

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
UNIVERSITÉ SAAD DAHLEB DE BLIDA

FACULTÉ DE MÉDECINE
Département de Pharmacie



MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES
Pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Dépistage du SARS-CoV2 en préopératoire :
Quelle alternative à la PCR ?

ORGANISME D'ACCUEIL : E.H.S en transplantation d'organes et de tissus - Blida
Réalisé par

MENACER Badia Rima et SABOUR Yasmine

Sous la direction de

Dr. CHATER Fahed

Maitre-assistant en Anesthésie et Réanimation

Mémoire présenté le 18/07/2021 devant un jury composé de

Dr. Ghellai : présidente

Dr. Serradj : examinatrice

Année universitaire 2020/2021

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	5
Remerciements	6
Objectifs.....	10
Chapitre 1 Généralités sur le SARS-COV-2.....	11
I. Phylogénie	11
II. SARS-CoV-2	12
A. Structure	12
B. Génome	14
C. Physiopathologie et réplication	15
III. Épidémiologie & transmission	16
A. Contagiosité	16
B. Réservoir	17
C. Transmission	18
D. Incubation	19
E. Personnes à risque	20
F. Facteurs de risque	21
G. Taux de létalité	21
IV. Pronostic	22
V. Clinique & complications	23
VI. Traitements& prophylaxie	26
Chapitre 2 Diagnostic biologique de la COVID-19	27
I. Intérêt clinique	28
II. Indications du diagnostic virologique	28
III. Diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2	28
A. Prélèvements réalisés pour le diagnostic	29
B. Détection du génome viral	30
IV. Diagnostic indirect de l'infection à SARS-CoV-2	35
A. Techniques sérologiques	35
B. Imagerie	39
C. Examens biologiques	40
V. Tableau comparatif des différentes méthodes de diagnostic biologique	41
Chapitre 3 Gestion du risque infectieux en préopératoire	43
I. Transmission des pathogènes au bloc opératoire	43

A. Enseignements tirés des épidémies antérieures de coronavirus (SARS-CoV, MERS).....	43
B. Enseignements tirés de l'épidémie actuelle (SARS-CoV-2).....	44
C. Transmission des pathogènes au bloc opératoire et dans l'environnement de travail des anesthésistes-réanimateurs	45
II. Conditions d'application :	45
A. Chirurgie électorive :	46
B. Chirurgie urgente :	46
III. Directives	46
A. Planification du dépistage	46
B. Interprétation des résultats.....	47
1. Interprétation d'un résultat positif	47
2. Interprétation d'un résultat négatif	47
IV. Recommandations pour le dépistage préopératoire	47
A. En cas de présence locale ou régionale du SARS-CoV-2.....	47
B. En cas de présence locale ou régionale du SARS-CoV-2 minime ou inexistante	48
V. Recommandations pour les activités opératoires non urgentes et électorives	48
VI. Recommandations pour la pratique chirurgicale au cours de l'épidémie de la COVID-19	49
A. Hygiène des mains.....	49
B. Équipements de protection individuelle(58).....	50
C. Planification du flux de travail périopératoire	50
D. les recommandations de la SPILF	50
VII. Organigrammes & questionnaires de dépistage préopératoire de la COVID-19 tirés d'autres pays	51
A. Organigrammes de dépistage préopératoire de la COVID-19	51
B. questionnaire préopératoire standardisé de recherche des symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2	57
Chapitre 4 Dépistage préopératoire de la COVID-19.....	60
I. Introduction.....	60
II. Objectifs	62
III. Méthodologie de travail	62
A. Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19	63
B. Collecte de données	66
VI. CONCLUSION	77
Références	79

Liste des figures

Figure 1 Phylogénie des coronavirus	11
Figure 2 Structure du SARS-CoV-2.....	14
Figure 3 Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	16
Figure 4 Description de l'évolution chronologique de l'infection COVID-19 (la durée des symptômes varie en fonction de la sévérité)	25
Figure 5 Pistes pour la prise en charge de la COVID-19 en 2021.....	26
Figure 6 Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon.	29
Figure 7 Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.	30
Figure 8 Technique de réalisation d'un test PCR.....	32
Figure 9 Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia). Le prélèvement est déposé dans la cupule S située au bas de la figure. La ligne C correspond au contrôle de bon fonctionnement du test ; son absence est synonyme d'un test invalide. La ligne T (test) correspond à la détection de la protéine N du virus SARS-CoV-2. Le test présenté à gauche montre une réactivité négative. Le test présenté au centre indique une réactivité faiblement positive. Le test présenté à droite révèle une réactivité positive.....	34
Figure 10 Différents types de tests sérologiques.	36
Figure 11 Atteintes caractéristiques de la pneumonie COVID-19	39
Figure 12 Cinétique d'ensemble des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection symptomatique à virus SARS-CoV-2 en fonction du temps (en semaines)	43
Figure 13 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour intervention programmée (mise à jour de juin 2021).....	53
Figure 14 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire après report d'une intervention (mise à jour de juin 2021).....	53
Figure 15 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour chirurgie en urgence avec résultat de PCR COVID-19 rapide disponibles avant la chirurgie(mise à jour de juin 2021).....	54
Figure 16 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour chirurgie en urgence avec résultat de PCR COVID-19 rapide non disponibles avant la chirurgie (mise à jour de juin 2021).....	54
Figure 17 Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19 au Québec	55
Figure 18 Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19 à Montréal	56
Figure 19 Auto-questionnaire COVID-19 pour les adultes.....	58
Figure 20 Questionnaire standardisé COVID-19 pédiatrique	59

Liste des tableaux

Tableau 1: Symptomatologie de l'infection COVID-19 parmi le personnel de santé.	23
Tableau 2 Classification des patients COVID-19.....	24
Tableau 3 Tableau comparatif des différentes méthodes de diagnostic biologique..	41

Remerciements

Nos remerciements s'adressent, tout d'abord, à notre encadreur, Docteur CHATER Fahed, pour avoir accepté de diriger ce travail. Sa disponibilité, ses conseils, ses compétences et sa clairvoyance nous ont été d'une aide inestimable. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance pour nous avoir aidé et orienté dans ce travail.

Nous remercions tout le personnel de l'EHS T.O.T., qui fait tous les jours des efforts pour offrir les meilleurs soins aux patients au sein de cet établissement.

Nous remercions tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions.

Nous remercions sincèrement les membres du jury qui nous font le grand honneur d'évaluer ce travail.

À tous, nous présentons nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Dédicaces (MENACER)

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail,

À mes chers parents, à qui je dois tout, pour m'avoir inculqué le désir d'apprendre depuis mon jeune âge, pour avoir cru en moi, pour tous les sacrifices qu'ils ont consenti pour mon instruction et mon bien-être. Leur amour, leur soutien, et leurs qualités humaines m'ont permis de vivre ce jour.

À Houssam, mon cher époux, pour sa présence, sa confiance, pour m'avoir toujours aidé à atteindre mes objectifs, pour avoir toujours voulu me tirer vers le haut, et pour toutes ses qualités qui seraient trop longues à décrire.

À ma très chère grande sœur Chafika, pour son soutien inconditionnel, sa disponibilité, et sa bienveillance ;

Ainsi que Djazia, Chahira, Nabil, et Salim pour leurs encouragements.

À mes amies, Zakia, Ibtissem, Sarah, et Manal, pour avoir toujours été là pour moi dans toutes les circonstances.

À mon binôme, pour sa sympathie durant toutes ces années qu'on a passé ensemble à la faculté de médecine.

À tous ceux qui, par un mot, m'ont donné la force de continuer ...

Dédicaces (SABOUR)

À ma très chère mère, Nabila

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon très cher père, Ali

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation.

À mes très chers frères, Housseem et Riad

Puisse dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite.

À mon cher mari, Salim

Ton amour, ta présence et ton soutien inconditionnel ont été d'une grande aide.

À mon binôme, Rima

Ta présence a rendu toutes ces dures années d'étude , les plus agréables avec ta gentillesse.

À tous ceux qui me sont chers

Introduction

Fin décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inexpliquées surviennent concomitamment dans la ville de Wuhan, dans la Province Chinoise du Hubei, 7^e ville chinoise, peuplée de 11 millions d'habitants. Le cluster semble centré sur le South China Seafood Market, un vaste marché de fruits de mer et d'animaux vivants. Le 30 décembre, l'administration de Wuhan émet un premier avis d'alerte avec des recommandations concernant la prise en charge de cette infection. La première mention de cette épidémie hors de Chine date également du 30 décembre 2019, au travers d'un Post sur la lettre d'information ProMED-MAIL (1). L'étiologie reste indéterminée, et la question d'une origine bactérienne (peste, légionellose), ou d'une infection virale (précédent SARS-CoV) est posée.

Le lendemain, un symposium urgent est tenu dans plusieurs hôpitaux de la ville de Wuhan à propos du traitement de cette pneumonie, et le bureau régional de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est informé de 44 cas de pneumonies inexpliquées, dont 11 patients dans un état grave. Des analyses ultérieures démontreront que le virus circule déjà depuis plusieurs semaines. Le 1^{er} janvier, le marché de Wuhan est fermé pour raisons sanitaires.

Le virus sera identifié comme appartenant à la famille des Coronaviridae (2), apparenté au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Le virus sera plus tard baptisé severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), tandis que la maladie qu'il engendre recevra le nom de COVID-19 pour Coronavirus disease 2019 (3).

Rapidement, l'infection se répand en Chine. Le 30 janvier, l'OMS déclare l'infection officiellement comme une urgence de santé publique de portée internationale.

L'épidémie a rapidement progressé pour devenir pandémique. L'OMS déclare l'état de pandémie le 11 mars 2020.

Le virus s'est propagé à plus de 150 pays et a fait subir des pressions énormes aux systèmes de santé et aux économies, avec notamment des conséquences psychologiques et sociales majeures. Mais le plus grave fût la fermeture de plusieurs structures de santé toutes spécialités confondues et leur transformation en structures d'isolement de de soin de patients porteurs de ce virus limitant ainsi gravement les capacités d'accueil et retardant par la même la prise en charge de patients hors covid-19.

En Algérie, le ministère de la santé, dès le mois de mai 2020, s'est rendu compte de cette aberration et a instruit les structures sanitaires afin de prendre les mesures qui s'imposent en vue d'une prise en charge des patients non covid-19. S'est alors posé le problème du risque de contamination intra hospitalier par ce virus notamment pour les malades devant subir des interventions chirurgicales sous anesthésie générale ou nécessitant une ventilation au respirateur, surtout que l'instruction ministérielle ne donne pas d'orientations précises sur ces mesures barrières à prendre. Chaque hôpital, voir service, y est allé alors de sa propre stratégie.

Si dans les structures pavillonnaires la problématique ne s'est posée qu'à moitié du fait de la séparation d'office entre malades covid-19 avérés et malades non covid-19 à priori mais dont le statut restait à définir ; dans les structures en monobloc, comme l'E.H.S. en Transplantation d'Organes et de Tissus, sommés de réserver des lits d'hospitalisation pour les malades covid-19 avérés à l'intérieur même de la structure, la lutte contre la contamination des malades covid-19 s'est imposée comme principale priorité aux différents staffs médicaux et administratifs mais s'est rapidement avérée comme un vrai casse-tête surtout que l'établissement sur injonction de l'Agence Nationale des Greffes devait reprendre son activité de transplantation.

Le travail que nous allons vous présenter rend compte de tous les efforts consentis notamment dans l'isolement et le dépistage préopératoire des patients afin de garantir la sécurité des patients et faire en sorte que l'établissement ne devienne jamais un cluster, mais des limites et des insuffisances du système mis en place.

Objectifs

L'objet principal de ce travail est de mettre en place un organigramme décisionnel de dépistage pré opératoire du SARS-CoV2 en fonction de la sensibilité et de la spécificité de chaque technique et en accord avec les moyens disponibles en Algérie.

L'objectif secondaire est de tester la faisabilité de son application en pratique et mettre l'accent sur toutes les entraves qui le mettent en péril et exposent donc un patient non covid-19 à se faire et une structure de soins à devenir un cluster pour la maladie à la covid-19.

Chapitre 1 Généralités sur le SARS-COV-2

I. Phylogénie

Les coronavirus sont des virus à ARN fréquents, de la famille des *Coronaviridae* dans l'ordre des *Nidovirales* (4). Ils peuvent être classés en quatre genres: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus* (5). Les alpha- et bêtacoronavirus infectent les mammifères, les gammacoronavirus infectent les espèces aviaires et les deltacoronavirus infectent à la fois les espèces mammifères et aviaires.

Les alphacoronavirus représentatifs comprennent le coronavirus humain NL63 (HCoV-NL63), le coronavirus de la gastro-entérite transmissible porcine (TGEV), le PEDV et le coronavirus respiratoire porcin (PRCV).

Les bêtacoronavirus représentatifs comprennent le SRAS-CoV, le MERS-CoV, le coronavirus de chauve-souris HKU4, le coronavirus de l'hépatite de la souris (MHV), le coronavirus bovin (BCoV) et le coronavirus humain OC43.

Les gamma- et deltacoronavirus représentatifs comprennent respectivement le coronavirus de la bronchite infectieuse aviaire (IBV) et le deltacoronavirus porcin (PdCV). (figure 1)

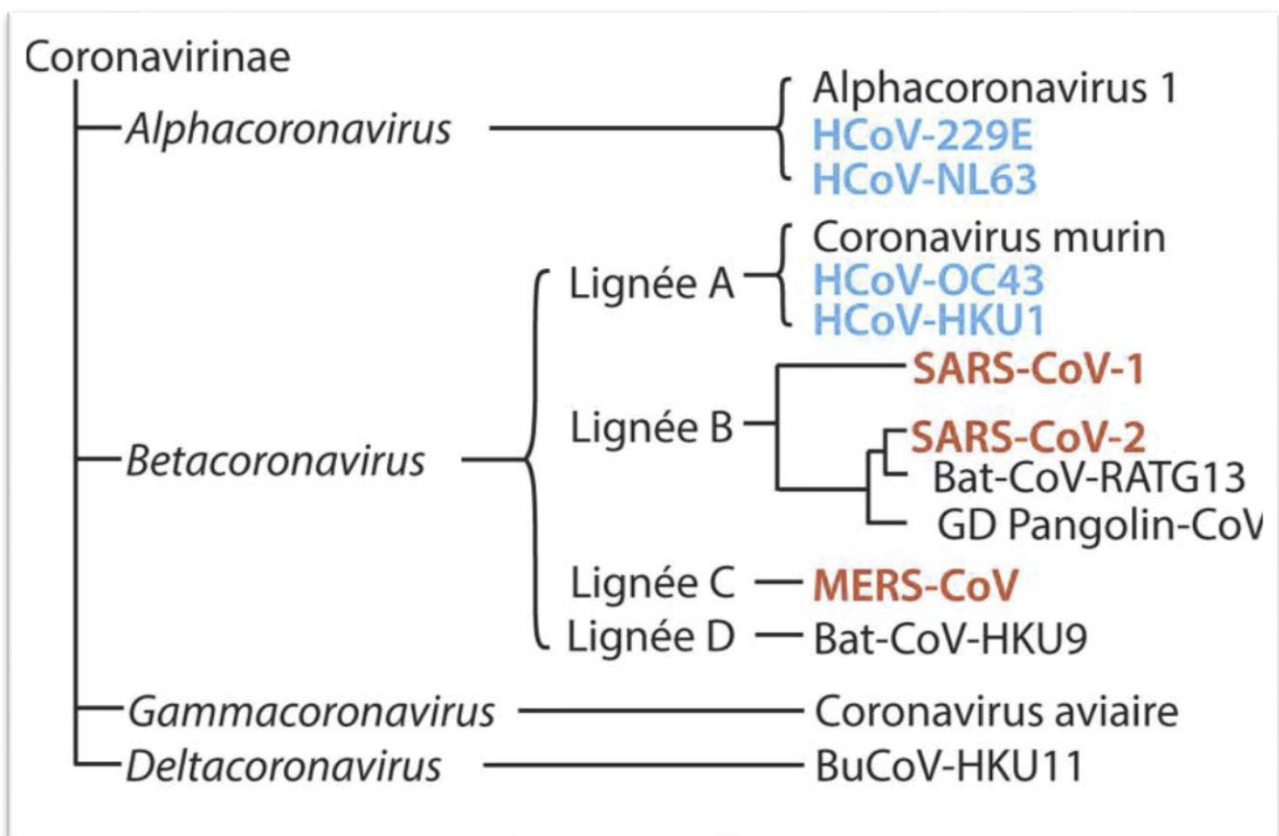


Figure 1 Phylogénie des coronavirus

Le virus doit son nom à l'apparence de ses particules virales, portant des excroissances qui évoquent une couronne.

Les virions, qui sont constitués d'une capside recouverte d'une enveloppe, mesurent 80 à 150 nm de diamètre. Les petites sphères contiennent un acide ribonucléique (ARN) monocaténaire (avec une seule chaîne), linéaire (non-segmenté) et positif, comptabilisant 27 à 32 kilobases. Cet ARN se réplique dans le cytoplasme de la cellule infectée.

Les coronavirus peuvent se montrer pathogènes chez les mammifères (Homme, chien, chat...) et les oiseaux. En général, ils provoquent des maladies respiratoires, gastro-intestinales et du système nerveux central répandues chez l'homme et d'autres animaux. Les coronavirus sont capables de s'adapter à de nouveaux environnements par mutation et recombinaison avec une relative facilité et sont donc programmés pour modifier efficacement la gamme d'hôtes et le tropisme tissulaire. Par conséquent, les menaces pour la santé des coronavirus sont constantes et à long terme. Comprendre la virologie des coronavirus et contrôler leur propagation ont des implications importantes pour la santé mondiale et la stabilité économique.

II. SARS-CoV-2

A. Structure

Le SARS-CoV-2 forme une particule sphérique enveloppée d'un diamètre de 100-160 nm, contenant un ARN simple brin polarisé positivement et recouverte de cinq protéines de structure (figure 2) :

- ⇒ La glycoprotéine Spike (S) intégrée à la surface du virus sous forme trimérique (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), se lie au récepteur cellulaire (ACE2) et est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire (7).
- ⇒ Les protéines transmembranaires de surface. La glycoprotéine d'enveloppe [E], une petite protéine qui joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire de la cellule hôte et l'interaction virus-cellule hôte (Gupta et al. ., 2020). La protéine de membrane [M], la plus abondante à la surface virale et on pense qu'elle est l'organisateur central de l'assemblage du

coronavirus. L'Hémagglutinine-Esterase [HE] peut être impliquée dans l'entrée du virus, n'est pas nécessaire pour la réplication, mais semble être importante pour l'infection de la cellule hôte naturelle (Lissenberg et al., 2005).

⇒ La protéine de capsid (N) La protéine N recouvre le génome de l'ARN viral qui joue un rôle essentiel dans sa réplication et sa transcription. Le N-terminal de la protéine N qui se lie aux ARN génomiques et sous-génomiques dans les virions MHV et IBV et traite la réplication virale et la transcription. C'est l'un des problèmes de recherche ouverts importants pour le développement d'un ciblage médicamenteux efficace pour empêcher les contacts entre le N-terminal de la protéine N et un seul brin d'ARN positif qui peut arrêter la réplication virale et la transcription.

La nucléocapside hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral ; est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) ; et contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases) (8).

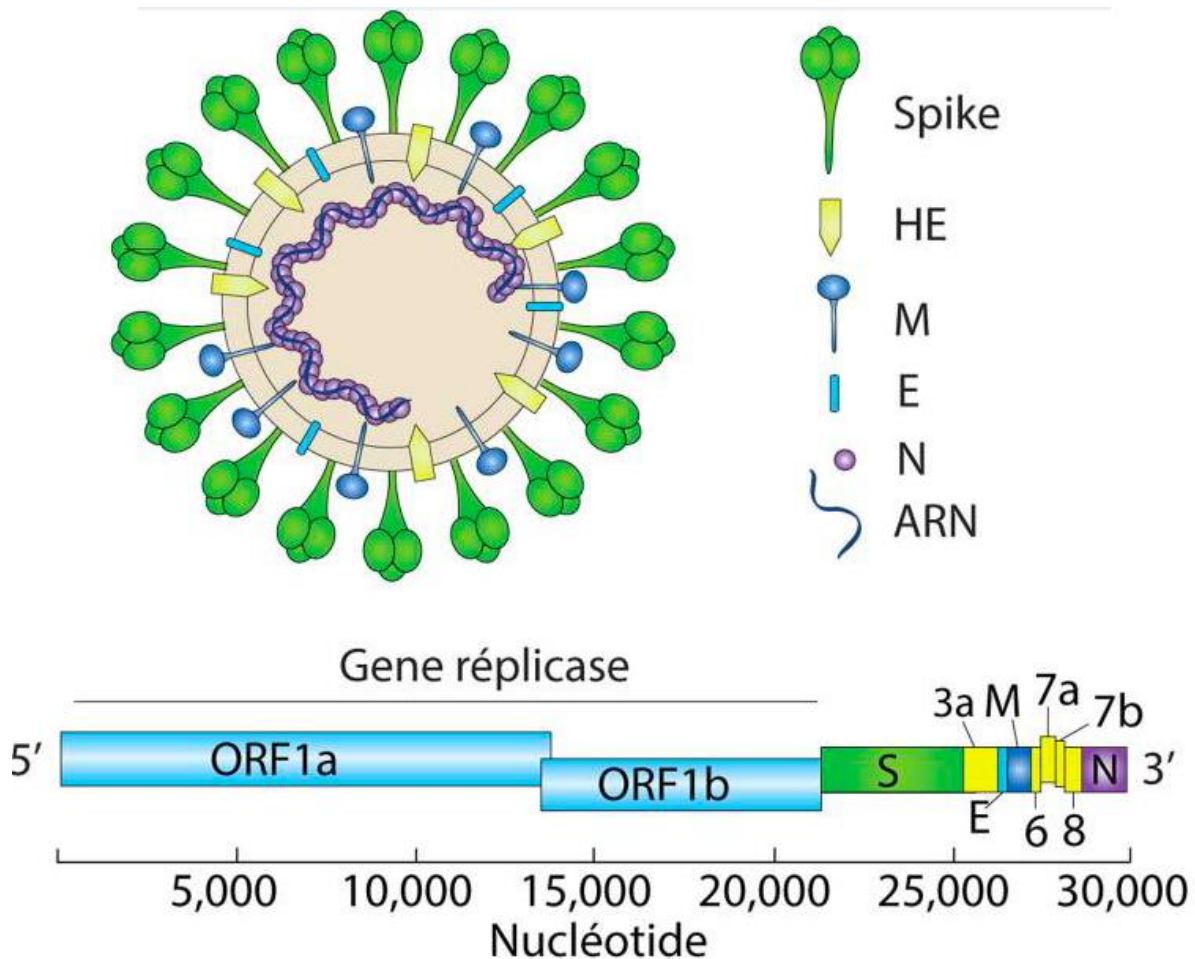


Figure 2 Structure du SARS-CoV-2

B. Génome

Les coronavirus ont le plus grand génome de tous les virus à ARN, allant généralement de 27 à 32 kb. Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé à ARN monocaténaire positivement polarisé de 29,9 kb(2) (figure 2) qui permet au virus de détourner les cellules humaines et de les transformer en usines de virus. Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplacase (composé de *orf1a* et *orf1b*) qui sera traduit en deux polyprotéines, par la suite clivées en seize protéines non structurales indispensables à la réplication virale (6). Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont quatre glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)—ainsi que la protéine de capsid (N).

L'étude de Wu *et al.* a montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S (2). Zhang *et al.* ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral (9). L'étude de Tang *et al.* a

analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse (10).

C. Physiopathologie et réplication

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*), récepteur cellulaire de l'hôte. L'ACE2 est une protéine largement exprimée dans le cœur, les vaisseaux, les intestins, les poumons (en particulier dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages), les reins, les testicules et le cerveau. Sa présence dans ces différents organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et des complications liées au COVID-19. Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine II, afin d'en limiter les effets négatifs (vasoconstriction, inflammation, thrombose) liés à la liaison aux récepteurs AT1. L'entrée du SARS-CoV2 dans la cellule régule à la baisse les récepteurs ACE2, qui perdent dès lors leur capacité de dégradation de l'angiotensine II. C'est cette perte d'expression et d'activité de l'ACE2 qui pourrait être à l'origine de l'inflammation pulmonaire importante et des phénomènes micro-thrombotiques observés.

