies : 5,2 %	Données non encore disponibles
Nombre de cas de Covid-19 confirmés (2 groupes)	170	196	131
Efficacité	95 % (IC95% : 90-98)	94 % (IC95% : 90-97)	70 % (IC95% : 55-81)
Nombre de cas graves Vaccinés/placebo	10 1/9	30 0/30	2 0/2

Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis vient de rendre son rapport concernant le vaccin Pfizer-BioNTech [6]. L'European Medicinal Agency devrait rendre ses conclusions à la fin du mois de décembre. Les premières données d'efficacité des deux vaccins à ARNm sont remar-

quables, mais de nouvelles questions vont se poser, tant pour la surveillance des patients déjà inclus dans les études que pour le développement d'autres vaccins contre le SARS-CoV-2 [6, 7]. En effet, est-il éthique de ne pas vacciner les patients à risque préalablement inclus dans les groupes placebo des études Pfizer-

BioNTech ou Moderna, sachant aujourd'hui que les vaccins sont efficaces et dès lors qu'ils auront obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ? Peut-on conduire de nouvelles études comportant un groupe placebo alors que des vaccins efficaces sont disponibles ? Il serait raisonnable d'envisager d'autres modalités d'études, telles celles de « non-infériorité », plus complexes et plus coûteuses à mener, ou d'accepter de fixer des paramètres immunologiques prédictifs d'efficacité (« surrogate markers ») ainsi que des données de tolérance.

Les effets indésirables décrits dans les essais de phase 3 sont des réactions (locales ou générales) classiques qui peuvent être observées avec n'importe quel type de vaccin : douleur au point d'injection, maux de tête, fébricule, fatigue... A ce jour, les événements graves pouvant être imputés à une molécule d'ARN enveloppée dans une nanoparticule lipidique sont rarissimes. Un recul plus important sera nécessaire pour détecter des effets indésirables plus rares, ou pas encore apparus après quelques mois d'utilisation de ces vaccins dans le cadre des études cliniques. Après la première journée de vaccination au Royaume-Uni, deux professionnels de santé ayant reçu l'injection ont présenté une réaction anaphylactique. Ces deux personnes avaient des antécédents allergiques connus et disposaient d'un stylo auto-injecteur d'adrénaline. La MHRA a alors recommandé aux personnes ayant un antécédent de réaction allergique significative à un vaccin, un médicament ou un aliment de ne pas se faire vacciner. Dans le rapport déposé auprès de la FDA, le laboratoire avait rapporté que 0,6 % des participants à l'étude ayant reçu le vaccin avaient signalé des réactions allergiques, versus 0,5 % de ceux ayant reçu le placebo [6]. Par ailleurs, l'incidence des réactions anaphylactiques pour tous les vaccins est estimée à 1/100 000 à 1/1 million de doses.

Que dire des vaccins chinois et russes ? L'opacité qui entoure leur développement empêche toute opinion, mais le fait qu'un certain nombre d'entre eux

soient basés sur des technologies plus classiques, notamment des vaccins inactivés, n'est pas très rassurant. En effet, en utilisant l'intégralité du virus, différents antigènes vont susciter la production d'anticorps. Parmi ces anticorps, certains reconnaîtront la protéine S, mais d'autres, en identifiant des structures différentes, au lieu d'avoir un rôle protecteur, pourraient au contraire faciliter et favoriser l'infection (anticorps facilitants). Ce risque a été observé sur le modèle animal pour des vaccins contre d'autres coronavirus et pour d'autres maladies comme la dengue. D'une façon générale, les processus de validation des vaccins chinois et russes sont propres à chacun de ces pays et s'affranchissent de l'homologation internationale par l'OMS. Ils paraissent moins exigeants que les processus de validation par la FDA ou par l'Agence européenne des médicaments.

RECOMMANDATIONS D'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LE SARS-CoV-2

Les recommandations dépendent des données d'efficacité et de sécurité des vaccins ainsi que de leur disponibilité, qui sera échelonnée dans le temps. L'efficacité semble démontrée pour la maladie Covid-19 prouvée par RT-PCR sur une durée de quelques semaines. Aucune démonstration n'est encore disponible pour la transmission du SARS-CoV-2, ce qui ne signifie pas qu'il n'y a pas d'effet de groupe, mais seulement que les preuves ne sont pas encore apportées à ce jour.

