

# Nouveau coronavirus : diagnostic virologique

S. GOURARI, W. AMHIS, M. TAZIR,  
Service de Microbiologie Médicale,  
CHU Mustapha Bacha, Alger

## Résumé

Le SRAS-CoV-2 est un nouveau coronavirus qui a émergé en 2019 en Chine. Il est responsable qu'une pandémie inédite. C'est le septième virus de la famille des coronavirus à pouvoir infecter l'homme et c'est le troisième coronavirus à avoir émergé à partir d'un réservoir animal depuis le début de ce siècle. Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN enveloppé, inactivé par l'alcool, l'eau de javel et la chaleur. Il coderait pour 29 protéines dont les fonctions de certaines sont inconnues. La protéine S (spike) lui permet de s'attacher et d'infecter la cellule via le récepteur cellulaire ACE2, tout comme le SRAS-CoV de 2002. Cette protéine est un candidat idéal pour le développement de vaccins et de tests sérologiques. Le séquençage du génome du SRAS-CoV-2 a permis la mise au point rapidement de tests PCR fiables pour le diagnostic de l'infection à partir de prélèvements respiratoires, notamment l'écouvillonnage nasopharyngé. Les tests sérologiques sont en cours d'évaluation. A ce jour, ils ont une place dans la surveillance épidémiologique et dans le diagnostic de rattrapage en complément de la PCR mais pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus. Côté traitement, la plupart des essais cliniques menés sur des médicaments déjà existants ont été décevants.

### >>> Mots-clés :

SRAS-CoV-2, génome, structure, pathogenèse, diagnostic, PCR, sérologie

### Introduction

En décembre 2019, une épidémie de pneumopathie atypique prend naissance à Wuhan en Chine. L'agent étiologique a été rapidement identifié, il s'agit d'un nouveau coronavirus qui a été dénommé SRAS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)<sup>(1)</sup> et la maladie qu'il induit est appelée Covid-19 (coronavirus disease-19). L'épidémie s'est répandue en quelques mois à travers le monde causant à ce jour plus de 5 millions

## Abstract

SARS-CoV-2 is a new coronavirus that first emerged in China in 2019. It is the seventh coronavirus known to infect humans and is responsible for the third major coronavirus outbreak over the past two decades. SARS-CoV-2 is an enveloped RNA virus that is inactivated by alcohol, sodium hypochlorite and heat. Sequence analysis of SARS-CoV-2 isolates suggests that the genome encodes as many as 29 proteins. The function of some of these proteins remains unknown. S protein (spike) is used by the virus to invade cells via ACE2 receptors, like SARS-CoV. This protein is an ideal candidate for vaccine and serologic assays development. Genome sequencing has led to develop reliable PCR assays that are used for diagnosis of the infection using respiratory samples, especially nasopharyngeal swab. Serologic assays are currently under evaluation. Until now, these assays are used for epidemiological studies and delayed diagnosis to complement the PCR but not for assessing protective immunity. In the other hand, most of the therapeutic trials conducted with drugs already in use are disappointing.

### >>> Key-words :

SARS-CoV-2, genome, structure, pathogenesis, diagnostic, PCR, serology

d'infections et plus de 333.000 décès ainsi qu'une perturbation de la vie socio-économique<sup>(2)</sup>. Le SRAS-CoV-2 est le troisième coronavirus à avoir émergé à partir d'un réservoir animal depuis le début de ce siècle, mais de façon inattendue, c'est la première fois qu'un virus de cette famille soit responsable d'une pandémie d'une telle ampleur. A ce jour aucun vaccin ni traitement efficace n'a encore été approuvé contre les coronavirus.

## Structure et génome (figures 1 et 2)

Les coronavirus doivent leur nom à leur morphologie caractéristique « en couronne » en microscopie électronique. Les coronavirus forment une grande famille de virus qui infectent l'homme et les animaux (chauve-souris, chameau, civette). Ces virus sont connus chez l'homme depuis les années soixante comme des agents responsables d'infections respiratoires de gravité faible chez l'immunocompétent, mais le passage de coronavirus des animaux à l'homme (émergence) a changé notre perception de ces virus. En effet, depuis le début de ce siècle trois émergences ont eu lieu : en 2002 en Chine (SRAS-CoV), en 2012 à Djeddah (MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome coronavirus) et plus récemment en 2019 en Chine (SRAS-CoV-2). Ces virus émergents sont par contre plus dangereux, ils peuvent être responsables de syndrome de détresse respiratoire aigu, principalement chez les adultes.