En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Après fixation de la protéine S sur le récepteur ACE2 et activation par clivage de S par la protéase membranaire TMPRSS2, le complexe viral est endocyté (11). La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol où le gène réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en polyprotéines pp1a et pp1ab. La protéolyse de ces polyprotéines par la protéase encodée par orf1a donnera les protéines formant un vaste complexe de transcription et de réplication. Ce complexe protéique permet de reproduire l'ARN génomique et, via la synthèse d'ARN sous-génomique, de former les protéines de structures virales. Les nouvelles particules virales sont assemblées à partir de l'ARN

génomique, de la protéine de capside et des glycoprotéines d'enveloppe. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées. La diminution de l'expression membranaire d'ACE2 résultant de l'endocytose du complexe viral pourrait activer localement le système rénine-angiotensine-aldostérone et aggraver les lésions pulmonaires (figure 3).

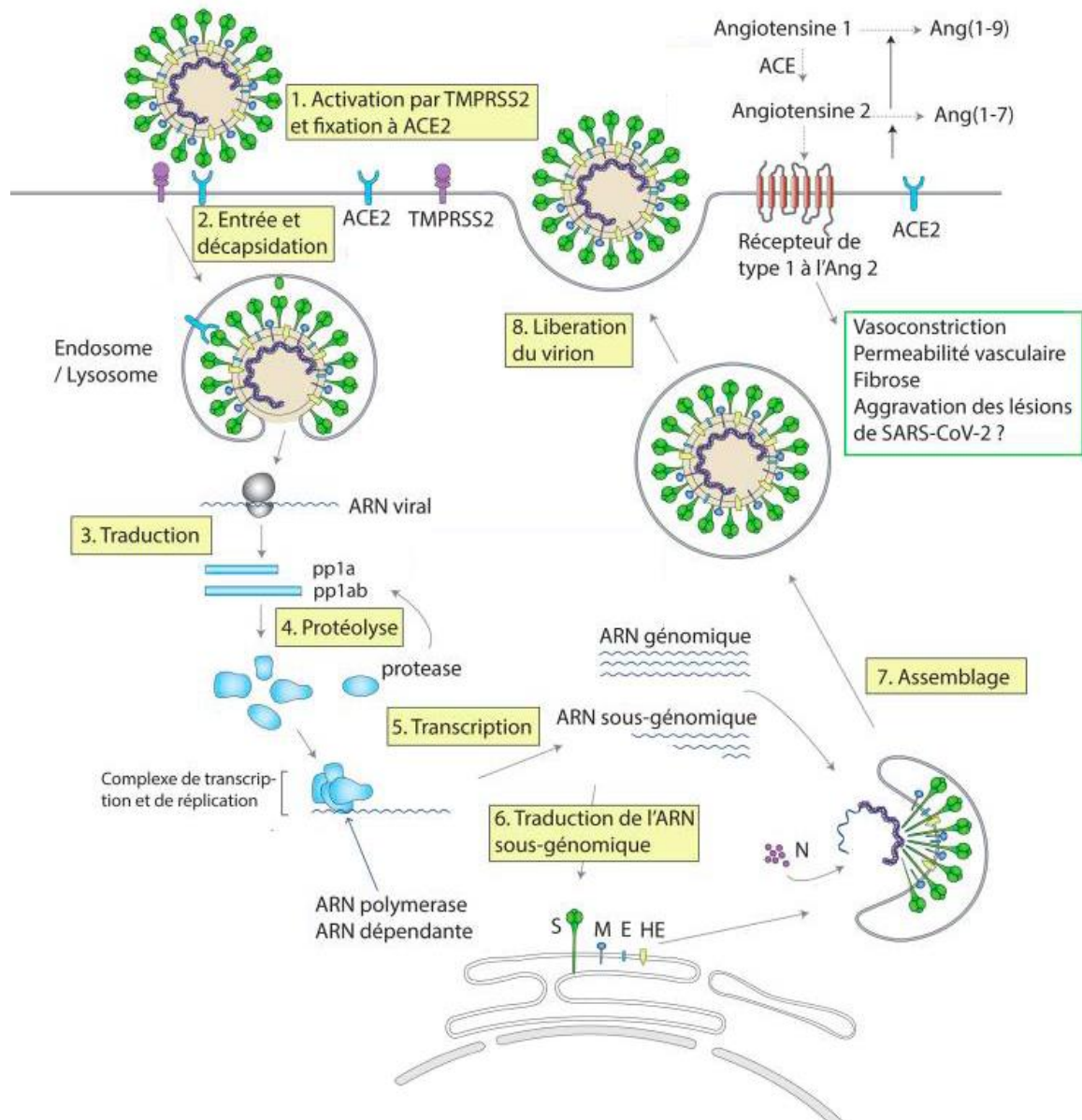


Figure 3 Cycle de réplication du SARS-CoV-2

III. Épidémiologie & transmission

A. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indicateur qui apprécie le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen de sujets auxquels un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée contre

le virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action (12).

La COVID-19 se caractérise par une transmission interhumaine élevée, avec un taux de reproduction (R_0 dans l'absolu, ou R_t à un moment précis) élevé. Des valeurs de l'ordre de 2,2 à 3,3 sont généralement citées, mais des chiffres aussi haut que 3 à 4 ont été évoqués pour la phase ascendante de l'épidémie à la mi-janvier dans la région de Wuhan, ce qui signifie alors qu'une personne en infecte en moyenne trois à quatre. Ce taux de reproduction est dépendant des mesures de santé publiques prises pour diminuer la transmission du virus. Les mesures de distanciation sociale, par exemple, ont pour objectif d'amener le R_t en dessous de 1, niveau sous lequel une transmission soutenue du virus n'est plus possible. En l'absence de vaccin, ces mesures prises par de nombreux pays se sont avérées efficaces à ce stade pour freiner ou arrêter la propagation du virus de manière à ne pas saturer le système hospitalier surtout, bien qu'elles n'aient malheureusement pas d'effet rémanent, faisant craindre une nouvelle flambée après leur levée.

B. Réservoir

Le SARS-CoV-2 appartient aux virus apparentés au SARS-CoV dont le réservoir est la chauve-souris. Si le génome du SARS-CoV-2 présente 79 % d'homologie avec le SARS-CoV-1 et 52 % d'homologie avec le MERS-CoV (2), les virus les plus proches phylogénétiquement sont des coronavirus de la chauve-souris, notamment le RaTG13-CoV (96 % d'homologie) (13).

Cependant, les lieux de vie des chauve-souris étant éloignés des communautés humaines, le passage inter-espèce a probablement nécessité un hôte intermédiaire, comme l'ont été la civette palmée pour le SARS-CoV-1 ou le dromadaire pour MERS-CoV. Dans le cas du SARS-CoV-2, le pangolin, mammifère sauvage notamment consommé en Chine et dont la niche écologique recouvre celle des chauves-souris, pourrait avoir joué ce rôle, comme le suggère l'isolement d'une souche de coronavirus du pangolin très proche phylogénétiquement (92 % d'homologie) (14). Par ailleurs, par rapport au SARS-CoV-1 et aux coronavirus de la chauve-souris, le SARS-CoV-2 présente une modification importante du domaine liant de récepteur situé sur la protéine S et responsable d'un gain d'affinité pour son récepteur ACE2 (13). Ce domaine de liaison est retrouvé quasiment à l'identique (seulement un acide-aminé différent) chez un coronavirus du pangolin (15), accréditant l'idée que l'évolution du virus au contact du pangolin pourrait avoir

favorisé le passage à l'homme, possiblement via la translocations du domaine de liaison (10)

Ce saut inter-espèce se serait produit en Chine, possiblement au marché de Huanan, puisque la majorité des premiers cas de COVID-19 y ont été exposés fin 2019 (16).

C. Transmission

Initialement, on pensait que ce virus est transmis de l'animal à l'homme, puisque plus de la moitié des sujets atteints avaient fréquenté le marché de fruits de mer, cependant les jours suivants ont permis d'écarter cette hypothèse. Actuellement, il est admis que la transmission interhumaine est la principale voie de transmission (12). Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées.

Le mode de transmission du SARS-CoV-2 reste incomplètement compris. Bien qu'il soit vraisemblable que la dichotomie traditionnelle gouttelettes-aérosol soit une réduction un petit peu simpliste (20), il n'en reste pas moins que la voie principale de transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se fasse via les plus grosses gouttelettes respiratoires (définies classiquement comme des particules de taille supérieures à 5 à 10 μm) qui sont émises et se répandent dans un périmètre restreint (environ 2 mètres) par les individus lorsqu'ils toussent, éternuent ou parlent. Les individus s'infectent soit par inhalation, soit par contact de ces gouttelettes avec les muqueuses (21). Il est possible que la transmission se fasse également dans une certaine mesure par voie aérienne (génération d'aérosols) mais l'incertitude subsiste à ce sujet. Une attention particulière doit néanmoins être portée aux risques de contamination en lien avec les procédures à risque de générer une aérosolisation telles que l'aérosolthérapie, la ventilation artificielle (invasive ou non) ou l'oxygénothérapie notamment à débit élevé.

Le virus a également été retrouvé dans de nombreux autres échantillons (sang, selles, salive, urines, sécrétions lacrymales et conjonctivales, sperme), mais la contribution des modes de transmission non respiratoire à l'épidémie reste inconnue, et si tel en était le cas, probablement marginale (22).

À côté des contacts directs, la transmission peut également se faire par contact indirect, les mains se contaminant avec les surfaces. L'importance de ce mode de transmission est inconnue, mais le risque est probablement surtout présent dans les milieux de soins ou au domicile des malades. Le virus peut survivre plusieurs heures

sur les surfaces extérieures ; la durée de persistance n'est pas bien connue, et dépend de l'inoculum initial, du type de surface, de la température et de l'humidité ambiante. À titre d'exemple, il a été montré (condition de laboratoire et avec un pulvérisateur à haut débit) une stabilité du virus de l'ordre de 4 heures sur le cuivre, 24 heures sur le carton, et jusqu'à 72 heures sur le plastic et l'acier inoxydable. Il est par contre bien établi que le virus est sensible au savon et aux désinfectants usuels (23).

L'une des caractéristiques importantes qui participe à la transmission élevée du SARS-CoV-2 est le fait qu'il puisse être transmis par des personnes avant l'apparition des symptômes (présymptomatiques). En effet, la charge virale est déjà très élevée dans les voies respiratoires supérieures environ 2 à 3 jours avant l'apparition des symptômes pour atteindre son pic 1 jour avant les symptômes et décroître ensuite progressivement. Il a été estimé qu'un peu moins de la moitié (44%) des transmissions se fait à la phase pré-symptomatique (24).

On ne sait pas précisément combien de temps les patients peuvent rester contagieux. Si le virus peut parfois être détecté par RT-PCR plusieurs semaines (jusqu'à environ 6 semaines), il semble généralement ne plus être cultivable à partir du courant de la deuxième semaine (9-10 jours). Il convient donc de rappeler que l'on détecte par PCR de l'ARN et non un virus en état de se répliquer. Une PCR positive ne renseigne donc pas forcément sur l'infectivité du virus (contagiosité). Il a par ailleurs été bien démontré que certaines personnes infectées peuvent être porteuses asymptomatiques du virus, et peuvent transmettre le virus. Leur contribution relative à l'épidémie reste cependant inconnue.

Jusqu'à présent, la transmission verticale n'a pas été confirmée, cependant plusieurs cas de transmission postnatale ont été rapportés (17). Par ailleurs, l'isolement d'ARN viral dans le sang et les selles a évoqué la possibilité d'une contamination sanguine ou oro-fécale qui n'a toutefois pas été démontrée à ce jour. La contamination par la muqueuse oculaire pourrait être possible (18).

Une étude réalisée à l'hôpital de Zhongnan de l'université de Wuhan a montré que 29 % du personnel médical et 12,3 % des agents de sécurité ont attrapé le Covid-19 en milieu hospitalier (19).

D. Incubation

C'est l'intervalle entre la date d'un premier contact potentiel avec un patient suspect ou confirmé de Covid-19 et la date d'apparition des signes cliniques, notion

importante pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours). Or, l'étude de Guan *et al.*, réalisée sur un large échantillon, a suggéré une moyenne de trois jours, avec une extrême arrivant à 24 jours (25).

La durée d'isolement (confinement) recommandée reste l'objet de discussions.

Actuellement, les recommandations belges préconisent pour les patients COVID-19 hospitalisés 14 jours d'isolement à partir du premier jour du début des symptômes (à la condition que les symptômes respiratoires s'améliorent et que la fièvre ait disparu depuis au moins 3 jours), une durée portée à 28 jours pour les patients séjournant aux soins intensifs sauf si les contrôles de PCR sont négatifs à deux reprises. Un isolement plus court, de 7 jours (moyennant les mêmes conditions d'afébrilité et d'amélioration respiratoire), est préconisé pour les patients non hospitalisés.

Le CDC américain recommande de lever l'isolement à partir de 10 jours à dater du début des symptômes, y compris pour les patients hospitalisés, moyennant les mêmes conditions (au moins 3 jours sans fièvre). Une levée d'isolement sur base du suivi de PCR peut aussi être proposée surtout chez des patients immunodéprimés pouvant excréter plus longtemps le virus.

E. Personnes à risque

L'âge médian des patients hospitalisés est compris entre 46 et 56 ans. 87 % des patients d'une cohorte de 44500 infections confirmées chinoises avaient entre 30 et 79 ans.

L'atteinte chez l'enfant est rare et peu sévère dans la très grande majorité des cas. Elle représenterait entre 2 et 6 % des cas, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois(26-27).

1. Personnes âgées

- Majoration des troubles cognitifs, une confusion brutale et/ou un tableau digestif isolé doivent faire évoquer le diagnostic.

2. Femmes enceintes

- Si symptomatiques en particulier au cours des deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse, nécessité de faire un test diagnostique.
- Risque d'accouchement précoce ; pas de facteur de gravité en soi.

3. Patients sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes de l'angiotensine II

- Ces traitements augmentent le nombre de récepteurs ECA2 dans leurs poumons, auxquels les protéines du coronavirus peuvent se lier pour pénétrer dans les poumons. Ces patients pourraient développer une forme plus sévère de la maladie. Toutefois, le rapport bénéfice/risque est en faveur de la poursuite de ces traitements.

4. Patients sous immunomodulateurs

- Le risque de développer une forme sévère de la maladie est important. La décision de modifier le traitement doit être prise au cas par cas par le prescripteur.
- Les corticoïdes sont contre-indiqués dans la prise en charge des pneumonies virales, et donc à priori pour SARS-CoV-2.
- Il est conseillé de maintenir le traitement corticoïde au cours des maladies chroniques.

5. Patients asthmatiques

- Le rapport risque/bénéfice des corticoïdes inhalés chez les patients asthmatiques est en faveur de la poursuite du traitement habituel.
- En cas de crise d'asthme aigue chez un patient infecté par le SARS-CoV-2, les corticoïdes peuvent être utilisés sous réserve d'un sevrage rapide.

6. Patients BPCO

- L'indication à des corticoïdes systémiques dans l'exacerbation BPCO est à évaluer au cas par cas en fonction du contexte clinique et réservé aux formes sévères.
- Le recours aux corticoïdes inhalés doit être limité dans sa durée, dans la mesure du possible, en raison du risque majoré de pneumonie. L'objectif reste toutefois le contrôle de la maladie chronique et l'évitement des exacerbations.

F. Facteurs de risque

Chen *et al.* ont montré que 50,5 % ($n = 51$) des patients souffraient de pathologies chroniques, à savoir les maladies cardio-vasculaires et cérébro-vasculaires (40,4 %)(28). Dans une série de 1 099 patients atteints de Covid-19, Guan *et al.* ont détecté chez 23,2 % de l'hypertension, suivie du diabète sucré (14,9 %) (29).

G. Taux de létalité

Le taux de létalité d'une infection représente la probabilité de mourir pour une personne infectée, qu'elle aille ou non à l'hôpital. Le taux de létalité des cas (sous-

entendu cliniques) concerne quant à lui la probabilité de mourir pour une personne infectée qui est suffisamment malade pour se présenter dans un hôpital ou une clinique. Ce taux est donc plus élevé que le taux de létalité de l'infection, car les personnes qui se présentent à l'hôpital sont généralement plus gravement malades. Il est plus adapté de l'utiliser dans le cadre d'un dépistage de masse, tandis qu'il sera plus important en cas de diagnostic ciblé chez les malades présentant des symptômes et des facteurs de risque.

Le 30 mars 2020, une modélisation réalisée à partir de 44 672 cas confirmés à travers le monde dont 1023 décès estimait un taux de létalité ajusté de 1,4 %, atteignant 6,4 % dans la population âgée de plus de soixante ans (26).

IV. Pronostic

La proportion de patients asymptomatiques parmi les patients infectés est inconnue et varie de 5% à 75%. Elle a été estimée à 46.5 % des malades dans le bateau de croisière Diamond Princess (pour un total de 3711 passagers et membres d'équipage) mais des chiffres plus élevés (jusqu'à 75%) ont été rapportés (30). Parmi les malades (symptomatiques), il est difficile de prédire la sévérité de l'infection. On estime que 80% des malades ont une présentation modérée, 15% une sévère, et 5% sont définis comme critiques (31) (avec insuffisance respiratoire, choc ou défaillance multisystémique) (tableau 2). De nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans de larges cohortes, et incluent en premier lieu l'âge avancé (>65 ans), le sexe masculin et les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'hypertension artérielle, les cancers, les maladies respiratoires chroniques (essentiellement la BPCO), l'immunodépression ou encore l'obésité. Rapidement, tenant compte de la place centrale d'ACE2 dans l'infection COVID-19, il a été postulé que les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les sartans pouvaient être responsables de la sévérité décrite chez les patients hypertendus. Cette hypothèse semble actuellement battue en brèche, des études récentes montrant que la mortalité était non affectée ou même diminuée par ces traitements (32).

L'importance de l'âge est majeure : ainsi, en Chine, un taux de mortalité de 0,32% chez les moins de 60 ans, 6,4% chez les plus de 60 ans, et 13,4% au-delà de 80 ans a été mis en évidence. A contrario, parmi les enfants, bien que de rares présentations sévères et des décès aient été décrits, les taux d'hospitalisation sont faibles et la très grande majorité des enfants présente un tableau clinique banal. La

contribution respective des enfants à la transmission interhumaine et à la dynamique pandémique reste discutée (33).

V. Clinique & complications

La symptomatologie est celle d'une infection respiratoire à type de pneumonie de gravité variable.

Les symptômes sont de la fièvre (99 %), une asthénie (70 %), une toux sèche (59 %), une anorexie (40 %), des courbatures (35 %), une dyspnée (31 %), une expectoration (27 %) (série de Wuhan), la diarrhée serait présente chez 30 % des patients. L'absence de fièvre au départ n'exclut cependant pas le diagnostic : ainsi, dans une large série américaine, seul un peu plus de 40% des malades présentaient une température $>38^{\circ}\text{C}$ au départ (34).

Symptôme	Fréquence au déclenchement de la maladie (%)	Fréquence en cours de maladie (%)
Toux	50	78-88
Fièvre	42	68-75
Myalgies	35	60-66
Céphalées	17	42-65
Mal de gorge	15	25-38
Dyspnée	10	31-41
Rhinorrhée	12	12-21
Anosmie/agueusie	non évalué	16
Malaise	10	29
Nausées-vomissements	2	17-20
Douleur abdominale	2	1-13
Diarrhée	6	32

Tableau 1: Symptomatologie de l'infection COVID-19 parmi le personnel de santé

Un début de maladie par des symptômes digestifs est décrit, les signes respiratoires apparaissent secondairement. Ces formes seraient plus graves.

Les anomalies du goût et de l'odorat, allant de la perturbation discrète à l'anosmie et/ou l'agueusie complète, ont été bien décrites. Elles peuvent précéder les autres symptômes, ou êtres les seules manifestations de l'infection dans de rares cas (environ 3% des malades dans une série italienne. Des éruptions cutanées et des atteintes oculaires (conjonctivite) sont également possibles.

La dyspnée peut apparaître secondairement entre le 5e et le 8e jour. Elle conduit le plus souvent à l'hospitalisation (médiane 7 jours), mais parfois ne s'accompagne ni de désaturation ni de tachypnée.

La complication majeure est le SDRA se développant dans 20 % des malades dyspnéiques après un délai médian de 8 jours d'évolution (35).

Le clinicien veillera à toujours mesurer la saturation du patient qu'il examine, car l'hypoxie peut parfois être très bien tolérée : on a décrit chez un nombre significatif de patients un aspect d'« hypoxémie silencieuse ».

En dehors de la pneumonie, les symptômes de présentation sont variables (Tableau 2).

Classifications des cas	Définitions
Asymptomatique	RT-PCR positive et aucune plainte
Legers	Symptômes d'infection aiguë des voies respiratoires supérieures (fièvre, fatigue, myalgie, toux, mal de gorge, écoulement nasal, éternuements) ou symptômes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée)
Modérés	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) sans hypoxémie évidente, avec des lésions au CT-scan
Sévères	Pneumonie (fièvre fréquente, toux) avec hypoxémie évidente (Saturation < 93%), avec des lésions au CT-scan
Critiques	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), peut avoir un choc, une encéphalopathie, une lésion myocardique, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement de la coagulation et une lésion rénale aiguë

Tableau 2 Classification des patients COVID-19

La maladie prend volontiers un cours bi-phasique (figure 4) : après un début modéré, les symptômes s'aggravent et la dyspnée s'installe vers la fin de la première semaine. C'est fréquemment à ce moment-là que les patients avec des présentations sévères sont hospitalisés. Dans les cas les plus sévères, l'insuffisance respiratoire s'installe et les patients présentent un tableau d'ARDS. Cette seconde phase de la maladie se présente fréquemment sous la forme d'un tableau très inflammatoire, voire dans les cas les plus sévères, sous forme d'une tempête cytokinique, ce qui fait penser qu'il y a une place dans le traitement pour les médicaments immunomodulateurs (36). Les complications cardio-vasculaires et thrombo-emboliques (37) de la maladie ne sont pas rares dans les formes sévères, ce qui est probablement à mettre en liaison avec l'atteinte endothéliale. Une série autopsique allemande a ainsi démontré une thrombose veineuse profonde chez 7 patients sur 12. Pour 4 des malades, l'embolie pulmonaire était la cause directe du décès (38).

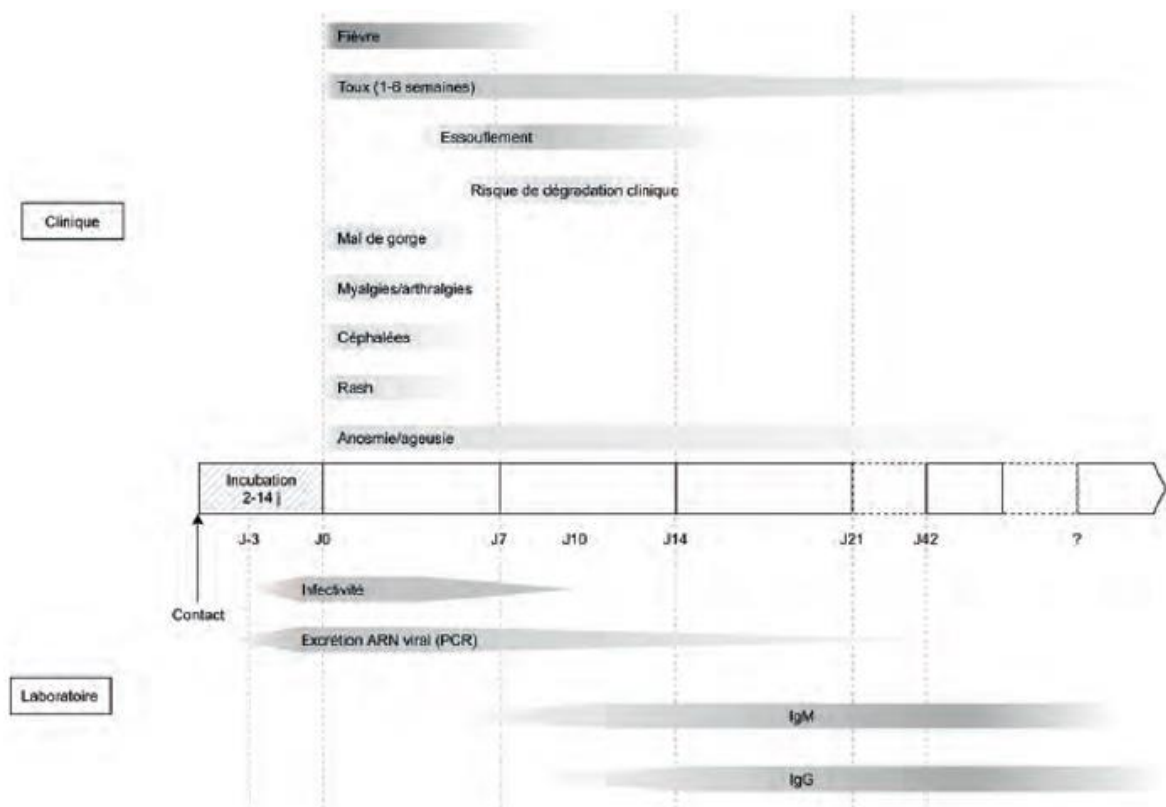


Figure 4 Description de l'évolution chronologique de l'infection COVID-19 (la durée des symptômes varie en fonction de la sévérité)

Des formes asymptomatiques sont décrites. 50 % des patients testés positifs à bord d'un bateau de croisière étaient asymptomatiques. Dans une série de patients asymptomatiques ayant bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique, la moitié avait des images typiques d'infection par le COVID 19.

