

 Hôpitaux Universitaires Genève	SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES Date création V 1.0: 21.01.2020 Date version actuelle: 21.06.2021	Version 2.7
	Rédacteur : P Vetter, DL Vu Cantero, M Schibler	Approuvé par : L Kaiser, I Eckerle, groupe Guidelines COVID
<h2>Nouveau coronavirus : SARS-COV-2</h2> <h3>Vue d'ensemble et diagnostic SARS-CoV-2</h3>		

Préambule : Les paragraphes de ce document concernant l'épidémiologie en introduction, la physiopathologie, la symptomatologie des enfants et la prévention sont tirés de l'article paru dans la Revue Médicale Suisse début 2021 intitulé « Nouveautés en Maladies Infectieuses en 2020 », co-écrit par Aude Nguyen, Klara Posfay-Barbe, Géraldine Blanchard-Rohner, Hélène Buvelot, Christiane Eberhardt, Benedikt Huttner, Francesco Negro, Truong-Thanh Pham, Manuel Schibler, Pauline Vetter, Noémie Wagner, Marie-Céline Zanella et Angela Huttner.

1. Introduction

Le 31 décembre 2019, la ville de Wuhan, capitale de la province du Hubei, située au centre de la Chine et comprenant plus de 11 millions d'habitants rapporte les premiers cas de pneumonie dus à un nouveau coronavirus. Depuis mars 2020, il y a en Suisse une transmission locale. L'OMS a qualifié le COVID-19 en tant que pandémie le 11 mars 2020. Le 11 février 2020, le virus est baptisé SARS-CoV-2, et la maladie secondaire à une infection s'appelle COVID-19 pour « *Coronavirus disease 2019* ». La pandémie du COVID19 liée au SARS-CoV2, représente la plus grande urgence sanitaire du 21^{ème} siècle avec plus de 37 millions d'infections et 1 million de décès, 10 mois à peine après la découverte des premières pneumonies dans la ville chinoise de Wuhan en décembre 2019.

Les Amériques, l'Asie du Sud-Est et l'Europe demeurent les régions les plus touchées avec 91% des infections récentes au niveau mondial et pour les décès, les Amériques arrivent en tête avec 55%, suivi de l'Europe avec 23%. Le plus grand pourcentage d'infections est reporté dans les tranches d'âge 25-39 ans et 50% des personnes diagnostiquées ont entre 25 et 64 ans. Parmi les cas confirmés symptomatiques, on retrouve une prévalence plus élevée d'hommes. (Abbate, BMJ Open 2020)

Les personnes de tout âge sont susceptibles à l'infection et à la maladie; cependant le risque d'une maladie sévère augmente considérablement en dessus de 60 ans, chez les personnes présentant des conditions médicales chroniques, et ceux qui vivent dans des établissements médicaux-sociaux (Zheng, J Infect 2020)

Une large étude américaine sur 1.3 million de cas confirmés a montré que les personnes avec une maladie chronique présentaient un risque 12 fois plus élevé de mourir et 6 fois plus élevé d'être hospitalisés (Stokes, MMWR 2020). Les personnes âgées de 65 ans et plus comptabilisent 75% des décès (Abbate, BMJ Open 2020).

Le taux de létalité varie selon les études et les populations. Dans les pays où la stratégie de dépistage est extensive (p.ex. Corée du Sud), le taux de létalité globale varie de 1.6% et s'approche du taux estimé de létalité par infection. Par contre, dans les pays plus restrictifs dans leur stratégie de dépistage (p.ex. Italie), le taux de létalité globale est fortement surestimé (13.8%). Cette différence est d'autant plus marquée dans les tranches d'âge les plus élevées avec 1.4% de mortalité versus 10.8% pour les 60-69 ans, 6.7% versus 26.6% pour les 70-79 ans et 21% versus 34.6% pour les plus de 80 ans (Salzberg, Infection 2020).

La Suisse comme ses pays limitrophes ont connu un grand nombre de cas et d'hospitalisations en mars-juin 2020. Une nouvelle nette augmentation des cas et des hospitalisations a également lieu depuis mi-septembre 2020.

Les dernières données d'épidémiologie sont accessibles sur le site de l'OMS : <https://www.who.int/health-topics/coronavirus> et en visualisation cartographique sur: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

2. Virologie - physiopathologie

Les coronavirus sont des virus à ARN simple brin à polarité positive, enveloppés, avec une capsidie hélicoïdale de 26 à 32 kB, de la famille des *Coronaviridae*. Avant la description de ce nouveau virus, 6 coronavirus étaient connus pour infecter l'homme. Les coronavirus communs, très fréquents, responsables d'IVRS (229E, OC43, NL63, HKU1), et le MERS-CoV et le SARS-CoV, qui peuvent entraîner des pneumonies sévères.