A ce jour, on dénombre 7 coronavirus pouvant infecter l'homme, notés HCoV (Human Coronavirus) :

- Les HCoV saisonniers : 229E, OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1
- Les coronavirus émergents : SRAS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. Le SARS-CoV a cessé de circuler depuis 2004, alors que MERS-CoV est toujours en circulation <sup>(3)</sup>. SRAS-CoV-2 partage 80% d'identité génétique avec le SRAS-CoV et 96% d'identité avec un virus de chauve-souris <sup>(4)</sup>

Les coronavirus sont des virus à ARN, enveloppés. Ils possèdent le plus grand ARN viral connu, de taille environ 30.000 bases. L'enveloppe est un point faible de ces virus, elle peut être dissoute par des solvants organiques et rendre le virus inactif. Les coronavirus sont inactivés par <sup>(5)</sup> :

- La chaleur à 56°C pendant 30 mn
- L'alcool 62-71% pendant 1 mn
- Hypochlorite de sodium (eau de javel) 0.1% pendant 1 mn

La résistance de ces virus dans l'environnement peut aller de quelques heures à quelques jours, selon la surface, la température et le degré d'humidité. Dans une étude, le SRAS-CoV-2 était plus stable sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton <sup>(6)</sup>.

Le génome du SRAS-CoV-2 est un ARN simple brin de polarité positive, c'est-à-dire qu'il est traduit directement par les ribosomes cellulaires. L'analyse de la séquence d'isolats de SRAS-CoV-2 suggère que son génome code pour 29 protéines. Celles-ci sont de trois types : les protéines non structurales (notées Nsp), les protéines structurales et les protéines accessoires <sup>(7,8)</sup>.

Les protéines Nsp sont codées par les gènes Orf1a et Orf1b sous forme d'une polyprotéine qui sera clivée en 16 protéines, Nsp1 à Nsp16 <sup>(8)</sup>. Citons :

- La Nsp12 assure la réplication du génome virale,

c'est une ARN polymérase ARN dépendante. Le Remdesivir, un antiviral qui interfère avec les Nsp12 d'autres coronavirus, a été testé dans des essais cliniques sur le SRAS-CoV-2, les résultats sont controversés <sup>(9)</sup>

- Nsp5 est la principale protéase du SRAS-CoV-2, elle permet la maturation de la polyprotéine Orf1ab. L'association Lopinavir/Ritonavir (inhibiteur de protéase du VIH) n'a pas montré d'efficacité sur des cas sévères <sup>(10)</sup>
- Nsp14 est responsable de la fonction de proof reading ; elle corrige les erreurs commises par la polymérase lors de la réplication de l'ARN viral. Les coronavirus sont les seuls virus à ARN connus qui possèdent cette fonction, ce qui explique leur relative stabilité génétique.

Les protéines structurales sont au nombre de quatre :

- S (spike ou spicule), glycoprotéine de surface. Elle est formée de deux sous-unités, S1 et S2. S1 est responsable de l'attachement du virus au récepteur cellulaire par son domaine RBD (Receptor Binding Domain). S2 est responsable de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire, libérant ainsi l'ARN viral dans le cytoplasme. Les anticorps produits contre cette protéine, notamment contre le RBD, sont prévus pour neutraliser l'infectivité du virus, c'est pourquoi cette protéine est un candidat idéal pour le développement du vaccin. En outre, la protéine S avec la protéine N, étant les plus immunogènes, elles sont ainsi utilisées pour le développement de tests sérologiques <sup>(8,11)</sup>.
  - N : phosphoprotéine de la nucléocapside, se lie à l'ARN viral et le protège. C'est la protéine virale la plus abondante, c'est une autre raison pour son utilisation dans le développement de tests sérologiques.
  - E : protéine d'enveloppe
  - M : glycoprotéine de membrane
- Enfin, le SRAS-CoV-2 semble coder pour neuf autres protéines accessoires, dont la fonction est inconnue pour la plupart <sup>(8,12)</sup>.