Le spectre de gravité comprend les formes :

- ⇒ modérées : bien tolérées, majoritairement ambulatoires représentant 81 % des cas ;
- ⇒ sévères : dyspnée, hypoxie et/ou lésions typiques sur la TDM > 50 % des poumons ; 14 % des cas
- ⇒ graves : syndrome de détresses respiratoire aigu, défaillance multi viscérale ; 5 % des cas.
- ⇒ La mortalité est évaluée à 2,3 %, exclusivement chez les formes graves. La mortalité en réanimation se situerait entre 20 et 40 % (27).

VI. Traitements & prophylaxie

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour le COVID-19. Néanmoins quelques pistes ont été exploitées pour permettre la prise en charge de la COVID-19 (figure 5).

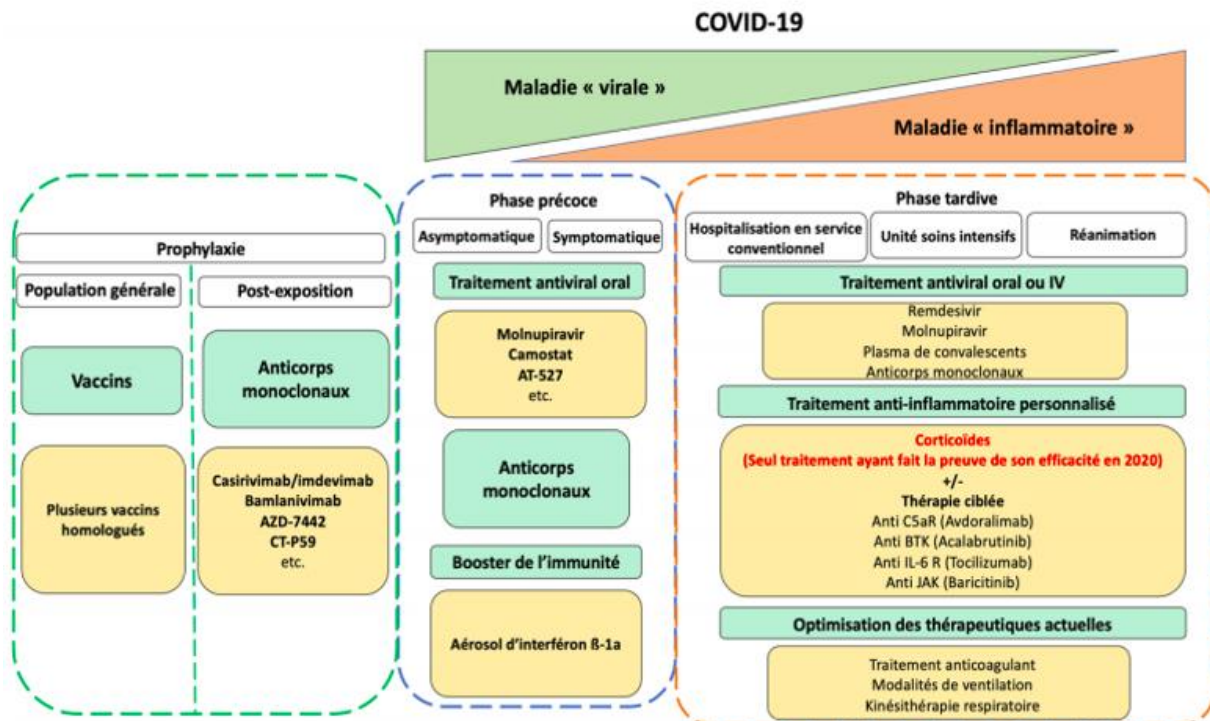


Figure 5 Pistes pour la prise en charge de la COVID-19 en 2021

La prévention reste le meilleur moyen de lutter contre la propagation de la COVID-19. La stratégie prophylactique consiste à prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. Elle cible la population générale et prioritairement les patients à risque de forme grave du fait de leurs comorbidités ainsi que les professionnels de santé très exposés. Plusieurs stratégies et recommandations ont été mises en place, notamment :

- ⇒ Le lavage fréquent des mains avec du savon et de l'eau, ou une solution hydroalcoolique. Comme pour toute épidémie, un lavage régulier et efficace des mains est indispensable pour réduire les risques de contamination, Ce réflexe permet d'inactiver le virus s'il est présent sur vos mains.
- ⇒ La distanciation physique afin d'éviter la contamination.

- ⇒ Le port du masque lorsque la distanciation physique n'est pas possible. Le port du masque est essentiel pour ne pas diffuser la maladie par les postillons (toux, éternuements).
- ⇒ Éviter de se toucher les yeux, le nez ou la bouche, de manière générale et particulièrement en période d'épidémie. En effet les mains ont pu être en contact avec des surfaces contaminées.
- ⇒ En cas de toux ou d'éternuement, se couvrir le nez et la bouche avec le pli du coude ou avec un mouchoir.
- ⇒ Le confinement et l'interdiction des rassemblements.
- ⇒ La Haute Autorité de Santé (HAS) a publié début décembre 2020 ses recommandations préliminaires sur la stratégie de vaccination en cinq phases de priorisation. Les personnes fragiles et le personnel soignant seront vaccinés prioritairement, et, à terme, la vaccination sera proposée à toute la population avec un objectif de vacciner le plus grand nombre.

Chapitre 2 Diagnostic biologique de la COVID-19

Disposer de tests diagnostiques performants et en quantité suffisante a été établi comme une priorité pour les mesures de lutte contre les infections et les soins aux patients.

Les performances et les limites des tests diagnostiques doivent être maîtrisées pour aider à l'interprétation des résultats et la gestion clinique des patients infectés.

Le diagnostic virologique de l'infection à SARS- CoV-2 repose, comme pour toute infection virale, sur la combinaison de deux types d'approches :

- ⇒ L'une, directe, qui vise à déceler le virus ou ses composants (ARN et protéines) dans différents échantillons biologiques: dans le cas du SARS- CoV-2, ce sont les techniques de RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) en temps réel qui ont d'abord été utilisées pour identifier la présence du génome viral, notamment dans les sécrétions respiratoires, mais aussi dans le sang et les selles ; plus récemment, se sont adjoints d'autres tests directs détectant le génome (tests moléculaires) ou les protéines (tests antigéniques) du virus ;

- ⇒ L'autre, indirecte, qui repose sur la mise en évidence d'une réponse immunitaire humorale (anticorps) générée par l'hôte au cours de la Covid-19.

I. Intérêt clinique

Les pathologies respiratoires virales hivernales présentent une symptomatologie peu spécifique, ne permettant pas de s'orienter vers un agent pathogène précis. Pendant la saison hivernale, la majorité des atteintes respiratoires virales sont dues au virus de la grippe. Cette année, la saison hivernale est dominée par la circulation du virus SARS-CoV-2 responsable d'atteinte respiratoire dans les formes sévères de la Covid-19.

Les infections respiratoires étant fréquentes et potentiellement graves, la recherche du virus responsable permet une prise en charge rapide et adaptée des patients.

II. Indications du diagnostic virologique

Les tests de diagnostic virologique présentent plusieurs indications (qui sont susceptibles d'évoluer) :

- ⇒ Confirmer l'infection chez toutes les personnes qui répondent à la définition du cas suspect.
- ⇒ Proposer la levée de la quarantaine chez les cas confirmés et guéris cliniquement.
- ⇒ Réaliser un screening chez les personnes en contact avec un cas confirmé.
- ⇒ Réaliser un diagnostic différentiel chez les personnes qui présentent une symptomatologie évocatrice de COVID notamment les personnes fragilisées.

III. Diagnostic direct de l'infection à SARS-CoV-2

Depuis le début de l'épidémie et partout dans le monde, le diagnostic repose sur la biologie moléculaire (extraction du génome viral suivie d'une amplification et révélation par RT-PCR en temps réel). Cependant, de plus en plus de tests sont actuellement proposés dans le but d'identifier les foyers, d'élargir le dépistage et de suivre le traitement.

A. Prélèvements réalisés pour le diagnostic

Dans une étude réalisée sur 1 070 prélèvements obtenus chez 205 malades infectés par le Sars-CoV-2, le diagnostic est posé par l'association des signes cliniques évocateurs et des signes radiologiques caractéristiques, afin de déterminer la sensibilité des différents sites de prélèvement. Cette étude a montré que le prélèvement le plus sensible était le lavage broncho alvéolaire (93 %), suivi par les expectorations (72 %), les écouvillonnages nasopharyngés (figure 6) (63 %) et oropharyngés (32 %). Ce dernier prélèvement doit être répété pour atténuer le taux des faux négatifs (39). Bien que les études aient montré la présence du virus dans les selles, le sang et les urines, cependant leurs sensibilités restent médiocres (< 50 %) (40).

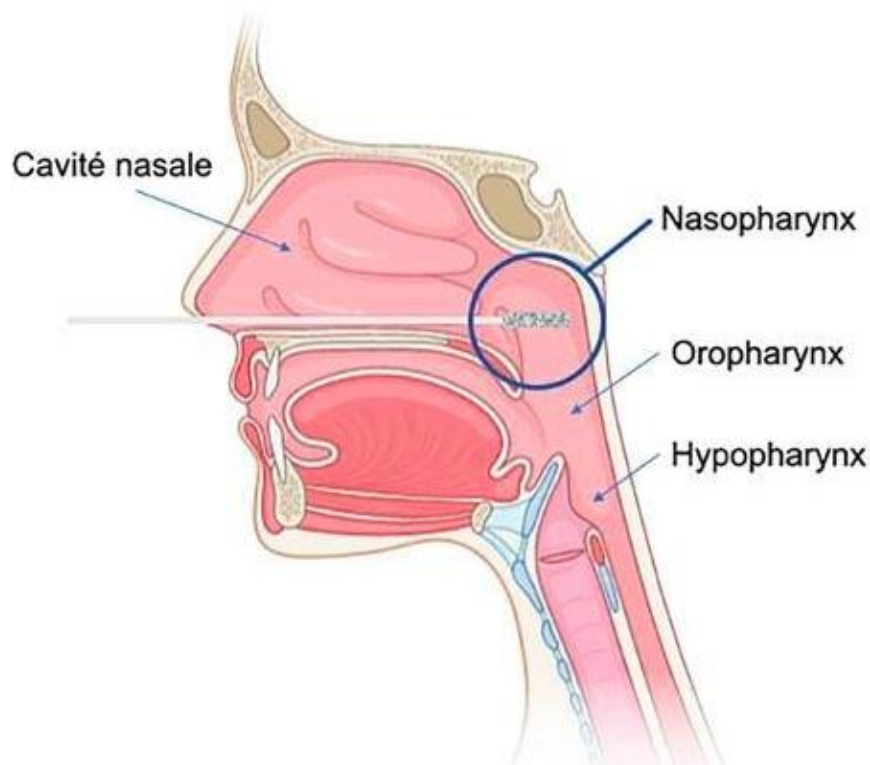


Figure 6 Coupe sagittale des voies aériennes supérieures illustrant les modalités de réalisation d'un prélèvement rhino-pharyngé avec un écouvillon.

Le prélèvement doit prendre en compte la dynamique de l'excrétion respiratoire. Elle atteint son maximum à la fin de la première semaine après contamination, juste avant et pendant les trois premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Elle diminue ensuite lorsque la réponse immunitaire (IgM puis IgG) apparaît (figure 7).

Au-delà de la première semaine, on observe une meilleure détection au niveau des prélèvements profonds et des selles.

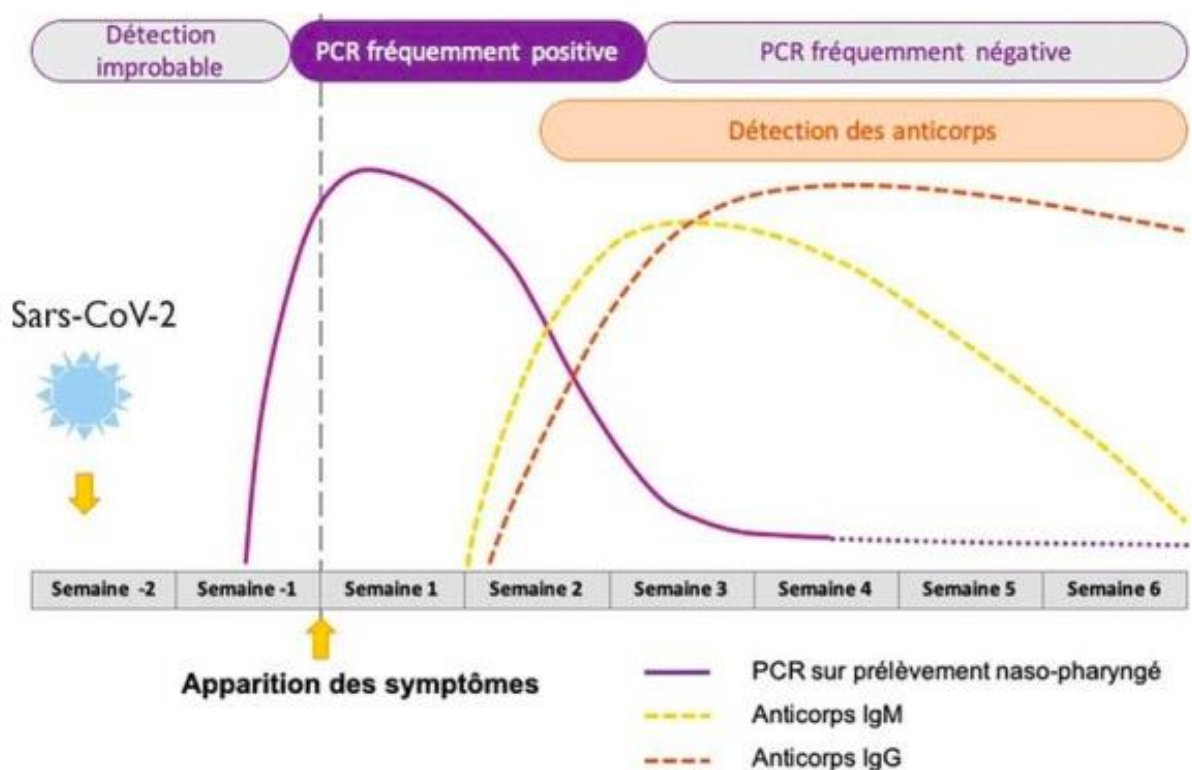


Figure 7 Cinétique des marqueurs diagnostiques en fonction du stade de l'infection.

Le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles, notamment au cours des infections sévères. Toutefois, le caractère infectieux du virus qui y est détecté n'est pas avéré, même quand les quantités d'ARN viral paraissent élevées, et le risque de transmission du virus SARS-CoV-2 par le sang ou les fèces n'a pas été documenté. L'excrétion du virus a pu être mise en évidence dans les voies respiratoires ou dans les selles chez certains patients après la disparition des symptômes.

B. Détection du génome viral

1. RT-PCR

Les techniques de détection, parfois abrégées NAAT (de l'anglais *nucleic acid amplification tests*), reposent sur l'amplification de l'ARN du virus SARS-CoV-2. PCR signifie Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne de la polymérase) et désigne une méthode d'essai dans laquelle des sections bien définies des sections d'ADN du virus SARS-CoV-2 amplifiées par une enzyme spécifique. Ceux-ci peuvent ensuite être détectés à l'aide d'un dispositif spécial. La méthode PCR permet de faire

une déclaration sur la présence du virus du SRAS-CoV-2 dans l'écouvillon et sur la charge virale.

La RT-PCR (pour *real-time PCR* ou *quantitative PCR*) en temps réel qui comporte 3 étapes :

- ⇒ L'extraction des acides nucléiques de l'échantillon
- ⇒ La transcription inverse des ARN présents en ADN complémentaire grâce à l'utilisation d'une reverse transcriptase (RT)
- ⇒ L'amplification en temps réel du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes.

L'amplification permet d'estimer la charge virale de l'échantillon, qui est exprimée en valeur de Ct, le terme Ct ou *cycle threshold* étant le nombre de cycles de PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté durant la réaction : plus la valeur de Ct est basse, plus le signal apparaît précocement au cours du processus d'amplification et plus la charge virale est élevée. Bien que la présence de génome viral dans l'échantillon ne préjuge pas de son infectivité, il est désormais établi que le pouvoir infectieux du virus contenu dans un échantillon nasopharyngé, c'est-à-dire sa capacité à se multiplier en culture cellulaire, est inversement proportionnel à la valeur de Ct (*cycle threshold*) et à la proximité avec le début des symptômes (41). Ce sont les charges virales élevées détectées au stade précoce de l'infection qui correspondent à la phase de plus grande infectiosité et donc à un risque élevé de transmission interhumaines du SARS-CoV-2.

La réaction de RT-PCR quantitative, comprenant les trois étapes mentionnées ci-dessus, nécessite 3 à 4 heures pour sa réalisation à partir de l'arrivée de l'échantillon au laboratoire, sans compter les délais d'acheminement.

- **Fiabilité (sensibilité et spécificité)**

La RT-PCR a l'avantage de la spécificité qui serait de 100% (il y aurait zéro faux positifs quand la méthodologie du travail est respectée afin d'éviter les contaminations entre les échantillons, notamment lors de l'étape de l'extraction) et de passer de grandes séries en même temps mais demande entre 3 et 6h pour obtenir le résultat sans compter l'acheminement du prélèvement.

Cependant, cette technique manque de sensibilité. Les résultats faussement négatifs sont en rapport avec une charge virale faible, la qualité et le moment du prélèvement (c'est le cas lors de la phase précoce de contamination puis lors de la phase de

disparition des symptômes), la présence d'inhibiteurs de la PCR, ainsi que les conditions de transport (importance de réaliser un prélèvement riche en cellules).

- **Technique**

Pratiquement, la PCR consiste en une succession de réactions de réplication d'une matrice double brin d'ADN. Chaque réaction met en œuvre deux amorces qui définissent, en la bornant, la séquence à amplifier. L'amplification se fait grâce à une enzyme, la Taq polymérase, capable de synthétiser de l'ADN à partir des nucléotides présents dans la réaction en utilisant les produits de chaque étape de synthèse comme matrice pour les étapes suivantes. Ainsi, l'amplification obtenue est exponentielle, et à partir d'une molécule d'ADN, il est possible d'obtenir un milliard de copies de cette même molécule. Après électrophorèse, les molécules amplifiées (amplicons) peuvent être visualisées sur un gel d'agarose à l'aide de molécules fluorescentes (bromure d'éthidium ou Sybr Green). Les amplicons peuvent aussi être détectés, en continu pendant la PCR, grâce à des sondes nucléiques spécifiques marquées avec des molécules fluorescentes (PCR en temps réel). Différents protocoles ont été proposés pour la détection de l'ARN viral par RT PCR en temps réel qualitative. Ces protocoles diffèrent par les gènes viraux détectés (gène RdRP (gène RNA dependent RNA polymerase) dans la région du cadre de lecture ouvert ORF1ab, le gène E (gène de la protéine d'enveloppe) et le gène N (gène de la protéine nucléocapside). La sensibilité analytique des réactifs ciblant les gènes RdRP et E est plus élevée (limite technique de détection de 3,6 et 3,9 copies par réaction) que celle du gène N (8,3 copies par réaction) (42).

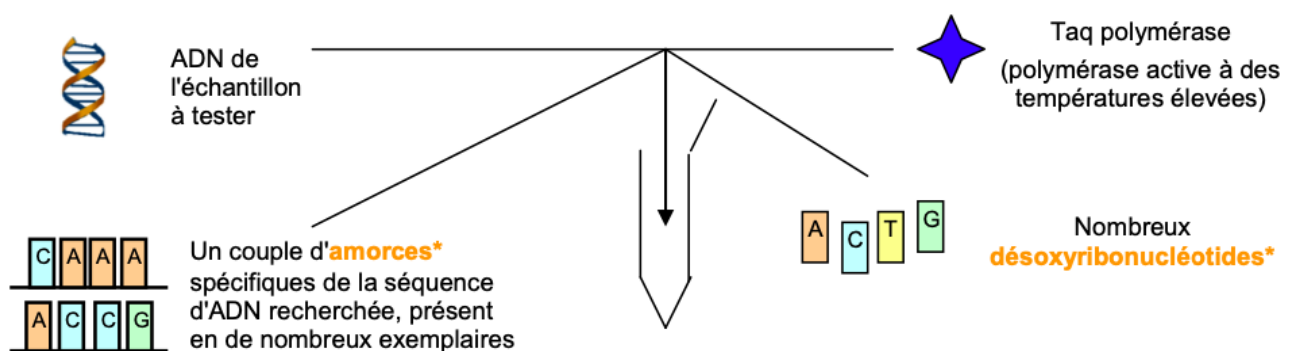


Figure 8 Technique de réalisation d'un test PCR.

- **Avantages**

- Utile pour détecter l'agent infectieux présents en faible quantité dans l'échantillon clinique.
- La détection de l'agent infectieux par PCR n'est que peu influencée par quelques doses d'antibiotiques.
- Méthode de référence.
- Sensibilité et spécificité élevées.
- Compatibilité avec l'automatisation et les panels multiples.

- **Inconvénients**

- Résultats faussement négatifs. La plupart d'entre eux concernent le cadre pré-analytique, comme le moment de la collecte des échantillons (trop précoce ou trop tardif, il peut ne pas être informatif parce que le patient est dans la phase présymptomatique dans le premier cas, ou déjà en voie de guérison dans le second cas, avec dans ces deux cas une « charge virale indétectable ». Celle-ci est notoirement plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes), la qualité du prélèvement (matériel insuffisant) et enfin le transport de l'échantillon (récipient inapproprié, exposition à des températures, etc.).
- D'autres causes peuvent diminuer la performance d'un test moléculaire comme la capacité du virus à muter (changement de séquence des régions dans lesquelles les amorces s'hybrident), ou l'inhibition de la PCR.

2. Test antigénique

C'est un test rapide, peu coûteux, précoce et simple d'utilisation. Ne nécessitant pas un personnel spécialisé, mais doit, cependant, être fait en laboratoire étant donné la nature du prélèvement. Plusieurs solutions de tests rapides permettant la détection d'antigènes sont apparues sur le marché. Le principe repose en général sur l'immunochromatographie avec une lecture qui peut être soit manuelle soit automatisée.

Ils pourraient être intéressants pour le dépistage de masse ou les situations d'urgence, comme le dépistage en préopératoire.

- **Technique**

Les tests antigéniques, contrairement aux tests RT-PCR basés sur la détection et l'amplification de l'ARN du virus dans l'échantillon, visent à détecter des antigènes (protéines ou peptides présents à la surface du virus). Comme les tests moléculaires, les tests antigéniques nécessitent un prélèvement naso- pharyngé ou par voie respiratoire basse. Ils utilisent des anticorps monoclonaux spécifiques des antigènes viraux et qui sont visibles au moyen de particules chromatographiques. Ils nécessitent d'être faits au laboratoire vu la nature du prélèvement, mais sont toutefois rapides comparés à la RT-PCR (43).