Ce coronavirus (SARS-CoV-2) est un bêta-coronavirus du groupe 2B, dont fait partie le SARS-CoV, avec lequel il partage plus de 70% d'homologie. <https://www.ecohealthalliance.org/2020/01/phylogenetic-analysis-shows-novel-wuhan-coronavirus-clusters-with-sars>

Pour mémoire, le SARS-CoV a été responsable de 2002 à 2004 d'une épidémie de pneumonies qui a touché plus de 8000 personnes et qui avait un taux de mortalité d'environ 10%. Le réservoir primaire est animal (chauve-souris) et des petits mammifères peuvent être infectés (civette). Ce virus est aujourd'hui considéré comme éradiqué. (Hui, Infect Dis Clin North Am, 2019)

La structure du SARS-CoV-2 comprend une nucléocapside avec ARN viral, comprenant une enveloppe avec des protéines de matrice et présentant des protéines à sa surface. La protéine de surface (S pour spike) a un aspect de couronne en microscopie électronique (d'où l'origine du nom du virus). Elle contient le «receptor-binding domain» (RBD), permettant au virus de se lier à son récepteur ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), un récepteur ubiquitaire retrouvé dans de multiples organes.

Une infection des voies respiratoires va initier une réponse inflammatoire locale, puis systémique, permettant soit d'éliminer le virus de manière a- voire pauci-symptomatique, soit d'induire une réponse systémique puissante. Dans les cas sévères, on observe par exemple une diminution initiale de la réponse immune de type interféron de type I et une augmentation de la production de facteurs inflammatoires tels que le TNF- α et de l'IL-6. (Amanat, Immunity, 2020) Néanmoins, on observe une réponse des cellules T dans les cas légers comme sévères. Pour les cellules T, CD4⁺ et CD8⁺, cette réponse est dirigée contre toutes les protéines virales et persiste après l'infection. (Weiskopf, Sci Immunol 2020, Grifoni, Cell, 2020) A titre de comparaison, les cellules T mémoires anti-nucléocapside peuvent être détectées 17 ans après l'infection au SARS-CoV-1. (Le Bert, Nature, 2020) Concernant la réponse humorale, des anticorps dirigés contre la protéine spike sont présents dans plus de 90% des cas symptomatiques après 2 à 3 semaines. (Meyer, CMI, 2020) La séropositivité persiste jusqu' à 1 année au moins et la capacité de neutralisation diminue avec le temps, alors qu'une réponse cellulaire se développe en parallèle. (Iyer, Sci Immunol 2020 ; L'Huillier, CMI, 2021 ;)

3. Transmission

Les premiers cas recensés en Chine semblent épidémiologiquement liés à un marché de fruits de mer, dans lequel on trouve aussi des chauves-souris, des rongeurs, des civettes ou des volailles. Ce marché a été fermé au 1^{er} janvier 2020. La maladie est supposée être une zoonose. Il n'y a à l'heure actuelle aucune donnée sur la source de l'infection, et le réservoir du virus n'est pas connu (potentiel passage de la chauve-souris à un hôte intermédiaire inconnu).

Le mode de transmission se fait par inhalation de virus, comme pour les autres coronavirus. La transmission a lieu par voie aérienne, principalement par gouttelettes ; dans certaines circonstances particulières (notamment réalisation du frottis naso- ou oro-pharyngé), le virus peut être aérosolisé. Par analogie aux autres coronavirus, la durée d'incubation maximale est supposée être de 14 jours, avec une médiane à 5-6 jours.

A noter qu'une excrétion de virus a été retrouvée dans la salive des patients infectés, où le virus a à la fois été détecté et isolé (Kai-Wang To, CID 2020), ainsi que dans les selles, où il est rarement cultivé (Wang, JAMA, 2020). Le virus peut aussi être détecté dans les larmes mais sans pouvoir l'isoler chez des patients présentant des conjonctivites (Xia, J Med Virol 2020), le sang ou encore les urines, qui ne sont pas des moteurs de transmission.