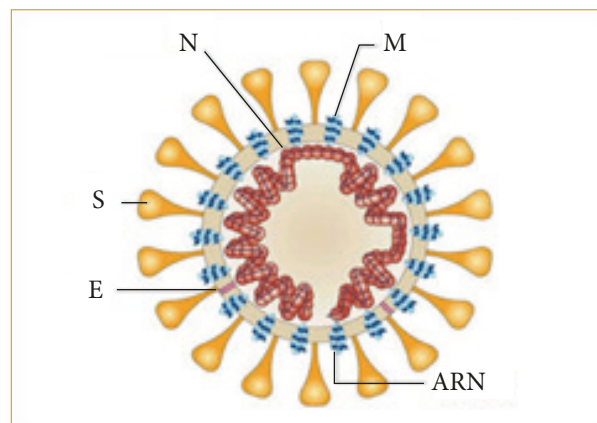


Figure 1 : Particule SRAS-CoV-2 assygenie.com. (S : glycoprotéine de surface (spike) ; E : protéine d'enveloppe ; M : glycoprotéine de membrane ; N : protéine de la nucléocapside).



Figure 2 : ARN du SARS-CoV-2. ORF : open reading frame (cadre de lecture ouvert)

Le génome du SRAS-CoV-2 a subi des mutations depuis son apparition chez l'homme, mais il semble qu'il reste relativement stable, à cause probablement de l'activité

proof reading de la Nsp14.

Les chercheurs ont traqué ces mutations, et une carte de celles-ci a été dressée <sup>(13)</sup> (figure 3)

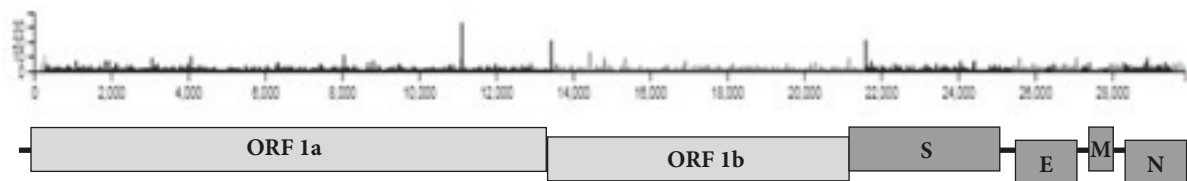


Figure 3 : Mutations nucléotidiques observées après séquençage de 4.798 génomes entre Décembre 2019 et Mai 2020. On note des régions avec un fort taux de mutations et des gaps correspondant aux régions conservées (Source : GISAID).

### Modes de transmission

Le SRAS-CoV-2 est généralement considéré comme transmis par des gouttelettes dites de Flügge (particules >5 µm qui sédimentent rapidement après leur émission par toux, éternuements et parole) plus que par le biais d'aérosols (fines particules <5 µm véhiculées par des flux d'air) <sup>(14)</sup>. En condition expérimentale, le SRAS-CoV-2 est resté viable dans les aérosols pendant au moins 3 heures mais l'expérimentation n'a pas tenu compte de facteurs physiologiques <sup>(6)</sup>. La transmission par voie aérienne (par aérosols) reste discutée <sup>(15)</sup>, cependant elle peut se voir en milieu de soins lors de manœuvres générant des aérosols (intubation trachéale, bronchoscopie). La transmission par les selles, où l'ARN viral est souvent détecté, reste aussi discutée <sup>(14)</sup>.

Le nouveau coronavirus peut se transmettre aussi par voie manuportée, c'est-à-dire après avoir touché la bouche ou le nez avec ses mains infestées par le virus.

La transmission se fait aussi bien à partir de sujets symptomatiques ou en phase pré-symptomatique (1 à 2 jours avant l'apparition des symptômes) ou bien à partir de porteurs asymptomatiques. La proportion estimée de transmission pré-symptomatique/asymptomatique serait importante <sup>(16-19)</sup>, ce qui rend l'épidémie plus difficile à contenir.

### Éléments de pathogénèse

Le SRAS-CoV-2 pénètre à l'intérieur de la cellule cible en s'attachant, par l'intermédiaire de sa protéine spike, au récepteur cellulaire ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) <sup>(20)</sup>. Celui-ci est présent dans le poumon, l'intestin, le rein et le cœur <sup>(21, 22)</sup>.