- **Interprétation des résultats**

L'interprétation de la réaction (antigène-anticorps) est visuelle (figure 9) ou bien bénéficie de l'aide d'un analyseur assurant une lecture plus objective.



Figure 9 Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia). Le prélèvement est déposé dans la cupule S située au bas de la figure. La ligne C correspond au contrôle de bon fonctionnement du test ; son absence est synonyme d'un test invalide. La ligne T (test) correspond à la détection de la protéine N du virus SARS-CoV-2. Le test présenté à gauche montre une réactivité négative. Le test présenté au centre indique une réactivité faiblement positive. Le test présenté à droite révèle une réactivité positive.

- **Avantages**

- Le délai de rendu de résultats (environ 10-15 minutes), bien inférieur à la plus rapide des solutions de PCR.
- Ce test constitue une alternative à la RT-qPCR, et permet de prendre rapidement des décisions cliniques et de quarantaine.
- Ces tests, qui sont unitaires, peuvent être employés par des non biologistes sous forme de tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) ou de tests de diagnostic rapide (TDR) au sein des laboratoires de biologie médicale.
- Ce type de test pourrait par ailleurs être largement diffusable auprès des praticiens (doctor test) selon une stratégie de dépistage de première ligne si leur performance s'avère corrélée à la contagiosité des patients.
- Leur utilisation dans le cadre du dépistage de sujets asymptomatiques ou pauci-symptomatiques dits « super-contaminateurs », dans un objectif de santé publique (dépistage de masse et dépistage ciblé), est en cours d'évaluation.

- **Inconvénients**

- Ce test a une sensibilité de <60% et une spécificité de 99.5%. Il est positif chez les patients présentant une charge virale élevée (correspondant à un Ct de < 25). Sa faible sensibilité constitue donc un handicap majeur pour une utilisation visant à détecter tous les cas COVID-suspects.

IV. Diagnostic indirect de l'infection à SARS-CoV-2

A. Techniques sérologiques

Des techniques mettant en évidence une réponse humorale chez les sujets infectés par le SARS-CoV-2. Elles repèrent généralement les anticorps dirigés contre la protéine S et/ou la protéine N, et trois principaux types de tests sont disponibles :

- ⇒ les tests reposant sur une méthode immunoenzymatique, qui permettent d'examiner un nombre élevé de sérums, certains d'entre eux mettant en évidence différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) et d'autres, uniquement les IgG ; ils peuvent être adaptables sur des automates d'analyses.

- ⇒ les tests rapides par immunochromatographie, qui sont réalisés de façon unitaire en moins de 15 minutes et qui, pour certains, détectent séparément les anticorps des classes IgM et IgG et pour d'autres, que les IgG ou des anticorps totaux ; ces tests, de type TROD, peuvent être exécutés en dehors d'un laboratoire de biologie médicale à partir de sérum ou de sang total prélevé par microponction au niveau de la pulpe du doigt (44).
- ⇒ les tests de séroneutralisation du virus infectieux ou de pseudoparticules virales capables d'entrer dans des cellules sensibles sans s'y répliquer (45) ; ils sont principalement dédiés à la recherche, notamment dans la perspective d'étudier les réponses humores aux candidats vaccins.

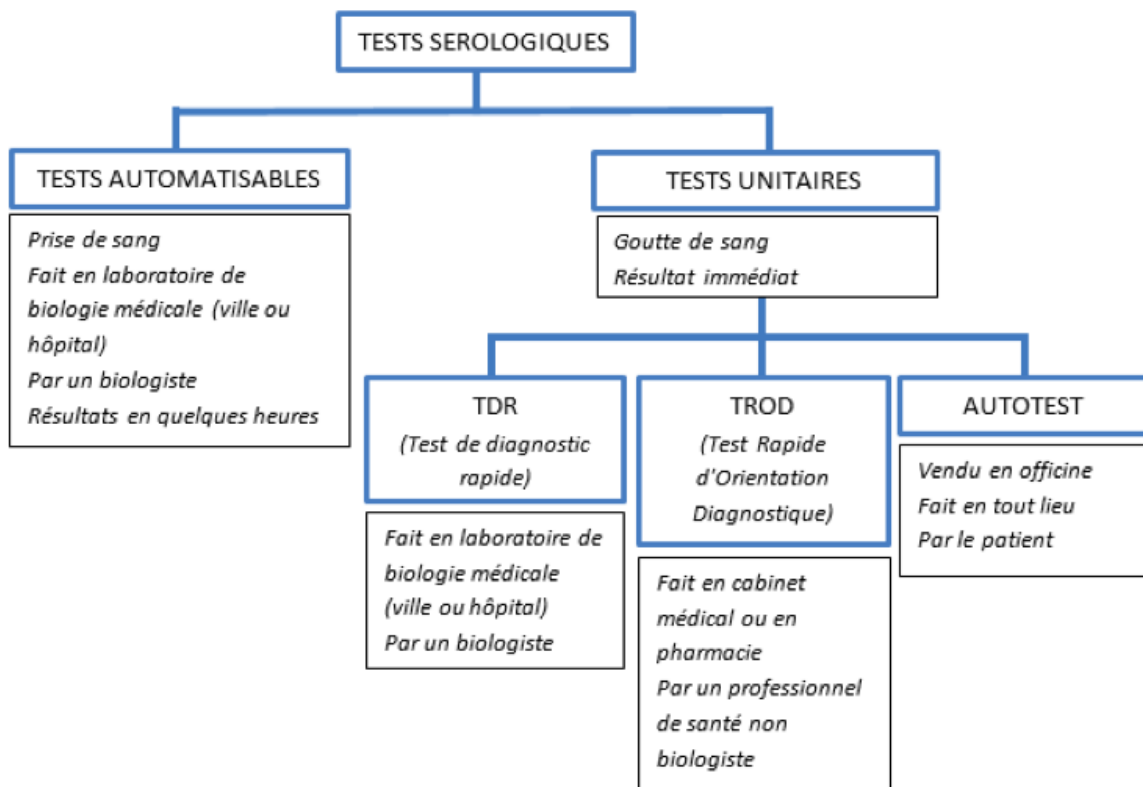


Figure 10 Différents types de tests sérologiques.

Les SARS-CoV-2 stimule une réponse immunitaire. Dans la phase précoce de la maladie, les anticorps IgM commencent à apparaître, de manière inconstante, dans les 5 à 7 premiers jours suivant l'apparition des symptômes avec un temps moyen de séroconversion de 10 à 11 jours. Ils sont habituellement bien détectables après 15

jours, avec un taux de séroconversion proche de 100%, mais ils diminuent ensuite assez rapidement pour disparaître après 6 à 7 semaines. Les IgG sont généralement détectables plus tardivement, habituellement bien détectables 15 jours après le début de l'infection, et leur taux s'accroît progressivement jusqu'à la 5ème ou 6ème semaine après début des symptômes

- **Prélèvement**

Ces tests sérologiques peuvent être réalisés sur sang total (par ponction veineuse ou au doigt), sérum ou plasma. Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être conservés à 2-8 ° C pendant 3 jours maximum. Pour un stockage à long terme, les échantillons doivent être conservés en dessous de -20 ° C. Le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé à 2-8 ° C et le test doit être effectué dans les 2 jours. Il ne faut surtout pas congeler les échantillons de sang total. Le sang total prélevé au bout du doigt doit être testé immédiatement.

- **Technique**

L'ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, littéralement « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée ») est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. Les anticorps présents dans l'échantillon de plasma du patient vont se fixer spécifiquement sur l'antigène. Un anticorps de détection va ensuite fixer les anticorps humains à doser. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme qui en présence de son substrat le transforme en produit de réaction détectable et mesurable grâce à l'apparition d'une coloration. L'intensité de celle-ci est proportionnelle à la quantité d'enzyme présent et donc à la concentration d'anticorps recherché (46).

- **Interprétation des résultats**

La présence d'anticorps sériques de classe IgG anti-SARS-CoV-2 est indicative d'un contact antérieur avec le virus ; à l'inverse, leur absence ne permet pas d'exclure cette éventualité. Chez les sujets dont le tableau clinique est sévère, l'existence dans leurs sérums d'IgM ou d'IgA spécifiques est en faveur d'une infection récente ; dans les formes où le virus n'est plus décelé dans les voies respiratoires supérieures, ce profil sérologique pourrait être un apport diagnostique.

- **Avantages**

- L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et la réalisation d'une gamme en parallèle permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang.
- Lorsque le virus n'est pas décelé dans les sécrétions rhino-pharyngées ou pulmonaires, les anticorps des classes IgM ou IgA sont habituellement détectables à la phase précoce d'une infection sévère .
- Documenter une infection passée, même si la présence d'anticorps de classe IgG ne préjuge pas à titre individuel d'une protection contre une réinfection, et sans qu'il soit possible d'exclure formellement un contact antérieur avec le SARS-CoV-2 en cas de réponse humorale négative.
- Ces tests retrouvent également leur utilité chez le personnel soignant, pour ainsi déterminer lesquels d'entre eux seraient immunisés et pourraient soigner les malades, sans risques de contamination. Ils auront aussi une grande utilité pour estimer l'ampleur de l'épidémie.

- **Inconvénients**

- Une réaction enzymatique rend toutefois cette technique dépendante de la température, du pH et de l'éclairement.
- Concrètement, l'ELISA nécessite la réalisation de différentes étapes successives : antigène spécifique du virus SARS-CoV-2 (la protéine N contenue dans la nucléocapside virale ou le récepteur de liaison du virus dit RBD (Receptor Binding Domain))
- Certaines de ces étapes prennent plusieurs heures.
- Ce n'est donc pas un test rapide et il ne peut être réalisé au lit du malade.
- La sensibilité limitée à un stade précoce, lorsque l'hôte n'a pas encore développé d'anticorps spécifiques.
- il est possible d'observer des réactions fausse- ment positives en raison de communautés antigé- niques avec d'autres coronavirus
- il n'est pas possible d'affirmer, dans l'état actuel des connaissances, si les anticorps, dirigés contre la protéine S ou la protéine N, protègent à moyen- long terme contre une réinfection.

B. Imagerie

L'atteinte histopathologique pulmonaire observée dans les formes sévères de COVID-19 est un dommage alvéolaire diffus avec thrombose des petits vaisseaux. Cela se traduit en imagerie thoracique par un infiltrat à type de verre dépoli multifocal à prédominance périphérique (47) (figure 11). Les hyperdensités en verre dépoli sont typiquement de prédominance périphérique, basale et postérieure.

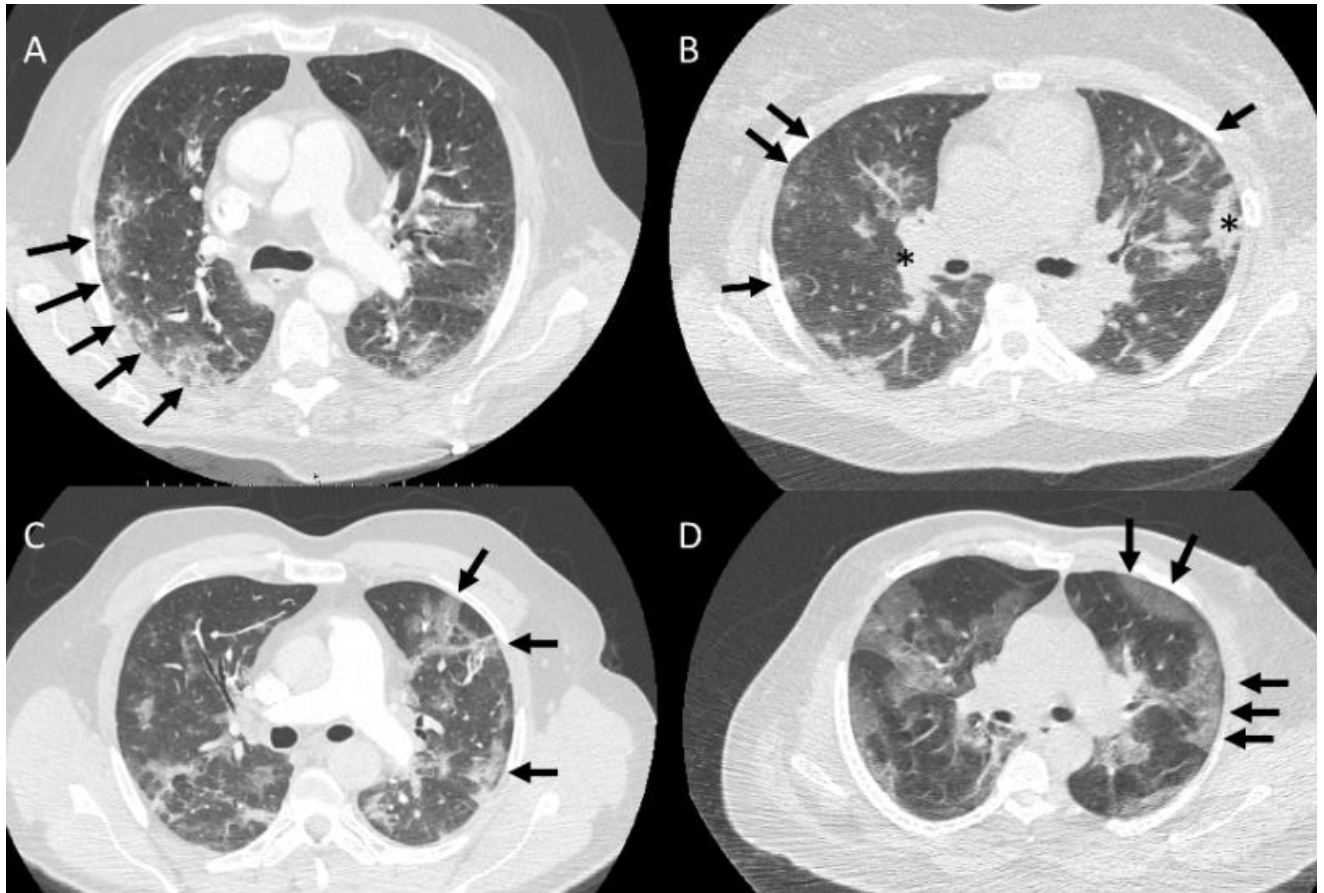


Figure 11 Atteintes caractéristiques de la pneumonie COVID-19

Flèches noires : opacités en verre dépoli de localisation sous pleurale.

Astérisque: condensation pulmonaire moins caractéristique.

A, C et D : pattern typique de pneumonie COVID-19 avec uniquement du verre dépoli périphérique.

B : association de lésions condensantes et de verre dépoli périphérique.

Réalisé plus tardivement, le scanner peut montrer des réticulations évoluant vers un aspect de « crazy paving » (48). La présence de micronodules bronchiolaires, d'adénopathies médiastinales et d'épanchements pleuraux abondants doit faire évoquer un autre diagnostic.

- **Intérêt clinique**

- Le scanner thoracique permet de rechercher une embolie pulmonaire dont la fréquence au cours des formes graves de COVID-19 est estimée entre 9 et 25 %.

- **Avantages**

- La spécificité du scanner thoracique est estimée entre 56 et 91%. Une large cohorte Française multicentrique comparant le scanner au diagnostic de sortie du patient trouvait une spécificité de 91%
- La sensibilité du scanner thoracique pour le diagnostic de pneumonie à SARS-CoV-2 est estimée à plus de 90%, toute gravité confondue. Cette sensibilité varie en fonction du délai depuis le début des symptômes et de la sévérité de la maladie. Chez les sujets asymptomatiques, le scanner thoracique a une sensibilité d'environ 50 %

- **Inconvénients**

- Moins spécifiques, des consolidations parenchymateuses pulmonaires sont retrouvées dans 29 à 72% des cas et doivent faire discuter d'autres diagnostics.
- La coexistence de cas de grippe et de COVID-19 risque de poser des problématiques diagnostiques et thérapeutiques. Une première étude a comparé la présentation scannographique de patients ayant des formes sévères de grippe H1N1 et de COVID-19. Au cours d'une pneumonie COVID-19, il était observé plus fréquemment des opacités en verre dépoli et moins de consolidations pulmonaires. Environ 20% des patients présentaient cependant dans chaque groupe des associations de consolidations et de verre dépoli.
- le taux de faux négatif peut atteindre 50% dans les deux premiers jours d'évolution de la maladie.

C. Examens biologiques

- ⇒ Examens recommandés aux urgences : NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, D-Dimères, LDH, CPK, CRP et hémocultures si fièvre.
- ⇒ Lymphopénie, éosinopénie, élévation des LDH et des D-Dimères.
- ⇒ La PCT normale à l'admission des pneumonies, peut s'élever dans les cas les plus sévères.
- ⇒ Les signes suivants sont des indications d'hospitalisation :
 - Polypnée (fréquence respiratoire > 24 cycles/min au repos) ;
 - Oxymétrie de pouls (SpO₂) < 95 % en air ambiant ;
 - Pression artérielle < 100 mm Hg ;
 - Troubles de la vigilance ;
 - Altération brutale de l'état général ou de la vigilance chez le sujet âgé.

V. Tableau comparatif des différentes méthodes de diagnostic biologique

Tableau 3 Tableau comparatif des différentes méthodes de diagnostic biologique (49-50-51)

EXAMEN	TECHNIQUE	ÉCHANTILLON BIOLOGIQUE SUPPORT	DÉLAI ET FENÊTRE DE DÉTECTION	SENSIBILITÉ/ SPÉCIFICITÉ	DELAÏ DE REPONSE
RT-PCR	• virologique, direct, détection arn du sars-cov-2 par transformation en adn et amplification et détection d'au moins 2 cibles du génome viral • automate de biologie moléculaire de laboratoire permettant de traiter des séries importantes minimum 90 tests par série de 2 h 30 à 4 h par automate	sécrétions naso-pharyngées (ou exceptionnellement si difficile oro-pharyngées ou salive autorisation récente nabm)	• positif à un taux significatif 2 à 3 jours avant le début des symptômes jusqu'à 7 à 10 jours après. • un portage prolongé de l'arn viral est possible après la phase de guérison (plusieurs semaines)	gold standard le test est positif dès lors que l'arn viral est présent dans le prélèvement nasopharyngé sensibilité et spécificité autour de 100% un prélèvement inadéquat peut influencer la qualité du résultat	48 heures

TEST ANTIGÉNIQUE	• virologique, direct, détection d'un antigène viral (protéine) • test rapide manuel unitaire, non automatisable pour des séries • cassette/ bandelette réactive unitaire (savonnette)	• sécrétions naso - pharyngées • non encore validé sur salive	4 premiers jours après le début des symp- tômes, la sensibilité baisse par la suite	• grande hétérogénéité de fiabilité selon les fournisseurs • sensibilité de l'ordre de 66-74 % pour les charges virales significatives définies comme ≤ 33 ct en pcr • spécificité 93-99 % étude chu henri mondor 29/09/20 un prélèvement inadéquat peut influencer la qualité du résultat	15-30 minutes
TEST SÉROLOGIQUE	• détection d'anticorps igg et/ou igm et/ou ig totaux évaluation de la réaction immunitaire au sars-cov-2. • ne permet pas de dire si l'infection est en cours et si le sujet est contagieux ou si une immunité protectrice est acquise • suivant les fournisseurs, détection via antigène recombinant protéine n (nucléocapside) et/ou protéine s (spike) ou de son domaine rbd. • automate d'immuno- analyse de laboratoire	Prise de sang, sérum	15 jours après les symptômes	• excellente spécificité > 99,8 % • sensibilité dépendante du délai de réalisation	4-6heures

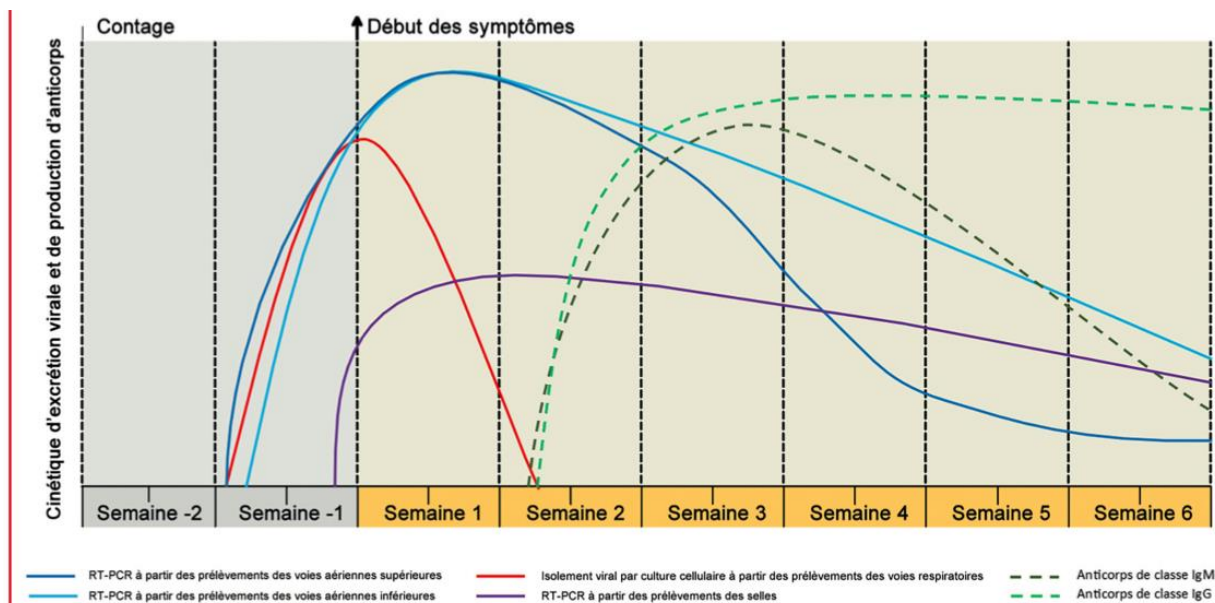


Figure 12 Cinétique d'ensemble des marqueurs du diagnostic virologique de l'infection symptomatique à virus SARS-CoV-2 en fonction du temps (en semaines)

Chapitre 3 Gestion du risque infectieux en préopératoire

I. Transmission des pathogènes au bloc opératoire

Prévenir la transmission du SARS-CoV-2 reste l'effort de santé publique le plus efficace pour limiter l'impact. Cet effort inclut l'identification rapide des cas, le suivi des contacts, l'isolement et la mise en quarantaine des individus infectés/exposés et des soins de soutien. Nous considérons les unités de soins périopératoires comme des sites potentiels méconnus d'exposition au SARS-CoV-2. Par conséquent, des recommandations pour le milieu hospitalier devraient être mises à la disposition des professionnels de santé afin de gérer l'exposition et de mettre en œuvre des mesures pour limiter la transmission (52).

A. Enseignements tirés des épidémies antérieures de coronavirus (SARS-CoV, MERS)

L'épidémie de SARS-CoV à Toronto en 2002 et de MERS-CoV en 2012 nous ont appris que la majorité des cas étaient associés à une transmission nosocomiale, en particulier parmi les professionnels de santé exposés aux procédures génératrices d'aérosols (53). Malgré les protocoles de sécurité instaurés, l'infection confirmée par

le SARS-CoV des professionnels de santé a été associée à l'intubation de patients infectés par le SARS-CoV en unités de soins intensifs, lorsque plusieurs tentatives d'intubation étaient nécessaires, et lorsque plus de trois individus étaient présents dans la salle (54). D'autres facteurs de risque sont le contact avec les patients pendant les procédures susceptibles de libérer des aérosols, notamment par nébuliseurs, appareils de ventilation en pression positive continue, appareils de ventilation d'aide à deux niveaux de pression ou oxygénothérapie nasale à haut débit. Cependant, des mesures renforcées et le respect du port des EPI ont permis de limiter la transmission nosocomiale lors de la deuxième vague de l'épidémie de SARS-CoV à Toronto. Des données plus récentes suggèrent que l'oxygénothérapie nasale à haut débit n'augmenterait peut-être pas la dispersion des aérosols lors d'une toux spontanée chez des volontaires en bonne santé (55).