La sécurité ne bénéficie également que d'une courte durée de surveillance. Néanmoins, sur les 75 000 patients inclus dans les études, aucune différence en termes d'effets indésirables n'a été observée entre ceux ayant reçu un vaccin et ceux des groupes placebo.

Enfin, la disponibilité des produits va exiger un étalement des vaccinations. Le rapport bénéfice/risque individuel est très probablement élevé pour les sujets âgés, pour ceux qui ont des facteurs de risque de forme sévère ainsi que pour leurs soignants, en particulier en cas de facteurs de risque. Tant que des données de sécurité sur des périodes plus prolongées ne seront pas disponibles et qu'un effet de protection de groupe n'aura pas été mis en évidence, le bénéfice pour les sujets plus jeunes ne pourra être affirmé. Les enfants, quant à eux, ne seront pas prioritaires dans les programmes de vaccination, du fait de la faible incidence de la maladie et des formes graves, ainsi que de leur rôle modeste dans la dynamique de l'épidémie (peu malades, moins infectés, moins infectants). A ce jour, aucun enfant de moins de douze ans n'a été inclus dans les études de phase 3, mais l'Académie américaine de pédiatrie a récemment demandé aux industriels de réaliser des essais chez les enfants [8].

Dans les pays occidentaux, les premières recommandations de vaccination sont sensiblement les mêmes. En France, le 30 novembre 2020, la Commission technique des vaccinations de la Haute Autorité de santé (HAS) a publié des recommandations pour la vaccination contre la Covid-19. Ces recommandations ont pris en compte les connaissances sur les groupes à risque de formes graves de cette maladie, les

données d'efficacité potentielle des vaccins (à ce stade uniquement sur la maladie et non sur la transmission) et les prévisions concernant leur disponibilité progressive.

Considérant les informations préliminaires dont elle dispose, la HAS a établi des priorisations en cinq phases [7] :

- phase initiale (dès la mise à disposition des premières doses de vaccins) :
 - les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et les résidents en services de long séjour,
 - les professionnels exerçant dans ces établissements présentant eux-mêmes des facteurs de risque ;
- phase secondaire :
 - les personnes de 75 ans et plus, en commençant par les plus âgées ou par celles présentant une ou plusieurs comorbidités,
 - puis les personnes de 65 à 74 ans, en priorisant celles présentant une ou plusieurs comorbidités,
 - puis les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidités, quel que soit le mode d'exercice.

La HAS considère qu'aucune orientation de vaccination selon le statut infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 des individus ne peut encore se dégager ; elle prendra en compte les données de séroprévalence, les connaissances sur la durée d'immunité par l'infection naturelle et les résultats des essais cliniques selon le statut initial infectieux vis-à-vis du SARS-CoV-2 lors de l'élaboration de la stratégie vaccinale. Enfin, ces recommandations seront amenées à évoluer en fonction de nouvelles informations. □

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en rapport avec la rédaction de cet article.

Références

- [1] « Coronavirus (Covid-19) », 5 décembre 2020, www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/coronavirus-covid-19.
 [2] KRAMMER F. : « SARS-CoV-2 vaccines in development », *Nature*, 2020 ; 586 : 516-27.
 [3] JEYANATHAN M., AFKHAMIS S., SMAILL F. et al. : « Immunological considerations for Covid-19 vaccine strategies », *Nat.*

- Rev. Immunol.*, 2020 ; 20 : 615-32.
 [4] VOYSEY M., COSTA CLEMENS S.A., MADHI S.A. et al. : « Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK », *December 08, 2020* ; doi : 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
 [5] POLACK F.P., THOMAS S.J., KITCHIN N. et al. : « Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine », *December 10, 2020* ; doi : 10.1056/NEJMoa2034577.
 [6] « FDA briefing document Pfizer-BioNTech COVID-19 vac-

- ine », *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting*, Dec 10, 2020.
 [7] WHO AD HOC EXPERT GROUP ON THE NEXT STEPS FOR COVID-19 VACCINE EVALUATION : « Placebo-controlled trials of Covid-19 vaccines - Why we still need them », *N. Engl. J. Med.*, 2020 ; doi : 10.1056/NEJMp2033538.
 [8] AAP : « Covid vaccine trials should begin including children now », <https://services.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2020/covid-vaccine-trials-should-begin-including-children-now-says-american-academy-of-pediatrics>.