La présence d'ACE2 sur les cellules d'organes autres que le poumon pourrait expliquer certaines manifestations cliniques de l'infection par SRAS-CoV-2 comme les troubles digestifs, les troubles cardiaques et l'insuffisance rénale. Ce récepteur a la fonction d'une enzyme qui équilibre l'effet vasopresseur du système rénine angiotensine. Certains auteurs ont suggéré d'arrêter les traitements antihypertenseurs à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) car ils pourraient augmenter l'expression de l'ACE2 dans les tissus <sup>(23)</sup>, mais les sociétés savantes internationales recommandent toujours de maintenir ces traitements, vu qu'il n'y a pas de preuves scientifiques que l'utilisation des IEC ou des ARA 2 soient associée au risque d'infection par le SRAS-CoV-2, et au risque de Covid-19 sévère <sup>(23)</sup>.

Une serine protéase transmembranaire (TMPRSS2) intervient également dans l'entrée du virus dans les cellules en apprêtant la protéine S (20). La TMPRSS2 serait inhibée par le camostat mesylate, molécule prescrite dans le traitement des pancréatites. Celle-ci a été autorisée pour des essais cliniques au Japon sur des cohortes de patients infectés par le SRAS-CoV-2.

Classiquement l'infection par le SRAS-CoV-2 évolue en trois stades <sup>(12, 24)</sup> :

- **Stade 1 (initial)** : correspond à la réplication et la diffusion virale, les symptômes sont mineurs et pour une bonne partie des patients cela s'arrête là.
- **Stade 2 (modéré)** : la multiplication virale et l'inflammation localisée aux poumons sont la norme. Durant ce stade, les patients développent une pneumonie virale avec dyspnée et une possible hypoxie.

La numération sanguine révèle une aggravation de la lymphopénie. C'est la phase d'indication des traitements anti-inflammatoires, alors qu'ils peuvent être délétères en phase 1.

• **Stade 3 (sévère)** : hyper-inflammation systémique, de mauvais pronostic. L'on observe ce qui est appelé l'orage cytokinique à savoir une libération massive de cytokines pro inflammatoires dont l'IL-6, IL-1 et le TNF. Cet orage cytokinique est à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu. Des essais cliniques sur le Tocilizumab (inhibiteur de l'IL-6) sont menés actuellement.

### Diagnostic virologique

Deux types de tests sont disponibles pour le diagnostic de Covid-19 : soit la recherche directe de l'ARN viral dans des prélèvements respiratoires, ou la recherche de la réponse anticorps IgM et/ou IgG dans un prélèvement sanguin.

### Diagnostic moléculaire

Consiste en la recherche de l'ARN viral au niveau de prélèvements respiratoires par technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel. Les gènes ciblés sont : Orflab, N et E

Les prélèvements peuvent être réalisés au niveau de l'appareil respiratoire haut : écouvillonnage nasopharyngé (figure 4), écouvillonnage oropharyngé ou prélèvement nasal. Ils peuvent être aussi réalisés au niveau de l'appareil respiratoire bas : expectorations, aspiration endotrachéale, LBA <sup>(25)</sup>

Le type et la qualité du prélèvement influencent le rendement de la technique. Ainsi, les prélèvements respiratoires profonds sont de meilleur rendement que ceux du haut appareil <sup>(26, 27)</sup>.

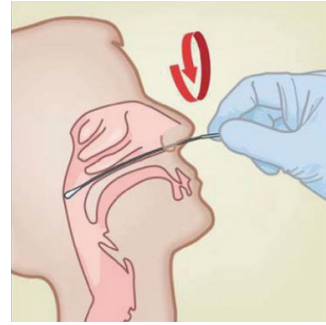


Figure 4 : Prélèvement nasopharyngé. Cepheid

La PCR se fait en 2 temps :

- Extraction et purification de l'ARN viral éventuellement présent dans l'échantillon.
- Amplification et détection de cet ARN

Avec cette technique on peut traiter une série d'échantillons et le résultat est obtenu en quelques heures.