B. Enseignements tirés de l'épidémie actuelle (SARS-CoV-2)

L'expérience en Chine, en Italie, au Royaume-Uni et aux États-Unis prouve clairement que la transmission communautaire est responsable de la majorité des patients infectés (56). La prévalence de la maladie reste élevée dans diverses parties du monde, où l'absence de tests de dépistage fiables et largement disponibles représente un risque de transmission nosocomiale dans le domaine périopératoire. La période qui précède immédiatement l'apparition des symptômes est associée à une excrétion virale du SARS-CoV-2 et représente un potentiel énorme de transmission, impliquant ainsi davantage tous les patients (asymptomatiques) qui constituent un risque supplémentaire (57). Afin de protéger et d'assurer la sécurité des professionnels de santé et, par extension, des patients en empêchant la transmission nosocomiale du SARS-CoV-2, un effort coordonné avec le plein soutien de l'établissement est nécessaire (58).

En raison de la propagation rapide de la COVID-19, la capacité des établissements de santé à se préparer à la hausse du nombre d'hospitalisations et à mettre en œuvre des stratégies d'atténuation des risques a subi la pression du temps. L'anxiété et la crainte ont fait subir des pressions supplémentaires aux soignants, en particulier en raison de la préoccupation liée aux approvisionnements insuffisants d'équipements de protection individuelle (EPI) et de l'absence de clarté des informations ou d'une réflexion harmonisée de la part des dirigeants. Nous avons appris que des messages discordants causaient la confusion, créaient des tensions et ralentissaient la mise en œuvre des protocoles. En outre, il est difficile de se tenir

informé des directives en évolution constante et de les communiquer clairement à un établissement tout entier.

C. Transmission des pathogènes au bloc opératoire et dans l'environnement de travail des anesthésistes-réanimateurs

Au bloc opératoire, l'environnement de travail des anesthésistes-réanimateurs présente de nombreuses surfaces exposées aux gouttelettes, agissant comme des réservoirs du virus en l'absence de mesures de précaution ou de procédures de décontamination. Comme mentionné précédemment, les processus favorisant l'aérosolisation de crachats par un individu infecté dans les unités de soins péri opératoires représentent une source potentielle d'exposition des professionnels de santé. Pour les anesthésistes-réanimateurs, il convient de prêter une attention particulière aux périodes pendant l'intubation et l'extubation, car elles présentent le plus haut risque d'exposition et entraînent un contact direct avec les gouttelettes respiratoires, pendant la gestion des voies respiratoires (59).

Les espaces situés juste à l'extérieur du bloc opératoire et autour du service opératoire présentent peu de risques en termes de génération d'aérosols, tout en constituant toutefois des sources potentielles de transmission. Quel que soit le lieu, un équipement de protection individuelle (EPI) inapproprié ou mal utilisé, ainsi qu'une hygiène des mains insuffisante sont des facteurs potentiels de transmission aux professionnels de santé (60).

L'autre enjeu est d'éviter qu'un patient infecté puisse transmettre le virus au patient suivant notamment en infectant les surfaces de la salle opératoire, plus particulièrement la table opératoire et le respirateur. Ce dernier participe activement à la dispersion du virus en relâchant dans la salle l'air expiré par le patient infecté. Ici l'utilité d'un bio nettoyage en bonne et due forme entre les patient avec un nettoyage hebdomadaire approfondi et l'utilisation de filtres spéciaux pour protéger les ventilateurs d'anesthésie sont, en tout logique, impératifs.

Mais la seule vraie protection contre tous les risques de contamination précédemment cités reste un bon dépistage pré opératoire.

II. Conditions d'application :

La mise en place du dépistage de la COVID-19 préopératoire ne soustrait pas l'obligation de l'équipe soignante de toujours poser les questions de dépistage pour vérifier la présence

de symptômes ou de risques auprès de chaque patient le jour de l'opération, et ce, même si le patient a eu un résultat de dépistage négatif.

A. Chirurgie élective :

Le dépistage de la COVID-19 pré opératoire est obligatoire pour les usagers ayant une chirurgie élective prévue au-delà de 48 heures d'avis. Sans quoi, la chirurgie sera reportée.

B. Chirurgie urgente :

Pour toutes les chirurgies urgentes, la décision d'opérer relèvera du chirurgien et de l'anesthésiologiste d'attendre ou non le résultat du dépistage de la COVID-19. Si le questionnaire préopératoire est négatif, la procédure sera faite au bloc opératoire en protection gouttelette contact.

III. Directives

A. Planification du dépistage

Le dépistage doit avoir lieu 2 jours avant la date prévue de l'opération. Le personnel de la planification informe les patients que le test est obligatoire et exigé. Il faut aviser le patient qu'il doit se présenter au bloc opératoire, comme prévu même s'il n'a pas reçu son résultat de dépistage.

Il est demandé aux patients de rester confinés au domicile entre leur test de dépistage et la date de leur chirurgie, et ce, même s'ils reçoivent un résultat négatif. Cette mesure, bien que volontaire, permet d'ajouter un niveau de sécurité supplémentaire afin d'éviter une contamination préopératoire.

Si le patient refuse d'avoir un dépistage Covid préopératoire, l'agent de la planification ne peut planifier la date de l'opération et avise dans les meilleurs délais le chirurgien du refus. Le chirurgien détermine la conduite à tenir. Il s'agit d'une décision médicale.

Si le patient réside à l'extérieur de la région ou se situe l'hôpital ou se déroulera son opération, l'agent planifie un rendez-vous pour le patient à un centre de dépistage plus près du lieu de la résidence de celui-ci.

Si un patient n'a pu être rejoint, le personnel de la planification chirurgicale essaie une dernière tentative pour joindre le patient avant de le remplacer sur la liste opératoire. Cette étape se fait après discussion avec le chirurgien. Le patient

remplaçant sera invité à se rendre dans un centre de dépistage sans rendez-vous pour avoir son test de dépistage.

B. Interprétation des résultats

1. Interprétation d'un résultat positif

Une décision médicale est prise sur le maintien de la chirurgie et la mise en place d'une procédure de protection sécuritaire ou le report de la chirurgie à une date ultérieure.

Il revient au personnel de la santé publique d'annoncer un résultat positif à un patient et à lui fournir les instructions à suivre.

Une communication entre le personnel de la santé publique et le chef du bloc opératoire doit avoir lieu pour que ces derniers soient au courant des éléments de l'analyse et anticiper une prochaine date de chirurgie avec la collaboration du chirurgien.

2. Interprétation d'un résultat négatif

La veille de la journée opératoire, un employé assigné s'assure d'avoir reçu l'ensemble des résultats des patients qui doivent avoir une chirurgie.

Si le patient n'a pas été informé de son résultat au test de dépistage, l'anesthésiologiste peut en faire l'annonce le jour de l'opération.

IV. Recommandations pour le dépistage préopératoire

Le dépistage préopératoire est en cours de mise en œuvre à travers le monde avec trois objectifs principaux, à savoir :

- ⇒ Repousser la chirurgie électorale chez les patients qui sont symptomatiques ou qui sont testés positifs.
- ⇒ Déclencher des protocoles périopératoires pour des soins appropriés des cas confirmés ou suspects de COVID-19.
- ⇒ Conseiller sur l'utilisation appropriée des EPI et des protocoles de soins périopératoires.

A. En cas de présence locale ou régionale du SARS-CoV-2

1. Tous les patients doivent être dépistés à la recherche de symptômes avant de se présenter à l'hôpital. Les patients qui

présentent des symptômes devront être orientés vers une évaluation supplémentaire. Tous les autres patients devront subir des tests avant toute intervention chirurgicale non urgente. Les systèmes de santé peuvent envisager d'encourager les patients à se confiner dans l'attente des résultats des tests.

2. Du fait de la possibilité de résultats faux négatifs lors du dépistage, le personnel du bloc opératoire devra prendre des précautions pour se protéger (un masque N95 (FFP2), une protection des yeux, des gants et une blouse).
3. Si un patient est testé positif au SARS-CoV-2, il conviendra de retarder les procédures chirurgicales électives jusqu'à ce que le patient ne soit pas plus infectieux et puisse prouver qu'il est guéri du COVID-19.

B. En cas de présence locale ou régionale du SARS-CoV-2 minime ou inexistante

1. Tous les patients doivent être dépistés à la recherche de symptômes avant de se présenter à l'hôpital.
2. Les patients qui présentent des symptômes devront être orientés vers une évaluation plus approfondie.

V. Recommandations pour les activités opératoires non urgentes et électives

Alors que les systèmes de santé commencent à planifier la reprise des opérations non urgentes, puis des cas électifs avec l'aplatissement de la courbe d'infection du SARS-CoV-2, il reste primordial de continuer à respecter les normes les plus strictes fondées sur les faits, qu'il s'agisse de directives locales, nationales ou internationales, afin de protéger les patients et les soignants. La recrudescence de cas de COVID-19 reste une forte possibilité et une réelle inquiétude pour une multitude de raisons, notamment la variation de la disponibilité des tests, l'absence de certitude concernant l'immunité conférée par une exposition antérieure, la prévalence de la maladie, etc.

Par conséquent, nous recommandons une planification rigoureuse de la part des établissements, avec une reprise lente et échelonnée des cas non urgents.

Les politiques et les flux de travail de l'établissement pour la reprise des cas non urgents/électifs devront tenir compte de la disponibilité des tests, de la prévalence locale de la maladie, de la procédure chirurgicale et de l'indication, de la capacité de l'hôpital et de l'USI, ainsi que des besoins en effectifs. Les espaces de travail physiques devront être prévus de manière à optimiser la distanciation entre le patient et le soignant. Il faudra continuer à prendre des mesures pour poursuivre la formation et le soutien du personnel dans le cadre de la réponse globale de l'hôpital au COVID-19.

Nous privilégions des politiques et des protocoles qui hiérarchisent les besoins cliniques des patients et la capacité de l'établissement afin de limiter la concurrence pour la capacité opératoire limitée.

La base de la gestion des risques pendant la reprise après la pandémie restera le dépistage préopératoire fondé sur les symptômes. La plupart des hôpitaux ont un service dédié qui s'assure que les patients qui présentent des symptômes peuvent supporter un retard de chirurgie avec un suivi 14 jours plus tard dans la mesure du possible.

VI. Recommandations pour la pratique chirurgicale au cours de l'épidémie de la COVID-19

En raison du potentiel de transmission du SARs-CoV-2 des patients asymptomatiques et des professionnels de santé, nous recommandons une intensification des mesures à respecter lors de la gestion préopératoire et périopératoire de tous les patients afin de limiter l'exposition aux sécrétions.

A. Hygiène des mains

Se laver souvent les mains est l'une des mesures d'hygiène les plus importantes dans la protection contre la contamination. Des gels hydroalcooliques doivent être placés à proximité de chaque poste de travail d'anesthésie ou de réanimation. L'hygiène des mains doit être pratiquée conformément aux protocoles établis, notamment après le retrait des gants, après tout contact avec des surfaces sales ou contaminées.

B. Équipements de protection individuelle⁽⁵⁸⁾

Les équipements de protection individuelle doivent inclure un masque N95 (ou FFP2), une protection des yeux telle que des lunettes ou une visière, une charlotte jetable, une blouse imperméable et résistante aux projections, des surchaussures et deux paires de gants. Il est fondamental de se laver les mains avant et après avoir enfilé ou retiré l'EPI.

Les masques N95 (FFP2) répondent pleinement aux critères d'efficacité de filtration du National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) et sont approuvés pour la protection contre la transmission par gouttelettes et par voie aérienne de 95 % des particules de taille supérieure à 0,3 micron.

Les soignants et leurs établissements doivent connaître les protocoles pour mettre et enlever les EPI correctement.

Organiser des exercices de simulation d'intubation/extubation avec un EPI dans des conditions réelles (*in situ*) permettra de favoriser une utilisation appropriée de l'EPI par les soignants et d'identifier les obstacles au respect des règles. Il convient que l'établissement ait mis des mesures en place afin d'éviter les intubations en séquence rapide en urgence où l'EPI ne peut être correctement porté.

C. Planification du flux de travail périopératoire

Il est possible qu'il soit nécessaire de revoir les flux de travail, de mettre en œuvre des check-lists. Désigner des blocs opératoires spécifiques pour les patients COVID-19 et réduire au minimum la contamination en retirant les contenus inutiles et en revêtant de plastique les équipements qui ne peuvent pas être déplacés. La formation axée sur la simulation pour mettre et enlever les EPI, l'intubation, l'extubation et la gestion d'un événement indésirable chez un patient COVID-19 est également recommandée.

D. les recommandations de la SPILF

Dépistage pré-opératoire du COVID-19 : l'avis de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)

L'épidémie de COVID-19 marque le pas en France. A cette occasion, le volume des activités médicales et chirurgicales programmées est amené à augmenter progressivement, et devra tenir compte principalement de 2 catégories de risques : i) les pertes de chances en cas de report excessif de l'intervention médicale (chimiothérapie, biothérapie, greffe de cellules souches hématopoïétiques, etc.) ou

chirurgicale (greffe d'organe solide, chirurgie thoracique, chirurgie ORL ou neuro-chirurgie au contact du rhinopharynx) ; ii) la persistance d'une circulation du virus SARS-CoV2, dont les conséquences peuvent être dramatiques, particulièrement au décours de certaines chirurgies ou traitements immunosuppresseurs.

Afin de guider le choix des mesures qui seront appliquées pour limiter ces risques, nous rappelons les éléments suivants :

- ⇒ Des formes peu ou pas symptomatiques de COVID-19 sont associées à un risque de transmission du virus
- ⇒ Le meilleur test de détection du SARS-CoV2 actuellement disponible, la PCR sur prélèvement naso-pharyngé, a une sensibilité imparfaite, estimée à 70%
- ⇒ La sensibilité du scanner thoracique est limitée dans les premiers jours de symptômes et a fortiori chez les asymptomatiques

En conséquence, le dépistage du COVID-19 avant une intervention médicale ou chirurgicale à risque, chez des patients sans symptôme évocateur, repose sur les règles suivantes :

- ⇒ Si une PCR est proposée, elle doit être réalisée au plus près de l'intervention programmée (pas plus de 24 h avant)
- ⇒ Le scanner thoracique n'a aucune indication dans ces situations (dépistage chez un patient asymptomatique)
- ⇒ Même en cas de négativité de la PCR, le risque de COVID n'est pas totalement exclu, ce qui impose i) de maintenir le respect des mesures barrières tout au long de l'intervention et au décours ; ii) de reconsidérer le diagnostic en cas d'évolution ultérieure compatible avec un COVID

Le Bureau de la SPILF 29 avril 2020

VII. Organigrammes & questionnaires de dépistage préopératoire de la COVID-19 tirés d'autres pays

A. Organigrammes de dépistage préopératoire de la COVID-19

Nous avons ici quelques exemples d'organigrammes de dépistage préopératoire de différents pays qui sont issus d'un travail ayant essayé de prendre en compte un maximum de situations cliniques dans un maximum de structures. Si des dispositions

locales, liées à l'accès aux examens diagnostiques, à la typologie des malades, à la prévalence du virus dans la zone géographique concernée, ou à un accord entre les différentes spécialités au niveau local.

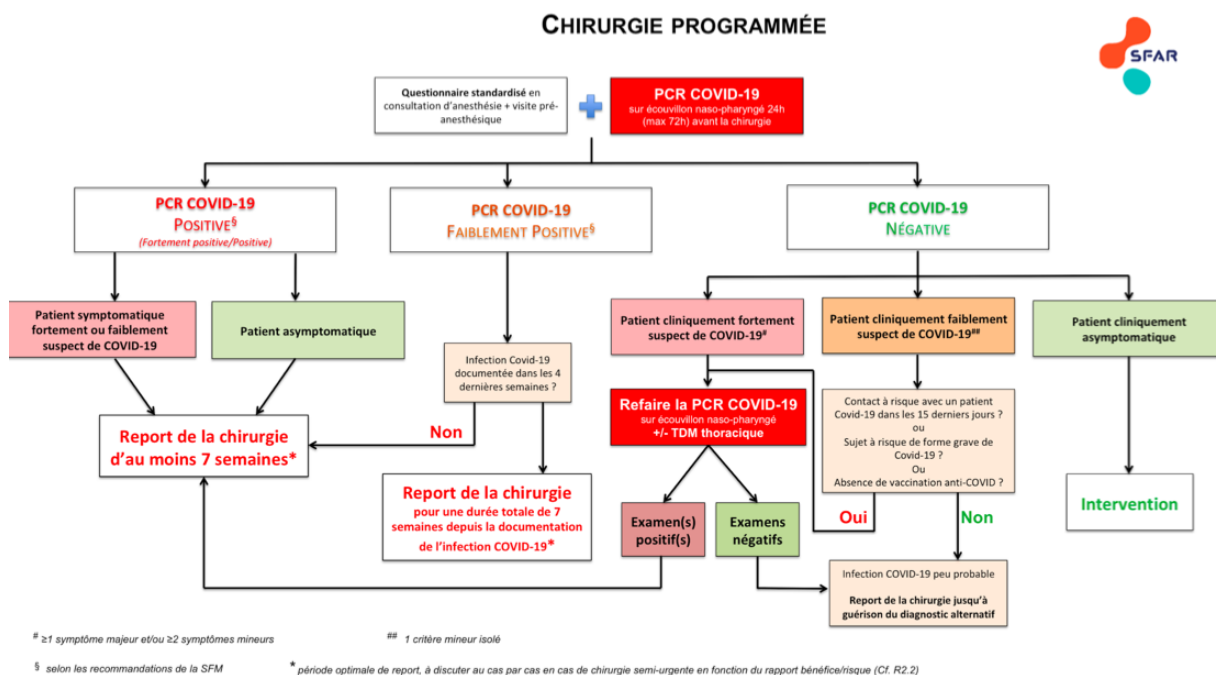


Figure 13 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour intervention programmée (mise à jour de juin 2021)

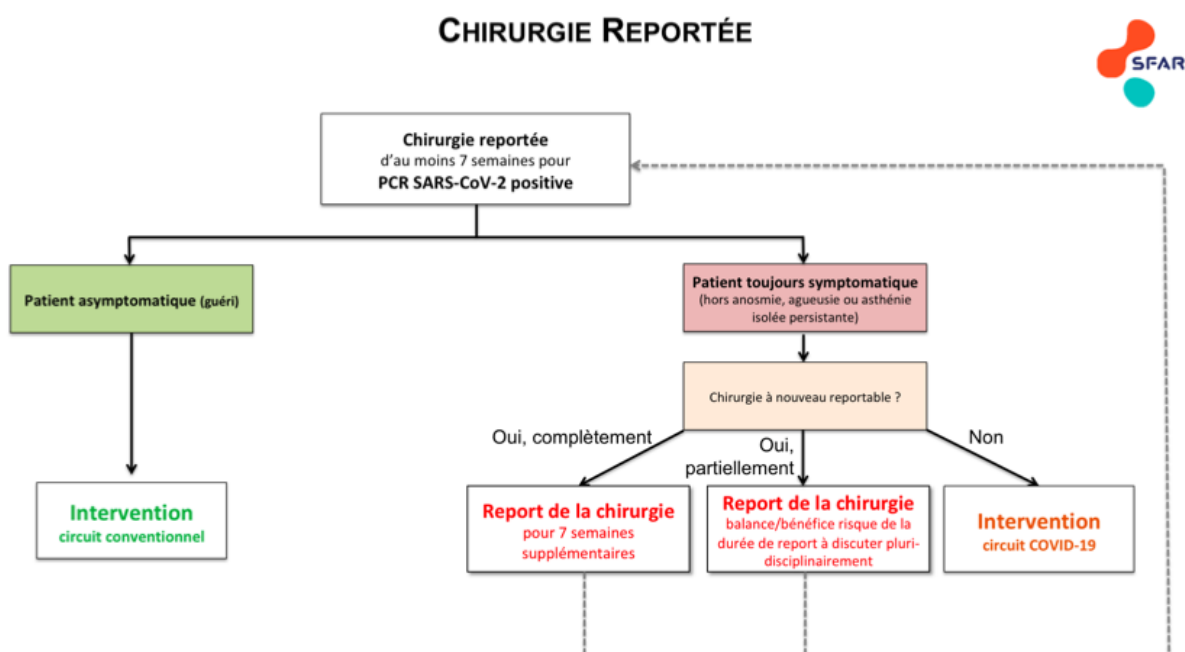
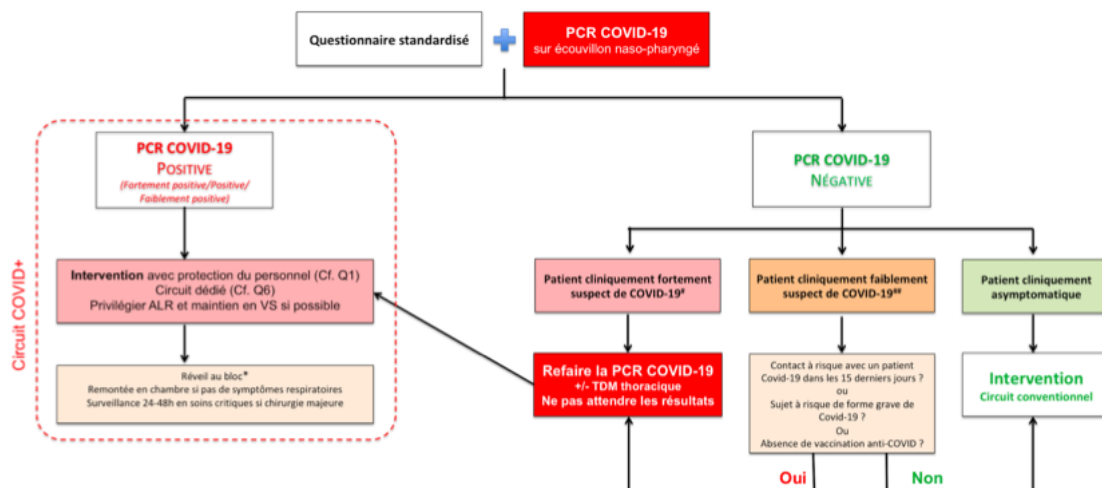


Figure 14 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire après report d'une intervention (mise à jour de juin 2021)

CHIRURGIE URGENTE AVEC RÉSULTATS DE PCR COVID-19 RAPIDE DISPONIBLES AVANT LA CHIRURGIE



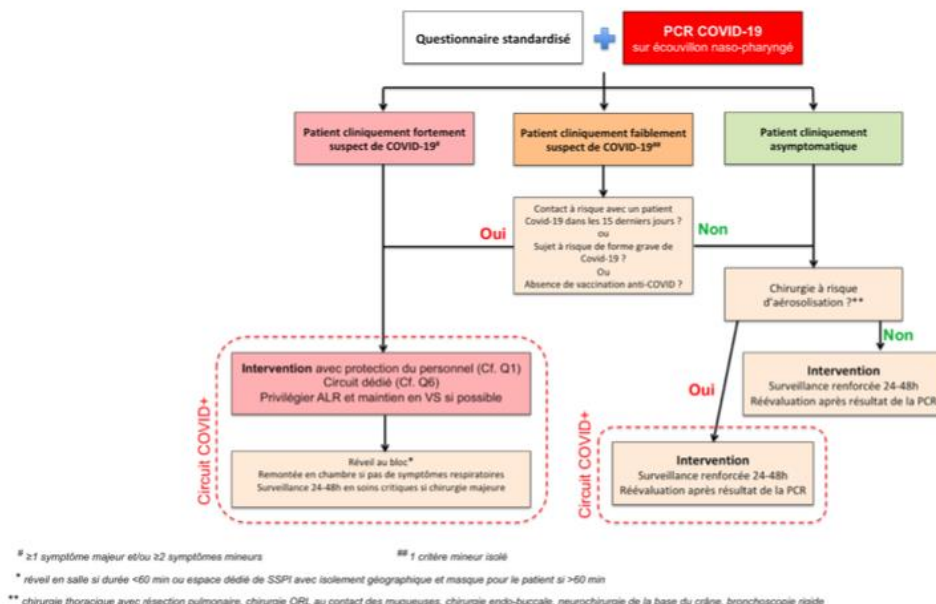
≥1 symptôme majeur et/ou ≥2 symptômes mineurs

1 critère mineur isolé

* réveil en salle si durée <60 min ou espace dédié de SSPI avec isolement géographique et masque pour le patient si >60 min

Figure 15 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour chirurgie en urgence avec résultat de PCR COVID-19 rapide disponibles avant la chirurgie(mise à jour de juin 2021)