4. Symptomatologie

Cliniquement, les patients infectés présentent de la fièvre (90%), malaise, toux sèche (80%), dyspnée (20%), détresse respiratoire (jusqu'à 15% des cas sévères). Les cas peu sévères rapportent souvent une odynodysphagie, parfois une rhinorrhée, un syndrome pseudo-grippal. Le spectre respiratoire de la maladie est large, du syndrome pseudo-grippal à la pneumonie sévère. Plus de 95% des patients infectés présentent une maladie peu sévère, et 5% une maladie sévère (pneumonie nécessitant l'hospitalisation ou besoin d'oxygène), dont 5% sont des cas critiques (besoin de soins intermédiaires ou intensifs).

Le virus peut entraîner des pneumonies virales sévères. La radiographie du thorax retrouve alors des infiltrats bilatéraux. (Hui, Int J Inter Dis, 2020). Au laboratoire, on peut observer une leucopénie avec une lymphopénie. (Zhu, NEJM 2020 ; Huang, Lancet 2020, Chang, Lancet 2020).

Les surinfections bactériennes secondaires sont rares (Sieswerda, CMI, 2020). L'âge, l'existence de comorbidités, des D-dimères élevés ont été reconnus comme des facteurs de mauvais pronostic (Zhou, Lancet 2020, Wang, JAMA 2020).

A noter que certaines présentations atypiques peuvent se manifester (primairement ou secondairement) tels que vomissements, diarrhées (Song Gut 2020), conjonctivite (Wu, JAMA ophthalmol 2020), troubles neurologiques centraux (AVC, vertiges, trouble de l'état de conscience), périphériques (agueusie/hyposmie/Guillain-Barré), ou musculo-squelettiques (Mao, Lancet neurol 2020, Li, Lancet 2020), myopéricardite (Inciardi, JAMA Cardiol 2020), ou douleurs thoraciques (Driggin, JACC 2020).

Une symptomatologie de « multisystem-inflammatory syndrome », initialement décrite chez l'enfant, comprenant un état fébrile persistant associé un syndrome inflammatoire systémique marqué, parfois à l'origine de choc, est aussi décrite. Une petite proportion d'enfants développe une maladie plus sévère, mais la létalité reste très rare (< 1%).

5. Diagnostic

Les indications de la RT-PCR SARS-CoV-2 sont décrites dans le document intitulé « Indications de la RT-PCR SARS-CoV-2 » des Recommandations Institutionnelles HUG COVID. Le Centre de Référence des Infections Virales Emergentes (CRIVE), dispose d'une RT-PCR capable de détecter le virus. (<https://www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie/centre-national-reference-pour-infections-virales>).

Cette analyse se fait sur un prélèvement respiratoire, idéalement des voies respiratoires inférieures chez les patients souffrant de pneumonie (Lavage broncho-alvéolaire (LBA) > aspiration trachéale > frottis poolé naso-pharyngé et oro-pharyngé > frottis naso-pharyngé > expectorations). La réalisation d'un LBA doit être discutée au cas par cas avec le Service de Pneumologie, en pesant la balance

risque/bénéfice pour le patient et les soignants. Les procédures à appliquer pour le frottis naso- ou oro-pharyngé est accessible via les liens intranet <http://www.intrahug.ch/groupes/coronavirus-de-la-maladie-covid-19/pages/procedure-appliquer-pour-la-prise-en-charge-de-tout>, ou internet <https://www.hug-ge.ch/coronavirus-maladie-covid-19/procedure-appliquer-pour-prise-charge-tout-cas>.

A noter qu'en cas d'infection des voies respiratoires inférieures, le frottis naso-pharyngé peut être négatif (situation déjà observée avec SARS et MERS-CoV). Si un test réalisé sur un frottis naso- ou oro-pharyngé est négatif chez un patient hautement suspect, souffrant d'une pneumonie bilatérale, sans diagnostic alternatif et sans amélioration clinique, l'apport d'un deuxième test est probablement modeste et à discuter au cas par cas : cf. Figure 2 dans le document « Critères hospitalisation, sortie COVID ».

Le prélèvement doit être envoyé dans un tube COPAN® ou équivalent, et transporté en suivant les recommandations en vigueur (tube placé dans un sachet transparent, voir « 10. Conduite à tenir en cas de suspicion »).

6. Traitement

Le stéroïdes ont montré une diminution de la mortalité chez les patients présentant une pneumonie hypoxémiante. (Horby, NEJM 2020), et sont les seuls traitements ayant abouti à une recommandation forte de l'OMS, pour les patients sévère et critique. Plusieurs antiviraux, dont le remdesivir ont été étudiés. Merci de se référer au document spécifique (cf. « Stratégies thérapeutiques SARS-CoV-2 »). Pour la prise en charge dans les unités COVID, se référer au document « Prise en charge dans les unités COVID ».