Actuellement, il existe des formats portables appelés POCT (Point Of Care Test) où l'extraction et l'amplification sont intégrées. Ce sont des tests unitaires et plus rapides avec des résultats obtenus en 1 heure, en 45 mn voir en 13 mn ! Ces tests PCR, outre la rapidité, se différencient par leurs sensibilités (ou limite de détection), c'est-à-dire le nombre de copies au delà desquelles l'ARN viral est détecté dans plus de 95% des cas. Certains tests sont multiplex, c'est-à-dire qu'ils détectent plusieurs pathogènes en même temps, d'autres sont single (détectent le virus de Covid-19 seulement). Enfin, la charge virale, c'est-à-dire la quantité de virus présente dans l'échantillon, peut être estimée par le Ct (cycle seuil ou treshold). Le Ct est le nombre de cycles d'amplification requis pour produire un signal fluorescent, plus ce nombre est bas plus la charge est élevée <sup>(28)</sup>. A titre indicatif, voici quelques exemples de systèmes PCR commercialisés :

	Limite de détection	Type	Résultat en
Qiasat (Qiagen- Allemagne)	400 copies/mL	Multiplex	70 mn
GeneXpert (Cepheid-USA)	250 copies/mL	Single	50 mn
ID NOW (Abbott-USA)	125 copies/mL	Single	13 mn
SYSTAAQ (USA)	10 copies/mL	Single	Quelques heures
Da An Gene (Chine)	500 copies/mL	Single	Quelques heures
Argene (Biomerieux-France)	/	Single	Quelques heures

Techniquement il n'y a pas de faux négatifs car chaque échantillon est flanqué d'un contrôle interne qui valide la réaction PCR. Les faux négatifs peuvent se voir si le prélèvement est de mauvaise qualité ou quand le prélèvement est effectué à un moment inapproprié où la charge virale du patient est faible, en dessous de la limite de détection de la technique. Par contre les faux positifs ne peuvent se voir qu'en cas d'erreur technique car

la spécificité est à 100% pour la plupart de ces tests <sup>(28)</sup>.

### Cinétique de l'ARN viral (figure 5)

L'écouvillonnage nasopharyngé est actuellement le prélèvement qui est effectué en première intention. Dans ce type d'échantillon, l'ARN viral devient détectable dès le début des symptômes et cette détection est optimum durant la 1<sup>ère</sup> semaine de la maladie, puis la charge virale



commence à décliner à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine pour se négativer à la fin <sup>(28)</sup>. Cependant chez les cas sévères, la charge virale est plus importante et la positivité de la PCR persiste plus longtemps au delà de 3 semaines après le début de la maladie <sup>(29)</sup>. A partir de J8 après l'apparition des symptômes, la présence de l'ARN viral dans le prélèvement nasopharyngé n'est pas corrélée avec l'infectiosité du virus <sup>(30)</sup>. En effet, la détection par PCR d'ARN viral ne signifie pas contagiosité, il est bien connu que pour plusieurs infections virales que l'ARN peut être détecté longtemps après disparition du virus infectieux. Avec la rougeole, l'ARN viral peut être détecté 6-8 semaines après l'élimination du virus infectieux <sup>(31)</sup>.

C'est une des raisons pour laquelle le CDC américain (*Centers for Disease Control*) propose une stratégie basée uniquement sur la clinique pour décider du retour au travail du personnel de santé infectés <sup>(32)</sup>.

Par ailleurs, la charge virale est plus importante et plus durable dans les prélèvements respiratoires profonds que dans le nasopharynx ou la gorge <sup>(26, 30)</sup>.

L'ARN viral est aussi détecté au niveau d'autres prélèvements biologiques comme les selles ou le sérum, sans préjuger de l'infectiosité de ces derniers.

La présence de l'ARN est plus prolongée dans les selles que dans les prélèvements respiratoires et le sérum <sup>(29)</sup>.