CHIRURGIE URGENTE AVEC RÉSULTATS DE PCR COVID-19 RAPIDE NON DISPONIBLES AVANT LA CHIRURGIE



≥1 symptôme majeur et/ou ≥2 symptômes mineurs

1 critère mineur isolé

* réveil en salle si durée <60 min ou espace dédié de SSPI avec isolement géographique et masque pour le patient si >60 min

** chirurgie thoracique avec résection pulmonaire, chirurgie ORL au contact des muqueuses, chirurgie endo-buccale, neurochirurgie de la base du crâne, bronchoscopie rigide

Figure 16 Stratégie de dépistage et prise en charge pré-opératoire pour chirurgie en urgence avec résultat de PCR COVID-19 rapide non disponibles avant la chirurgie (mise à jour de juin 2021)

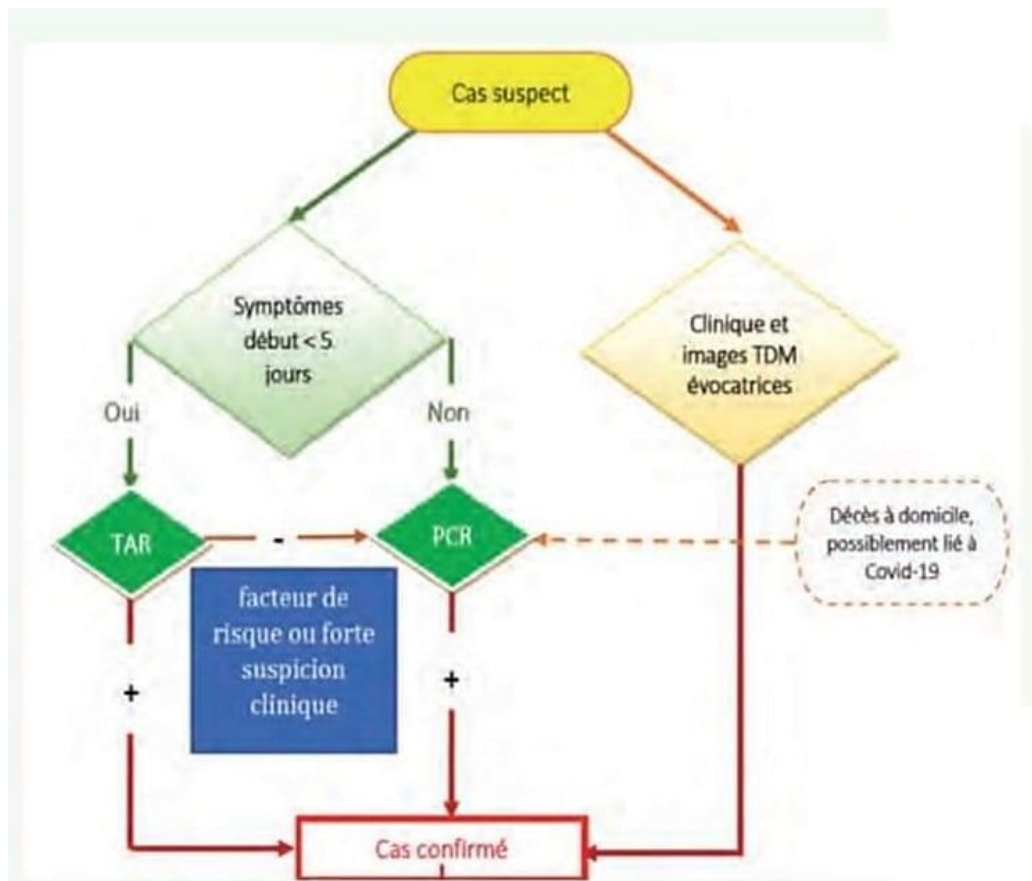


Figure 17 Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19 au Québec

- ¹ Un dépistage systématique est fait **seulement** lorsque cela amène **une diminution des ÉPI utilisés ET/OU un changement de pratique**
- ² Protocole d'isolement préventif de 14 jours pré-opératoire pour l'usager et **obligatoire** s'il réside dans un territoire chaud
- ³ Clientèle non acceptée dans les CDD et orienté vers un autre processus de dépistage moins risqué
- ⁴ Si le patient obtient son résultat un samedi ou dimanche par la Centrale des résultats et qu'il est +, lui demander de **ne pas se présenter** à sa chirurgie et de laisser un message sur la boîte vocale du bloc opératoire
- ⁵ Granit : Pour un patient opéré le lundi am, le prélèvement doit être fait le **samedi avant 10h** pour s'assurer d'un résultat le dimanche.
- ⁶ Accès délégué aux dossiers des autres RLS et au DSQ aux inf. des CPC
- ⁷ Les résultats sont également divulgués par la Centrale de résultats COVID-19 au patient (+ et -). Si le résultat est positif, il sera acheminé à titre informatif à la PCI et à la santé publique. Les résultats sont également disponible dans le dossier santé Québec (DSQ) en 5 min à 2 heures post sortie du résultat.
- ⁸ Selon l'évaluation médicale, requiert parfois l'isolement en hospitalisation et la reprise du dépistage 48h pré-op.

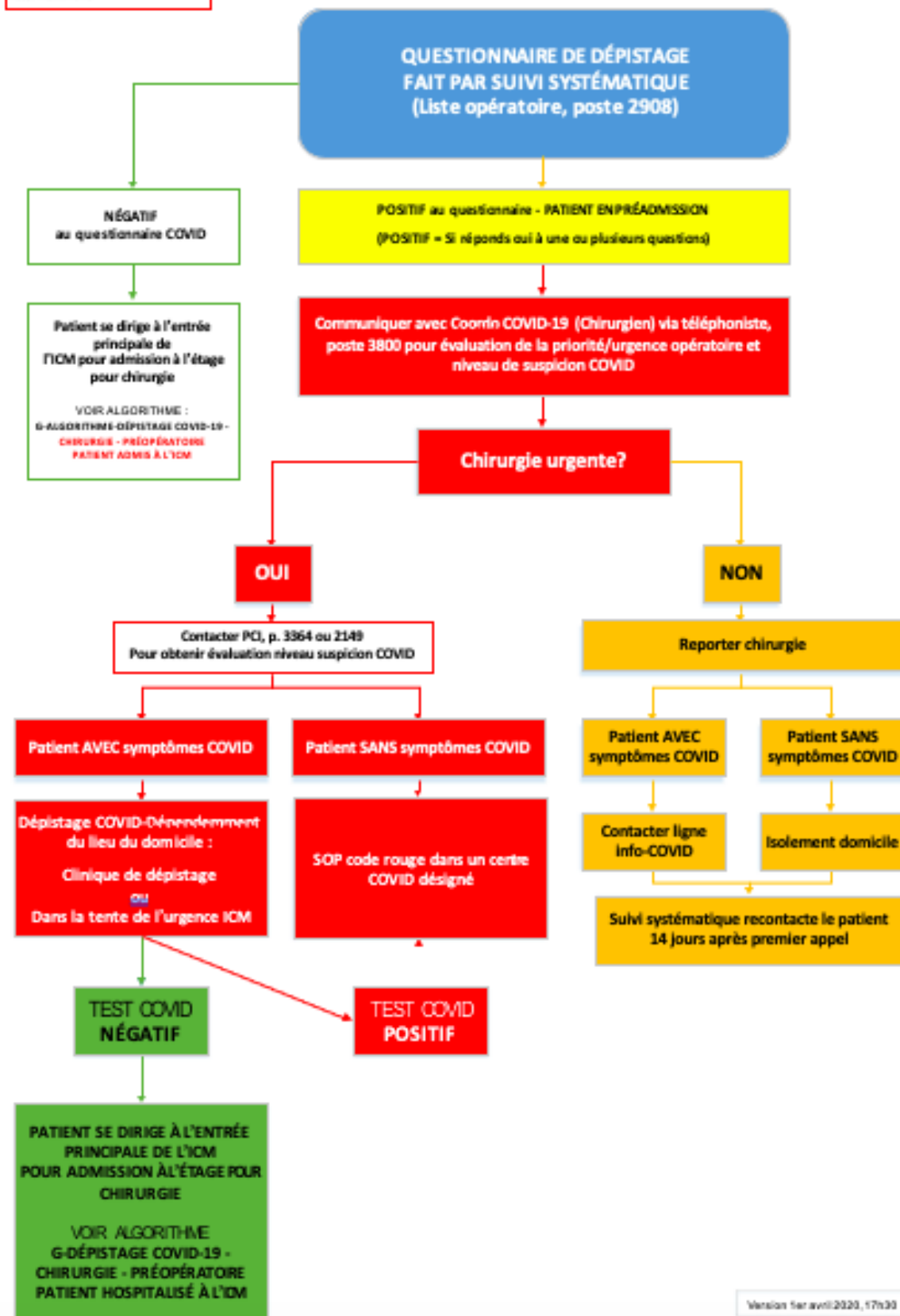


Figure 18 Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19 à Montréal

B. questionnaire préopératoire standardisé de recherche des symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2

Les experts suggèrent d'utiliser un questionnaire standardisé de recherche des symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2 avant toute chirurgie chez l'adulte et chez l'enfant

L'utilisation d'un questionnaire standardisé permet d'augmenter l'exhaustivité du recueil des symptômes et la reproductibilité de l'interrogatoire. C'est un outil adapté pour recueillir des informations précises auprès d'un nombre important de sujets. Les données recueillies sont facilement quantifiables et traçables. Les qualités essentielles d'un tel questionnaire sont l'acceptabilité, la fiabilité et la validité. Les questions doivent être formulées de façon à être comprises par le plus grand nombre, sans ambiguïté, et portant sur des items validés. Du fait de la grande diversité des symptômes attribuables au SARS-CoV-2, le questionnaire doit rechercher les symptômes les plus fréquents (fièvre, toux sèche, etc.) et/ou les plus évocateurs (anosmie, agueusie, etc.), sans toutefois décliner l'ensemble de ce qui a pu être rapporté dans la littérature. Un exemple de questionnaire standardisé distinguant des symptômes majeurs et mineurs :

AUTO-QUESTIONNAIRE



Avez-vous actuellement ou avez-vous eu dans les jours précédents un ou plusieurs des symptômes suivants de façon inhabituelle ?

Symptômes majeurs

- | | |
|--|-----------|
| - Fièvre (température mesurée >38°C) | Oui - Non |
| - Toux sèche | Oui - Non |
| - Difficulté à respirer ou fréquence respiratoire élevée (>20/min) | Oui - Non |
| - Anosmie (perte de l'odorat) | Oui - Non |
| - Agueusie (perte du goût) | Oui - Non |

Symptômes mineurs

- | | |
|---|-----------|
| - Maux de gorge | Oui - Non |
| - Rhinorrhée (« nez qui coule ») | Oui - Non |
| - Douleur thoracique | Oui - Non |
| - Myalgies (« mal dans les muscles », courbatures) | Oui - Non |
| - Altération de l'état général ou fatigue importante | Oui - Non |
| - Confusion (« pensées qui se mélangent », désorientation) | Oui - Non |
| - Céphalées (« maux de tête ») | Oui - Non |
| - Diarrhées | Oui - Non |
| - Nausées et/ou vomissements | Oui - Non |
| - Éruption cutanée, engelures/crevasses aux doigts ou à la main | Oui - Non |

Avez-vous été en contact étroit (en face à face, à moins d'1 mètre et/ou pendant plus de 15 minutes, sans masque ni pour vous ni pour le contact) avec une personne atteinte de COVID de façon prouvée au cours des 15 derniers jours ?

Oui - Non

Figure 19 Auto-questionnaire COVID-19 pour les adultes



QUESTIONNAIRE PEDIATRIQUE DE DEPISTAGE COVID-19

Votre enfant présente-t-il ou a-t-il présenté au cours des 15 derniers jours, un ou plusieurs de ces symptômes suivants de façon inhabituelle ?

- | | |
|---|-----------|
| - Fièvre (température mesurée $>38^{\circ}\text{C}$) | Oui - Non |
| - Toux sèche | Oui - Non |
| - Difficulté à respirer | Oui - Non |
| - Maux de gorge | Oui - Non |
| - Rhinite | Oui - Non |
| - Douleurs dans les muscles, courbatures | Oui - Non |
| - Fatigue importante | Oui - Non |
| - Céphalées (« maux de tête ») | Oui - Non |
| - Diarrhées | Oui - Non |
| - Nausées et/ou vomissements | Oui - Non |
| - Anosmie (perte de l'odorat) | Oui - Non |
| - Agueusie (perte du goût) | Oui - Non |
| - Signes cutanés
(urticaire, gonflement, rougeurs et douleurs au niveau des doigts...) | Oui - Non |

Votre enfant a-t-il été en contact avec une personne ayant présenté un ou des symptômes précédents ou testée positive pour la COVID-19 au cours des 15 derniers jours ?

Oui - Non

Questionnaire à utiliser : lors de la (télé)consultation préanesthésique, lors de la visite préanesthésique, lors de l'appel à J-1 pour les patients programmés en ambulatoire.

Figure 20 Questionnaire standardisé COVID-19 pédiatrique

Chapitre 4 Dépistage préopératoire de la COVID-19

I. Introduction

Nous avons effectué notre stage pratique au service d'anesthésie et de réanimation de l'EHS en transplantation d'organes et de tissus de Blida, entre le 1^{er} janvier 2021 et le 31 mai 2021, avec pour but de mettre en place un protocole de dépistage préopératoire des malades COVID-19 positifs et l'évaluation de celui-ci.

Nous avons travaillé en binôme en collaboration avec les médecins réanimateurs et le laboratoire de l'établissement.

L'E.H.S. T.O.T. est un établissement dédié à la transplantation d'organes et des tissus, qui comprend 3 activités chirurgicales différentes :

- ⇒ la chirurgie viscérale
- ⇒ la chirurgie vasculaire
- ⇒ la chirurgie urologique

Les trois spécialités participent activement à la transplantation rénale.

L'établissement accueille le seul service de néphrologie et la seule unité publique de dialyse rénale de la wilaya de Blida, unique structure wilayale à prendre en charge des patient insuffisants rénaux souffrant de COVID-19 (aucune clinique privée n'acceptant de les dialyser).

L'essentiel de l'activité opératoire de l'établissement tourne autour de la chirurgie carcinologique et de la greffe rénale où tout report peut être dramatique pour le patient.

La structure est organisée en mono bloc avec 2 cages d'escalier, et 2 pôles d'ascenseur distincts. Elle comporte au rez-de-chaussée l'unité de dialyse, les box de consultation et le service de radiologie qui dispose d'un scanner. Au premier, un laboratoire central muni d'une PCR. Au second le service de néphrologie et la réanimation médicale. Au troisième, le service d'anesthésie et de réanimation (réanimation chirurgicale et bloc opératoire), le service d'urologie et le service de chirurgie vasculaire. Et, au quatrième étage, le service de chirurgie viscérale.

Le service d'anesthésie et de réanimation comprend 5 salles opératoires, et une salle de réanimation chirurgicale organisée en espace ouvert, sans chambre d'isolement ni salle d'intervention sceptique.

Cette organisation a été complètement repensée depuis l'arrivée de la COVID-19. En effet, depuis le début de la pandémie, l'hôpital reçoit en plus des patients traditionnels de chirurgie, les patients COVID-19 positifs, surtout insuffisants rénaux.

Un double circuit a été aménagé avec d'un côté une entrée, une cage d'escaliers et un réseau d'ascenseurs réservés aux patients COVID-19 et, de l'autre, une entrée, une cage d'escaliers et un réseau d'ascenseurs réservés aux patients non COVID-19. Le service de néphrologie a été déménagé au quatrième étage et tout le second étage a été réservé aux patients atteints de la SARS-CoV2. Des dispositions drastiques, notamment de séparation du personnel travaillant dans l'un ou l'autre compartiment ont été prises. Mais cela est-il suffisant ? La réponse est bien évidemment non.

La majorité des patients est hospitalisée dans des chambres individuelles en semi isolement plusieurs jours avant leur date d'intervention afin de les y préparer dans les services de chirurgie, ce qui augmente le risque de leur contamination in situ. Certains, néanmoins, sont admis le jour même dans le cadre d'une chirurgie ambulatoire et risquent d'être porteurs du virus et contaminer le personnel et les autres patients.

Le circuit-patients au bloc opératoire comprend un passage par la salle de pré-anesthésie où se fait l'accueil et les vérifications d'usage de la « To Go List » avant de les admettre ensuite en salle opératoire. La sortie se fait via la salle de réanimation chirurgicale qui sert aussi de salle de réveil.

Au vu de toutes ces données (cohabitation de patients COVID-19 positifs et de patients non COVID-19 positifs dans la même structure, bloc unique, réanimation en open space et chirurgie ambulatoire), la probabilité du risque de contamination des patients non COVID-19 hospitalisés n'est pas négligeable. Ajouter à cela, la problématique du risque d'admission au bloc opératoire et en réanimation un patient COVID-19 positif asymptomatique qui contaminerait le personnel soignant, les

surfaces et les autres patients programmés le même jour dans la même salle ou qui transiteraient par la salle de réanimation.

C'est là que réside tout l'intérêt de notre travail : permettre une reprise d'activité chirurgicale normale, y compris celle pointue de la greffe rénale, tout en assurant un maximum de sécurité à ces patients et en évitant à l'EHS TOT de devenir un cluster de la maladie.

II. Objectifs

- ⇒ Mettre en place un organigramme de dépistage préopératoire fiable et en conformité avec les moyens de nos hôpitaux.
- ⇒ Baliser l'organisation et la logistique du dépistage de la COVID-19 pré opératoire pour les patients.
- ⇒ Réduire le risque de contamination pour le personnel soignant et pour les patients.
- ⇒ Permettre la continuité de la prise en charge des malades non COVID-19 sans toucher les capacités d'accueil pour les malades COVID-19 positifs.
- ⇒ Évaluation préopératoire et décision vis-à-vis de l'intervention.
- ⇒ Offrir un accès aux interventions chirurgicales aux patients alors que la pandémie est toujours en cours.
- ⇒ Coordonner les actions du personnel œuvrant dans le dépistage, à partir de la programmation chirurgicale jusqu'à l'obtention des résultats pour de meilleurs délais de prise en charge.
- ⇒ Préciser la conduite à tenir lors de chirurgie urgente ou situation équivoque.

III. Méthodologie de travail

Nous avons commencé dans un premier temps par recenser tous les organigrammes qui ont été proposés dans des structures similaires à l'étranger, et à discuter leur faisabilité selon les moyens locaux (voir plus haut).

Ensuite, nous avons établi notre propre organigramme selon les données théoriques pour chaque technique de dépistage et les moyens disponibles dans l'établissement qui nous a servi de terrain de stage).

A. Organigramme de dépistage préopératoire de la COVID-19

L'organigramme que nous proposons tient compte des données collectées (voir plus haut), donc de la disponibilité ou non de la PCR, de la présence de symptômes majeurs et/ou mineurs d'infection à SARS-CoV-2, dont la recherche reste pertinente, notamment en cas de résultats négatifs, et de la possibilité de report de la chirurgie.

1. Test PCR disponible

La priorité est toujours donnée au test PCR, test de référence dans le dépistage de la COVID-19. Celle-ci doit être faite au maximum 72 heures avant la date programmée de la chirurgie.

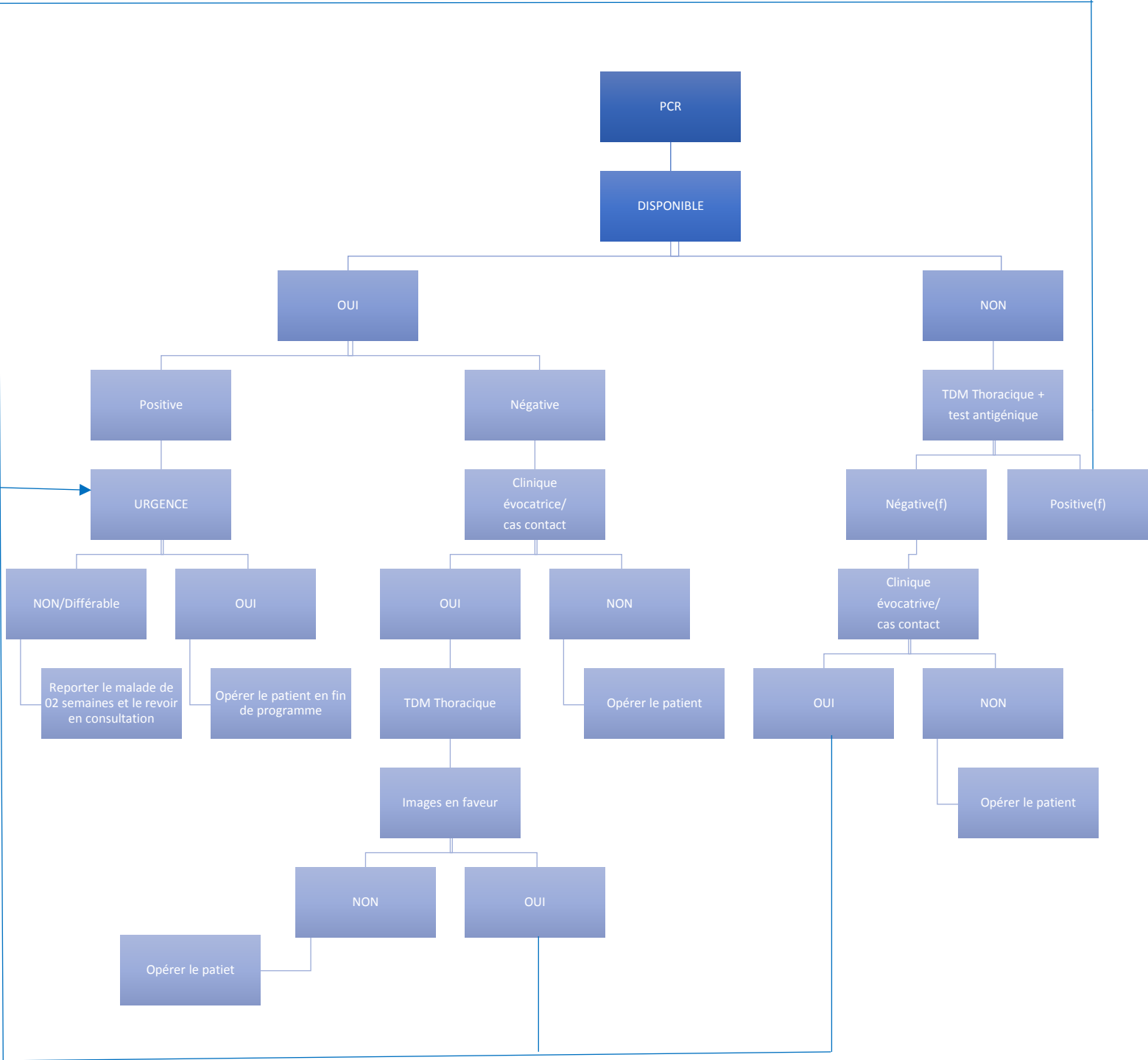
En cas de positivité de la PCR, l'infection à SARS-CoV-2 impose un report de la chirurgie. Nous avons convenu que ce dernier devait être d'une durée d'au moins 2 semaines que le patient soit symptomatique ou non. Le patient est ensuite revu par le médecin réanimateur au terme de cette période qui décidera de la possibilité de réadmettre le patient au bloc opératoire ou non.

En cas de négativité de la PCR, et compte tenu de l'existence de résultats faussement négatifs essentiellement liés à un prélèvement de mauvaise qualité, il convient de tenir compte de la présentation clinique du patient. Si la clinique n'est pas évocatrice et que le patient n'est pas un cas contact, la chirurgie peut être effectuée.

Si le patient est fortement suspect de COVID-19 (symptomatologie évocatrice ou cas contact) il est recommandé de réaliser une TDM thoracique **ET** un test antigénique.

Si les images de TDM **et/ou** le test antigénique sont en faveur d'une infection au SARS-CoV-2, il est raisonnable de reporter la chirurgie de 2 semaines comme en cas de PCR positive.

Si à l'issue de cette TDM thoracique il n'y a aucun élément évocateur d'une infection à SARS-CoV-2 **et** que le test antigénique est négatif, le patient peut être opéré en fin de programme en prenant les mêmes dispositions que pour un patient infecté.