7. Prévention

La prévention de l'infection COVID-19 passe par l'intermédiaire de mesures de protection telles que le port du masque généralisé, l'hygiène des mains et la distance physique permettant de réduire la transmission par les gouttelettes.

En complément, une stratégie de dépistage intensive vise les personnes en début d'infection (lorsque leur charge virale est élevée) pour permettre de stopper les chaînes de transmission et limiter la propagation de l'épidémie. Les patients infectés doivent respecter un isolement généralement de 10-14 jours. Cette durée peut être prolongée chez les patients sévèrement malades ou immunosupprimés. (cf. document « Critères de sortie, de transfert et de non-contagiosité - statut post-COVID »). Les contacts étroits sont placés en quarantaine pour la durée de la période d'incubation (10 jours en Suisse) et testés en cas d'apparition de symptômes.

Du point de vue de santé publique, la réponse à la pandémie COVID-19 présente des défis sans précédent de par la proportion de personnes asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, la transmission en tout début d'infection indépendamment de la sévérité des symptômes, la menace de pénurie de tests diagnostiques, et l'absence d'interventions biologiques effectives à ce jour.

Des traitements à titre de chimio-prophylaxies administrées très tôt après le contage restent pour l'heure peu probants. (Boulware, NEJM, 2020)

Les vaccins disponibles en Suisse, à ARN messagers, confèrent une protection de plus de 90% contre l'infection, et protègent aussi de l'infection asymptomatique. Leur efficacité contre la maladie sévère semble être aussi préservée contre les différents variants connus alpha, beta, gamma et delta. Des études sont en cours pour déterminer l'utilité d'une 3^e dose dans des populations particulières et d'un boost dirigé contre les variants.

En présence d'un patient suspect ou confirmé pour une infection à SARS-CoV-2, il faut prescrire et appliquer les Mesures spécifiques « CONTACT », en plus des Mesures de base (cf. site VigiGerme <https://vigigerme.hug-ge.ch/fiche-vigigerme/sars-cov-2>).

Les patients suspects ou souffrants d'une infection à SARS-CoV-2 sont hospitalisés dans une unité COVID dédiée. Dans la mesure du possible, l'équipement nécessaire à la prise en charge du patient (stéthoscope, tensiomètre, thermomètre, par ex) lui est réservé.

Un masque ultra-filtrant (FFP2) n'est recommandé que lors de procédures de soins à risque d'aérosolisation de sécrétions respiratoires, lors de la pose /du retrait de l'assistance respiratoire, lors traitements de nébulisation selon les recommandations du document « Protection du personnel au contact de patients COVID-19 ».

Les déplacements du patient à l'extérieur de sa chambre sont limités au maximum. L'accès à la radiologie est possible.

8. Risque pour la Suisse et potentiel épidémique

Se référer au site de l'OFSP mis-à-jour quotidiennement :

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home.html>

En l'absence de mesures de prévention, le R_0 (taux de reproduction) est estimé à environ 2.6 (Wu, Lancet, 2020). Des situations particulièrement à risque de transmission (« super-spreading events »), telles que le chant en chorale en milieu fermé, sont bien décrites. Certains variants appelés « variants préoccupants » ont une transmissibilité accrue.

Définition de cas (à adapter en fonction de l'évolution de l'épidémie)

Les critères de suspicion et de prélèvement de l'OFSP sont détaillés sur le lien suivant :

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>

Les recommandations institutionnelles des HUG concernant les indications à la RT-PCR SARS-CoV-2 pour tout patient suspect de COVID-19 sont appliquées en accord avec le Service du Médecin Cantonal et sont également adoptées par le Réseau d'Urgences Genevois (RUG) dans la perspective de la poursuite de la stratégie d'endiguement, et seront réévaluées selon l'évolution épidémiologique et les ressources à disposition.