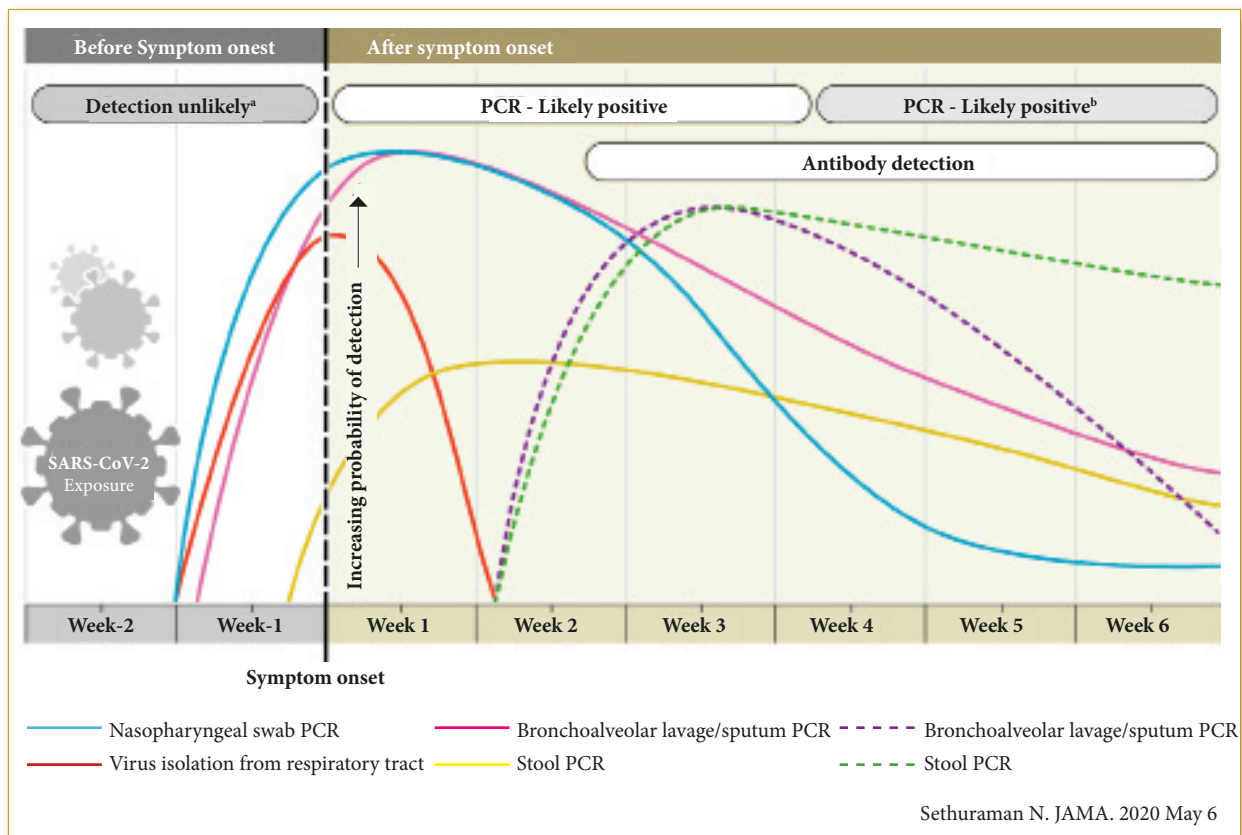


Figure 5 : Cinétique de détection de l'ARN du SARS-CoV-2 par PCR au niveau de différents prélèvements: écouvillonnage nasopharyngé (en bleu), lavage broncho-alvéolaire et crachats (en violet) et selles (en jaune). Isolement du virus infectieux au niveau du tractus respiratoire (en rouge). Cinétique des anticorps IgM et IgG (en pointillés). a: détection uniquement chez les patients suivis activement après exposition. b: PCR probablement négative sur écouvillonnage nasopharyngé.

### Tests sérologiques

C'est la recherche de la réponse anticorps IgM et/ou IgG au niveau d'un prélèvement sanguin. La réponse anticorps est décalée de quelques jours par rapport à la détection de l'ARN viral (figure 5).

Ces tests sont plus longs et plus difficiles à développer car cela nécessite l'étude des protéines virales et la production de celles-ci sur un système cellulaire sans altérer leurs formes natives <sup>(33)</sup>.

Les antigènes les plus utilisés pour la détection des anticorps sont les protéines S et N car elles sont les plus immunogènes, et il semble que la sous-unité S1 soit la partie qui croise le moins avec les autres coronavirus <sup>(34)</sup>. Plusieurs tests de type ELISA, manuels ou automatisés, qualitatifs ou semi-quantitatifs, sont commercialisés, mais beaucoup manquent de fiabilité. En effet un test fiable doit posséder une bonne sensibilité (pas ou très peu de faux négatifs) et une bonne spécificité (pas ou

très peu de faux positifs) et il faut vérifier aussi qu'il ne présente pas de réactions croisées avec les coronavirus saisonniers<sup>(35,36)</sup>. Actuellement plusieurs tests de type ELISA ont été autorisés par la FDA sous la formule EUA (*Emergency Use Authorization*)<sup>(37)</sup>.