Organigramme décisionnel de dépistage pré opératoire de la COVID-19 du service d'anesthésie et de réanimation de de l'E.H.S. T.O.T.

2. Test PCR indisponible

Dans le cas de figure où il est impossible ou difficile de réaliser un test PCR, il est recommandé de réaliser une TDM thoracique ET un test antigénique.

Si les résultats sont positifs en faveur d'une infection à SARS-CoV-2, la chirurgie est reportée d'au moins 2 semaines suivant l'apparition des symptômes ou le premier test diagnostique positif, que le patient soit symptomatique ou non.

Si les résultats sont négatifs, et compte tenu de l'existence de résultats faussement négatifs essentiellement liés au manque de sensibilité du test antigénique et au manque de spécificité de la TDM thoracique, il convient de tenir compte de la présentation clinique du patient.

Si la clinique n'est pas évocatrice et que le patient n'est pas un cas contact, la chirurgie peut être effectuée.

Si le patient est fortement suspect de COVID-19 (symptomatologie évocatrice ou cas contact), il est recommandé de reporter la chirurgie d'au moins 2 semaines.

3. Chirurgie urgente

Dans le cas d'une nécessité d'une intervention urgente sur un patient suspect ou positif à la COVID-19, il convient d'opérer le patient en fin de programme en étant particulièrement vigilant à l'application des préconisations de protection du personnel (détaillé dans le chapitre 3) pour la pratique chirurgicale dans le cadre de cette épidémie.

4. Greffe rénale

Chez les patients candidats à une greffe, et au vu du risque supplémentaire de voir le patient développer une infection sévère dans le post opératoire suite à sa mise sous immunosuppresseurs, seule la PCR est acceptée.

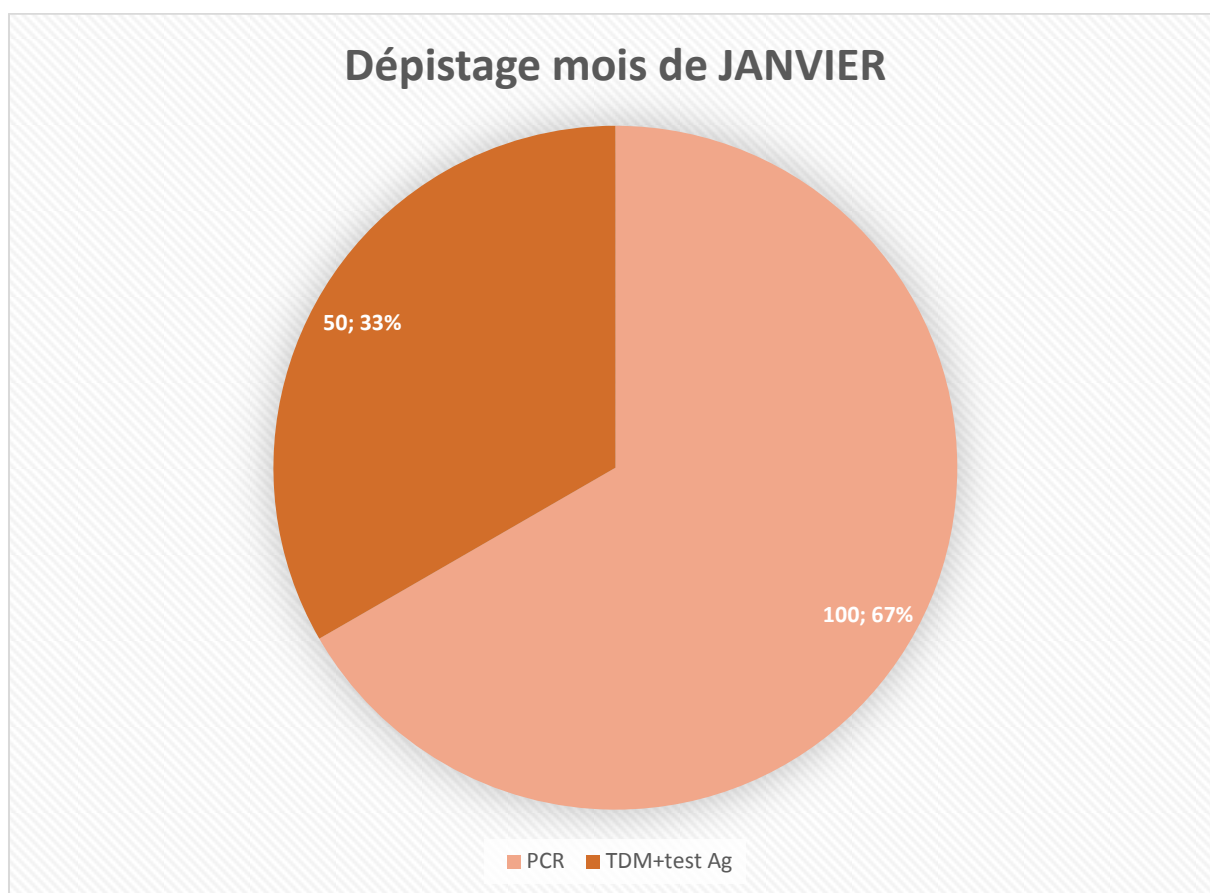
Nous réalisons deux PCR à 15 jours d'intervalle. Période durant laquelle le couple est mis en confinement stricte à l'hôpital. Les deux PCR ainsi que la clinique doivent

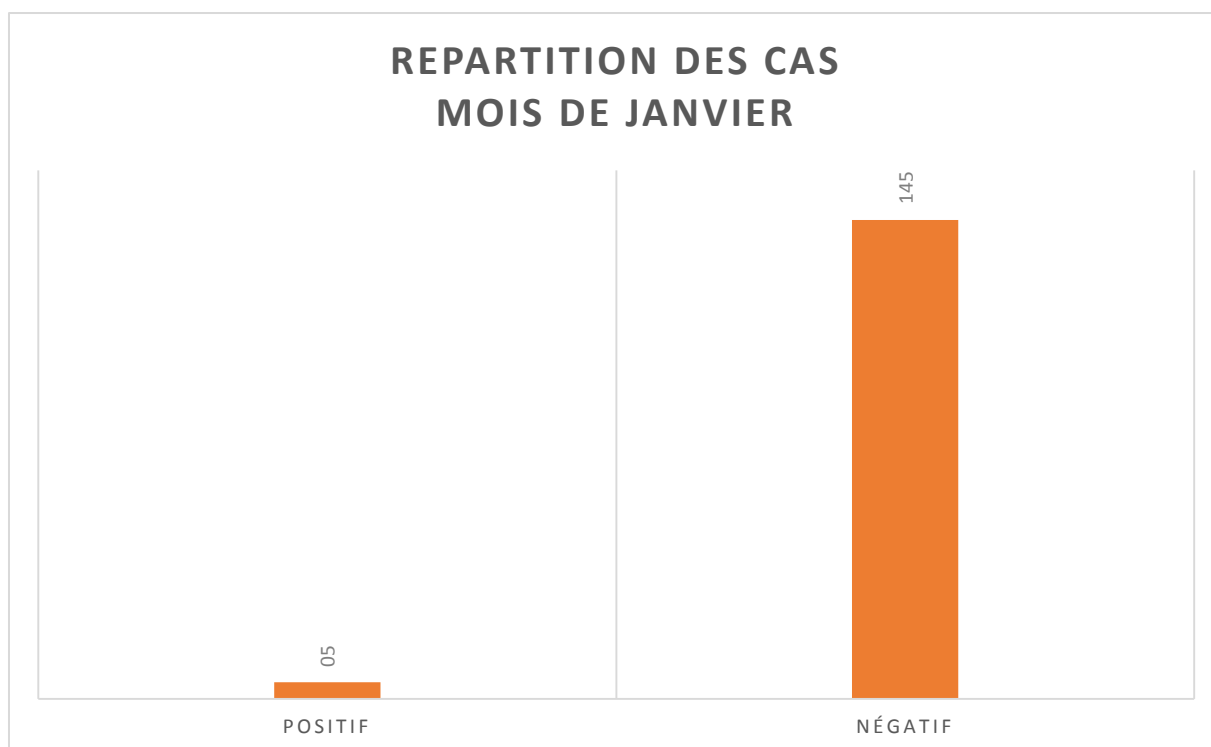
être non évocatrices d'infection au SARS-COV2 sinon la greffe est reportée 30 jours minimum.

B. Collecte de données

1. Mois de JANVIER 2021

- ⇒ 145 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 15 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 100 tests PCR.
- ⇒ 50 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 5 cas suspects ou positifs recalés.





Interprétation des résultats

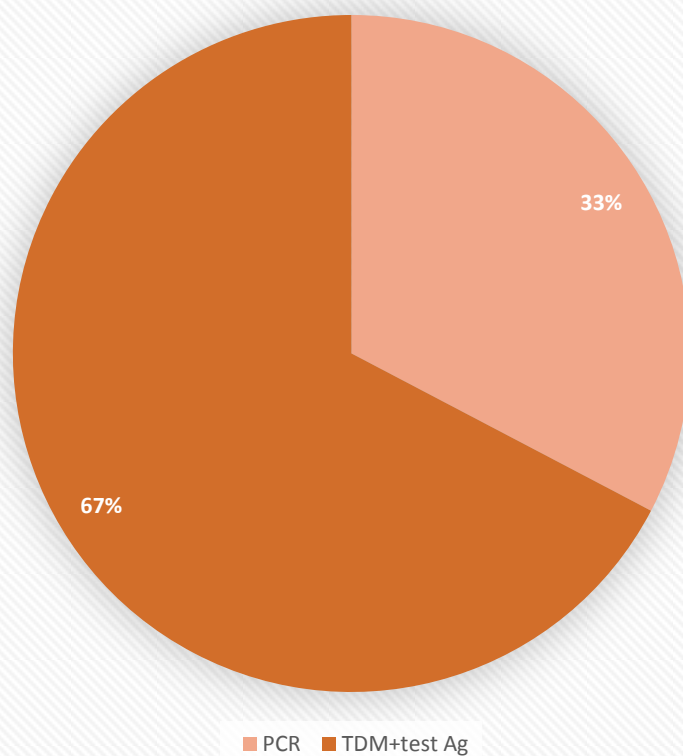
Pour le mois de JANVIER 2021, 150 patients ont été proposés à la chirurgie, soit 150 tests réalisés. Seuls 100 patients (66,7%) ont pu bénéficier de la technique de dépistage de référence qui est la PCR, les 50 patients restants (33,3%) ont été dépistés avec des tests antigénique et thoracique.

Ce dépistage a néanmoins permis de diagnostiquer 05 patients porteurs de la COVID-19 qui ont été différés.

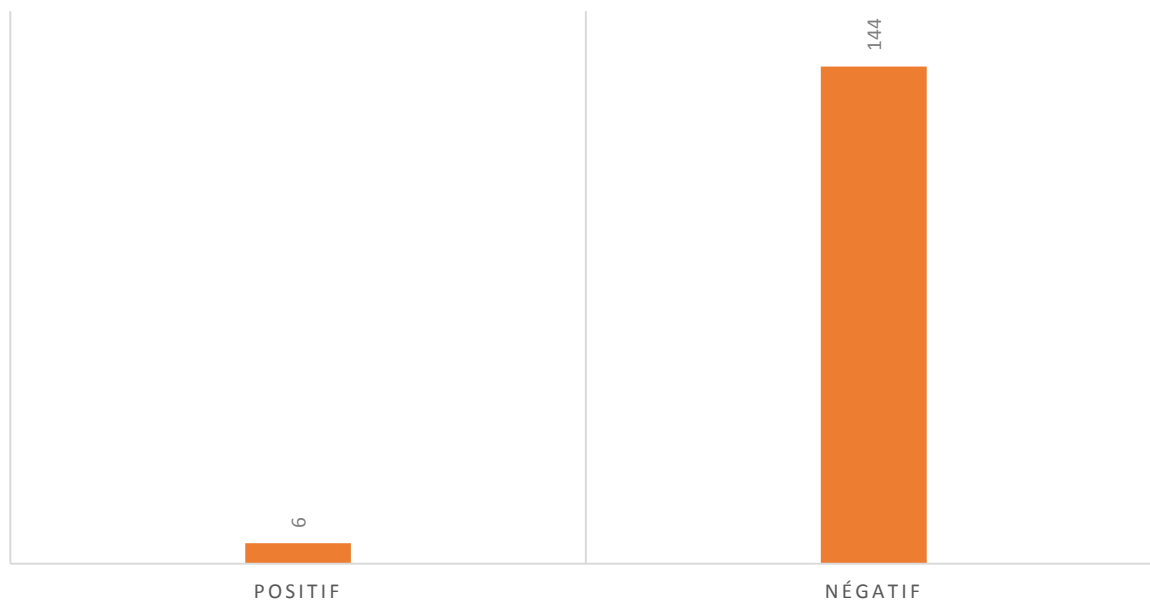
2. Mois de FÉVRIER 2021

- ⇒ 150 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 18 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 51 tests PCR.
- ⇒ 105 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 6 cas suspects ou positifs recalés.

Dépistage mois de FEVRIER



REPARTITION DES CAS MOIS DE FÉVRIER



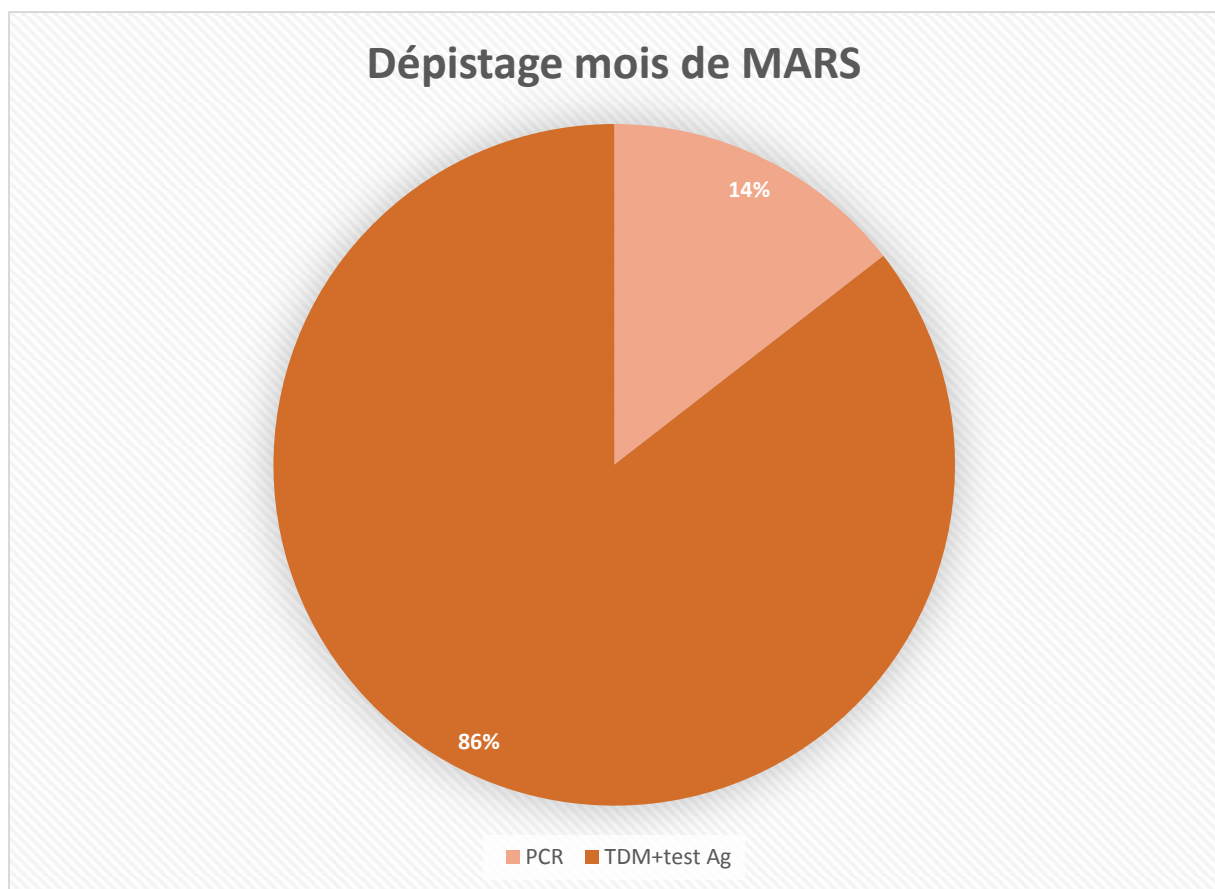
Interprétation des résultats

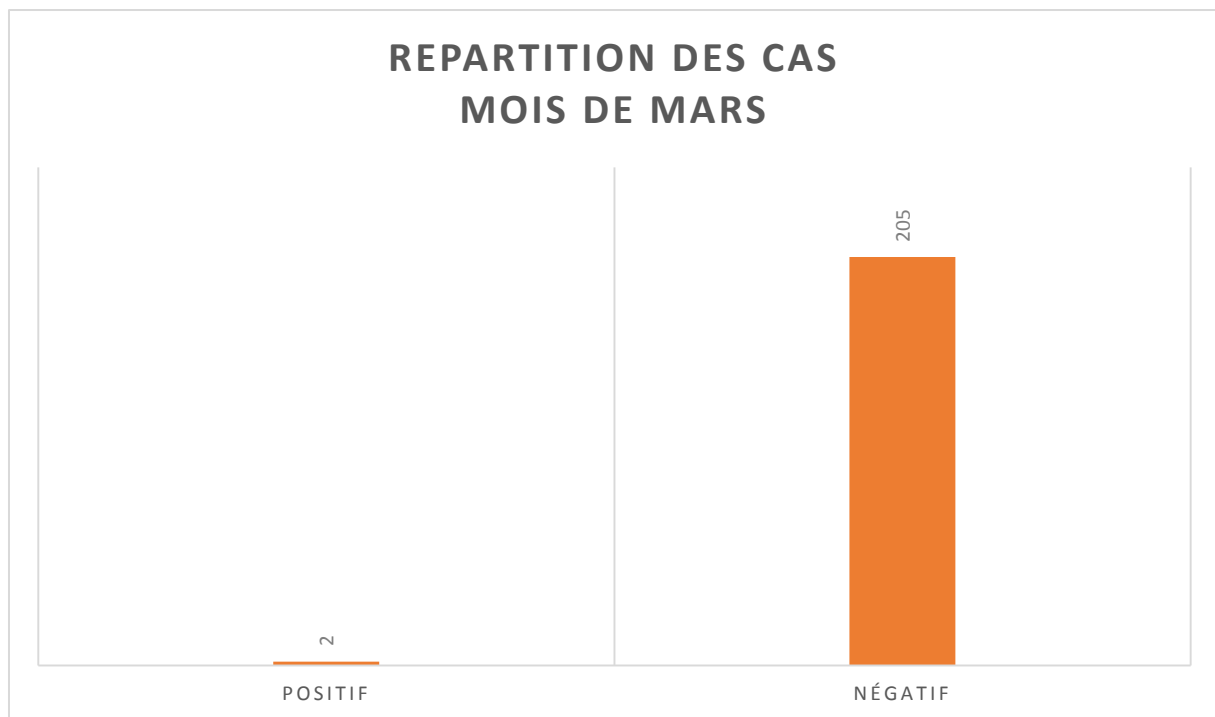
Pour le mois de FEVRIER 2021, 156 patients ont été proposés à la chirurgie, soit 156 tests réalisés. Seul 51 patients (33%) ont pu bénéficier de la technique de dépistage de référence qui est la PCR, les 105 patients restants (67%) ont été dépistés avec des tests antigénique et thoracique.

Ce dépistage a néanmoins permis de diagnostiquer 06 patients porteurs de la COVID-19 qui ont été différés.

3. Mois de MARS 2021

- ⇒ 205 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 6 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 30 tests PCR.
- ⇒ 177 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 02 cas suspects ou positifs recalés.





Interprétation des résultats

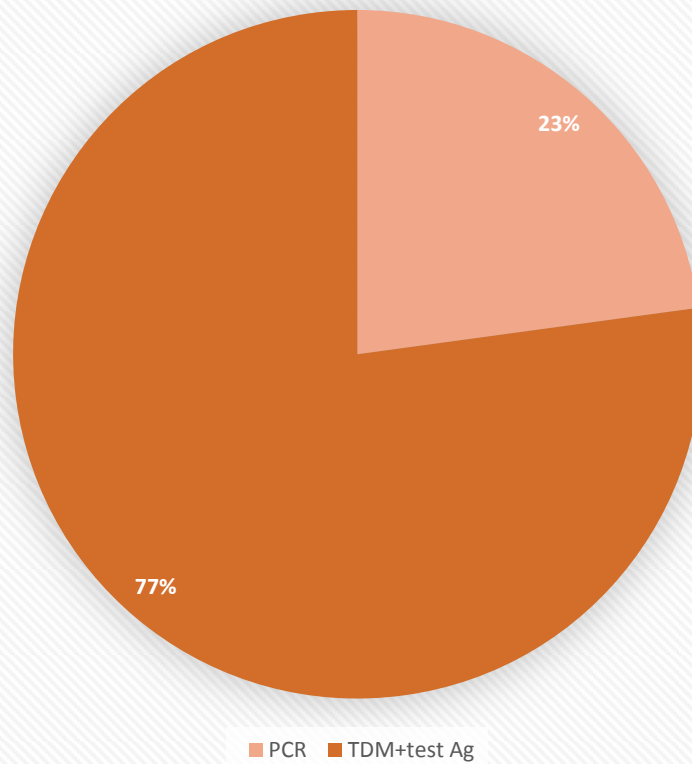
Pour le mois de MARS 2021, 207 patients ont été proposés à la chirurgie, soit 207 tests réalisés. Seul 30 patients (14%) ont pu bénéficier de la technique de dépistage de référence qui est la PCR, les 177 patients restants (86%) ont été dépistés avec des tests antigénique et thoracique.

Ce dépistage a néanmoins permis de diagnostiquer 02 patients porteurs de la COVID-19 qui ont été différés.

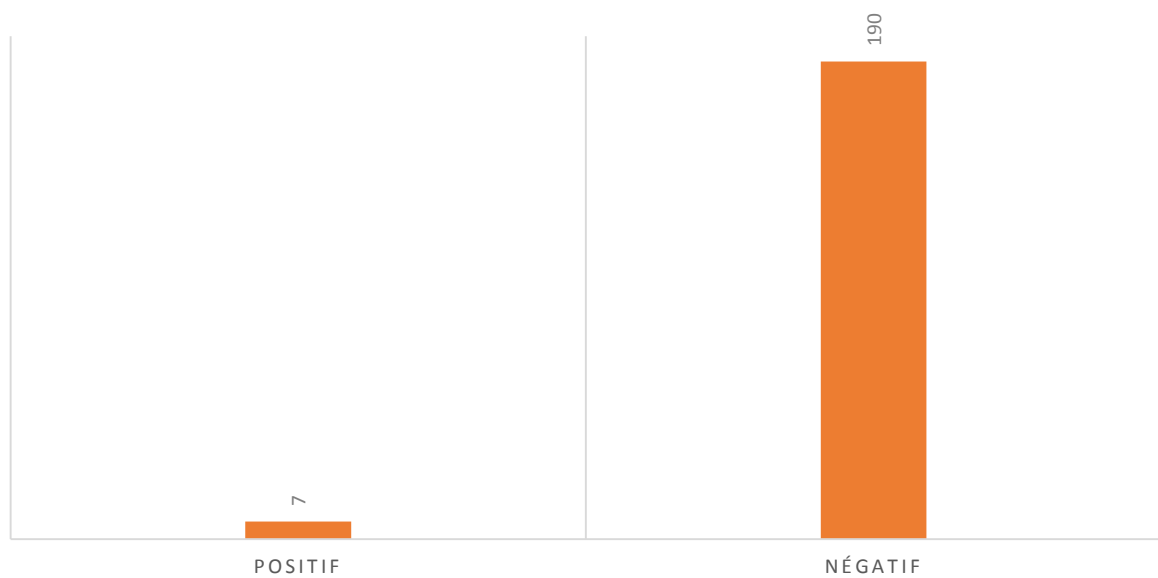
4. Mois d'AVRIL 2021

- ⇒ 190 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 10 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 45 tests PCR.
- ⇒ 152 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 7 cas suspects ou positifs recalés.