Comme décrit au point 1. du document intitulé « Diagnostic et dépistage systématique par RT-PCR SARS-CoV-2 »: toute personne présentant des symptômes respiratoires nouveaux (rhinite, pharyngite, anosmie, toux, dyspnée) et/ou de la fièvre est actuellement considérée comme suspecte de COVID-19, posant l'indication à un dépistage par RT-PCR SARS-CoV-2 sur un prélèvement respiratoire supérieur (frottis nasopharyngé ou oro-pharyngé, ou rinçage nasal)

ECDC : <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/laboratory-testing-suspect-cases-2019-ncov-using-rt-pcr>

WHO: [https://www.who.int/publications-detail/surveillance-case-definitions-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/surveillance-case-definitions-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(ncov))

OFSP: <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>

9. Conduite à tenir en cas de suspicion

- Proposer un masque chirurgical au patient suspect.
- Placer le patient dans une chambre seul et appliquer les mesures gouttelettes et contact.
- Si l'indication à réaliser un test diagnostique n'est pas claire, appeler la consultation des maladies infectieuses (34 227).
- Contacter au besoin le Service Prévention Contrôle de l'Infection (SPCI) (n° interne 29 828 aux heures ouvrables ou autres contacts au SPCI : *Intranet/VigiGerme®/contact SPCI*)
- Un test diagnostique est disponible au laboratoire de virologie (RT-PCR).
 - Prélever un échantillon respiratoire (procédure à réaliser avec protection « air », avec lunettes); frottis naso- ou oro-pharyngé et, si possible, LBA et/ou sputum et/ou aspiration trachéale

Les échantillons sont envoyés au laboratoire de virologie. La procédure d'emballage est disponible sur le site du laboratoire (<https://www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie>).

- Faire la demande sur DPI (L'analyse SARS-CoV2 est disponible dans « laboratoire », « virologie ») en précisant si le patient est ambulatoire, hospitalisé ou s'il s'agit d'un collaborateur.
- En parallèle, les examens microbiologiques pour la recherche d'une surinfection bactérienne doivent être systématiquement effectués, exceptés pour les germes atypiques en quel cas les examens doivent être discutés au cas par cas.
- Un retour à domicile dans l'attente du résultat est possible en fonction de l'état clinique.

10. Levée de l'isolement

- Diagnostic « COVID négatif »

La levée de l'isolement peut se faire en cas d'exclusion du diagnostic chez les patients avec IVRS (infection des voies respiratoires supérieures, donc en l'absence de pneumonie et/ou d'ARDS), chez qui une autre cause alternative est retrouvée ou si l'évolution sous traitement antibiotique est bonne **ET** avec un test négatif sur frottis naso- ou oro-pharyngé (un seul test suffit).

- Diagnostic « COVID probable »

En cas de test négatif sur prélèvement des voies respiratoires supérieures (frottis naso- ou oro-pharyngé), l'isolement doit être maintenu chez les patients avec pneumonie (infection des voies respiratoires inférieures) ou ARDS ou chez qui l'évolution n'est pas rapidement favorable sous ATB et en absence de diagnostic alternatif. En effet en cas de suspicion clinique forte de COVID, la négativité des tests dans cette situation n'exclut pas le diagnostic COVID (ex. pas de diagnostic alternatif, pneumonie bilatérale ou ARDS, absence d'amélioration rapide sous ATB). Chez ces patients, un test sur un prélèvement des voies respiratoires inférieures devrait être envisagé, avec soit un test sur des aspirations trachéales soit sur un LBA (si pertinent et possible) dont la réalisation doit être discutée avec le Service de Pneumologie. (Cf document « Guide d'orientation des patients avec critères d'hospitalisation et suspicion COVID-19 »)

- Diagnostic « COVID confirmé (COVID+) »

La levée de l'isolement se fait selon les recommandations institutionnelles (voir document « Critères de sortie, de transfert et de non-contagiosité - statut post-COVID ») et en accord avec le SPCI, ou selon les mesures du médecin cantonal (si patient en ambulatoire).

Note concernant le retour à domicile: le retour à domicile n'est pas conditionné par la négativité du résultat des tests et les mesures spécifiques édictées par le Service du Médecin Cantonal s'appliquent.

11. Déclaration obligatoire aux autorités (Service du médecin Cantonal et OFSP)

Tout diagnostic nouvellement réalisé de COVID-19 doit faire l'objet d'une déclaration clinique par fax au service du médecin cantonal (+41 22 546 98 16), ainsi qu'à l'OFSP, soit par fax (numéro disponible sur le formulaire), soit par voie électronique à : <https://forms.infreport.ch>.

Dans le cas où une déclaration par voie électronique ne serait pas possible, le formulaire est disponible sur le site de la confédération :

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/infektionskrankheiten-bekaempfen/meldesysteme-infektionskrankheiten/meldepflichtige-ik/meldeformulare.html>

Dans les unités d'hospitalisation, ce travail est souvent fait en coopération avec le secrétariat de l'unité.