La cinétique des Acs montre que ces tests peuvent être utilisés à partir d'une semaine après l'apparition des symptômes et de façon optimale chez tous les patients au 14<sup>ème</sup> jour<sup>(30, 38)</sup>, les IgM tendent à disparaître vers la 7<sup>ème</sup> semaine alors que les IgG persistent au delà de 7 semaines<sup>(39)</sup>. Il semble que les patients avec maladie sévère développent plus rapidement ces Acs et avec des taux plus importants<sup>(40)</sup>.

Parmi les anticorps (Acs) détectés par ces tests, il y a ceux qui sont neutralisants et d'autres non. Les Acs neutralisants empêchent le virus d'infecter les cellules in vitro, ils sont dirigés contre la protéine de surface S (notamment le domaine RBD), et ils sont objectivés par la technique de séro-neutralisation, technique de référence mais lourde à mettre en place. On peut penser à priori que les Acs neutralisants sont protecteurs mais ce n'est pas encore formellement démontré, car on n'a pas assez de recul. Une autre inconnue subsiste : quelle est la durée de cette protection que confèreraient ces Acs.

Il a été montré par ailleurs une corrélation entre les titres élevés d'IgG détectés par certaines troupes ELISA et la présence d'Acs neutralisants<sup>(34,41)</sup>.

Au final, la plupart des individus développerait une réponse anticorps suite à une infection par le SRAS-CoV-2. Toutefois, la présence d'anticorps n'est pas synonyme de protection immunitaire. En effet, si la présence d'anticorps neutralisants a pu être observée chez certains patients, il n'existe pas encore de corrélat de protection. La survenue de réinfection n'est donc pas à exclure en l'état actuel des connaissances, comme c'est le cas pour d'autres coronavirus.

Par conséquent, à ce jour, les tests sérologiques ont une place dans la surveillance épidémiologique, dans le diagnostic de rattrapage en complément de la PCR (qui reste le test de première intention pour le diagnostic de la phase aiguë du Covid-19) mais pas pour identifier les personnes potentiellement protégées contre le virus<sup>(35, 36, 42)</sup>.

Quant aux tests rapides, l'OMS, lors d'une brève note scientifique du 8 avril, ne recommandait pas l'utilisation de ces tests dans la prise en charge des patients, mais encourageait la poursuite des efforts pour établir leur utilité dans la surveillance de la maladie et la recherche épidémiologique<sup>(43)</sup>. Plus récemment, dans son rapport d'évaluation du 14 mai, la haute autorité de santé (HAS) en France stipule que : « les indications des tests sérologiques rapides sont les mêmes que celles des tests de

type ELISA, sous réserve de performances cliniques supérieures ou égales à celles définies par la HAS dans son cahier des charges (sensibilité de 90/95 % selon l'usage et spécificité de 98 %) après évaluation par le centre national de référence »<sup>(44)</sup>.

## Conclusion

L'émergence et la diffusion du SRAS-CoV-2 constitue un défi pour la santé publique à travers le monde. L'état des connaissances sur ce virus est en perpétuel amélioration mais beaucoup de choses restent encore inconnues ou non résolues. Le séquençage rapide du génome viral a permis de développer les tests de diagnostic PCR, qui constituent actuellement un outil majeur pour le contrôle de l'épidémie. Les tests sérologiques sont en cours d'évaluation mais il reste à connaître la durée de cette potentielle immunité conférée par les anticorps. Une information importante qui permet d'anticiper sur l'efficacité des futurs vaccins. Enfin, d'autres pistes thérapeutiques doivent être prospectées après les résultats décevants de plusieurs essais cliniques menés avec des médicaments déjà existants.