Dépistage mois d'AVRIL



REPARTITION DES CAS MOIS D'AVRIL



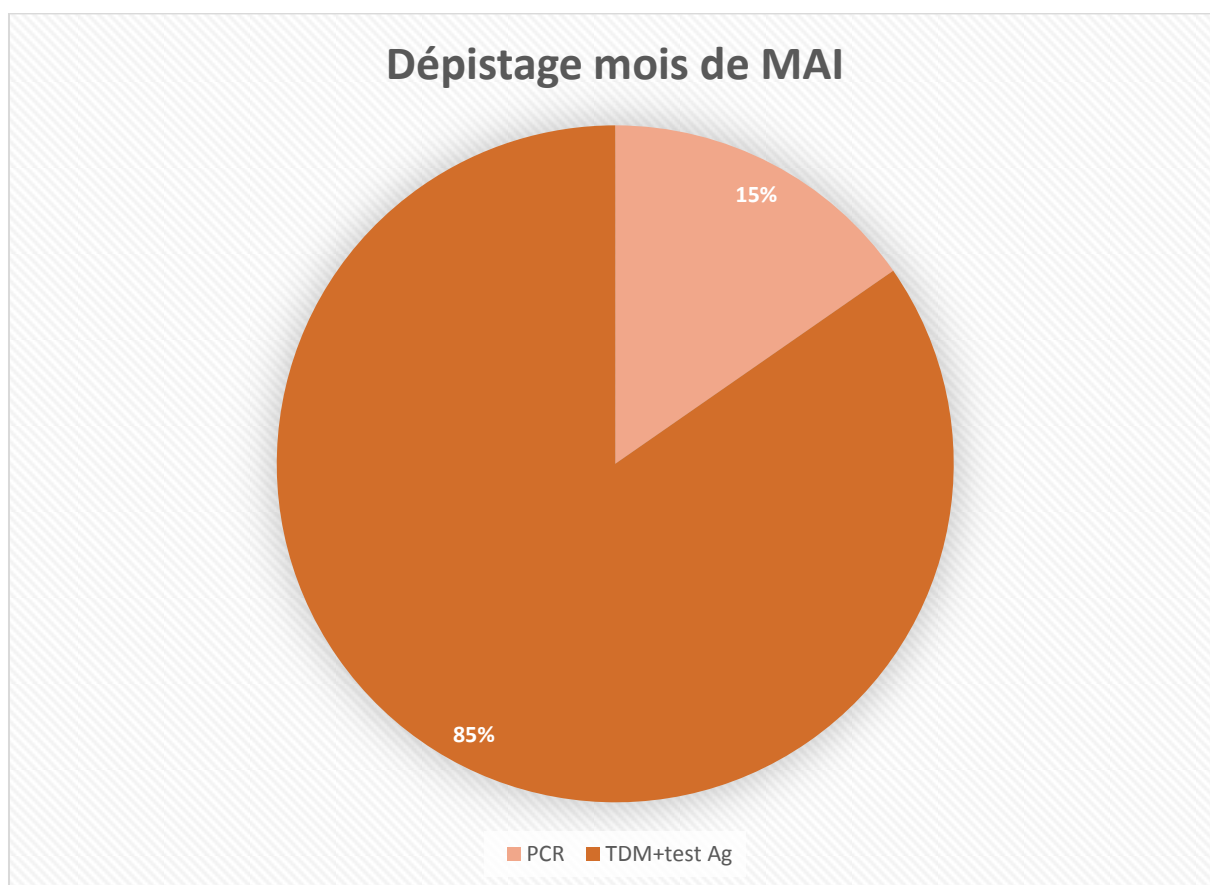
Interprétation des résultats

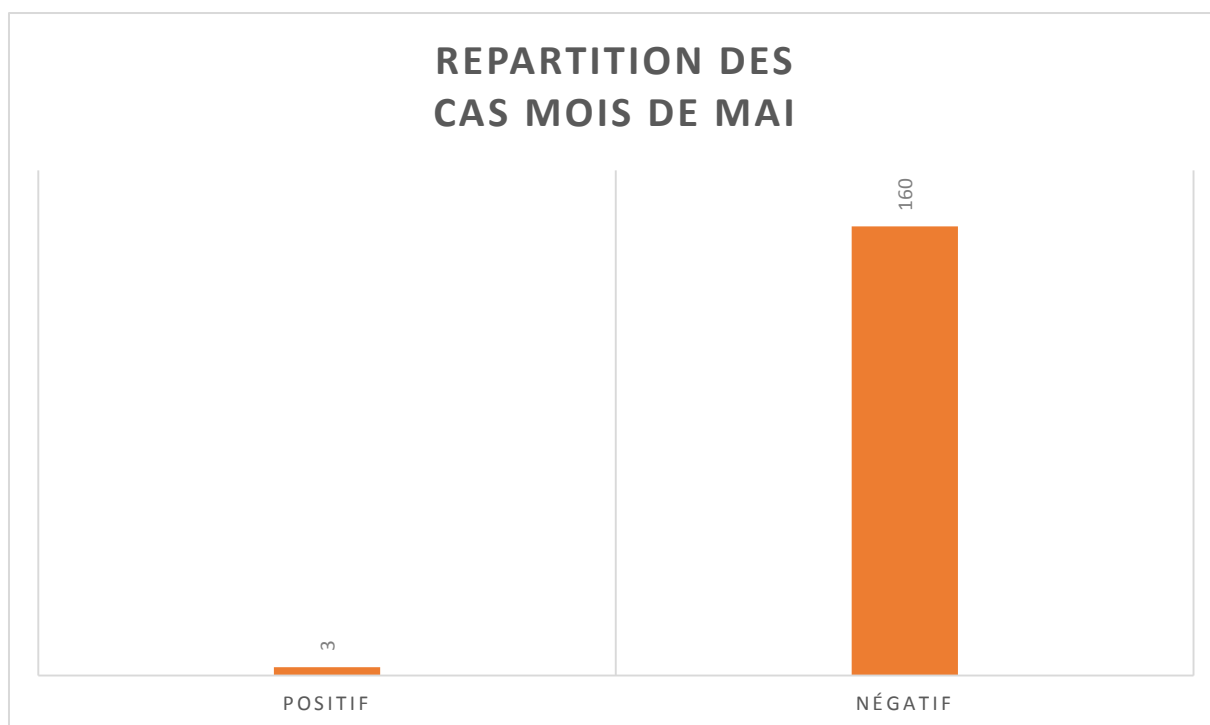
Pour le mois d'AVRIL 2021, 197 patients ont été proposés à la chirurgie, soit 197 tests réalisés. Seul 45 patients (23%) ont pu bénéficier de la technique de dépistage de référence qui est la PCR, les 152 patients restants (77%) ont été dépistés avec des tests antigénique et thoracique.

Ce dépistage a néanmoins permis de diagnostiquer 02 patients porteurs de la COVID-19 qui ont été différés.

5. Mois de MAI 2021

- ⇒ 160 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 4 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 25 tests PCR.
- ⇒ 138 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 3 cas suspects ou positifs recalés.





Interprétation des résultats

Pour le mois de MAI 2021, 163 patients ont été proposés à la chirurgie, soit 163 tests réalisés. Seul 25 patients (15%) ont pu bénéficier de la technique de dépistage de référence qui est la PCR, les 138 patients restants (85%) ont été dépistés avec des tests antigénique et thoracique.

Ce dépistage a néanmoins permis de diagnostiquer 03 patients porteurs de la COVID-19 qui ont été différés.

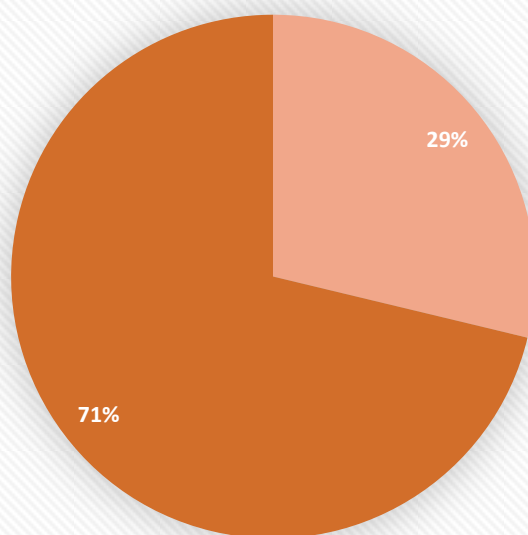
6. Greffe rénale

Sur la durée de notre étude 29 couples proposés à la chirurgie et 28 greffes ont été réalisées dont deux pédiatriques. Une seule PCR fût douteuse et a conduit au report du couple en question. Ce dernier a été greffé sans problème un mois plus tard.

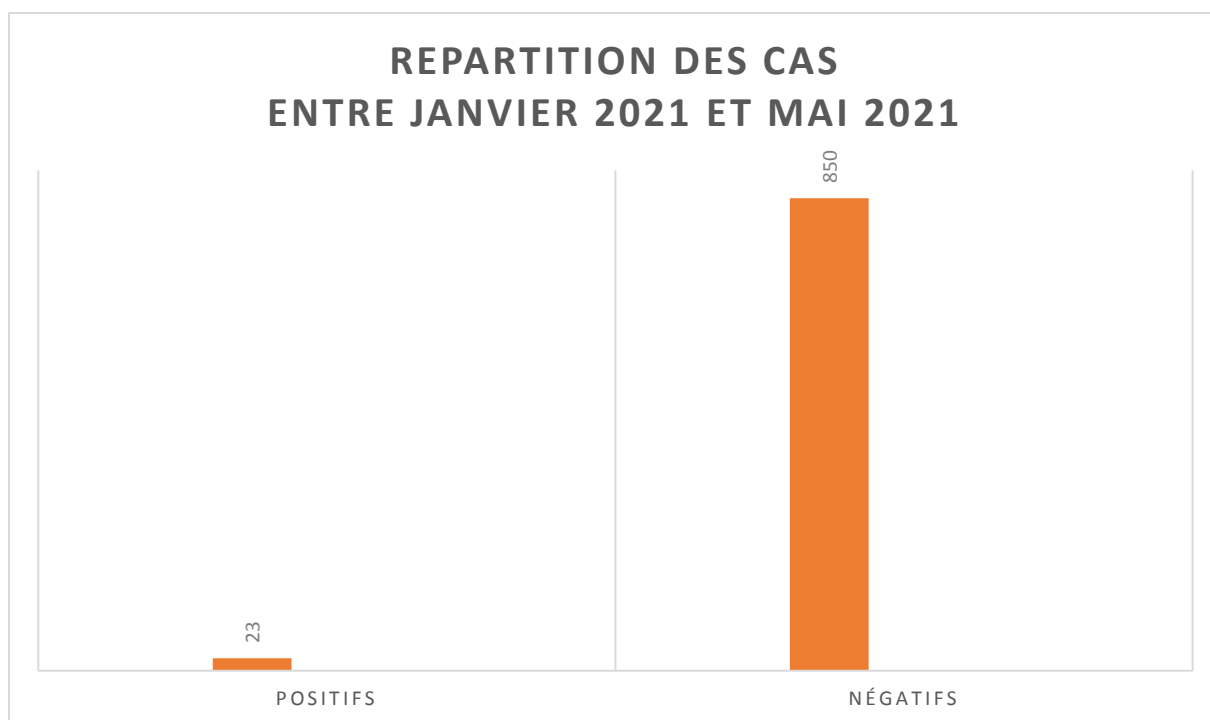
7. RÉCAPITULATIF

- ⇒ 850 patients admis au bloc opératoire.
- ⇒ 53 patients dans le cadre de l'urgence.
- ⇒ 251 tests PCR.
- ⇒ 622 tests antigéniques et TDM thoraciques.
- ⇒ 23 cas suspects ou positifs recalés.

DEPISTAGE DE LA COVID-19 ENTRE JANVIER 2021 ET MAI 2021



■ PCR ■ TDM + Test Ag

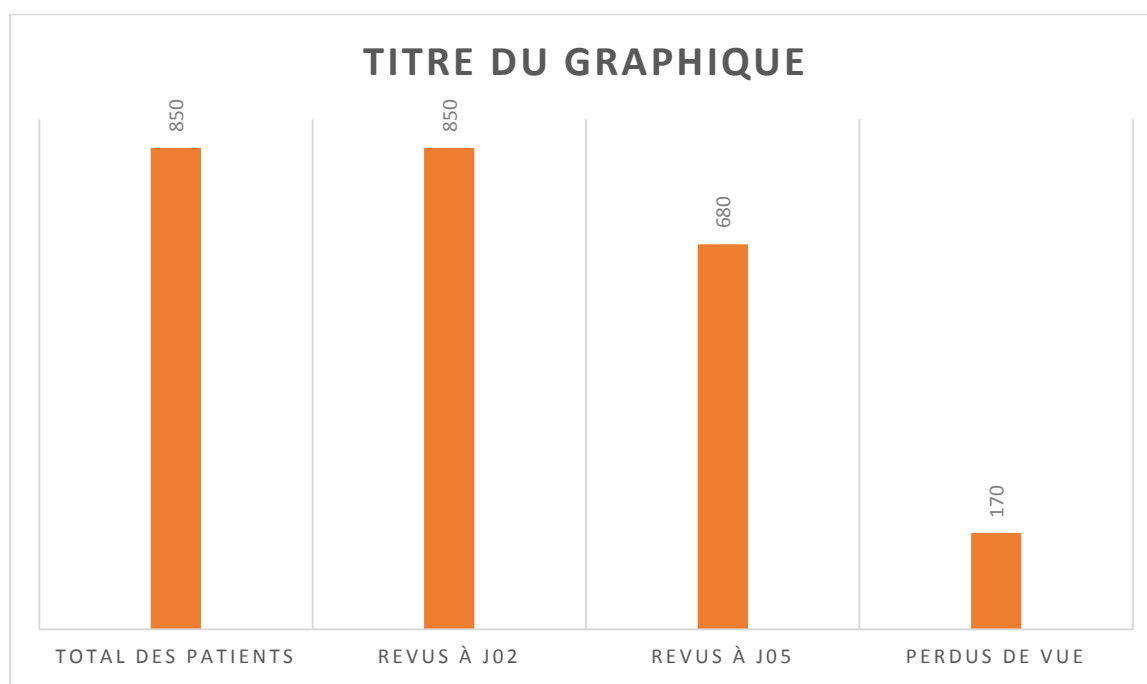


Durant cette période de collecte de données, de janvier 2021 à mai 2021, 251 tests PCR ont été réalisés, ainsi que 622 tests antigénique et thoracique. On remarque que le nombre de tests PCR réalisés est en baisse au fil des mois, alors que le nombre de tests antigénique et thoracique est en hausse.

Ceci est dû d'abord au manque de réactifs, et au nombre important de cas urgents (53 patients) qui ne pouvaient pas attendre les délais de réalisation d'une PCR. Cette dernière nécessite un délai de 24h avant l'obtention d'un résultat, d'autant plus que l'extraction de l'ARN viral se fait manuellement à l'EHS tot de Blida.

Néanmoins, 23 cas positifs à la COVID-19 ont été détectés et leurs interventions chirurgicales ont été reportées à une date ultérieure.

IV. SUIVI DES RESULTATS



Sur les 850 patients ayant eu l'aval opératoire sur la base de notre organigramme entre le 1^{er} janvier et le 31 mai 2021, la totalité a été revue à J02 post opératoire et 680 à J05 ou plus (soit durant leur hospitalisation soit en consultation à distance). Aucun des 680 patients revus au-delà du 5^{eme} jour postopératoire n'a développé de maladie à la COVID-19 des suites de son intervention. Cependant, 170 patients (soit 20%), bien que revus à J02 post opératoire sans pour autant noter aucun signe de la maladie, n'ont pas été revus plus tard. Le délai de 48h est parfois trop court pour développer la maladie. Nous ne pouvons malheureusement pas certifier l'efficacité de notre dispositif chez ces derniers.

100% des couples greffés (donneurs et receveurs) ont été revus et aucun n'a développé la maladie à la COVID-19 dans les suites opératoires.

V. LIMITES

La principale limite à la mise en pratique de notre organigramme fût le manque de réactifs récurrent au laboratoire de l'hôpital. En effet, le nombre de PCR réalisées est allé décroissant de près de 67% des tests de dépistage réalisés au tout premier mois de l'étude à seulement 15% à la fin.

L'autre limite fût l'absence d'un radiologue sur place pour l'interprétation des TDM thoraciques. Les images étaient laissées à l'appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur.

Enfin, 20% des patients opérés ont été perdus de vue.

VI. CONCLUSION

En dépit de la masse considérable d'informations médicales et scientifiques recueillies en quelques mois, la Covid-19 reste une maladie émergente qui continue à défier nos connaissances immuno-virologiques. Afin de restreindre la circulation virale sans recourir à des mesures ruineuses de confinement, il est urgent de proposer des tests de diagnostic direct dont les résultats puissent être obtenus plus rapidement.

Le dépistage en préopératoire figure parmi les nombreuses solutions qui ont été adoptées lors de cette épidémie afin de limiter la contamination des établissements hospitaliers par l'agent infectieux qui est le SARS-CoV-2 et continuer à offrir les soins aux patients.

Le diagnostic de l'infection virologique de la COVID-19 repose principalement sur la détection du génome viral dans les sécrétions naso- ou oro-pharyngées, au stade précoce de l'infection.

La PCR, test de dépistage de référence depuis le début de la pandémie, est parfois inaccessible, notamment à cause de l'important délai d'obtention des résultats et du manque de réactifs.

Les tests rapides moléculaires et antigéniques trouvent alors leur place dans les situations d'urgence. Le sérodiagnostic conventionnel est indicateur d'un contact d'un sujet avec le virus, sans qu'il soit possible d'affirmer le caractère protecteur de l'immunité humorale induite ni sa durée.

Dans l'organigramme proposé plus haut, la combinaison du test antigénique et de la TDM thoracique constitue une alternative intéressante pour pallier à l'indisponibilité des tests PCR. Ce processus a fait ses preuves vu que plusieurs cas positifs à la COVID-19 ont été recensés dans le cadre du dépistage préopératoire (23 cas positifs de janvier à mai) et leurs interventions chirurgicales ont été reportées à une date ultérieure.

Aucun cas de contaminations post opératoire n'a été enregistré. 850 interventions chirurgicales ont été réalisées dans la période s'étendant de janvier à mai, ainsi que 25 greffes sans aucune suite infectieuse.

Le sérodiagnostic conventionnel est indicateur d'un contact d'un sujet avec le virus, sans qu'il soit possible d'affirmer le caractère protecteur de l'immunité humorale induite ni sa durée.

Références

1. <https://promedmail.org/promed-post/?id=20191230.6864153> .
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-269.
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
4. Fang Li. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annual Reviews*. 2016.
5. Cui J., Li F., Shi Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17:181–192.
6. Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1–42.
7. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S., Goldsmith J.A., Hsieh C.-L., Abiona O. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–1263.
8. Jia H.P., Look D.C., Shi L. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79(23):14614–14621.
9. Zhang L., Shen F.M., Chen F., Lin Z. Clin Infect Dis; 2020. Lin. c112.
10. Tang X., Wu C., Li X. Natl Sci Rev; 2020. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. nwaa036.
11. Yu F., Du L., Ojcius D.M. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect*. 2020;22(2):74–79.
12. Lescure F.X., Bouadma L., Nguyen D. Lancet Infect Dis; 2020. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. S1473309920302000.
13. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273.
14. Zhang T., Wu Q., Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020;30:1346–1351.
15. Lam T.T.-Y., Shum M.H.-H., Zhu H.-C., Tong Y.-G., Ni X.-B., Liao Y.-S. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 DOI : 10.1038/s41586-020-2169-0.
16. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
17. Tephane H.R., Sarah H.W. What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women? *The Lancet*. 2020;395(10226):760–762.
18. Wu P., Duan F., Luo C. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020:e201291.
19. Li Q., Guan X., Wang X. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–1207.
20. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020. Mar 26. doi: 10.1001/jama.2020.4756.

21. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 March 2020.
22. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168/pdf/3000168.pdf>. 07 may 2020.
23. Ren SY, Wang WB, Hao YG, et al. Stability and infectivity of coronaviruses in inanimate environments. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1391-1399.
24. He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Med*. 2020;26(5):672-675.
25. Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5)
26. Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020:30243–30247. S14733099(20)
27. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) UpToDate Ed Wolters Kluwer.
28. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(507):e13.
29. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020006.
30. <https://www.cebm.net/COVID-19/COVID-19-what-proportion-are-asymptomatic/> . 6 April 2020.
31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. Feb 24.doi: 10.1001/jama.2020.2648.
32. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020. Apr 23;e201624.doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
33. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020. Feb 28;ciaa201. doi: 10.1093/cid/ciaa201.
34. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020.
35. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
36. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020. Mar 12;1-8. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
37. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. Apr 10:S0049-3848(20)30120-1.
38. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020. May 6. doi: 10.7326/M20-2003.

39. Xie X., Zhong Z., Zhao W. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology*. 2020 200343.
40. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
41. Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, Grimaldier C, Hoang VT, Colson P, *et al*. Correlation between 3790 qPCR positives samples and positive cell cultures including 1941 SARS-CoV-2 isolates. *Clin Infect Dis* 2020. doi : 10.1093/cid/ciaa1491. Epub ahead of print.
42. Poitras E. et Houde A. (2002). La PCR en temps réel : principes et applications. *Reviews in Biology and Biotechnologie*. 2 (2): 2-11.
43. Scohy A., *et al*. Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *J Clin Virol*. 2020; 104455.
44. Plebani M, Parčina M, Bechri I, Zehender G, Terkeš V, Abdel Hafith B, *et al*. Performance of the COVID-19 SEROS-peed IgM/IgG Rapid Test, an immunochromatographic assay for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: a multicenter European study. *J Clin Microbiol* 2021 ; 59 : e02240-20.
45. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, *et al*. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med* 2020; **12** : eabc3103.
46. Krüttgen A, *et al*. Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *J Clin Virol*. 2020; 104394.
47. Bao C., Liu X., Zhang H. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol JACR*. 2020;17:701–709. DOI : 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
48. Zhu J., Zhong Z., Li H. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92:891–902. DOI : 10.1002/jmv.25910.
49. Avis n°2020.0059/AC/SEAP du 8 octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation de la détection antigénique du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasopharyngé en contexte ambulatoire. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212101/fr/avis-n-2020-0059/ac/seap-du-8-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-l-utilisation-de-la-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasopharynge-en-contexte-ambulatoire
50. Évaluation de la performance diagnostique des tests rapides d'orientation diagnostique antigéniques COVID-19 », Laboratoire de Virologie, Département « Prévention, Diagnostic et Traitement des Infections » et Service de Santé Publique Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Institut Mondor de Recherche Biomédicale (INSERM U955) et Université Paris-Est-Créteil.
51. Test immunologique de détermination qualitative des anticorps (IgG comprises) contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) », Roche Diagnostics, <https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/params/elecsys-anti-sars-cov-2.html>
52. Li H, Liu S-M, Yu X-H, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;2019(xxxx):105951. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
53. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, *et al*. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *J Am Med Assoc*. 2003;289:2801–2809.

54. Caputo KM, Byrick R, Chapman MG, et al. Intubation of SARS patients: infection and perspectives of healthcare workers. *Can J Anesth*. 2006;53:122–129.
55. Iwashyna TJ, Boehman A, Capelcelatro J, et al. Variation in aerosol production across oxygen delivery devices in spontaneously breathing human subjects. medRxiv. 2020:2020.04.15.20066688. doi:10.1101/2020.04.15.20066688
56. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease situation reports. 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Accessed April 29, 2020.
57. He X, Lau EH, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. medRxiv. 2020:2020.03.15.20036707. doi:10.1101/2020.03.15.20036707
58. Ferioli M, Cisternino C, Leo V, et al. Protecting healthcare workers from SARS-CoV-2 infection: practical indications. *Eur Respir Rev*. 2020;29:200068.
59. Rowlands J, Yeager MP, Beach M, et al. Video observation to map hand contact and bacterial transmission in operating rooms. *Am J Infect Control*. 2014;42:698–701.
60. Munoz-Price LS, Bowdle A, Johnston BL, et al. Infection prevention in the operating room anesthesia work area. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40:1–17.