## Date de soumission

24 Mai 2020.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* | VOL 5 536 | March 2020 | 536–544
2. WHO Situation report – 124; Coronavirus disease 2019 (Covid-19) 23 May 2020
3. Su S, et al. Epidemiology, genetic recombination and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
4. Na Zhu, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *NEJM* 2020 Jan
5. Kampf G, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. Volume 104, Issue 3, March 2020, Pages 246-251
6. Van Doremalen N, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *NEJM* 2020 Mar
7. Fan Wu, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* | Vol 579 | 12 March 2020
8. Gordon DE, Jang GM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020 Apr 30. doi: 10.1038/s41586-020-2286-9.
9. Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir in Covid-19. Reply. *N Engl J Med* 2020 May 15; 382:10.1056/NEJMc2015312#sa5.
10. Cao B et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Eng J Med*. 2020 Mar
11. Alexandra C. Walls et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 180, 1–12, March 19, 2020
12. Xiaowei Li et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of Covid-19. *J Pharm anal* 2020 Apr:10(2):102-108. Doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001

13. [www.gisaid.org](http://www.gisaid.org) › epiflu-applications › next-hcov-19-app
14. [www.who.int](http://www.who.int)
15. Asadi S et al. The coronavirus pandemic and aerosols: Does Covid-19 transmit via expiratory particles?. *Aerosol Sci Technol.* 2020 Apr 3;0(0):1-4. doi: 10.1080/02786826.2020.1749229. eCollection 2020.
16. Xi He et al. Temporal Dynamics in Viral Shedding and Transmissibility of Covid-19. *Nat Med* 2020 May;26(5):672-675. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
17. Michael Day. Covid-19: Four Fifths of Cases Are Asymptomatic, China Figures Indicate. *BMJ* 2020 Apr 2;369:m1375. doi: 10.1136/bmj.m1375.
18. Moriarty. Public Health Responses to Covid-19 Outbreaks on Cruise Ships — Worldwide, February–March 2020. *MMWR/March 27, 2020 /Vol. 69/No.12*
19. Jiao Zhang. Asymptomatic Carriers of Covid-19 as a Concern for Disease Prevention and Control: More Testing, More Follow-Up. *Biosci Trends* 2020 Apr 22. doi: 10.5582/bst.2020.03069.
20. Markus Hoffmann et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280, April 16, 2020
21. Hamming I et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631–637
22. Meng-Yuan Li. Expression of the SARS-CoV-2 Cell Receptor Gene ACE2 in a Wide Variety of Human Tissues. *Infect Dis Poverty* 2020 Apr 28;9(1):45. doi:10.1186/s40249-020-00662-x.
23. Vaduganathan M et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Mar 30; NEJMs2005760
24. Hasan K Siddiqi. Covid-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical–Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
25. <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
26. Yongbo Huang. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Apr 15. doi: 10.1164/rccm.202003-0572LE
27. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020. Published online March 11, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3786
28. Sethuraman N et al. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020 May 6. doi:10.1001/jama.2020.8259
29. Zheng S. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020 Apr 21;369:m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443.
30. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with Covid-2019. *Nature.* 2020. Published online April 1, 2020. doi:10.1038/s41586-020-2196-x
31. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet.* 2020 Apr 25;395(10233):1339-1340. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30868-0.
32. CDC. Return-to-work criteria for healthcare workers. Updated April 30, 2020. Accessed May 3, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html>
33. Anna Petherick. Developing antibody tests for SARS-CoV-2. *Lancet* Vol 395 April 4, 2020
34. Nisreen M.A. Okba et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *EMERGING INFECTIOUS DISEASES.* Volume 26, Number 7—July 2020
35. WHO. Immunity passports» in the context of Covid-19. *Scientific Brief* 24 April 2020
36. Centre National de Référence des virus des infections respiratoires. <https://www.pasteur.fr>
37. <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance>
38. Zhao J et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients of Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 28;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
39. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: the first report. *J Infect.* 2020;S0163-4453(20)30138-9. Published online March 21, 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.012
40. Quan-Xin Long et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Covid-19. *Nat Med* 2020 Apr 29. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1
41. To KK-W, Tsang OT-Y, LeungW-S, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
42. HAS. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Rapport d'évaluation 1er Mai 2020.
43. WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for Covid-19. *Scientific Brief* 8 April 2020.
44. HAS. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie Covid-19. Rapport d'évaluation 14 Mai 2020.

## Courrier des lecteurs

## Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à [redaction@el-hakim.net](mailto:redaction@el-hakim.net)

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle .