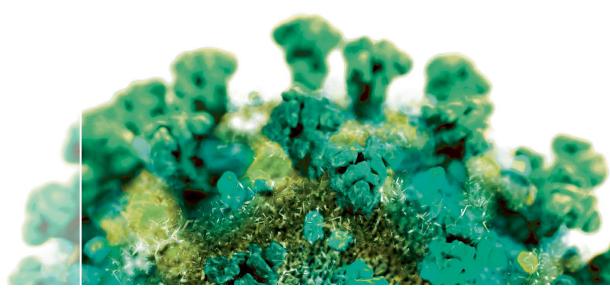
# COVID-19

#### Expériences acquises et connaissances actuelles

Hiver 2021

3 Éditorial 4 Estimation de la probabilité pré-test de COVID-19 6 Utilisation de sang complet pour le dépistage des anticorps 8 «Un test coronavirus à emporter» - un rapport d'expérience 9 Prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez le personnel des hôpitaux - résultats d'une étude de cohorte prospective 10 Développement d'un dispositif pour le recueil de salive pour l'analyse virologique 12 Dépistage précoce de la COVID-19 à l'aide d'un bracelet détecteur 14 Développement d'un écouvillon nasopharyngé fabriqué par impression 3D 16 Tests rapides de dépistage d'antigènes de SARS-CoV-2: propriétés opérationnelles des tests 19 Dépistage sérologique des anticorps au moyen de l'immuno-analyse par chimiluminescence (CLIA) 20 Fréquence des non-répondeurs sérologiques et des résultats faux négatifs aux tests de dépistage du virus SARS-CoV-2 par PCR 22 Immunité croisée à SARS-CoV-2, due à d'autres pathogènes humains de la famille des coronavirus 23 CoviLab Dr Risch 25 Cinétique des anticorps dans la COVID-19 26 CoviSense: un algorithme de test orthogonal pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 28 COVID-19 et auto-immunité 29 Groupes sanguins et COVID-19 31 Prise en charge efficace des patients dans un centre de dépistage de la COVID-19 avec assistance informatique 32 Traçage numérique des contacts à l'aide de l'application SwissCOVID 34 Aperçu du traçage des contacts au Liechtenstein 36 Safe-Mountain et Safe-Jazzhaus: approches pour l'organisation sécurisée de manifestations culturelles et sportives pendant la pandémie de COVID-19



Hématologie · Biochimie clinique · Immunologie clinique · Microbiologie médicale · Génétique médicale



#### **Mentions obligatoires**

Responsable du contenu de ce numéro:

Dr sc. nat. Gert Risch

Prof. Dr Lorenz Risch, MPH, MHA

Dr Martin Risch, MHA

#### **Auteurs et autrices**

Rita-Christiane Baron, MMed

Dr Silvia Dehler, MPH

Prof. Dr Joachim Fischer, MSc

Prof. Dr Lukas Flatz

Dr rer. nat. Christoph Gassner

Kirsten Grossmann, MSc

Dr Omar Hasan Ali

Dr sc. nat. EPF Mauro Imperiali, MAS

Dr Christian Kahlert

Marc Kovac, médecin diplômé

Dr Matthias Paprotny

Prof. Dr sc. EPF Mathias Payer

Stefan Rüdisser, Mag. iur.

Anna Schaffner, MMed

Marco Schmid

Michael Stettler

Sarah L. Thiel, médecin diplômée

Dr Daniel Wallerstorfer, BSc

Myriam Weber, médecin diplômée

Dr sc. nat. Nadia Wohlwend, MSc

#### Mise en page/conception

 $\label{eq:loconnect} \mbox{ID-connect design solutions} ~\cdot ~\mbox{id-connect.com} \\ \mbox{centre des laboratoires médicaux Dr Risch} ~\cdot ~\mbox{Marketing} ~\cdot ~\mbox{Vaduz} \\$ 



Aarau · Barmelweid · Berne · Bienne · Brugg · Buchs\* · Crissier · Delémont · Fribourg Liebefeld\* · Pregassona · Schaffhouse\* · Soleure · St-Gall · Vaduz\* · Zurich-Nord





# COVID-19 et performances de pointe

Chère lectrice, cher lecteur

La COVID-19 a, dans le monde entier, changé la vie de manière abrupte et très profonde. Afin d'empêcher une surcharge des institutions médicales, des mesures drastiques ont été prises pour contenir la pandémie. La communauté internationale est passée dans un mode de crise qui demande énormément aux gouvernements, aux entreprises, aux communautés sociales et aux individus. L'évolution de la situation fait penser à un marathon qui devrait être couru à la vitesse d'un demi-fond. Ce que l'on oublie souvent dans les mesures prises pour faire face au présent et à l'avenir immédiat, c'est la douleur musculaire prévisible.

La première vague de la pandémie a pu être maîtrisée avec succès, surtout dans l'Europe germanophone, au prix de l'effort maximal qu'a constitué un confinement rapidement imposé. Au Liechtenstein, 52 jours se sont écoulés de la survenance du premier cas jusqu'au dernier cas de cette période. 52 jours où la vie sociale a été au point mort, les cabinets médicaux ont été fermés et les hôpitaux ont été maintenus vides pour les cas de COVID-19. La période un peu plus calme de l'été 2020 a contribué à acquérir des connaissances, à élaborer des stratégies et à procéder à d'autres préparatifs pour la deuxième vague.

Les acteurs les plus divers ont accompli des efforts considérables pour maîtriser la pandémie, qu'il s'agisse, p. ex., de la transformation de structures stationnaires et ambulatoires, du traçage des contacts, de la mise en place de lignes directes, de lieux de dépistage, du système de notification, de la fourniture de matériels innovants pour le prélèvement d'échantillons, de la disponibilité des tests, de la numérisation ou du démarrage rapide de projets de recherche. Bien que nous soyons tous fortement sollicités, le degré de coopération interdisciplinaire et interinstitutionnelle a été et continue d'être absolument impressionnant et humainement enrichissant. Nous sommes particulièrement heureux que, dans le cadre de ces collaborations, des collègues médicales et des collègues médicaux aient pu rédiger 5 thèses, qu'un produit portant le marquage CE ait été breveté et soit prêt à être commercialisé et que de nouvelles solutions de numérisation aient pu être élaborées.

Jamais auparavant, le groupe clm Dr Risch n'avait joué un rôle aussi central dans la vie publique. Chaque jour, les médias rendent compte du nombre de tests effectués ainsi que des taux de positivité. En tant que pionniers, il nous a fallu fournir des ressources diagnostiques de grande capacité — comme, p. ex., pour les tests RT-PCR. Dans le même temps, il s'est agi d'examiner et de documenter au mieux la pertinence des outils de diagnostic.

C'est un plaisir pour nous de vous présenter dans ce numéro spécial du Riport les activités et les résultats relatifs au thème de la COVID-19. Vous y trouverez des informations intéressantes sur des sujets abordés par des partenaires du secteur de la santé ainsi que sur nos propres sujets, sur lesquels nous avons eu le plaisir de travailler souvent avec d'autres acteurs de ce secteur. Il s'agit d'aspects liés à l'analytique: avant, pendant, après et autour de l'analytique. Nous voulons donc vous donner non seulement un aperçu des tests mais aussi des connaissances sur leur utilisation. Nous sommes, à cet égard, guidés par l'idée qu'une médecine de laboratoire solide doit apporter un soutien optimal à la santé publique et individuelle. Ensemble, nous pouvons être à la hauteur de ce marathon et nous diriger vers une situation dans laquelle la COVID-19 sera très bientôt d'une importance tout à fait secondaire sur le plan médical — et, du point de vue historique, une épreuve que l'humanité aura finalement bien surmontée. Restez en bonne santé!

Nous vous souhaitons tout le succès possible pour la nouvelle année. Meilleures salutations

Dr Martin Risch, MHA

Dr sc. nat. EPF Gert Risch

Prof. Dr Lorenz Risch, MPH

# Estimation de la probabilité pré-test de COVID-19

Sarah L. Thiel, médecin diplômée · Dr Matthias Paprotny Depuis le début de la pandémie de COVID-19, nous nous posons entre autres la question «qui devons-nous tester, quand et par quelle méthode?». Le virus SARS-CoV-2 ne pouvait initialement être dépisté que par RT-PCR. Par la suite, le dépistage des anticorps a toutefois gagné de plus en plus en intérêt. Dans une étude pour l'évaluation épidémiologique de la première vague de COVID-19 au Liechtenstein, nous avons examiné dans quelle mesure et dans quels cas l'analyse sérologique pour le dépistage de la COVID-19 s'avère utile.

Le test par RT-PCR (reverse transcriptase real-time polymerase chain reaction) sur frottis nasopharyngé reste le standard de référence pour l'objectivation d'une infection aiguë par le virus SARS-CoV-2. Les critères pour l'indication d'un tel frottis changent constamment depuis le début de la pandémie de COVID-19. Initialement, seules les personnes qui venaient de régions à risque ou avaient été en contact avec un cas confirmé et qui présentaient des symptômes spécifiques tels que toux ou fièvre étaient admises au test par frottis. À cette époque, les patients et patientes souffrant de symptômes des voies aériennes supérieures étaient en effet bien plus probablement atteints de grippe saisonnière que de COVID-19. La probabilité pré-test de la population dans notre pays était donc faible en conséquence. Mais par la suite, la pandémie s'étant davantage répandue en Europe, les critères ont été adaptés. Dès lors, on a testé aussi les patients et patientes qui étaient atteints de symptômes exigeant une hospitalisation, présentaient une pneumonie bilatérale ou appartenaient à un groupe à risque (âge > 65 ans ou présence de maladies préexistantes telles que cancers, cardiopathies ou affections pulmonaires) ainsi que le personnel médical atteint de symptômes. En raison d'une augmentation rapide des nouveaux cas au Liechtenstein, il a été décidé le 13 mars 2020 de tester largement toutes les personnes présentant des symptômes évoquant la COVID-19. Ces symptômes comprennent p.ex. ceux d'une infection respiratoire supérieure, une sensation générale de maladie et la présence de fièvre, mais aussi une perte de l'odorat et du goût 1. Ces derniers symptômes peuvent aussi se manifester lors d'une grippe saisonnière, mais les études montrent qu'il s'agit de symptômes hautement spécifiques de la COVID-19<sup>2</sup>.

#### Main findings

- Un dépistage des anticorps accroît de 50 % le nombre de personnes identifiées comme ayant contracté la COVID-19 dans l'entourage proche.
- · Environ 25 % des personnes infectées ne développent pas de symptômes.
- · La source de contagion n'était connue que chez 60%.

### Les probabilités pré-test des patients et patientes peuvent être estimées comme suit:

Population générale (sans autres indications)	Taux actuel de cas positifs (cf. critères pour le test)
Contacts étroits au travail (sans connaissance de symptômes)	13%
Contacts domestiques (avec isolement)	10 %
Contacts domestiques (sans autres indications)	33%
Contacts domestiques (sans isolement dans les pièces habitées)	50%

52 jours après le diagnostic du premier cas de COVID-19 au Liechtenstein, le dernier cas connu à ce jour a été confirmé le 24 avril 2020. À partir du 27 avril 2020, les mesures implémentées jusquelà dans le cadre de la pandémie pour réduire le risque de contagion dans la mesure du possible ont été assouplies par étapes. Après une semaine sans nouveau cas de COVID-19, tous les patients et patientes diagnostiqués par RT-PCR dans le cadre de la première vague de COVID-19 au Liechtenstein ont été invités, dans le cadre de notre étude pour l'évaluation épidémiologique de la première vague de COVID-19, à se soumettre à une prise de sang pour le dépistage des anticorps anti-SARS-CoV-2. On ignorait alors encore

si et combien de temps de tels anticorps sont détectables chez les personnes à la suite de la COVID-19. Cette question nous intéressait cependant surtout pour connaître la prévalence réelle de l'infection au Liechtenstein.

Considérant les adaptations régulières des critères d'indication du test par frottis pour le dépistage de la COVID-19, il était très probable que certains patients et patientes n'aient pas rempli les critères pour le test et n'aient donc pas été testés bien qu'étant infectés par le virus de la COVID-19. De plus, les personnes sans symptômes étaient exclues du test à l'exception de celles travaillant pour les institutions « Liechtensteinischen Alters- und Kranken-

hilfe (LAK)», «Lebenshilfe Balzers» ou «Familienhilfe», qui ont été testées périodiquement par RT-PCR quant à la présence de SARS-CoV-2 à partir du 15 avril 2020. Nous avons demandé aux contacts domestiques ou professionnels étroits des personnes ayant subi la COVID-19 de bien vouloir se soumettre à une prise de sang pour le dépistage des anticorps. Les anciens patients et patientes avaient été en contact étroit avec ces personnes dans le cadre des loisirs ou du travail les jours précédant le début des symptômes ou lors du début des symptômes. Ces personnes de contact ont aussi été questionnées quant à leurs symptômes de COVID-19.

Sur 95 cas confirmés par RT-PCR (82 personnes liechtensteinoises et 13 personnes suisses ou autrichiennes travaillant au Liechtenstein), 90 ont participé à l'étude. 170 contacts étroits (109 personnes de l'entourage privé et 61 collègues au travail) ont également pu être recrutés. Des anticorps dirigés contre le virus SARS-CoV-2 ont été détectés chez 35 (32%, indice de confiance [IC] à 95 % 24 - 41 %) des contacts privés à la maison et 8 (13%, IC à 95% 7-24%) des collègues au travail. Sur ces 43 personnes identifiées comme ayant également été atteintes de COVID-19, un nombre total de 11 (26 %, IC à 95 % 15 - 40 %) n'avait pas eu de symptômes. Le dépistage des anticorps a fait augmenter de 48% (IC à 95% 38-58%) le nombre des cas de COVID-19 identifiés au Liechtenstein.

Concernant les voies de contagion, seulement ~60% des patients et patientes diagnostiqués par RT-PCR ont pu se souvenir d'une source d'infection, c'est-à-dire d'un contact avec un cas confirmé ou d'un séjour dans une région à risque. Le taux de détection d'anticorps était plus élevé chez les contacts domestiques que chez les contacts étroits au travail. Parmi ces 35 personnes de contact à la maison qui avaient contracté la COVID-19, seulement 7 (20 %, IC à 95 % 10 - 36 %) avaient appliqué les mesures d'isolement recommandées par l'Office fédéral de la santé publique vis-à-vis des personnes atteintes d'une COVID-19 confirmée. Le pourcentage était significativement plus élevé chez les personnes de contact à la maison qui n'avaient pas contracté la COVID-19 (55/74, 74%, IC à 95% 63-83; p<0,001). La probabilité d'une contagion chez les contacts domestiques des personnes atteintes de COVID-19 était donc globalement d'environ un tiers (35/109, 32%, IC à 95% 24-41). Lorsque les mesures d'isolement étaient appliquées à la maison, la probabilité d'une contagion était d'environ 10% (7/67, IC à 95% 5-20). Lorsque les mesures d'isolement n'étaient pas appliquées à la maison, la probabilité d'une contagion était d'environ 50% (28/57, IC à 95% 37-62).

En conclusion, on peut affirmer que si le dépistage des anticorps joue tout au plus un rôle marginal au stade aigu de la maladie, il constitue par contre un instrument des plus intéressants et précieux du point de vue épidémiologique pour évaluer la prévalence de l'infection. Les acquis obtenus dans le cadre de ce travail sont très utiles pour l'estimation de la probabilité pré-test des patients et patientes en fonction de la situation, ce qui permet également une interprétation pertinente des résultats de dépistage de SARS-CoV-2.

#### Références

- 1 Thiel SL, Weber MC, Risch L, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Risch M, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Fleisch F, Cusini A, Karajan TV, Copeland S, Paprotny M. Flattening the curve in 52 days: characterisation of the COVID-19 pandemic in the Principality of Liechtenstein - an observational study. Swiss Med Wkly. 2020 Oct 16;150:w20361
- 2 Makaronidis J, Mok J, Balogun N, Magee CG, Omar RZ, Carnemolla A, Batterham RL. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in people with an acute loss in their sense of smell and/or taste in a community-based population in London, UK: An observational cohort study. PLoS Med. 2020 Oct 1;17(10):e1003358.

#### Correspondance

Sarah L. Thiel, médecin diplômée Hôpital cantonal des Grisons sarah.thiel@ksgr.ch

Dr Matthias Paprotny Landesspital Liechtenstein matthias.paprotny@landesspital.li

# Utilisation de sang complet pour le dépistage des anticorps

Marc Kovac, médecin diplômé Deux méthodes éprouvées sont actuellement à la disposition de la médecine de laboratoire pour la détection d'une infection par le virus SARS-CoV-2. Il s'agit d'une part du test par RT-PCR avec prélèvement d'un frottis nasopharyngé, utilisé pour diagnostiquer l'infection aiguë, et d'autre part de tests sérologiques pour détecter la présence d'anticorps indiquant que la personne a subi l'infection par le passé. Les tests de dépistage des anticorps anti-SARS-CoV-2 sont utilisés surtout dans le cadre de la santé publique pour des études de prévalence ou pour identifier les donneurs de plasma appropriés pour les cas graves, ou encore pour une clarification lorsqu'un cas de suspicion clinique de Covid-19 n'est pas directement objectivable par RT-PCR¹.

Différents tests de dépistage des anticorps sont aujourd'hui commercialisés. Les procédés automatisés par CLIA (chemiluminescence enzyme immunoassays) et par ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) ainsi que les tests rapides (lateral flow immunoassays, LFIA) jouent là un rôle central 1. Les tests rapides offrent l'avantage de fournir des résultats en l'espace de quelques minutes, de pouvoir être utilisés sur place (point-of-care testing) et d'être effectués sur quelques µl de sang complet capillaire, mais tout cela au prix d'une moindre exactitude diagnostique. Les tests CLIA ou ELISA sont plus précis et plus sensibles et peuvent en outre fournir des informations quantitatives sur la présence d'anticorps. L'utilisation des procédés automatisés ne s'appliquait jusqu'à présent qu'aux échantillons de plasma ou de sérum. C'est pourquoi nous avons évalué dans notre étude l'utilisation de sang complet pour le dépistage des anticorps par CLIA et par ELISA. À cet effet, nous avons comparé les résultats obtenus chez le même patient au dépistage des anticorps sur sérum et sur sang complet<sup>2</sup>.

	Sé	rum	Sang complet après correction pour l'hématocrite			
	Sensibilité %	Spécificité %	Sensibilité %	Spécificité %		
	[95 % CI]	[95 % CI]	[95 % CI]	[95 % CI]		
ELISA IgG	88 % [80, 93]	99% [95, 99.8]	93 % [86, 96]	97 % [93, 99]		
	(97 / 110)	(112/113)	(102/110)	(110/113)		
ELISA IgA	78 % [70, 85]	93 % [87, 96]	84 % [76, 89]	89 % [81, 93]		
	(86/110)	(105 / 113)	(92 / 110)	(100/113)		
ECLIA	97 % [92, 99]	100 % [97, 100]	96% [91, 99]	99 % [95, 99.8]		
	(107/110)	(113 / 113)	(106/110)	(112/113)		

Fig. 1: Sensibilités et spécificités diagnostiques des tests ELISA IgG et IgA et du test ECLIA pour le diagnostic de la COVID-19. Valeur limite pour les tests ELISA: S/C >1.1. Valeur limite pour le test ECLIA: COI >1.

#### Main findings

- · Le dosage des anticorps anti-SARS-CoV-2 par ECLIA fournit des résultats similaires pour le sang complet et le sérum.
- · Le dosage des anticorps anti-SARS-CoV-2 par ECLIA fournit des résultats similaires pour le sang capillaire et le sang veineux complet.
- Un procédé automatisé pour le dosage fiable par ECLIA sur sang complet capillaire a pu être établi.

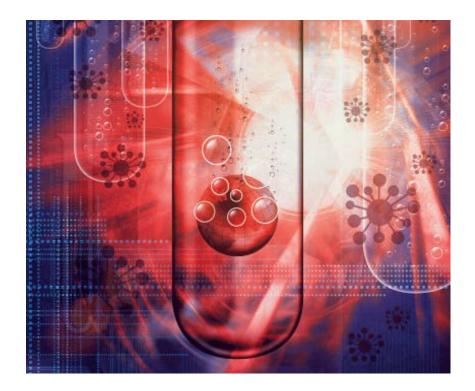
#### Résultats

Nous avons disposé d'échantillons de sérum et de sang complet d'un nombre total de 223 patients. Les résultats des tests étaient positifs chez 113 patients. L'âge moyen était de 40 ans. Nous avons observé un rapport étroit entre les résultats du sérum et ceux du sang complet EDTA. La corrélation entre les valeurs trouvées dans le sérum et dans le sang complet était similaire pour tous les 3 formats de test (ECLIA anticorps totaux, ELISA IgG et ELISA IgA), surtout lorsque les résultats du sang complet étaient corrigés

pour l'hématocrite. La sensibilité et la spécificité des tests de diagnostic étaient au moins aussi élevées avec le sang complet qu'avec le sérum (voir le tableau). Dans une autre étude, nous avons pu montrer que les concentrations en anticorps sont similaires dans le sang veineux complet et dans le sang capillaire <sup>3</sup>.

#### Conclusion

Pour tous les trois procédés de test utilisés, aucune différence significative des résultats entre le sang complet et le sérum n'a été trouvée dans notre étude. Étant donné qu'un prélèvement de sang capillaire fournit au maximum 250 µl de sang, la centrifugation d'une si faible quantité pour séparer le plasma ne permettrait l'utilisation des tests CLIA et ELISA qu'au prix de grands efforts supplémentaires. L'échantillon de sang complet non centrifugé présente cependant un plus grand volume pour une réalisation automatisée. L'utilisation de sang complet n'était validée jusqu'à présent que pour les tests rapides



non automatisables, dont les propriétés diagnostiques sont toutefois inférieures par rapport aux tests ELISA et ECLIA.

À présent, nos travaux mettent en évidence que le sang complet peut être utilisé aussi pour des résultats fiables avec des méthodes automatisées telles que le test ECLIA et les tests ELISA évalués. Nous montrons aussi que le sang capillaire et le

sang veineux complet fournissent des résultats similaires concernant SARS-CoV-2. Le prélèvement de sang capillaire est jugé plus simple que le prélèvement de sang veineux et peut aussi être fait à plus grande échelle. Nos travaux ont donc jeté les bases d'une éventuelle utilisation à grande échelle des tests de dépistage des anticorps anti-SARS-CoV-2 sur sang complet capillaire.

#### Références

- 1 Kovac M, Risch L, Thiel S, Weber M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Ferrara F, Bodmer T, Egli K, Imperiali M, Heer S, Salimi Y, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. EDTA-Anticoagulated Whole Blood for SARS-CoV-2-Antibody Testing by Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Diagnostics. 2020 Aug 14;10(8):593.
- 2 Risch M, Kovac M, Risch C, Hillmann D, Ritzler M, Wohlwend N, Lung T, Allmann M, Seger C, Risch L. An anti-nucleocapsid antigen SARS-CoV-2 total antibody assay finds comparable results in EDTA-anticoagulated whole blood

- obtained from capillary and venous blood sampling. Data. 2020; 5: 105.
- 3 Ghaffari, A.; Meurant, R.; Ardakani, A. COVID-19-Serological Tests: How Well Do They Actually Perform? Diagnostics 2020;10:453.

#### Correspondance

Marc Kovac, médecin diplômé groupe clm Dr Risch marc.kovac@risch.ch

# «Un test coronavirus à emporter» — un rapport d'expérience

Stefan Rüdisser, Mag. iur. «Installation d'ici fin mars d'un service au volant pour les tests par frottis». Cette mission ambitieuse a été confiée le 16 mars à la Chambre des médecins par le Comité de lutte contre la pandémie. Un tour d'horizon rapide concernant la faisabilité à une période où aujourd'hui est déjà hier.

Le prélèvement des échantillons pour le dépistage du coronavirus SARS-CoV-2, effectué début mars au Landesspital Liechtenstein, était devenu presque infaisable pour cet hôpital en l'espace de quelques semaines déjà; il fallait donc trouver une autre solution remplissant les conditions de base suivantes: prélèvement des échantillons dans un endroit central et facile d'accès, ménagement des ressources en matériel, réduction maximale du potentiel de contagion. La Chambre des médecins a été choisie comme opérateur du service de prélèvement des frottis parce qu'elle présentait les meilleures sources pour le recrutement du personnel spécialisé nécessaire. Bien que d'autres services au volant aient déjà été conçus/installés autre part, la mise en œuvre a confronté la Chambre des médecins à de nombreux obstacles concernant l'infrastructure, l'administration/ organisation et le personnel, exigeant des solutions pratiquement d'un jour à l'autre.

#### Challenge I — le personnel

Au début, le service de test au volant était proposé 7 jours par semaine pendant 10 heures par jour en équipes de 3 personnes. Cela exigeait donc un total de 30 heures-personnes par jour, correspondant à 210 heures-personnes par semaine. Le personnel a été recruté parmi l'ensemble des étudiants et étudiantes en médecine et des assistants et assistantes

#### Main findings

- Le service de test au volant est le standard de référence pour la prévention de l'infection.
- · Qualité optimale des frottis grâce à une grande expérience.
- · Économie des processus pour compenser l'espace restreint.
- · La gestion des ressources est la clé du succès.

médicaux. Il est apparu que le confinement, bien que néfaste sur le plan économique et social, venait juste à point, car les ressources nécessaires n'auraient pas été disponibles sans la fermeture des universités et la quasi-fermeture des cabinets médicaux. Les heures d'ouverture du service ont pu être réduites parce que le nombre de tests à réaliser a diminué, mais le recrutement continu de personnel — aussi en anticipation d'une réaugmentation des heures d'ouverture en automne et en hiver — reste un challenge permanent et quotidien.

#### Challenge II le matériel de protection

Lorsque la pandémie s'est accélérée à l'échelle mondiale, on s'est trouvé confronté à une pénurie de ressources d'envergure exceptionnelle. L'acquisition de matériel de protection était une tâche immense qui, bien qu'effectuée par les autorités du Liechtenstein, concernait directement le service au volant puisque celui-ci était tenu d'adapter son activité à un ménagement maximal des ressources.

#### Challenge III — le matériel de test

Pour le matériel de test aussi, le service au volant n'était pas lui-même responsable de l'acquisition, car ce matériel était mis à disposition par le centre des laboratoires médicaux Dr Risch. Mais là non plus, il n'y avait pas de garantie contre un épuisement des ressources; cela s'est manifesté — à côté des types d'écouvillons qui changeaient presque chaque jour — par une pénurie des kits de test livrés quotidiennement.

### Challenge IV — les dimensions physiques

À cause de son installation dans un parking public souterrain, le service au volant ne dispose que d'un espace limité, avec une capacité de stockage restreinte. Afin d'éviter des embouteillages, les augmentations du trafic doivent être gérées à l'aide du facteur temps parce que la surface dispo-

nible ne peut pas être augmentée. Les approches en cours d'évaluation comprennent une extension des heures d'ouverture, l'introduction d'un système de contingentement chez la hotline de triage et/ou des mesures destinées à améliorer l'efficacité (digitalisation, optimisation des processus).

### Le service au volant en tant que standard de référence

Le fonctionnement d'un service de test au volant exige certainement beaucoup plus de ressources - surtout en personnel qu'un prélèvement décentralisé des échantillons (p. ex. dans les cabinets médicaux). Pour la prévention de l'infection, un centre de test doit toutefois être considéré comme le standard de référence puisqu'il centralise le risque d'infection en un seul lieu au lieu d'exposer inutilement la périphérie au risque résiduel qui ne peut jamais être exclu à 100% même en appliquant un concept rigoureux de protection. De plus, la qualité des frottis augmente avec la grande expérience du personnel, ce qui réduit nettement les résultats faux négatifs.

#### **Perspectives**

Les nombres de cas augmentent à nouveau fortement dans les pays voisins du Liechtenstein; la deuxième vague avance. Ainsi que pronostiqué par les experts dès le printemps, elle semble devoir durer plus longtemps que la première. Son amplitude n'aura donc pas simplement la forme d'un pic rapide, mais celle d'une longue courbe plate. Le défi qui se pose pour l'hiver semble clair: tout dépendra de l'obtention de ressources (personnel, consommables, matériel de test). Du point de vue de la Chambre des médecins, un esprit sainement optimiste de pouvoir maîtriser ce défi de façon adéquate avec les partenaires au sein du système est parfaitement justifié.

#### Correspondance

Stefan Rüdisser, Mag. iur. Liechtensteinische Ärztekammer office@aerztekammer.li

# Prévalence des anticorps anti-SARS-CoV-2 chez le personnel des hôpitaux — résultats d'une étude de cohorte prospective

**Dr Christian Kahlert** Le personnel hospitalier soigne des patients infectieux atteints de COVID-19. Il est donc fortement confronté aux risques liés au nouveau coronavirus SARS-CoV-2.

#### Main findings

- La séropositivité chez cette cohorte prospective de 1012 employés et employées d'hôpitaux suisses était de 1 % au printemps 2020.
- La valeur prédictive positive du test immunologique à flux latéral était de 64 % pour les IgG et seulement de 13 % pour les IgM.
- · L'anamnèse concernant la fièvre et la myalgie était l'indicateur le plus efficace pour différencier entre personnes séropositives et séronégatives.
- · Les personnes qui avaient des résultats positifs avaient relativement souvent travaillé sans masque à l'hôpital.

Les symptômes typiques de la COVID-19 due à l'infection par le virus SARS-CoV-2 — p.ex. fièvre, toux, altérations du goût ou faiblesse musculaire - ne se manifestent pas chez toutes les personnes atteintes. En comparaison directe avec un dépistage direct du virus (PCR, dépistage des antigènes), le dépistage spécifique des anticorps permet avec une meilleure probabilité d'identifier chez le personnel des hôpitaux la plupart des personnes ayant traversé une infection par ce virus. La santé des personnes travaillant à l'hôpital est essentielle pour maîtriser la situation actuelle de pandémie. Il est donc d'importance centrale de connaître l'exposition au risque et les mesures protectrices efficaces. En même temps, une surveillance de la fréquence des infections chez le personnel hospitalier informe aussi sur le degré de propagation de SARS-CoV-2 dans la

Cette étude prospective de cohorte avait pour objectif de documenter la séropositivité pour SARS-CoV-2 chez le personnel des hôpitaux, d'identifier les expositions au risque et de décrire le spectre des symptômes de COVID-19 chez le personnel des hôpitaux. Plus de 1'000 personnes ont été recrutées au printemps à l'aide d'une annonce sur Intranet parmi le personnel de l'hôpital cantonal de St-Gall et de l'hôpital des enfants de St-Gall. Une courte séquence vidéo sur l'étude a instruit les participants et participantes

sur les objectifs et le déroulement de l'étude. Des échantillons sanguins ont été prélevés toutes les 2 semaines jusqu'en automne. La majorité de ces échantillons étaient du sang capillaire recueilli par les personnes elles-mêmes sur carte de papier filtre et envoyés ensuite pour l'analyse. Des questionnaires basés sur le Web ont permis de saisir des informations complémentaires concernant les comportements à risque, y compris les contacts avec des personnes ou patients et patientes atteints de COVID-19, ainsi que les mesures protectrices appliquées. Les propres résultats de tests par frottis pouvaient ainsi être également saisis. Enfin, des SMS quotidiens ont servi à documenter les symptômes présents de COVID-19 et à rappeler la nécessité de réaliser un frottis. Dans cette première analyse des nombreux échantillons et données de cette étude qui vient d'être terminée, les échantillons veineux prélevés chez tous les participants et participantes fin mars/début avril 2020 lors de leur inclusion à l'étude ont été soumis à 3 différents tests de dépistage des anticorps. Les tests utilisés étaient un test à flux latéral (LFIA, Sugentech, Corée), un test immunologique sur microparticules par chimiluminescence (CMIA, Abbott Diagnostics, USA) et un test immunologique par électrochimiluminescence (ECLIA, Roche Diagnostics, Suisse). Un signal IgG ou IgM a été trouvé chez presque 6% des personnes incluses à l'étude. Celles-ci ont été soumises à un nouvel examen 4 semaines plus tard pour confirmer le résultat et/ou documenter une séroconversion. Cette analyse de suivi utilisant les mêmes méthodes d'analyse a confirmé que 1% de cas étaient encore positifs pour les IgG d'après au moins 2 méthodes de test différentes. On a remarqué à cette occasion qu'en particulier le signal IgM du test LFIA utilisé a fourni de nombreux résultats faux positifs. L'analyse des symptômes a mis en évidence que les 10 personnes avec un résultat positif confirmé avaient nettement plus de fièvre et de douleurs musculaires que les personnes séronégatives. Comme facteurs de risque favorisant la séropositivité, on a identifié les contacts avec des patients et patientes, pendant lesquels les personnes positives avaient moins souvent porté un masque (résultat positif chez 8/642 [1,2%] vs seulement 2/370 [0,5%] avec masque, p=0,009).

Trois tests différents ont été utilisés pour examiner le sérum quant à la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez cette cohorte prospective de 1012 employés et employées des hôpitaux. La séropositivité était de 1%; la valeur prédictive positive du test immunologique à flux latéral était de 64% (lgG) et de 13% (lgM). L'anamnèse concernant la fièvre et la myalgie a été l'indicateur le plus efficace pour différencier entre personnes séropositives et séronégatives.

#### Références

Kohler PP, Kahlert CR, Sumer J, Flury D, Güsewell S, Leal-Neto OB, Notter J, Albrich WC, Babouee Flury B, McGeer A, Kuster S, Risch L, Schlegel M, Vernazza P. Prevalence of SARS-CoV-2 antibodies among Swiss hospital workers: Results of a prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol. 2020 Oct 8:1-5. doi: 10.1017/ice.2020.1244. PMID: 33028454.

#### Correspondance

Dr Christian Kahlert · Hôpital des enfants de St-Gall et hôpital cantonal de St-Gall christian.kahlert@kssg.ch

# Développement d'un dispositif pour le recueil de salive pour l'analyse virologique

Dr Daniel Wallerstorfer, BSc La préanalytique pour le dépistage du virus contribue à déterminer la force probante d'un résultat de test. L'obtention d'un frottis nasopharyngé est compliquée et le procédé est ressenti comme étant désagréable. De plus, différentes raisons peuvent rendre l'obtention d'un frottis nasopharyngé impossible. Les frottis oropharyngés ont une plus faible force probante que les frottis nasopharyngés. Le présent article se penche sur un dispositif marqué CE qui sert à recueillir la salive pour l'analyse virologique.

#### La salive au lieu de frottis?

De plus en plus de publications démontrent que le recueil de salive est une méthode valide pour le dépistage du virus SARS-CoV-2. Sur la base de 10 études dans le cadre desquelles le recueil de salive a été évalué en comparaison avec un frottis pharyngé professionnel chez plus de 1'800 personnes atteintes de COVID-19, on a pu constater que la salive présentait une charge virale au moins aussi élevée que le frottis 1-10. Dans 2 publications, l'échantillon de salive était même plus sensible que le frottis professionnel 1,4. Puisque le recueil de salive semble donc fournir des résultats de valeur égale et que cette forme de prélèvement offre l'avantage supplémentaire d'être bien plus agréable pour l'utilisateur et de ne pas exiger un personnel spécialisé, la société Novogenia a décidé de développer un kit de test marqué CE-IVD pour le dépistage de SARS-CoV-2.

Alors que le recueil de 2 à 5 ml de salive peut prendre plusieurs minutes chez certaines personnes et que la viscosité de la salive non diluée cause des problèmes lors du traitement de l'échantillon au laboratoire, la méthode de prélèvement par gargarisme est reconnue pour l'obtention d'échantillons utilisables pour le diagnostic. On utilise normalement une solution aqueuse de NaCl (solution saline ordinaire) pour un gargarisme de 60 secondes au fond de la gorge, après quoi la solution est recueillie dans un tube. La solution de gargarisme est ensuite livrée réfrigérée au laboratoire, où elle est analysée.

#### Les problèmes lors d'échantillons prélevés par gargarisme

Problème n° 1: la stabilité

La salive ou la solution saline de gargarisme recueillie dans un récipient est simple à obtenir, mais très instable à température ambiante. Sans aucune mesure de conservation, les micro-organismes prolifèrent rapidement et détruisent toute trace du virus en l'espace de quelques heures seulement. Les échantillons doivent donc être réfrigérés et soumis le plus rapidement possible au processus d'analyse. L'utilisation de sels conservateurs dans la solution de gargarisme est exclue en raison de leur toxicité.

#### Problème n° 2: l'infectiosité

Parce que le gargarisme est réalisé avec une solution saline qui maintient le virus en vie, l'échantillon est considéré comme étant hautement infectieux et constitue un risque pour le transport et le personnel de laboratoire.

#### Problème n° 3: transport réfrigéré

Vu que les échantillons en solution saline se détériorent rapidement, ils exigent un transport réfrigéré au laboratoire. La plupart des services de coursiers ne sont pas en mesure d'assurer un transport sans interruption de la chaîne du froid. Cela rend le transport très compliqué, et donc coûteux.

#### Un développement novateur

Pour surmonter ces problèmes, Novogenia SARL a développé un système novateur en coopération avec Procomcure Biotech et introduit le dispositif médical «Gurgel/Gargle Set v2.0» sur le marché. Au lieu d'une solution saline qui laisse un goût déplaisant dans la bouche pour plusieurs heures, ce système utilise 2 ml d'eau pure pour un gargarisme de 10 secondes. Le liquide est ensuite versé dans un tube à l'aide d'un entonnoir. La particularité de cette méthode est que les sels de stabilisation, qui seraient sinon toxiques, se trouvent dans le tube. Ils

sont ainsi immobilisés et ne se dissolvent que lentement dans l'eau de gargarisme. Il en résulte une désactivation du virus et surtout une stabilisation de l'ARN viral sinon instable. L'échantillon désormais absolument inoffensif peut être transporté ou simplement envoyé par la poste au laboratoire sans réfrigération.

Dans le cadre de la validation, il est apparu que même de faibles quantités d'ARN viral restent stables 3 jours à 0°C ou après congélation et décongélation à plusieurs reprises, mais aussi à 45°C. À température ambiante, l'ARN reste même complètement stable durant 13 jours. Les échantillons peuvent donc être transportés en hiver ou rester plusieurs heures dans une voiture en pleine chaleur d'été sans que le résultat soit faussé. Une comparaison interne entre un frottis pharyngé professionnel et une solution de gargarisme utilisée en auto-application a révélé une charge virale (d'après la valeur CT) 16 fois plus élevée dans l'échantillon obtenu par gargarisme.

#### **Situation actuelle**

Ce kit de test novateur est le premier dispositif médical CE-IVD approuvé pour une utilisation en auto-application pour le dépistage de SARS-CoV-2 et d'autres maladies virales. Il est actuellement en attente de brevet et déjà utilisé à large échelle en Autriche.



#### Main findings

- · La salive est une alternative intéressante aux autres types d'échantillons pour le dépistage de SARS-CoV-2.
- Un kit marqué CE pour le recueil de salive par gargarisme à l'eau pure pour le dépistage de SARS-CoV-2 est disponible.
- · Les échantillons ainsi obtenus sont stables.
- L'ajout d'un contrôle interne quant à la présence de matière cellulaire humaine semble souhaitable pour évaluer la qualité de l'échantillon.

#### Références

- 1 Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X, Yan R, Luo J. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. Travel Med Infect Dis. 2020;37:101673.
- 2 Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, Sungkanuparph S, Phuphuakrat A. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease 2019: a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect. 2020:S1198-743X(20)30278-0.
- 3 To KKW, Yip CCY, Lai CYW, Wong CKH, Ho DTY, Pang PKP, Ng ACK, Leung KH, Poon RWS, Chan KH, Cheng VCC, Hung IFN, Yuen KY. Saliva as a diagnostic specimen for testing respiratory virus by a point-of-care molecular assay: a diagnostic validity study. Clin Microbiol Infect. 2019;25:372-378.
- 4 Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, Warren JL, Geng B, Muenker MC, Moore AJ, Vogels CBF, Petrone ME, Ott IM, Lu P, Venkataraman A, Lu-Culligan A, Klein J, Earnest R, Simonov M, Datta R, Handoko R, Naushad N, Sewanan LR, Valdez J, White EB, Lapidus S, Kalinich CC, Jiang X, Kim DJ, Kudo E, Linehan M, Mao T, Moriyama M, Oh JE, Park A, Silva J, Song E, Takahashi T, Taura M, Weizman OE, Wong P, Yang Y, Bermejo S, Odio CD, Omer SB, Dela Cruz CS, Farhadian S, Martinello RA, Iwasaki A, Grubaugh ND, Ko Al. Saliva or Nasopharyngeal

- Swab Specimens for Detection of SARS-CoV-2. N Engl J Med. 2020;383:1283-1286.
- 5 Byrne RL, Kay GA, Kontogianni K, Aljayyoussi G, Brown L, Collins AM, Cuevas LE, Ferreira DM, Fraser AJ, Garrod G, Hill H, Hughes GL, Menzies S, Mitsi E, Owen SI, Patterson EI, Williams CT, Hyder-Wright A, Adams ER, Cubas-Atienzar AI. Saliva Alternative to Upper Respiratory Swabs for SARS-CoV-2 Diagnosis. Emerg Infect Dis. 2020;26:2770-2771.
- 6 Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. J Clin Microbiol. 2020;58:e00776-20.
- 7 Cheuk S, Wong Y, Tse H, Siu HK, Kwong TS, Chu MY, Yau FYS, Cheung IYY, Tse CWS, Poon KC, Cheung KC, Wu TC, Chan JWM, Cheuk W, Lung DC. Posterior oropharyngeal saliva for the detection of SARS-CoV-2. Clin Infect Dis. 2020:ciaa797.
- 8 To KK, Tsang OT, Yip CC, Chan KH, Wu TC, Chan JM, Leung WS, Chik TS, Choi CY, Kandamby DH, Lung DC, Tam AR, Poon RW, Fung AY, Hung IF, Cheng VC, Chan JF, Yuen KY. Consistent Detection of 2019 Novel Coronavirus in Saliva. Clin Infect Dis. 2020;71:841-843.
- 9 Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARSCOV-2. J Infect. 2020 Jul;81(1):e45-e50.

10 Jamal AJ, Mozafarihashjin M, Coomes E, Powis J, Li AX, Paterson A, Anceva-Sami S, Barati S, Crowl G, Faheem A, Farooqi L, Khan S, Prost K, Poutanen S, Taylor M, Yip L, Zhong XZ, McGeer AJ, Mubareka S; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network COVID-19 Investigators. Sensitivity of nasopharyngeal swabs and saliva for the detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis. 2020:ciaa848.

#### Correspondance

Dr Daniel Wallerstorfer, BSc Novogenia GmbH office@novogenia.com

## Dépistage de la COVID-19 à l'aide d'un bracelet détecteur

Kirsten Grossmann, MSc Un bracelet détecteur développé pour le suivi des cycles de fertilité est en cours d'évaluation, dans le cadre de l'étude de cohorte nationale COVI-GAPP¹, dans la Principauté de Liechtenstein, pour le dépistage précoce d'une maladie à COVID-19. Le bracelet se porte la nuit, pendant le sommeil, et mesure les paramètres physiologiques pertinents de la COVID-19. Ces paramètres visent à créer un algorithme susceptible de déceler à la COVID-19 avant même l'apparition de symptômes.

#### Main findings

- · Objectif développement d'un algorithme pour le dépistage précoce de la COVID-19 grâce à la mise en œuvre d'un suivi des cycles de fertilité.
- · Informations sur le bracelet détecteur Ava: www.avawomen.com
- · Informations sur l'étude COVI-GAPP: www.covi-gapp.li
- · Informations sur l'étude GAPP: www.blutdruck.li
- · Les paramètres mesurés peuvent prédire une maladie à COVID-19 avant le développement de symptômes.

#### mouvements durant le sommeil grâce à un accéléromètre intégré. Ce signal permet de mesurer la quantité (durée) et la

mesurés. En outre, le bracelet suit les

qualité (pourcentage de sommeil profond

et paradoxal combiné) du sommeil. Le bracelet Ava mesure davantage de paramètres qu'une technologie portable conventionnelle et est enregistré en tant que dispositif médical certifié CE. Plus d'informations sur le bracelet sur: www. avawomen.com.

#### L'étude COVI-GAPP

Le bracelet détecteur est est en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude de cohorte nationale COVI-GAPP (n = 1'156): www.covi-gapp.li. Lors d'une première phase, des volontaires de l'étude d'observation prospective GAPP (www.blutdruck.li) ont été inclus. Au cours d'une deuxième phase, d'autres participants seront inclus. Tous les participants à l'étude reçoivent un bracelet et fournissent quotidiennement des informations sur leur état de santé grâce à l'application Ava. Les symptômes qui surviennent, comme p. ex. la fièvre ou la perte du goût et/ou de l'odorat, sont enregistrés. De même, des facteurs perturbateurs, comme p. ex. la consommation d'alcool ou de médicaments, sont signalés. En outre, tous les volontaires sont invités à passer un test de détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 au début de l'étude et sont à nouveau testés plus tard au cours de l'étude.

L'objectif de l'étude est d'utiliser les mesures sensorielles des paramètres pour développer un algorithme qui détecte les symptômes liés à la COVID-19 avant qu'ils ne deviennent symptomatiques.

#### **Perspective**

Les personnes malades de la COVID-19 sont déjà contagieuses avant la survenance des premiers symptômes. Un bracelet détecteur qui détecte l'apparition de symptômes avant qu'ils ne soient remarqués permettrait d'isoler les personnes contagieuses de façon anticipée, de les soumettre de façon précoce à des tests de laboratoire et de les surveiller sur le plan médical. Un dépistage précoce est très important pour contenir la propagation du virus et ainsi protéger le système de santé. Avec les règles de comportement déjà en vigueur (distanciation sociale, mesures d'hygiène appropriées, tests médicaux de laboratoire précoces), l'utilisation de cette technologie portable peut contribuer à la lutte contre la pandémie de coronavirus.

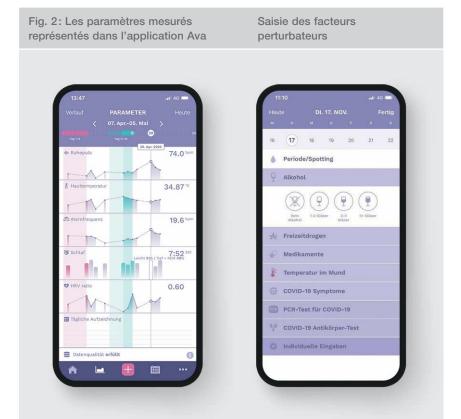
#### **Fonctionnement du bracelet Ava**

Le bracelet Ava a été conçu pour aider les femmes à réaliser leur désir de grossesse. Grâce aux mesures sensorielles de différents paramètres, les jours les plus fertiles pour une conception sont identifiés <sup>2</sup>. Le bracelet Ava fait donc partie donc des capteurs de technologies portables. Ces capteurs, qui sont intégrés dans les serre-têtes, les sangles de poitrine, les montres-bracelets ou même les vêtements, peuvent assurer le suivi de paramètres physiologiques et de leurs changements au fil du temps, et on peut identifier, dans les données, la manière dont des modèles personnalisés évoluent 3.

Le bracelet est enfilé le soir et porté pendant la nuit. Le matin, il est synchronisé, par Bluetooth, avec l'application Ava correspondante sur le smartphone. Le bracelet peut détecter les principaux symptômes d'une COVID-19 (p. ex. fièvre, toux, problèmes pulmonaires) et suivre leur évolution dans le temps. Pendant le sommeil, les paramètres physiologiques: température de la peau, pouls au repos, variations du rythme cardiaque, irrigation sanguine et fréquence respiratoire, sont

1. Capteurs de température
Photopléthysmographe

2. Accéléromètre
Saisie de la température
cutanée au poignet
Saisie de la phase de sommeil
Saisie de la température
cutanée au poignet
Saisie de la variabilité de la fréquence cardiaque, du pouls, de la fréquence respiratoire et de l'irrigation sanguine cutanée



#### Références

- 1 Risch L, Conen D, Aeschbacher S, Grossmann K RM. Defining the role of a fertility bracelet for early recognition and monitoring of COVID-19 in Liechtenstein: an observational study (COVIGAPP). 10. avril 2020; https://doi.org/10.1186/ISRCTN51255782 (document consulté le 11.10.2020)
- 2 Goodale BM, Shilaih M, Falco L, Dammeier F, Hamvas G, Leeners B. Wearable sensors reveal menses-driven changes in physiology and enable prediction of the fertile window: Observational study. J Med Internet Res. 2019;21(4). doi:10.2196/13404
- 3 Piwek L, Ellis DA, Andrews S, Joinson A. The Rise of Consumer Health Wearables: Promises and Barriers. PLoS Med. 2016;13(2):1-9. doi:10.1371/journal.pmed.1001953

#### Correspondance

Kirsten Grossmann, MSc Étude COVI-GAPP kirsten.grossmann@risch.ch

# Développement d'un écouvillon nasopharyngé fabriqué par impression 3D

Marco Schmid Personne n'était suffisamment préparé à la pandémie de COVID-19. La gestion de la situation au laboratoire était en large mesure caractérisée par la pénurie de matériels pour l'ensemble du processus des tests. Tandis qu'au début de la première vague, le problème concernait surtout les réactifs et les machines nécessaires pour les tests, on s'est trouvé confronté peu après à un manque de matériels pour frottis.

L'entreprise Coobx au Liechtenstein est spécialisée dans la fabrication d'imprimantes 3D pour les productions supplémentaires, essentiellement dans le domaine médico-technologique. Pour la fabrication par impression 3D d'un écouvillon pour frottis nasopharyngé, le groupe clm Dr Risch a considérablement contribué au développement dans le cadre d'une coopération.

Il s'agissait de trouver pour ce développement un matériau approprié (résine photopolymère d'uréthane réactif très résistante de BASF) et de créer la géométrie de la tête de l'écouvillon de sorte à obtenir un maximum de surface pour le frottis, tandis que la tige devait permettre une manipulation flexible. Il fallait aussi prévoir un point de rupture prédéterminé pour pouvoir transférer le frottis dans une solution appropriée permettant entre autres un dépistage fiable des virus.

Après plusieurs prototypes, il s'agissait d'examiner avec quelle efficacité les écouvillons recueillaient l'échantillon cellulaire. Un nom a rapidement été trouvé pour le produit (ZIPswab/3D-SwabAX). Par vérification de la quantité d'ARN de β-actine, il a pu être établi que la quantité de matière cellulaire recueillie était égale à celle obtenue avec les écouvillons floqués usuels. De même, la quantité de virus recueillie dans la tête de l'écouvillon était égale à celle obtenue avec les écouvillons floqués. Il fallait alors perfectionner le confort du prélèvement. Avec le design finalement élaboré pour le produit, les personnes ayant participé au test n'ont plus perçu de différence de confort par rapport aux écouvillons floqués.

Les spécifications trouvées dans le cadre de nos évaluations correspondent à celles décrites pour d'autres produits pour frottis nasopharyngé fabriqués par impression

Fig. 1: Écouvillon nasopharyngé avec tête d'écouvillon, point de rupture prédéterminé et tige

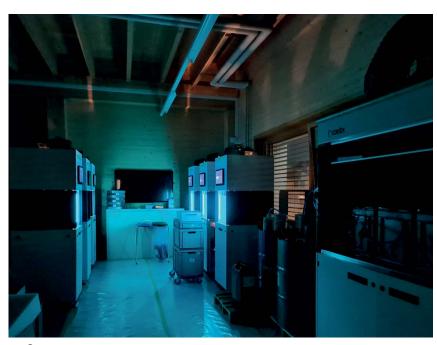


Fig. 2: Installation de production pour la fabrication par impression 3D haut débit à l'aide de la technologie LIFT

#### Main findings

- L'approvisionnement insuffisant en matériel de frottis nasopharyngé est un goulot d'étranglement pour les services extensifs d'analyses de laboratoire concernant SARS-CoV-2.
- Dans une collaboration avec le groupe clm Dr Risch, la société Coobx a pu développer un écouvillon pour frottis nasopharyngé fabriqué par impression 3D.
- Le produit ZIPswab/3D-SwabAX, disponible à partir de janvier 2021, est à égalité en tous points par rapport aux écouvillons floqués.
- · L'écouvillon nasopharyngé ZIPswab/3D-SwabAX est déjà maintenant produit en grandes quantités aisément extensibles.

3D <sup>1-5</sup>. 20 itérations au total ont été traversées au cours du développement du produit. Ce produit fabriqué en matériau marqué CE a pu être enregistré en tant que dispositif médical de classe 1.

Coobx est en mesure de produire ZIPswab/3D-SwabAX en grandes quantités. Environ 5000 écouvillons par heure peuvent être produits actuellement. Une extension à de plus grands nombres est possible simplement et rapidement parce que l'entreprise Coobx fabrique elle-même les imprimantes 3D. Avec Axon Lab, on a trouvé un distributeur partenaire qui mettra l'écouvillon à disposition dans l'Europe entière dès janvier 2021. Enfin, l'entreprise Coobx est en mesure de fournir tout l'équipement de production pour la fabrication des écouvillons, ce qui permettra de les produire localement en grandes quantités dans le monde entier. Il est apparu dans cette pandémie que la fabrication locale est le moyen le plus fiable d'assurer un approvisionnement continu en matériel médical. Des ruptures de livraison ont trop souvent causé une pénurie de différents matériels (par exemple commandés en Chine).

Enfin, le développement de ZIPswab/3D-SwabAX est un bon exemple montrant qu'une étroite collaboration interdisciplinaire entre partenaires qui s'impliquent pleinement permet une contribution significative à la sécurité d'approvisionnement et de prise en charge dans une situation de crise.

#### Références

- Decker SJ, Goldstein TA, Ford JM, Teng MN, Pugliese RS, Berry GJ, Pettengill M, Silbert S, Hazelton TR, Wilson JW, Shine K, Wang ZX, Hutchinson M, Castagnaro J, Bloom OE, Breining DA, Goldsmith BM, Sinnott JT, O'Donnell DG, Crawford JM, Lockwood CJ, Kim K. 3D Printed Alternative to the Standard Synthetic Flocked Nasopharyngeal Swabs Used for CO-VID-19 testing. Clin Infect Dis. 2020:ciaa1366.
- Williams E, Bond K, Isles N, Chong B, Johnson D, Druce J, Hoang T, Ballard SA, Hall V, Muhi S, Buising KL, Lim S, Strugnell D, Catton M, Irving LB, Howden BP, Bert E, Williamson DA. Pandemic printing: a novel 3D-printed swab for detecting SARS-CoV-2. Med J Aust. 2020;213:276-279.
- 3 Callahan CJ, Lee R, Zulauf KE, Tamburello L, Smith KP, Previtera J, Cheng A, Green A, Abdul Azim A, Yano A, Doraiswami N, Kirby JE, Arnaout RA. Open Development and Clinical Validation of Multiple 3D-Printed Nasopharyngeal Collection Swabs: Rapid Resolution of a Critical COVID-19 Testing Bottleneck. J Clin Microbiol. 2020:58:e00876-20.
- 4 Alghounaim M, Almazeedi S, Al Youha S, Papenburg J, Alowaish O, Abdull-Hussain G, Al-Shemali R, Albuloushi A, Alzabin S, Al-Wogayan K, Al-Mutawa Y, Al-Sabah S. Low-Cost Polyester-Tipped Three-Dimensionally Printed Nasopharyngeal Swab for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). J Clin Microbiol. 2020;58:e01668-20.
- 5 Rybicki FJ. 3D Printing in Medicine: CO-VID-19 Testing with 3D Printed Nasopharyngeal Swabs. Clin Infect Dis. 2020:ciaa1437. PMID: 32949233.

#### Correspondance

Marco Schmid

Coobx · Balzers

marco.schmid@coobx.com

# Tests rapides de dépistage d'antigènes de SARS-CoV2 : propriétés opérationnelles des tests

Dr sc. nat. EPF Mauro Imperiali, MAS · Prof. Dr Lorenz Risch, MPH, MHA On dispose désormais de tests immunochromatographiques à flux latéral pour le dépistage de SARS-CoV-2. Ces tests permettent dans certaines situations d'obtenir une clarification plus rapidement qu'avec les tests usuels par RT-PCR. Les réactions à l'introduction des nouveaux tests sont toutefois mitigées. Le présent article doit contribuer à mieux cerner les propriétés opérationnelles des nouveaux tests rapides de dépistage des antigènes.

Un des déterminants du pouvoir d'infection de la COVID-19 est la charge virale. Celle-ci est constatable dans le frottis nasopharyngé. La charge virale peut être estimée à l'aide d'un marqueur de remplacement, la valeur Ct (également appelée valeur Cp). La valeur Ct décrit le cycle d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) qui permet la lecture d'un résultat clairement positif pour l'échantillon. Plus cette valeur est basse, plus la quantité de virus est élevée dans l'échantillon. Dans un système de PCR avec une amplification idéale, une unité de valeur Ct de moins correspond à une réduction de moitié de la charge virale. Un échantillon présentant une valeur Ct de 25 contient donc ~32 (25) fois plus de virus qu'un échantillon présentant une valeur Ct de 30. Les valeurs Ct ne peuvent servir qu'à des fins d'orientation et ne sont que conditionnellement comparables entre elles.

Il n'existe actuellement pas assez de données épidémiologiques pour déterminer l'infectiosité d'une personne à partir de la valeur Ct du frottis nasopharyngé. À titre approximatif, on a cependant réalisé des essais in vitro pour examiner jusqu'à quelle valeur Ct le virus SARS-CoV-2 peut être multiplié en culture. Il est apparu que le virus peut être cultivé dans 70 % des cas lors d'une valeur Ct de 25, dans 20 % des cas lors de Ct 30 et dans moins de 3 % des cas lors de Ct 35 ¹. Par conséquent, les personnes dont la valeur Ct est supérieure à 35 ne sont plus considérées comme étant contagieuses.

Avec les meilleurs formats de tests rapides de détection des antigènes, nous avons obtenu une détection fiable de l'infection lors de valeurs Ct inférieures à 25. Pour les valeurs Ct plus élevées, le dépistage n'était pas assez sensible. En examinant l'ensemble des valeurs Ct trouvées jusque

fin septembre 2020 au clm Dr Risch pour le gène E de SARS-CoV-2 chez les personnes infectées, montré en aperçu dans la Fig. 1, nous voyons qu'un quart des échantillons pour SARS-CoV-2 avaient une valeur Ct supérieure à 25. On peut donc considérer que le dépistage des antigènes atteint une sensibilité d'environ 75 à 80% de celle du test par PCR. Sachant que le test par RT-PCR a une sensibilité d'environ 87% pour le dépistage de la COVID-19<sup>2</sup>, les tests rapides de dépistage de la COVID-19 auraient donc une sensibilité d'environ 70 à 75 % 3, 4. La spécificité du dépistage des antigènes a été évaluée à ~99,3% pour les formats usuels 3,4.

Cela permet de calculer les valeurs prédictives négatives et positives pour toutes les

probabilités pré-test possibles, comme le montre la Fig. 2.

La stratégie fédérale pour le dépistage de la COVID-19 prévoit les tests rapides de dépistage des antigènes chez les personnes non hospitalisées qui ont des symptômes et chez qui ces symptômes ne sont présents que depuis 3 jours au maximum 5-8. Cela correspond à la phase pendant laquelle on trouve la plus grande concentration du virus chez les personnes atteintes de la COVID-19, c'est-à-dire que la probabilité pré-test est alors élevée (>15%), surtout aux époques avec un taux élevé de cas positifs. Dans cette situation, un résultat positif indique avec au moins 95% de probabilité que la personne est atteinte de COVID-19. Chez les personnes

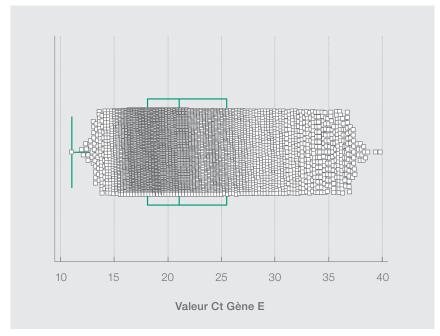


Fig. 1: Valeurs Ct des personnes ayant eu un résultat positif au test effectué par le groupe clm Dr Risch. Le boxplot indique la médiane ainsi que les percentiles 25 et 75.

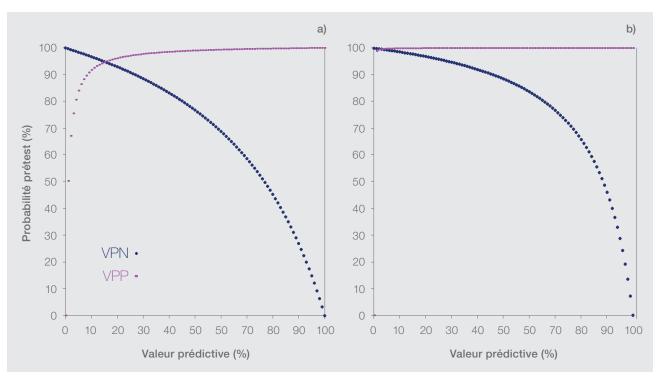


Fig. 2: Valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) pour a.) les tests rapides de dépistage des antigènes en fonction de la probabilité pré-test (sensibilité de 70 %, spécificité de 99,3 %), par rapport aux b.) VPP et VPN avec le test par PCR (sensibilité de 87 %, spécificité de 99,99 %).

sans symptômes qui ne remplissent pas les conditions fédérales pour être testées (faible probabilité pré-test < 10 %), un résultat positif au test rapide de dépistage des antigènes indique une VPP de 50 à 90 % 9. Dans ces cas, les recommandations fédérales indiquent qu'un test par

RT-PCR doit être fait pour confirmer le résultat <sup>5</sup>. Les réglementations cantonales peuvent être différentes. En France, sur la base d'une évaluation des technologies de santé (ETS), la stratégie de test prévoit une utilisation des tests de dépistage des antigènes chez les personnes présentant

des symptômes, surtout lorsque les résultats de RT-PCR ne sont pas disponibles en l'espace de 48 heures, tandis que les tests rapides de dépistage des antigènes ne sont pas recommandés chez les personnes sans symptômes 10.

#### Main findings

- · Les tests de dépistage des antigènes de SARS-CoV-2 présentent différentes propriétés diagnostiques selon le format de test utilisé.
- Les tests rapides de dépistage des antigènes pour la mise en évidence d'une infection par SARS-CoV-2 sont moins sensibles et spécifiques que les tests par RT-PCR.
- Par rapport à un test par RT-PCR sans indication des valeurs Ct, les tests rapides de dépistage des antigènes ont le potentiel de mieux informer sur la contagiosité des personnes infectées par SARS-CoV-2.
- · Chez les patients et patientes ayant un résultat négatif au test rapide de dépistage des antigènes, mais un résultat positif au test par RT-PCR, on ignore encore si et à quel pourcentage ils sont néanmoins contagieux.
- Pour l'utilisation des tests rapides de dépistage des antigènes, les indications nommées par l'OFSP s'appliquent.

La valeur prédictive négative (VPN) est inférieure à 95% lors d'une probabilité pré-test élevée de >15%. La VPN diminue lorsque la probabilité pré-test est plus élevée. Conformément à la stratégie de test fédérale, un test par RT-PCR doit par conséquent être effectué lorsque la probabilité pré-test est élevée (p. ex. présence de symptômes typiques après exposition à un cas confirmé), lorsque les symptômes empirent, lorsque de nouveaux symptômes apparaissent ou lorsque les symptômes persistent (sans amélioration) sur ≥2 jours 5. Chez les patients et patientes souffrant de symptômes depuis au moins 4 jours, les patients et patientes hospitalisés, les personnes travaillant dans le domaine de la santé et les personnes à risque, il faut faire directement un test par RT-PCR sans dépistage des

antigènes <sup>5, 10, 11</sup>. Cela permet d'éviter au maximum les conséquences d'éventuels résultats faux négatifs.

Une question qui n'est pas encore entièrement éclaircie est si le dépistage des antigènes est toujours supérieur ou non aux tests par RT-PCR lorsqu'il s'agit de dépister les cas infectieux de COVID-19<sup>12</sup>. Si les tests par RT-PCR ne fournissent que des résultats qualitatifs, c'est-à-dire sans valeurs Ct, cela devrait être le cas surtout pour les valeurs Ct élevées (>33). Cela concerne environ 5% des personnes atteintes d'une COVID-19 confirmée en laboratoire. Pour les valeurs Ct <25, les résultats ne devraient pas être différents (environ 75% des personnes atteintes d'une COVID-19 confirmée). Il me semble actuellement incertain si une contagion par des personnes ayant une valeur Ct entre 25 et 33 est vraiment exclue. Dans ce domaine, le travail de Jafaar suggère dans le cadre d'un essai sur des cellules en culture une transmissibilité du virus dans 10 à 70 % des cas 1.

Des plates-formes automatisées de tests immunologiques sensibles deviennent actuellement disponibles pour le dépistage des antigènes, mais restent encore à valider. Elles semblent être plus sensibles que les tests rapides de dépistage des antigènes et pourraient être utilisées à bien plus grande échelle que les tests par RT-PCR. Un inconvénient des nouveaux tests pourrait être qu'ils seront plus lents que les tests rapides (selon les conditions, ils seraient à peine plus rapides que les tests par RT-PCR) parce qu'ils exigent une étape d'inactivation de l'échantillon. Leurs résultats pourraient cependant être disponibles en l'espace d'une demi-journée, de façon similaire à un dosage de TSH. D'autre part, les nouveaux tests auraient l'avantage de combler éventuellement la lacune des valeurs Ct de 25 à 30 qui n'est pas couverte par les tests rapides de dépistage des antigènes.

#### Références

- Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, et al. Correlation Between 3790 Quantitative polymerase chain reaction—Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. Clin Infect Dis. 2020 Sep 28;ciaa1491. PMID: 32986798
- 2 Baron RC, Risch L, Weber M, et al. Frequency of serological non-responders and false-negative RT-PCR results in SARS-CoV-2 testing: a population-based study. Clin Chem Lab Med. 2020 Aug 31:58:2131-2140.
- 3 Corman VM, Haage VC, Bleicker T, et al. Comparison of seven commercial SARS-CoV-2 rapid Point-of-Care Antigen tests. medRxiv 2020:2020.11.12.20230292.
- 4 Krüger LJ, Gaeddert M, Köppel L, et al. Evaluation of the accuracy, ease of use and limit of detection of novel, rapid, antigen-detecting point-of-care diagnostics for SARS-CoV-2. medRxiv 2020:2020.10.01.20203836.
- 5 Office fédéral de la santé publique. COVID-19: Empfehlungen zur Diagnose im ambulanten Bereich. Integration der Antigen-Schnelltests in die Teststrategie. 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/empfehlungen-zur-diagnose-im-ambulanten-bereichintegration-antigen-schnelltests.pdf.download. pdf/Empfehlungen%20zur%20Diagnose%20 im%20ambulanten%20Bereich%20-%20Integration%20der%20Antigen-Schnelltests%20 in%20die%20Teststrategie\_DE.pdf.)
- 6 Office fédéral de la santé publique. COVID-19: Empfehlungen zur Diagnose im ambulanten Bereich. 2020. (Document consulté le 21-11-2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/ de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbruechepandemien/2019-nCoV/empfehlungen-zur-diagnose-von-covid-19.pdf.download.pdf/Empfehlungen\_zur\_Diagnose\_von\_COVID-19.pdf.)
- 7 Swissmedic. Merkblatt zur aktuellen COVID-19 Testung in der Schweiz. 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/merkblatt-swissmedic-covid-19-testung.pdf. download.pdf/Merkblatt\_zur\_aktuellen\_COVID-19\_Testung\_in\_der\_Schweiz\_Swissmedic\_BAG.pdf.)
- 8 Office fédéral de la santé publique. Faktenblatt Neue Krankheit COVID-19 (Coronavirus): Regelung der Kostenübernahme der Analyse

- auf SARS-CoV-2 und der damit verbundenen Leistungen. 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/kuv-leistungen/leistungen-und-tarife/Analysenliste/faktenblatt-coronavirus-verguetunganalyse.pdf.download.pdf/Faktenblatt\_Coronavirus%E2%80%93Kostenuebernahme\_der\_Analyse\_und\_der\_medizinischen\_Leistungen.pdf.)
- 9 Office fédéral de la santé publique.. Neues Coronavirus (COVID-19) Verdachts-, Beprobungs-und Meldekriterien vom 28.10.2020. 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/mt/msys/covid-19-verdachts-meldekriterien.pdf.download.pdf/Verdachts\_Beprobungs\_und\_Meldekriterien.pdf.)
- 10 Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020. (Document consulté le 23.11.2020, sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/synthese\_ tests\_antigeniques\_vd.pdf.)
- 11 Office fédéral de la santé publique.. Kategorien besonders gefährdeter Personen. 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/ dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbruechepandemien/2019-nCoV/kategorien-besonders-gefaehrdete-personen.pdf.download.pdf/ Liste-besonders-gef%C3%A4hrdeter-Personen\_Anhang-6\_ab%2024.06.2020\_DE.pdf.)
- 12 L'auteur est Vernazza P. COVID-19: Antigentest schlechter als PCR — wirklich?, 2020. (Document consulté le 21.11.2020, sur https://infekt. ch/2020/10/covid-19-Antigentest-schlechterals-pcr-wirklich/.)

#### Correspondance

Dr sc. nat. EPF Mauro Imperiali, MAS groupe clm Dr Risch mauro.imperiali@risch.ch

Prof. Dr Lorenz Risch, MPH, MHA groupe clm Dr Risch lorenz.risch@risch.ch

# Dépistage sérologique des anticorps au moyen de l'immuno-analyse par chimiluminescence (CLIA)

Myriam Weber, médecin diplômée · Dr Matthias Paprotny Les tests sérologiques étaient et restent importants pour obtenir davantage d'informations sur les symptômes, l'évolution et l'incidence de la COVID-19. Il existe en outre une demande croissante de la part des patients et patientes ainsi que de leurs proches. Ces personnes souhaitent apprendre si une COVID-19 a été contractée par le passé, par exemple chez les personnes de contact asymptomatiques à la maison ou lorsqu'un test par RT-PCR n'a pas pu être effectué pendant la phase aiguë.

Les tests à flux latéral étaient disponibles dans une phase précoce de la pandémie de COVID-19 et permettaient de tester sans appareillage de test, mais présentaient des propriétés diagnostiques sous-optimales, en particulier hors d'un algorithme de test orthogonal. Les formats de test ELISA sont devenus disponibles peu après, mais ces tests avaient l'inconvénient d'être relativement difficiles à obtenir pendant la première vague et d'être plus compliqués à réaliser. Puis sont venus les tests immunologiques par chimiluminescence (CLIA), avec d'excellentes propriétés diagnostiques et une bonne disponibilité des matériels de test, permettant une exécution continue au laboratoire. Les différents tests CLIA dépistent des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques du virus: contre l'antigène de la nucléocapside (antigène N), présente à l'intérieur du virus intact, et contre les antigènes de sous-unités de la protéine spike qui est présente à la surface du virus et sert de protéine de liaison à la cellule humaine. La protéine spike est composée des sous-unités S1 et S2; le domaine de fixation au récepteur (RBD) est situé sur la sous-unité S1.

	ECLIA	CLIA	CMIA		
Fabricant	Roche Diagnostics	Diasorin	Abbott Diagnostics		
Spécificité du test	Immunoglobulines totales contre l'antigène de la nucléocapside	IgG contre les antigènes S1/S2	IgG contre l'antigène de la nucléocapside		
Seuil de positivité	>0.9	>15	>=1,4		
Sensibilité (IC à 95%)	96% [91,98]	90% [84,94]	93% [88,96]		
Spécificité (IC à 95%)	99,9% [99,5, 99,98]	99,7 % [99,3, 99,9]	99,5 % [98,9, 99,8]		

3 différents formats CLIA ont été comparés entre eux dans le cadre d'une évaluation extensive <sup>1</sup>. Pour ce faire, les différents tests ont été mis à l'épreuve chez de grands collectifs de personnes présentant une COVID-19 confirmée (n = 145) et de personnes sans COVID-19 (n = 1'193).

Il est apparu que les différents tests ont des propriétés similaires de dépistage de la COVID-19 environ 6 semaines après le début des symptômes. Il est également apparu que les tests ont différentes valeurs seuils et qu'un éventuel suivi de l'évolution exige d'utiliser toujours les résultats du même test. Les propriétés des tests sont présentées dans le tableau ci-dessus.

#### Main findings

- La méthode CLIA est une technologie bien disponible pour le dosage des anticorps dirigés contre SARS-CoV-2.
- Des réactivités croisées contre les virus EBV, CMV et coronavirus banals sont observées en mesure variée.
- · Aucune réactivité croisée n'a été observée avec la méthode ECLIA.
- · L'introduction d'une zone grise est recommandée pour l'interprétation différenciée de résultats sérologiques concernant SARS-CoV-2.
- Pour une appréciation pertinente de l'évolution, il faut toujours comparer les résultats obtenus avec le même format de test.

Une réactivité croisée telle qu'on pourrait l'imaginer à la suite d'une infection par d'autres coronavirus affectant l'appareil respiratoire, par l'EBV ou par le CMV a pu être complètement exclue, surtout pour le test ECLIA. La sensibilité des tests sérologiques dépend notamment de la date de test au cours de l'évolution de la maladie. On a pu constater que par exemple les titres d'anticorps IgG diminuent avec le temps <sup>2</sup>. Cela réduit la sensibilité des tests correspondants si leur valeur seuil n'est pas adaptée en conséquence.

# Fréquence des non-répondeurs sérologiques et des résultats faux négatifs aux tests de dépistage du virus SARS-CoV-2 par PCR

Les valeurs seuils indiquées par les fabricants sont relativement élevées. Il a été démontré que les propriétés diagnostiques restent satisfaisantes si les valeurs seuils sont diminuées de moitié. Cela devrait permettre de définir des zones grises pour l'utilisation des tests CLIA. Avec un algorithme de test orthogonal dans lequel le résultat d'un test est confirmé par un deuxième test indépendant, même les résultats dans la zone grise permettent d'obtenir de hautes valeurs prédictives.

Références

- 1 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2 antibodies. Medrxiv 2020;. 2020.11.05.20225003.
- 2 Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in nonsevere COVID-19: a population-based study. Clin Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-1347.

Rita-Christiane Baron, MMed II existe quelques facteurs pouvant causer des résultats faux négatifs aux tests de dépistage de la COVID-19. Des résultats faux négatifs du test par RT-PCR peuvent par exemple être obtenus à cause d'une trop faible charge virale, d'une date de prélèvement de l'échantillon hors de la fenêtre diagnostique, d'une mauvaise technique de prélèvement du frottis nasopharyngé ou d'une émission réduite du virus au site anatomique du prélèvement.

Les tests de dépistage des anticorps peuvent par exemple fournir des résultats faux négatifs s'ils sont effectués trop tôt. Dans ce contexte, il faut souligner que les anticorps, et plus particulièrement leur exclusion, n'ont qu'une très faible valeur informative pendant la phase aiguë de la COVID-19.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la fréquence des résultats faux négatifs des tests par PCR et celle d'une sérologie négative chez les personnes ayant été atteintes de la COVID-19 dans la principauté de Liechtenstein et en Suisse <sup>1</sup>.

Dans le cadre d'une étude nationale avec inclusion de tous les cas de COVID-19 de la première vague ainsi que des contacts de ces personnes à la maison et au travail, les patients et patientes qui avaient obtenu un résultat négatif au test par RT-PCR bien qu'ayant présenté des symptômes cliniques de COVID-19 ont été soumis à des contrôles sérologiques

de suivi par sept tests de dépistage des anticorps.

85 personnes chez lesquelles la COVID-19 avait été diagnostiquée dans le cadre de la première vague au Liechtenstein ont été incluses à l'étude. Ce nombre correspond approximativement à 90 % de tous les cas diagnostiqués au Liechtenstein pendant la première vague. Les personnes qui avaient été en contact étroit avec ces malades à la maison ou au travail et avaient présenté des symptômes (n=66), mais avaient obtenu un résultat négatif au test par RT-PCR, ont également été soumises aux tests de dépistage des anticorps et incluses à l'analyse.

Les résultats ont révélé que chez 3 des 85 patients et patientes qui avaient présenté des symptômes et obtenu un résultat positif au test par PCR (4%), tous les tests utilisés pour le dépistage des anticorps ont été négatifs. Ces résultats ont été confirmés après une nouvelle prise

#### Correspondance

Myriam Weber, médecin diplômée Hôpital pédiatrique de Zurich myriam.weber@kispi.uzh.ch

Dr Matthias Paprotny Landesspital Liechtenstein matthias.paprotny@landesspital.li

#### Main findings

- · 1/25 patients et patientes ne développe pas d'anticorps contre la COVID-19.
- Parmi les patients et patientes atteints de la COVID-19, ceux qui ont une sérologie négative subissent en tendance une plus longue durée de maladie et davantage de symptômes.
- Les tests par RT-PCR pour le dépistage de la COVID-19 ont une très grande spécificité (>99,9%)
- Le résultat du test est faux négatif chez ~ 4 % des personnes dont la probabilité pré-test atteint 30 %.

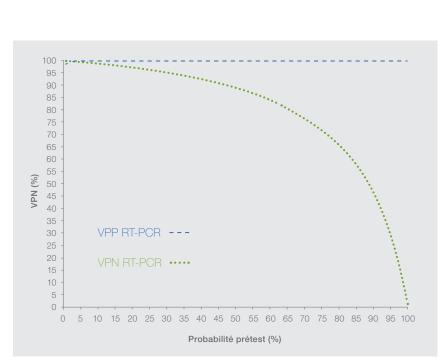


Fig. 1: Valeurs prédictives négatives (VPN) et positives (VPP) pour le test par RT-PCR de dépistage du virus SARS-CoV-2 utilisé pour identifier ou exclure la présence de la COVID-19.

de sang. Sur 66 personnes considérées comme des personnes de contact et ayant présenté initialement un résultat négatif au test par PCR, 12 (18%) ont eu un résultat positif au dépistage des anticorps. 4 de ces 12 personnes avaient en outre subi des symptômes cliniques et obtenu un résultat positif à un nouveau test par PCR après 5, 10, 13 et 31 jours. Un fait intéressant est que les patients et patientes ayant présenté un résultat positif au test par RT-PCR, mais n'ayant pas développé d'anticorps, ont souffert significativement plus longtemps de la COVID-19 et subi des symptômes plus importants que les patients et patientes chez lesquels des anticorps ont été détectés.

Dans une cohorte de validation composée de patients et patientes suisses sous forme d'échantillons cliniques de routine de RT-PCR avec disponibilité des résultats sérologiques, la fréquence des résultats faux négatifs des tests par RT-PCR et celle des non-répondeurs sérologiques ont été confirmées: chez 3 % des 66 patients et patientes ayant subi la COVID-19, tous les tests sérologiques utilisés pour le dépistage des anticorps étaient négatifs ≥3 semaines après un résultat positif de PCR. Une production confirmée d'anticorps a été constatée dans 10% des 155 cas pour lesquels le résultat initial au test par RT-PCR avait été négatif. Étant donné que les résultats des deux cohortes sont statistiquement identiques, on peut considérer comme résultat cumulé que 3 % (5/155 patients et patientes) étaient des non-répondeurs sérologiques, tandis que les tests par RT-PCR ont fourni des résultats faux négatifs chez ~13% (28/220 patients et patientes). Sur la base de nos résultats internes portant sur ~8'000 échantillons de personnes exemptes avec certitude de la COVID-19, nous savons que la non-spécificité des tests par RT-PCR atteint au moins 0,1 ‰. En fonction de la probabilité pré-test, on peut calculer des valeurs prédictives positives et négatives comme montré dans Fig. 1. Le

#### Références

Baron RC, Risch L, Weber M, Thiel S, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Egli K, Ferrara F, Bodmer T, Imperiali M, Heer S, Renz H, Flatz L, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. Frequency of serological non-responders and false-negative RT-PCR results in SARS-CoV-2-testing: a population-based study. Clin Chem Lab Med. 2020;58:2131-2140.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase polymerase chain reaction-Based SARS-CoV-2-Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020 Aug 18;173:262-267.

diagramme montre qu'une VPN  $\geq 95\,\%$ ,  $\geq 97\,\%$  et  $\geq 99\,\%$  peut être supposée lors d'une probabilité pré-test  $\leq 30\,\%$ ,  $\leq 20\,\%$  et  $\leq 10\,\%$  respectivement. La VPP atteint déjà 99 % dès une faible probabilité prétest de 1 % et augmente encore avec la probabilité pré-test.

Conclusion: un résultat positif au test par RT-PCR indique une présence fortement probable de la maladie, même en l'absence de symptômes chez des personnes présentant une faible probabilité pré-test. Sur environ 100'000 personnes atteintes de symptômes et présentant une forte probabilité pré-test (p. ex. 30 %), ~3'900 passent à travers les mailles du test par RT-PCR.

#### Correspondance

Rita-Christiane Baron, MMed Clinique Waldhaus à Coire rch.baron@gmail.com

# Immunité croisée à SARS-CoV-2, due à d'autres pathogènes humains de la famille des coronavirus

Myriam Weber, médecin diplômée Une immunité partielle ou croisée existe lorsque différents coronavirus pathogènes pour l'être humain présentent une parenté génétique et antigénique.

On connaît à ce jour 7 coronavirus responsables de maladies humaines allant d'un simple rhume à de sévères affections respiratoires. Ces dernières sont dues surtout à SARS-CoV-1, à MERS-CoV et au virus SARS-CoV-2 actuel. Les coronavirus moins pathogènes, qui causent des infections respiratoires ordinaires, sont très fréquents dans les zones à climat tempéré. Il s'agit des virus OC43-CoV, HKU1-CoV, 229E-CoV et NL63-CoV <sup>1</sup>.

Le corps se défend contre ces coronavirus génétiquement très apparentés par une réponse immunitaire spécifique et non spécifique. Nous examinerons ici seulement la réponse immunitaire spécifique. D'une part, les lymphocytes T CD8+ exercent une réponse cytotoxique suite à la fixation des récepteurs des cellules T (TCR) à la région CMH de l'antigène du virus. D'autre part, les lymphocytes T CD4 activent les lymphocytes B, qui produisent des anticorps spécifiques. De plus, un TCR peut identifier plus d'un million de peptides d'un CMH (celui-ci étant fait de peptides). C'est la base des réactivités croisées et de l'identification de différents antigènes 2. La réactivité croisée à des peptides présentant des séquences homologues est fréquente. Elle existe cependant aussi lors de séquences non homologues 3. La réactivité croisée des TCR lors de peptides de même longueur est médiée par le CMH I, tandis que les séquences peptidiques non homologues sont identifiées par le domaine de liaison du récepteur 1. Pour une meilleure compréhension des cibles possibles du système immunitaire, nous expliquons brièvement l'architecture des coronavirus. À la surface du virus sphérique se trouvent les protéines spike groupées en trimères (protéines S). Ces pointes sont composées d'une glycoprotéine S dont on distingue les parties S1, S2, domaine de liaison au récepteur (RBD) et protéine de fusion. La surface

#### Main findings

- Il existe 7 coronavirus pathogènes pour l'être humain (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS et 4 souches de coronavirus causant des infections respiratoires ordinaires).
- · Ces coronavirus ont une architecture similaire, notamment en ce qui concerne la protéine spike.
- En particulier les anticorps dirigés contre la protéine spike ont un effet neutralisant.
- Des réactivités croisées ont été observées entre les 7 coronavirus pathogènes pour l'être humain.
- · Les anticorps dus à une réaction croisée peuvent avoir une influence favorable sur l'évolution de la maladie.
- · Il n'existe aucun test permettant une identification fiable d'anticorps dus à une réaction croisée.

du virus porte également les glycoprotéines M membranaires et les protéines E transmembranaires de l'enveloppe. À l'intérieur du virus, l'ARN est lié à la protéine N de la nucléocapside <sup>1</sup>.

Les sept coronavirus pathogènes pour l'être humain partagent génétiquement une homologie séquentielle significative et ont donc le potentiel de causer une immunité croisée 3. Plus la similitude entre différents coronavirus est grande, plus une immunité partielle sera probable 4. En particulier SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 présentent une forte parenté génétique concernant leurs protéines S, M, E et N. On a pu montrer que les anticorps dirigés contre l'antigène de la nucléocapside et le RBD de la protéine spike sont en forte corrélation avec le titre de neutralisation du virus. Une réaction croisée signifie que des anticorps anti-SARS-CoV-1 se fixent à l'antigène de SARS-CoV-2 et neutralisent le pouvoir de prolifération du virus par la suite. Cela se produit également dans l'autre sens. Diverses études montrent que le plasma de personnes ayant subi la COVID-19 ont une réaction croisée envers le RBD de SARS-CoV-1 <sup>5,6</sup>. De même, une réponse réactive des lymphocytes T envers SARS-COV-2 a été observée chez des individus sains sans contact avec SARS-CoV-2, mais ayant été exposés aux coronavirus moins pathogènes OC43-COV et NL63- COV <sup>7</sup>.

Il a également été décrit que des personnes guéries d'une infection à SARS-CoV-1 présentaient une réponse immunitaire mémoire contre les protéines S, M et N du virus jusqu'à 11 ans après l'infection 1. Cela pourrait éventuellement résulter en une réponse immunitaire à long terme contre les protéines virales de structure homologue 1. Il est possible qu'une immunité croisée ait une influence favorable sur l'évolution de la COVID-19. Par contre, elle ne pourra guère empêcher une contagion. Et il reste à étudier combien de temps une telle protection partielle hypothétique persisterait.

L'homologie entre les virus, la réponse immunitaire et l'éventuelle immunité partielle ou croisée fournissent aux scientifiques un terrain de recherche supplé-

### CoviLab Dr Risch

mentaire, intéressant surtout en rapport avec les vaccinations ou l'utilisation thérapeutique d'anticorps.

Dr scient. nat. Nadia Wohlwend, MSc · Dr Martin Risch, MHA La maîtrise de la pandémie de COVID-19 est un défi considérable pour les laboratoires. En très peu de temps, il a fallu mettre en place non seulement de nouvelles méthodes de diagnostic, mais aussi de nouveaux processus et préparer des concepts de tests. L'objectif était de redéfinir l'organisation et le numérique. Voici un bref aperçu rétrospectif de la situation.

#### Références

- 1 Yaqinuddin A. Cross-immunity between respiratory coronaviruses may limit COVID-19-fatalities. Medical Hypotheses. 2020 Nov 1;144:110049.
- 2 Wooldridge L, Ekeruche-Makinde J, van den Berg HA, Skowera A, Miles JJ, Tan MP, Dolton G, Clement M, Llewellyn-Lacey S, Price DA, Peakman M, Sewell AK. A Single Autoimmune T Cell Receptor Recognizes More Than a Million Different Peptides. J Biol Chem. 2012;287:1168— 77
- 3 Nilges K, Höhn H, Pilch H, Neukirch C, Freitag K, Talbot PJ, Maeurer MJ. Human papillomavirus type 16 E7 peptide-directed CD8+ T cells from patients with cervical cancer are cross-reactive with the coronavirus NS2 protein. Journal of Virology. 2003;77:5464—74.
- 4 Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, Meng J, Zhu Z, Zhang Z, Wang J, Sheng J, Quan L, Xia Z, Tan W, Cheng G, Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27:325—8.
- 5 Guo L, Ren L, Yang S, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;71:778-785. doi:10.1093/cid/ciaa310.
- 6 To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, Yip CC, Cai JP, Chan JM, Chik TS, Lau DP, Choi CY, Chen LL, Chan WM, Chan KH, Ip JD, Ng AC, Poon RW, Luo CT, Cheng VC, Chan JF, Hung IF, Chen Z, Chen H, Yuen KY. 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;20:565-574. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1.
- 7 Ma Z, Li P, Ikram A, Pan Q. Does Cross-neutralization of SARS-CoV-2 Only Relate to High Pathogenic Coronaviruses? Trends in Immunology. 2020;41:851—3.

#### Correspondance

Myriam Weber, médecin diplômée Kinderspital Zürich myriam.weber@kispi.uzh.ch



### Établissement des méthodes: perspective

La pandémie n'a pas tenu compte des horaires réguliers des laboratoires médicaux. En février 2020, il s'est agi pour nous - et nous étions à cet égard un des premiers laboratoires suisses d'établir l'analytique et de la redimensionner. Il a alors fallu évaluer progressivement différents formats de tests de dépistage RT-PCR ainsi que de dépistage d'anticorps et d'antigènes sur une grande variété d'échantillons et les intégrer à la routine. Ce processus a compris un examen scientifique intensif des différents aspects du diagnostic, afin de pouvoir établir un diagnostic d'aussi bonne qualité que possible.

### Réseau de prise en charge dans l'ensemble de la Suisse

Avec l'appui d'un service central comportant 3 grandes unités de soins si-

tuées à Berne, Buchs (SG) et Pregassona, l'objectif était de fournir également, de manière optimale, une prise en charge décentralisée de l'analytique de SARS-CoV-2. Il a pu être atteint grâce à la mise en place de différentes plateformes analytiques des sociétés Roche Diagnostics, BD, Thermo Fisher, Neu-MoDx, Qiagen, BioMerieux et Cepheid. De nombreuses solutions d'automatisation de soutien ont également été utilisées dans le processus, comme p. ex. celles de la société Hamilton. Dans ce contexte, il convient de mentionner le soutien apporté par les autorités, qui a eu une influence très favorable sur la mise en œuvre. Toutes ces conditions préalables ayant été remplies, il a été possible d'augmenter les quantités d'échantillons traités et de les faire passer à plus de 4'000 échantillons RT-PCR par jour dans les périodes de pointe; le délai de rapport visé (moins de 24 heures à partir de l'arrivée au





laboratoire) a alors pu être garanti dans la grande majorité des cas, même si les délais d'attente ont été plus longs certains jours. L'augmentation des capacités de tests est prévue de telle sorte que le groupe clm Dr Risch soit en mesure de traiter jusqu'à 10'000 échantillons par jour à partir de janvier 2021.

## Renforcement de l'équipe COVID-19

Le redimensionnement du service a nécessité une augmentation des effectifs de plus de 30 personnes dans toutes les unités fonctionnelles (administration, analytique, académie, logistique, TI). L'équipe a relevé le défi de l'analytique de la COVID-19, et cela a été tout sauf facile; nous lui en sommes très reconnaissants.

### Mise à disposition de nos propres locaux de laboratoire

Dans l'ensemble des laboratoires, il est vite apparu que les flux d'échantillons et d'information doivent contourner l'organisation existante. De cette manière, il est possible de faire en sorte que le volume élevé d'analytique de la COVID-19 ne porte pas préjudice aux autres activités de laboratoire. La prise en charge normale des patients doit être affectée le moins possible par les activités liées à la COVID-19. Cela nous a conduit, p. ex. au site de Buchs SG, à développer un laboratoire COVID-19 dédié et spatialement séparé: le CoviLab Dr Risch.

### Mise à disposition de nos propres solutions informatiques

Afin de pouvoir prendre des mesures en temps utile pendant la pandémie, il était important d'inclure désormais les patientes et les patients dans la transmission des résultats par SMS et e-mail de manière conforme à la réglementation sur la protection des données. De plus, les notifications destinées aux autorités fédérales et cantonales devaient être fournies dans des délais très courts et dans des formats spécifiques. Il s'agissait également d'équiper les lieux de dépistage de solutions informatiques qui permettent de traiter efficacement un grand nombre de patientes et de patients. Cela comprend p. ex. un portail qui soutient efficacement l'information téléphonique des patients dont le diagnostic de COVID-19 est récent.

Grâce à toutes ces mesures, il sera possible de relever les autres défis de la deuxième vague et de se préparer efficacement, au niveau des laboratoires, à la maîtrise de la troisième vague.

#### Correspondance

Dr scient. nat. Nadia Wohlwend, MSc groupe clm Dr Risch nadia.wohlwend@risch.ch

Dr Martin Risch, MHA groupe clm Dr Risch martin.risch@risch.ch

## Cinétique des anticorps dans la COVID-19

Anna Schaffner, MMed · Dr Matthias Paprotny Une étude sur la cinétique des anticorps chez les patients et patientes à la suite d'une COVID-19 a été réalisée en coopération entre le Landesspital Liechtenstein et le centre des laboratoires médicaux Dr Risch¹. Cette étude avait pour objectif de comparer les titres en anticorps contre les différents antigènes cibles sur une période de 140 jours en moyenne. Il est apparu que la cinétique des anticorps variait en fonction de l'antigène cible, avec une évolution stable du titre total d'anticorps dirigés contre l'antigène N de SARS-CoV-2 jusqu'à 6 mois après l'infection.

Concernant les tests sérologiques dans le cadre de la pandémie actuelle de COVID-19, la question de l'évolution des anticorps détectables, de la future utilité possible du dépistage des anticorps et des possibilités d'emploi de ces tests à l'avenir se posait. On ne sait pas encore exactement jusqu'à présent combien de temps les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont détectables; il existe des études suggérant une baisse rapide des titres d'anticorps<sup>2</sup>. À cette occasion, les patients et patientes qui avaient contracté la COVID-19 au printemps 2020 dans le cadre de la première vague ont été soumis à un nouveau dépistage des anticorps en août 2020.

#### Dépistage sérologique des anticorps

Le diagnostic par PCR sert à détecter l'infection aiguë, tandis que le dosage des anticorps ne doit être fait qu'après un délai de 3 à 4 semaines après la maladie. Les anticorps servent à détecter une infection passée, au besoin aussi chez les personnes n'ayant pas eu de symptômes. Il existe des tests pour le dépistage de différents isotypes d'anticorps (IgM, IgA, IgG) dirigés contre différents antigènes cibles tels que les antigènes de la nucléocapside (antigène N) ou de la protéine spike (protéine S).

#### Étude sur la cinétique des anticorps

95 personnes au total avaient eu un résultat positif au dépistage de la COVID-19 par RT-PCR au Liechtenstein. 82 de ces patients et patientes (86% de tous les cas positifs de COVID-19) se sont mis à disposition pour deux examens de suivi. Les patients et patientes avaient tous été atteints de formes légères à modérées de la maladie et se sont présentés aux examens de suivi 48 et 140 jours en moyenne après le début des symptômes. Le deuxième examen de suivi a mis en évidence une différence significative de la cinétique des anticorps en fonction de l'antigène cible et de l'isotype de l'anticorps. Par rapport au premier examen de suivi, les anticorps IgG et IgA contre la protéine S de SARS-CoV-2 avaient significativement diminué, comme l'avait déjà démontré une étude en juillet 2020 1. Aucune cinétique significative n'a par contre été constatée pour les anticorps totaux contre l'antigène N de SARS-CoV-2, qui ont donc présenté une évolution stable. Une constatation surprenante a été que les anticorps IgG contre l'antigène N avaient significativement diminué; cela suggère que les résultats persistants obtenus au dosage des anticorps totaux contre l'antigène N étaient dus à d'autres isotypes d'anticorps. Cette hypothèse reste toutefois à approfondir dans d'autres études. La question de

l'immunité post-COVID-19 et de l'évolution du titre d'anticorps par la suite au-delà de 6 mois après le début des symptômes reste également encore à éclaircir dans de futures études. En résumé, on peut constater que le titre d'anticorps totaux contre l'antigène N est un indicateur approprié pour détecter les cas passés de COVID-19 légère à modérée au moins jusqu'à 6 mois après le début des symptômes. Nous estimons que dans la sérologie de SARS-CoV-2, le dépistage combiné de différents isotypes d'immunoglobulines (notamment jusqu'à clarification de la force probante des anticorps concernant l'immunité protectrice) s'avérera important surtout sur le plan épidémiologique.

#### Références

- 1 Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in nonsevere COVID-19: a population-based study. Clin Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-1347.
- 2 Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. N Engl J Med 2020. Schaffner A, Risch L, Aeschbacher S, Risch C, Weber MC, Thiel SL, Jüngert K, Pichler M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Bigler S, Bodmer T, Imperiali M, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Twerenbold R, Paprotny M, Conen D, Risch M. Characterization of a quantitative pan-immunoglobulin assay measuring antibodies directed against the receptor binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein in a population based setting. J Clin Med 2020; 9(12);3989.

#### Main findings

- · La cinétique des anticorps anti-SARS-CoV-2 varie en fonction de l'antigène cible et de l'isotype.
- · Les anticorps IgG et IgA contre les protéines spike diminuent en l'espace de 6 mois.
- · Les IgG contre l'antigène N diminuent également en l'espace de 6 mois.
- · Les titres d'anticorps totaux contre l'antigène N de SARS-CoV-2 restent stables sur 6 mois.
- Le titre d'anticorps totaux est plus probant, surtout dans le cas d'une COVID-19 subie il y a plus longtemps.
- On ignore encore si la présence persistante d'anticorps indique une immunité protectrice persistante ou seulement une infection passée.

#### Correspondance

Anna Schaffner, MMed Landesspital Liechtenstein anna.schaffner@landesspital.li

Dr Matthias Paprotny Landesspital Liechtenstein matthias.paprotny@landesspital.li

# CoviSense: un algorithme de test orthogonal pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2

Dr Martin Risch, MHA Les tests sérologiques pour la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 permettent de diagnostiquer un antécédent de COVID-19. Cela peut être important pour obtenir une clarification dans le cadre d'études épidémiologiques, chez les personnes à risque élevé qui n'ont pas présenté de symptômes et les personnes ayant présenté des caractéristiques cliniques de la maladie, mais obtenu un résultat faux-négatif au test par PCR.

Les tests sérologiques effectués à l'aide de plates-formes automatisées sensibles peuvent identifier une infection passée par SARS-CoV-2 avec une sensibilité d'environ 95 % et une spécificité de plus de 99 % <sup>1,2</sup>. Bien que cela permette aussi une identification fiable des cas asymptomatiques, les patients ayant subi des symptômes tendent à présenter des titres d'anticorps plus élevés <sup>3</sup>.

Lorsque la probabilité pré-test d'un antécédent de COVID-19 est nulle ou faible, la réalisation d'un test de détection des anticorps sans confirmation par un autre test peut conduire à un résultat faux positif. Cela comporte le risque de donner un faux sentiment de sécurité

aux personnes concernées, les incitant à négliger les mesures de protection éventuellement nécessaires (p. ex. distance sociale, port de masques, hygiène des mains).

C'est pourquoi les différentes autorités telles que p. ex. la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis recommandent de confirmer les résultats à l'aide d'un deuxième test indépendant <sup>4,5</sup>. On obtient ainsi une réponse très fiable à la question si oui ou non la personne a subi la COVID-19 par le passé. C'est également ainsi qu'on a pu obtenir des résultats très fiables avec certains tests sous-optimaux, dès une phase très précoce de la pandémie, dans les

cas de patients et patientes n'ayant pas eu accès au test par RT-PCR malgré la présence de symptômes <sup>6</sup>.

Dans nos propres travaux de recherche, notre coopérative de recherche est parvenue à caractériser en détail différents tests sérologiques de détection de SARS-CoV-2 ³, 8. Les formats de tests se distinguent surtout par leur sensibilité et leur spécificité et présentent de nettes différences concernant la cinétique des titres d'anticorps en fonction du temps écoulé depuis l'infection subie. Nous avons également pu montrer que même des valeurs limites inférieures à celles indiquées par les fabricants — donc des résultats situés dans la zone

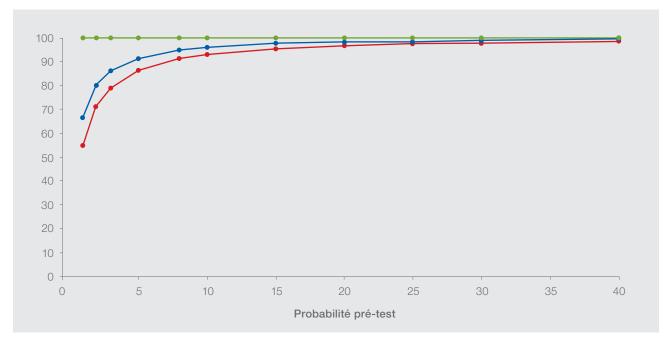


Fig. 1: Valeurs prédictives positives de l'algorithme CoviSense en fonction des probabilités pré-test (prévalence), ici chez un patient avec COVID-19 asymptomatique. Rouge: valeurs prédictives pour les Ac anti-S1-RBD de SARS-CoV-2. Vert: valeurs prédictives positives de l'algorithme CoviSense.

#### Main findings

- · Les anticorps permettent la détection fiable d'un antécédent de COVID-19.
- · Un algorithme de test orthogonal améliore en particulier la force probante d'une détection positive d'anticorps.
- · L'algorithme CoviSense permet d'indiquer clairement la probabilité post-test.
- · Même lorsque le résultat du premier test se situe dans la zone grise, on peut obtenir une réponse diagnostique très fiable dans la majorité des cas.

grise — peuvent indiquer un antécédent de l'infection avec une fiabilité relativement élevée.

Nous avons alors pu choisir 2 formats de test particulièrement appropriés. Ceux-ci se distinguent surtout par le fait qu'ils ont fait preuve des meilleures propriétés diagnostiques dans nos grandes études d'évaluation. Il a de plus été démontré que les anticorps restent mieux détectables longtemps, au moins six mois après l'infection, avec les formats de tests que nous utilisons. Les deux tests permettent en outre aussi une interprétation diagnostique des résultats situés dans la zone grise.

La combinaison des deux formats de test a conduit à l'algorithme CoviSense. Sur la base de probabilités pré-test connues, celui-ci est en mesure de fournir des valeurs prédictives fiables de résultats positifs et négatifs à partir du titre d'anticorps trouvé. Cet algorithme permet aussi d'interpréter des résultats situés dans la zone grise et de leur attribuer dans la majorité des cas une haute probabilité post-test. Lors d'un titre d'anticorps positif, on peut en outre procéder à une détermination quantitative du titre d'anticorps dirigés contre le domaine de fixation de la protéine spike virale au récepteur (anti-S1-RBD de SARS-CoV-2). De tels anticorps sont en corrélation étroite avec la capacité neutralisante du sérum contre SARS-CoV-2.

La Fig. 1 montre comment l'algorithme CoviSense peut modifier les valeurs prédictives du résultat positif du premier test selon le résultat du deuxième test, et ainsi considérablement améliorer la fiabilité diagnostique. Les valeurs prédictives dépendent là de la grandeur des résultats des tests. L'algorithme CoviSense peut aussi être utilisé pour différentes autres combinaisons de formats de test.

Enfin, il faut rappeler ici que la détection d'anticorps spécifiques n'indique que si la personne a subi la COVID-19 par le passé. La détection d'anticorps n'indique actuellement pas si la personne est immunisée contre de futures infections.

#### Références

- 1 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2-antibodies. medRxiv 2020:2020.11.05.20225003.
- 2 Kovac M, Risch L, Thiel S, Weber M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Bigler S, Ferrara F, Bodmer T, Egli K, Imperiali M, Heer S, Salimi Y, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch M. EDTA-Anticoagulated Whole Blood for SARS-CoV-2 Antibody Testing by Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA) and Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Diagnostics 2020;10.

- 3 Schaffner A, Risch L, Aeschbacher S, Risch C, Weber MC, Thiel SL, Jüngert K, Pichler M, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Bigler S, Bodmer T, Imperiali M, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Twerenbold R, Paprotny M, Conen D, Risch M. Characterization of a quantitative pan-immunoglobulin assay measuring antibodies directed against the receptor binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein in a population based setting. J Clin Med 2020; 9(12):3989
- 4 U.S. Food and Drug Administration. EUA authorized serology test performance. . 2020. (Document consulté le 11.7.2020, 2020, sur https://www.fda. gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/eua-authorized-serology-test-performance.)
- 5 Centers for Disease Prevention and Control. Interim Guidelines for COVID-19-Antibody Testing., 2020. (Document consulté le 30.10.2020, 2020, sur https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html.)
- 6 Risch M, Weber M, Thiel S, Grossmann K, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Renz H, Kohler P, Vernazza P, Kahlert CR, Paprotny M, Risch L. Temporal Course of SARS-CoV-2-Antibody Positivity in Patients with COVID-19 following the First Clinical Presentation. Biomed Res Int 2020;2020:9878453.
- 7 Weber MC, Risch M, Thiel SL, Grossmann K, Nigg S, Wohlwend N, Lung T, Hillmann D, Ritzler M, Ferrara F, Bigler S, Egli K, Bodmer T, Imperiali M, Salimi Y, Fleisch F, Cusini A, Heer S, Renz H, Paprotny M, Kohler M, Vernazza P, Risch L, Kahlert CR. Characteristics of three different chemiluminescence assays for testing for SARS-CoV-2 antibodies. Dis Markers; sous presse.
- 8 Schaffner A, Risch L, Weber M, Thiel S, Jüngert K, Pichler M, Wohlwend N, Hillmann D, Lung T, Ritzler M, Copeland S, Renz H, Paprotny M, Risch M. Sustained SARS-CoV-2 nucleocapsid antibody levels in nonsevere COVID-19: a population-based study. Clin Chem Lab Med 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-1347.

#### Correspondance

Dr Martin Risch, MHA groupe clm Dr Risch martin.risch@risch.ch

## COVID-19 et auto-immunité

Dr Omar Hasan Ali · Prof. Dr Lukas Flatz Comme si une défaillance pulmonaire aiguë ne suffisait pas aux personnes atteintes d'une COVID-19, beaucoup de personnes hospitalisées subissent aussi des thromboses. À part cela, l'administration de corticostéroïdes immunosuppresseurs s'est paradoxalement révélée efficace dans les cas d'évolution sévère. Une explication possible serait qu'il s'agit d'une réponse auto-immune provoquée par le virus. Une équipe internationale suisse et liechtensteinoise a maintenant exploré cette piste.

Après SARS-CoV-1 et MERS-CoV, SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus transmis des animaux à l'homme. Ce virus cause des complications inhabituelles: à côté de la défaillance pulmonaire, on observe chez un tiers des patients et patientes hospitalisés une survenue de thromboses en dépit d'une prévention adéquate des thromboses, comme le confirment de nombreux rapports cliniques et pathologiques 1. Un fait intéressant est que le tableau pathologique ressemble alors à celui d'une maladie auto-immune connue dont les aspects cliniques nous sont familiers: le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL). Là, un déclencheur pathologique tel que p. ex. une infection provoque le développement spontané d'auto-anticorps dirigés contre les protéines de la cascade de coagulation, ce qui entraîne une prédisposition aux thromboses. Lors d'une suspicion de SAPL, le praticien recherche normalement en premier lieu des auto-anticorps antiphospholipides (Ac aPL) des types IgM et IgG, tandis que les IgA sont plutôt négligés.

#### **Hypothèse**

SARS-CoV-2 est un virus transmis essentiellement par aérosol et pénétrant dans les cellules des voies respiratoires surtout

à l'aide de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2). Cela peut déclencher dans les muqueuses une réponse immunitaire avec prédominance d'IgA. Pour d'autres infections respiratoires, nous savons que la réponse immunitaire antivirale primaire peut entraîner un phénomène auto-immun: un antigène libéré par la destruction de cellules pourrait devenir une nouvelle cible d'attaque pour le système immunitaire. À côté du lupus érythémateux disséminé (une collagénose auto-immune), les déclencheurs les plus fréquents du SAPL comprennent surtout la tuberculose et des infections respiratoires virales. Quelques études effectuées cet été n'ont pas trouvé de SAPL chez les patients et patientes atteints de COVID-19. Elles avaient recherché surtout des IgG et des IgM, mais non des IgA, bien que ces derniers jouent un rôle important dans la réponse immunitaire des muqueuses.

#### Conception de l'étude

Afin d'explorer le rôle des IgA dans la COVID-19 sévère, nous avons effectué en avril une étude multicentrique internationale dans laquelle le sang de 64 patients et patientes a été soumis à un examen rétrospectif quant à la présence d'immu-

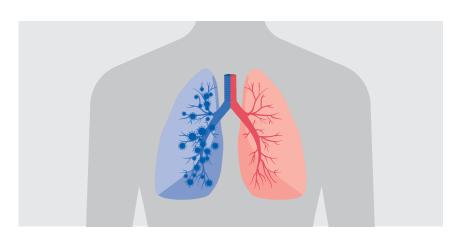
#### Main findings

- Les cas sévères de COVID-19 sont associés à des taux significativement plus élevés d'IgA totaux et d'anticorps IgA antiphospholipides.
- · On ne trouve pas une telle association pour les anticorps IgG et IgM.
- Cela suggère que le virus provoque une forte réaction immunitaire antivirale au niveau des poumons, débouchant sur une réaction autoimmune.
- Des taux accrus d'anticorps IgA antiphospholipides pourraient jouer un rôle important dans le développement de thromboses chez les patients et patientes atteints de COVID-19.

noglobulines et d'Ac aPL. L'étude a inclus une cohorte de personnes atteintes d'une forme légère de la maladie et deux cohortes indépendantes avec évolution sévère de la maladie. La saisie et analyse des données n'a pu réussir que grâce à la collaboration très rapide et professionnelle du centre des laboratoires médicaux Dr Risch, du Landesspital Liechtenstein (LLS), de l'hôpital cantonal de St-Gall (KSSG) et de l'hôpital universitaire de Zurich (USZ).

#### Résultats et interprétation

Ainsi qu'attendu, une évolution sévère a été constatée surtout chez des personnes âgées, en majorité de sexe masculin. Il est intéressant qu'indépendamment de l'âge et du sexe, les personnes des deux cohortes avec évolution sévère de la maladie présentaient un taux très significativement accru d'IgA aPL par rapport à la cohorte avec évolution légère. Les IgA totaux étaient également accrus de



# Groupes sanguins et COVID-19

façon significative. Cette différence n'était constatable ni pour les IgG totaux, ni pour les anticorps aPL IgG ou IgM2. Nous estimons par conséquent que l'infection par SARS-CoV-2 provoque chez les personnes à risque une réponse antivirale massive au niveau des poumons, débouchant sur une réponse auto-immune. L'efficacité significative que la dexaméthasone - un immunosuppresseur à large spectre d'action - déploie lors d'une évolution sévère de la maladie est également un indice dans ce sens<sup>3</sup>. Notre étude s'appuyant sur l'exemple du SAPL démontre systématiquement une réponse auto-immune induite par la COVID-19. D'autres études restent à réaliser pour examiner les mécanismes exacts et leur impact sur la prise en charge clinique des patients et patientes.

#### Références

- 1 Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020; 191:145-7.
- 2 Hasan Ali O, Bomze D, Risch L, Brugger SD, Paprotny M, Weber M, Thiel S, Kern L, Albrich WC, Kohler P, Kahlert CR, Vernazza P, Bühler PK, Schüpbach RA, Gómez-Mejla A, Popa AM, Bergthaler A, Penninger JM, Flatz L Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is Associated With Elevated Serum Immunoglobulin (Ig) A and Antiphospholipid IgA Antibodies. Clin Infect Dis. 2020 Sep 30:ciaa1496.
- 3 RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17:NEJ-Moa2021436. PMID: 32678530.

#### Correspondance

Dr Omar Hasan Ali Penninger Lab, University of British Columbia, Vancouver, Canada omar.hasanali@kssg.ch

Prof. Dr Lukas Flatz Institut d'immunobiologie, St-Gall & Universitäts-Hautklinik, Tübingen lukas.flatz@kssg.ch Prof. Dr rer. nat. Christoph Gassner II existe des différences considérables dans le déroulement de la maladie chez les patients et patientes infectés par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) responsable de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). De telles différences existent dans l'environnement, le mode de vie individuel de la personne et la variabilité interindividuelle des gènes. La recherche sur la COVID-19 en rapport avec la génétique de la personne infectée est un exemple intéressant de «médecine de précision».

#### Main findings

- Une «Genome Wide Association Study» a été effectuée chez 1'610 patients et patientes atteints d'une forme sévère de la COVID-19 (définie comme insuffisance respiratoire) et 2'205 personnes de contrôle.
- Une association entre la forme sévère de la COVID-19 et le gène SLC6A20 (dont le produit interagit sur le plan fonctionnel avec ACE2, le récepteur superficiel de SARS-CoV-2) a été détectée au lieu 3p21.31 (rs11385942).
- Une association entre la forme sévère de la COVID-19 et le lieu du système de groupe sanguin ABO a été détectée au lieu 9q34.2 (rs657152). Les personnes porteuses du groupe sanguin A ont un risque accru d'évolution sévère de la COVID-19 (odds ratio 1.45), tandis que le groupe sanguin O exerce un effet protecteur (odds ratio 0.65).

L'International Society of Blood Transfusion (ISBT) reconnaît au total 41 systèmes de groupes sanguins, dont les systèmes connus ABO (ISBT 001) et Rh (ISBT 004). Cela comprend, par ordre chronologique de leur découverte, les systèmes MNS (ISBT 002), P (003), Kell (006), Lewis (007), Duffy (008), etc., jusqu'au système MAM (041), le plus récemment décrit en 2020¹.

Il existe d'innombrables publications tentant d'établir des corrélations entre les groupes sanguins et certaines maladies. Par rapport aux personnes ayant le groupe sanguin O, les personnes du groupe sanguin A ont non seulement un risque significativement plus élevé de développer certains cancers, mais aussi une prédisposition accrue au paludisme. Des rapports établissant un rapport entre l'antigène Lewis et la maladie de Crohn s'appuient également sur une base scientifique solide. Plasmodium vivax ne peut pénétrer dans les érythrocytes qu'en présence de la protéine Duffy, le parvovirus B19 ne se

fixe qu'aux cellules épithéliales portant des antigènes P de groupe sanguin, l'antigène de groupe sanguin de haute fréquence AnWJ est le récepteur pour H. influenzae.

Une recherche effectuée mi-octobre 2020 en utilisant les termes «COVID-19 + ABO» a trouvé 70 publications sur PubMed et 103 occurrences sur medRXiv pour les prépublications. Déjà début mars 2020, des études non génétiques en Chine avaient suggéré que les groupes sanguins ABO sont impliqués dans la prédisposition à la COVID-19<sup>2</sup>. Pratiquement en même temps, un don financier spontané du norvégien Stein Erik Hagen a permis à des chercheurs de l'Université Christian Albrecht à Kiel, de l'hôpital universitaire Rikshospitalet à Oslo et à de nombreuses autres institutions, dont celle de l'auteur du présent article, de réaliser une «Genome Wide Association Study (GWAS)». Les résultats ont été publiés mi-juin dans le New England Journal of Medicine<sup>3</sup>. 1'610 patients et patientes atteints d'une forme

sévère de la COVID-19 (définie comme insuffisance respiratoire) et 2'205 personnes de contrôle ont été recrutés dans des épicentres italiens et espagnols de la pandémie due à SARS-CoV-2 et comparés pour plus de 8 millions de marqueurs chromosomiques. Pour l'ensemble du génome, des associations avec la forme sévère de la COVID-19 ont été trouvées aux lieux 3p21.31 (rs11385942) et 9q34.2 (rs657152). Le signal sur le chromosome 3 dirige entre autres vers le gène SLC6A20, dont le produit SIT1 interagit sur le plan fonctionnel avec ACE2, le récepteur superficiel de SARS-CoV-2.

Le signal sur 9q34.2 a corrélé avec le lieu ABO de groupe sanguin et l'analyse génétique a révélé un risque accru d'évolution sévère de la COVID-19 chez les personnes ayant le groupe sanguin A (odds ratio 1.45; IC à 95% 1,20-1,75;  $P=1,48\times10-4$ ) ainsi qu'un effet protecteur du groupe sanguin O (odds ratio 0,65; IC à 95% 0,53-0,79;  $P=1,06\times10-5$ ). Les mécanismes biologiques à l'origine de ces constats sont éventuellement en rapport avec les groupes ABO eux-mêmes (p. ex. anticorps neutralisants contre des caractéristiques A liées aux protéines superficielles du virus) ou avec d'autres effets biologiques tels que p. ex. la concentration inférieure de 25 % du facteur de von Willebrand chez les personnes ayant le groupe sanguin O4. On ignore actuellement quels effets le groupe sanguin B - ou fondamentalement tout autre système de groupe sanguin, p. ex. Rh — peut avoir sur les manifestations de la COVID-19. Considérant les schémas de répartition des fréquences des groupes sanguins ABO chez différentes ethnies, l'association observée peut fortement influencer la cinétique de la pandémie.

Une anecdote peut décrire les observations en résumé: à l'occasion d'une randonnée à vélo, l'auteur de cet article a fait la connaissance d'un couple venant du Vorarlberg. Les deux étaient au début de la soixantaine. L'homme avait contracté une infection à SARS-CoV-2 en mars pendant des vacances de ski. Il a perdu 14 kg et souffert pendant de longues semaines d'un état de fatigue et d'abattement. Sa femme n'a pas été infectée, bien qu'elle

vivait avec lui pendant tout ce temps. J'ai demandé au couple quels étaient leurs groupes sanguins. Il a répondu «A positif», elle «O positif».

#### Références

- 1 Thornton N, Karamatic Crew V, Tilley L et al. Disruption of the tumour-associated EMP3 enhances erythroid proliferation and causes the MAM-negative phenotype. Nat Commun. 2020 Jul 16;11(1):3569. doi: 10.1038/s41467-020-17060-4.
- 2 Li J, Wang X, Chen J et al. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. Br J Haematol. 2020 Jul;190(1):24-27. doi: 10.1111/bjh.16797.
- 3 Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L et al. Genomewide Association Study of Severe CO-VID-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020 Jun 17:NEJMoa2020283. doi: 10.1056/ NEJMoa2020283
- 4 Franchini M, Crestani S, Frattini F et al. ABO blood group and von Willebrand factor: biological implications. Clin Chem Lab Med. 2014 Sep;52(9):1273-6. doi: 10.1515/cclm-2014-0564.

#### Correspondance

Prof. Dr rer. nat. Christoph Gassner Université privée de la principauté de Liechtenstein christoph.gassner@ufl.li

# Soin efficient des patients assisté par l'informatique dans une station de tests COVID

Michael Stettler Pour les tests de dépistage de la COVID-19, au sein d'un cabinet commun, de nombreuses décisions et organisations de processus sont intervenues, lors de la première vague du printemps 2020, en situation, en exécution des spécifications officielles et sur la base des processus existants au sein des cabinets médicaux. L'annonce de la stratégie de tests à grande échelle du Conseil fédéral du 24 juin 2020 a permis une préparation spécifique à la deuxième vague et a été mise à profit par Localmed Bienne AG pour une organisation plus efficiente des processus. Dans ce contexte, le clm Dr Risch a fourni une contribution précieuse en mettant en place une solution de transmission automatique des résultats de tests et de l'aperçu des résultats disponibles.

Les spécifications de processus, adaptées à plusieurs reprises, ont posé un défi aux prestataires de services de soins primaires ambulatoires lors de la première vague de la pandémie de COVID-19. Il a fallu organiser la fourniture obligatoire active d'informations — et les mesures de protection hygiéniques ont dû être continuellement renforcées. Outre les préoccupations relatives à la santé des collaboratrices et collaborateurs, l'interdiction des consultations électives a créé des incertitudes économiques.

La crise est toujours porteuse de chances. Grâce à une équipe engagée, notamment aux AM, l'offre de tests et de services pour les patientes et patients du cabinet commun et, plus tard, pour toute la région, a été étendue petit à petit à l'ensemble de la région. Lors de missions de week-ends, au sein du cabinet commun, les structures ont été adaptées aux nouvelles conditions cadres et, faute de meilleures alternatives dans la région, une zone séparée pour les tests PCR et les consultations médicales pour les cas suspectés de COVID a été mise en place. La capacité opérationnelle de l'équipe au cours de cette première phase de la pandémie était remarquable et a été considérée comme une base positive.

Cependant, de nombreux processus ont été initialement orientés vers les procédures de soins individuels des patients et en vue du traitement du cas clinique qui, en raison de la stratégie de tests du Conseil fédéral au printemps 2020, représentait également la majorité des cas testés. Cependant, ces processus n'étaient plus suffisamment efficients pour la mise en œuvre de la stratégie de tests à l'échelle nationale à partir de l'été.

Les mois d'été relativement calmes ont pu être mis à profit pour une adaptation appropriée des processus de tests des cas suspects de COVID-19. L'accent a été mis sur la réduction de la charge de travail de l'équipe de l'AM, dont la mobilisation des ressources pour la fixation de rendez-vous, les enregistrements administratifs, l'assignation des demandes de laboratoire et la transmission des résultats de tests ainsi que la facturation du service, s'est considérablement accrue avec le nombre croissant de frottis. Ces étapes de travail comportaient un grand potentiel de numérisation. La recherche d'un partenaire qui pourrait aider à numériser les processus complets - idéalement dans un délai de deux mois - était malheureusement une entreprise sans issue.

Avec le clm Dr Risch, pour l'ensemble des processus de commande et de transmission, une solution dont l'application au sein de l'équipe d'AM a apporté un net soulagement a pu être mise au point. Grâce à un formulaire en ligne développé avec un autre partenaire, le numéro de mobile et l'adresse e-mail ont pu être saisis et vérifiés conformément aux exigences de protection des données. Ces indications ont

alors été ajoutées sur le formulaire LabOrder préexistant. Dès que les résultats ont été disponibles, le clm Dr Risch a ainsi pu envoyer un e-mail avec les résultats, qui ont pu être consultés dans le cadre d'un processus de double connexion à l'aide d'une authentification unique par les patientes et patients, directement par e-mail et avec fourniture du mot de passe par SMS.

Les AM qui, auparavant, devaient transmettre chaque résultat par téléphone, ont ainsi pu, par la suite, se concentrer sur les instructions des personnes testées positives. À cet effet, le clm Dr Risch a préparé une plateforme de résultats (voir Fig. 1) qui renvoie, par un langage codé simple, aux patientes et patients à contacter et permet un traitement simple des cas. Le centre de test a dû faire face à une forte augmentation des cas pendant quelques semaines. Grâce à la solution mise à disposition par le groupe clm Dr Risch, la qualité et l'harmonisation des processus ont pu être maintenues à tout moment.

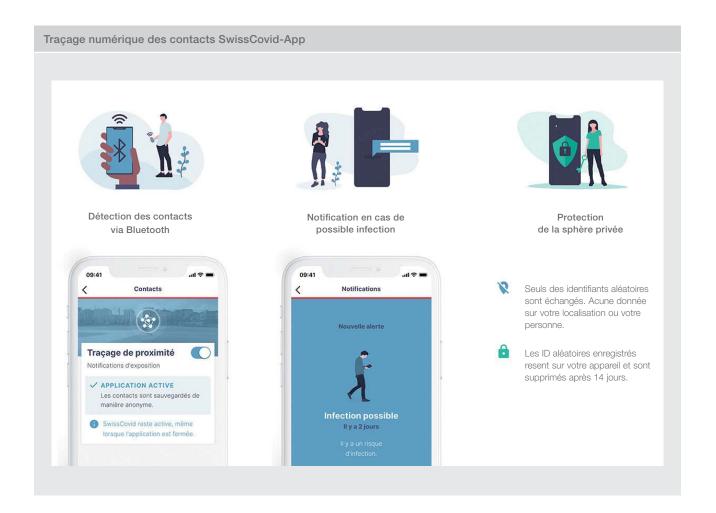
#### Correspondance

Michael Stettler · Localmed Bienne AG michael.stettler@szb-chb.ch

	Stade du résultat	Échantil- Ion MB	Nom	Prénom	Date de naissance	Sexe	Médecin prescripteur	Date du résultat	Date du prélèvement	Source du résulta	ıt				
þ	Résultat final	Frottis nasopha- ryngé				Masculin	Centre de test COVID-19	Hier à 21.28 h	30.10.2020 14.36 h	CLM	-	M			
þ	Résultat final	Frottis nasopha- ryngé				Masculin	Centre de test COVID-19	Hier à 21.28 h	30.10.2020 14.55 h	CLM	■ ▼	M			
,	Résultat final	Frottis nasopha- ryngé				Féminin	Centre de test COVID-19	Hier à 19.00 h	30.10.2020 11.27 h	CLM	-				

# Traçage numérique des contacts à l'aide de l'application SwissCOVID

Prof. Dr sc. EPF Mathias Payer La propagation rapide de la COVID-19 a porté le traçage classique des contacts à ses limites. Grâce au le traçage numérique des contacts à l'aide de l'application SwissCOVID, par exemple, nous sommes en mesure de compléter le traçage classique des contacts: d'une part, des contacts qui, sinon, ne seraient pas répertoriés, sont enregistrés et, d'autre part, les contacts sont rapidement avertis. Tout en protégeant la vie privée de chaque utilisateur individuel, le virus peut ainsi être contenu.



#### Traçage des contacts

Dans la lutte contre la COVID-19, un traçage des contacts efficace est essentiel, étant donné que les personnes infectées sont contagieuses pendant plusieurs jours avant de présenter des symptômes. La Suisse est donc engagée dans la stratégie TTIQ:

- TEST: les personnes sont testées à grande échelle
- TRACE: les contacts des personnes testées positives sont tracés

- ISOLATE: les personnes positives à la COVID-19 sont isolées
- QUARANTINE: les contacts des personnes positives à la COVID-19 se mettent en quarantaine

Le traçage classique des contacts a malheureusement des limites, ainsi, il ignore par exemple les contacts fortuits avec les voisins occupant le siège d'à côté dans les transports publics ou la table d'à côté dans les restaurants. Le traçage numérique des contacts enregistre ces contacts et complète le traçage classique des contacts en avertissant rapidement les contacts.

#### Traçage numérique des contacts soumis à la protection de la sphère privée

En mars, nous avons démarré, à l'EPFL, un projet de traçage numérique des contacts utilisant Bluetooth pour consigner les contacts tout en protégeant la sphère

#### Main findings

- · Le traçage numérique des contacts complète le traçage classique des contacts et constitue une partie importante de la stratégie TTIQ de la Suisse.
- · L'application permet d'enregistrer des contacts non sociaux et d'avertir rapidement tous les contacts.
- De premières études montrent que l'application fonctionne et que les contacts exposés sont effectivement avertis.

privée. Notre équipe a rapidement été rejointe par une multitude de chercheurs venus de toute l'Europe et le 3 avril, nous avons pu présenter le protocole DP3T (Digital Privacy-Preserving Proximity Tracing). Bon nombre de nos idées ont été reprises par Apple et Google et intégrées dans une interface de traçage numérique des contacts dans iOS et Android. Cette interface constitue désormais la base de la plupart des applications COVID-19. Le protocole fonctionne de la manière suivante:

- Advertisement: chaque téléphone mobile participant génère chaque jour des ID aléatoires qui sont émis, par Bluetooth, dans l'environnement proche.
   L'ID émis change au plus tard toutes les 15 minutes afin de protéger l'utilisateur contre toute mise sur écoute.
- 2. **Réception:** chaque téléphone mobile reçoit des ID émis à proximité et les enregistre localement. Les ID reçus sont anonymes et empêchent donc tout rapprochement avec des utilisateurs.
- 3. Diagnostic positif: après un test COVID-19 positif, un utilisateur reçoit, s'il le souhaite, un code unique avec lequel il peut mettre les ID qu'il émet à la disposition de tous les autres utilisateurs.
- 4. Chaque téléphone mobile vérifie, au moyen des ID enregistrés localement et des listes de contacts publiées, si un contact a eu lieu. Si oui, un avertissement est affiché avec le numéro de téléphone de la hotline.

Étant donné que le traçage numérique des contacts et le calcul des risques s'opèrent exclusivement au niveau local, la sphère privée des utilisateurs bénéficie d'une protection maximale et ni les données personnelles ni les données de localisation ne sont visibles. Chaque utilisateur décide lui-même s'il désire partager les données après un test positif ou quelle est la réaction à un avis de contact.

#### **Expériences avec SwissCOVID**

Grâce à la collaboration de plusieurs membres de notre équipe au sein de la Task Force COVID suisse, l'application SwissCOVID a pu être développée rapidement. Le 10 avril, nous avons débuté de premiers tests réels de l'application et, à la mi-mai, nous avions développé une version stable que nous avons testée à grande échelle. Le 27 mai, nous sommes passés à une grande bêta privée et l'application SwissCOVID a été publiée le 26 juin.

Jusqu'au 7 décembre, l'application Swiss-COVID a été téléchargée 2,84 millions de fois avec 1,82 million d'utilisateurs actifs (21,3% de la population suisse). Entre le 23 juillet et le 7 décembre, les données ont été partagées par 44'177 utilisateurs qui ont été testés positifs (13,5 % de tous les utilisateurs positifs). En raison du protocole décentralisé, le nombre exact d'avertissements affichés n'est pas connu, mais la hotline a enregistré 30'060 appels concernant ces avertissements. Ces chiffres montrent que l'application fonctionne et que les contacts sont avertis de façon rapide et fiable. Avec un soutien plus large de la population, l'utilité de l'application augmentera encore.

#### Références

Salathé M, Althaus CL, Anderegg N, Antonioli D, Ballouz T, Bugnion E, Čapkun S, Jackson D, Kim S-I, Larus JR, Low N, Lueks W, Menges D, Moullet C, Payer M, Riou J, Stadler T, Troncoso C, Vayena E, von Wyl V. Early Evidence of Effectiveness of Digital Contact Tracing for SARS-CoV-2 in Switzerland.

Troncoso C, Payer M, Hubaux JP, Salathé M, Larus J, Bugnion E, Lueks W, Stadler T, Pyrgelis A, Antonioli D, Barman L, Chatel S, Paterson K, Čapkun S, Basin D, Beutel J, Jackson D, Roeschlin M, Leu P, Preneel B, Smart N, Abidin A, Gürses S, Veale M, Cremers C, Backes M, Tippenhauer NO, Binns R, Cattuto C, Barrat A, Fiore D, Barbosa M, Oliveira R, Pereira P. Decentralized Privacy-Preserving Proximity Tracing. 2020; arXiv:2005.12273.

Les chiffres actuels de COVID-19, mis à jour quotidiennement

https://www.covid19.admin.ch/fr/overview Informations de l'OFSP sur l'application SwissCOVID https://ofsp-coronavirus.ch/application-swisscovid/

#### Correspondance

Prof. Dr sc. EPF Mathias Payer EPFL Lausanne mathias.payer@epfl.ch @gannimo auf Twitter

# Aperçu du traçage des contacts au Liechtenstein

Manuel Hug s'est entretenu avec Dr Silvia Dehler, MPH Le travail de Dr Silvia Dehler, médecin de la santé publique, et de son équipe de traçage des contacts commence là où celui du groupe clm Dr Risch s'arrête. Dès qu'un résultat positif de coronavirus est constaté au laboratoire, il est transmis au Service de la santé publique. Peu de temps après, chaque personne infectée reçoit le premier appel du traçage des contacts. S'ensuit un échange quotidien jusqu'à ce qu'il soit mis fin à l'isolement. Dans l'interview du Riport, Silvia Dehler donne un aperçu du travail quotidien et des enseignements des mois passés.

# Riport Manuel Hug Une question personnelle, tout d'abord: comment percevez-vous la situation actuelle, où le traçage des contacts atteint ses limites?

#### Dr Silvia Dehler:

En tant que seule professionnelle médicale de l'Office, je suis très sollicitée au quotidien. Mais je reçois beaucoup de soutien, parce que nous sommes une équipe. Cela m'aide énormément à traverser cette période.

### Combien de personnes sont en service?

Au début, l'équipe du traçage des contacts était composée de 19 personnes. Au fil du temps, d'autres sont venues s'y ajouter, l'équipe ne cesse de s'agrandir. Souvent, des personnes proposent aussi leurs services de leur propre chef, nous leurs en sommes très reconnaissants.

#### Qui sont les traceuses de contact dans la Principauté de Liechtenstein et quelles doivent être leurs compétences?

Au début de la crise du coronavirus, c'est surtout l'équipe d'intervention de crise du pays qui est entrée en action. Ces personnes apportent leur aide lorsque, p. ex., un accident se produit et que les personnes concernées ont besoin d'un accompagnement. Les traceuses de contact doivent surtout être à l'écoute des gens.

Elles doivent apprendre à bien percevoir l'autre en peu de temps, mais elles ne sont pas formées de façon spécifique au traçage des contacts. Souvent, elles ont acquis une expérience professionnelle dans le travail social, sont collaboratrices de l'Aide et soins à domicile, possèdent une expérience du coaching ou travaillent en tant que thérapeutes. Elles sont pour la plupart indépendantes, ou ont un emploi à temps partiel.

# Comment les traceuses de contact déterminent-elles où une personne a été infectée?

En posant des questions précises et pertinentes. Mais c'était beaucoup plus facile au début de la pandémie. Si quelqu'un revenait d'une zone à risques comme l'Espagne, on savait qu'il s'agissait d'une source assez évidente d'infection. Maintenant, c'est devenu plus difficile, mais nous parvenons généralement à déterminer l'origine de l'infection. Assez souvent, nous savons où il y a eu des cas, p. ex. une noce, une soirée en discothèque ou une fête. L'application SwissCOVID, également, ne cesse de donner de bons résultats.

#### Quels sont les lieux de contamination les plus fréquents?

Les contaminations ont toujours lieu là où la distanciation n'est pas respectée. Sur le lieu de travail, il arrive souvent qu'il y ait

certes un concept de protection, mais qu'il soit respecté surtout dans l'exercice effectif du travail. Dès que la pause arrive, on s'assied à nouveau à la cafétéria à côté les uns des autres, ou on partage des véhicules et on va déjeuner ensemble. Je pense à un cas où plusieurs personnes se sont rendues chez un client dans la même voiture, et c'est là que l'infection s'est produite. En automne, les infections ont été fréquentes lorsque les gens sont allés ensemble à des fêtes ou au restaurant. Ce à quoi s'ajoutent les lieux d'infection les plus divers, p. ex. un voyage en car lors duquel personne ne portait de masque.

#### Est-ce vous qui approchez toujours les personnes vous-mêmes ou vous contactent-elles également de leur propre initiative?

Les résultats de laboratoire du groupe clm Dr Risch nous arrivent 24 heures sur 24. S'ils comprennent un cas positif, il est affecté à une traceuse de contact qui joint la personne le jour même. Certes, Il arrive que des personnes dont le test est positif nous contactent, mais nous sommes généralement plus rapides. Les personnes qui se font tester à l'étranger font exception. Leurs résultats ne nous parviennent pas toujours; c'est donc une bonne chose quand ces personnes nous contactent de leur propre initiative.

 Les résultats de laboratoire arrivent 24 heures sur 24.
 Les cas positifs sont contactés le jour même. «Si l'on pose un peu plus de questions, beaucoup disent cependant avoir été légèrement enroués. Souvent, ces symptômes ne sont pas correctement perçus.



#### La communication de données personnelles peut-elle être refusée? P. ex. en ce qui concerne la vie privée?

Non, car la COVID-19 est une maladie à déclaration obligatoire.

Cependant, il est important que les gens sachent que toutes les traceuses de contact sont tenues au secret. Les données de contact ne sont pas transmises, pas même à d'autres autorités ou offices.

### Comment faites-vous face aux corona-sceptiques?

Jusqu'à présent, il n'y a pas eu de problèmes avec les personnes testées positives. Cependant, il est arrivé que les personnes contactées ne soient pas coopératives. Nous essayons alors de les convaincre. Étant donné que la quarantaine et l'isolement sont ordonnés par les autorités, une amende peut également être imposée et, dans un cas, nous avons dû porter plainte. Mais ce sont de rares cas individuels; les gens, dans ce pays, se montrent très coopératifs.

#### Pouvez-vous fournir des informations démographiques sur les cas de COVID-19?

Au début de la deuxième vague, à la fin de l'été, ce sont surtout des jeunes de vingt à trente ans qui tombaient malades. Mais actuellement, toutes les tranches d'âge adultes jusqu'aux seniors sont à nouveau touchées. Des infections sont également survenues chez les enfants et les adolescents. Le virus a fait son entrée dans des crèches, des écoles, des maisons de retraite et des foyers médicalisés.

À partir de quand les malades sont-ils hospitalisés et qui en décide?

Les traceuses de contact ont tous les jours

des entretiens téléphoniques avec les personnes en isolement. Dès que la santé de la personne se détériore, les traceuses de contact me consultent et nous envoyons la personne au cabinet du médecin de premier recours ou à l'hôpital pour obtenir des précisions. Les médecins du cabinet ou de l'hôpital possèdent le savoir-faire et maîtrisent la routine appropriée, ils et elles décident de la suite de la procédure.

### Combien de personnes ont dû être hospitalisées?

Avec l'augmentation du nombre de cas, les hospitalisations ont également augmenté. De plus, quelques décès ont malheureusement été enregistrés.

#### Le contact quotidien vous permet de vous tenir au courant. Combien de personnes en isolement présentent des symptômes?

Comme le test n'est recommandé que lorsque des symptômes sont constatés, la plupart des personnes testées positives ont des symptômes. Mais il y a des cas positifs, p. ex. chez les sportifs professionnels, qui doivent être testés pour d'autres raisons et qui ne présentent souvent aucun symptôme. Il y a eu également des personnes qui se sont fait tester à cause de l'appli COVID et qui étaient positives sans avoir de symptômes. Mais si l'on pose un peu plus de questions, beaucoup disent avoir cependant été légèrement enrouées. Souvent, ces symptômes ne sont pas correctement perçus.

#### Quelles sont les expériences personnelles que font les traceuses de contact?

Les traceuses de contact font des ex-

périences très personnelles puisqu'elles suivent chaque cas du début à la fin. Souvent, une sorte de relation s'établit. Au Liechtenstein, les gens sont justement prompts à passer au tutoiement; on se connaît peut-être déjà et nous recevons souvent de bons échos. À la fin, nous envoyons la levée formelle de l'isolement ou de la quarantaine; nous recevons très souvent des courriers de remerciement et parfois même des fleurs. Nos expériences sont très positives et c'est pourquoi nous voulons continuer le traçage dans les mêmes conditions, même si nous ne savons pas ce que nous réserve l'avenir.

#### Portrait

Dr Silvia Dehler est médecin de la santé publique au Liechtenstein depuis avril 2020. Dans le cadre de ses fonctions, elle dirige notamment le traçage des contacts. Elle a d'abord pris en charge l'ensemble des tâches de traçage seule. Actuellement, elle dirige une équipe de traçage des contacts de plus de 30 collaboratrices et accompagne de nombreux Liechtensteinois et Liechtensteinoises dans leur maladie.

#### Correspondance

Dr Siliva Dehler, MPH Médecin-conseil au Liechtenstein silvia.dehler@llv.li

Manuel Hug
Corporate Communications Manager
LMZ Dr Risch Gruppe
manuel.hug@risch.ch

# Safe-Mountain et Safe-Jazz-House: approches pour l'organisation sécurisée de manifestations culturelles et sportives pendant la pandémie de COVID-19

Prof. Dr Joachim E. Fischer, MSc La deuxième vague de la COVID-19 appelle les responsables politiques à mettre en œuvre une «stratégie contre la pandémie». Comment une telle stratégie associant des mesures qui comprennent le dépistage ciblé et répété de personnels asymptomatiques dans une région peut-elle contribuer à reprendre le contrôle de la pandémie? Quel rôle jouent à cet égard les mesures prises pour les domaines skiables ou les manifestations culturelles?

Les temps sont durs pour les responsables politiques. Les domaines skiables doiventils rester ouverts à Noël? Peut-il encore y avoir des manifestations culturelles? Pour les virologues et les scientifiques, c'est beaucoup plus simple. Ils connaissent désormais, p. ex., la grande efficacité des masques 1. Ils sont informés du caractère relatif de la « distance de sécurité » de 1,5 m<sup>2</sup>. Ils connaissent les raisons pour lesquelles, dans des études d'autorisation, les tests rapides affichent des sensibilités de plus de 90%, mais, fréquemment, ne détectent pas, au quotidien, jusqu'à une personne contaminée sur deux 3,4. De plus, pour ce qui est de la mise en œuvre de stratégies de dépistage judicieuses par l'intermédiaire des autorités sanitaires, les médecins de laboratoire n'ont pas facilité la tâche aux responsables politiques. Le diagnostic à grande échelle nécessite la mise en place rapide de capacités avec des ressources et des processus entièrement différents de ceux des quelques tests effectués au cours de l'été dans l'espoir de voir la COVID-19 disparaître bientôt. En effet, nous ne sommes pas aussi agiles que les Chinois, qui construisent un grand hôpital à Wuhan en 10 jours. Nous voici donc avec des chiffres d'infection quotidiens face auxquels, par rapport à la population, même ceux des États-Unis semblent encore favorables. Le virus est maintenant partout, dans chaque village. Et si on laisse 10'000 skieurs partir en montagne, il y aura au moins, parmi eux, 100 personnes infectées qui se sentent subjectivement en bonne santé et ne savent pas qu'elles sont des canons à virus dans les rassemblements; on pourrait les comparer, à cet égard, aux systèmes d'enneigement sur les pistes de descente 5. Avec les super spreaders, même l'air frais ne sert à rien.

Alors, que faire? Un confinement timoré et une COVID-19 qui couve, comme les feux de brousse australiens de cette année?

#### Main findings

- Safe-Mountain est un concept qui associe des mesures efficaces de santé publique avec une stratégie de dépistage ciblée et basée sur le risque afin d'interrompre les chaînes de propagation de l'infection.
- Safe-Mountain tient compte du fait que tout le monde ne se comportera pas ou ne voudra pas se comporter de manière raisonnable pendant cette période et inclut ces paramètres pour un concept réaliste global de la santé publique.

Un arrêt complet des activités comme en Nouvelle-Zélande? Malheureusement, la Suisse n'est pas entourée d'eau, mais de frontières ouvertes 6. Nous pensons que le dépistage stratégique avec des tests et l'ouverture ciblée dans le cadre d'une approche régionale est une solution possible. Elle est basée sur les prémisses réalistes suivantes: au bout de plusieurs mois, les gens veulent sortir à nouveau - et si Zurich est coupée du soleil sous la mer de nuages, ils se rendront en montagne indépendamment du nombre de skieurs que le Conseil fédéral souhaiterait y autoriser. Au moins tous ceux qui ont un logement de vacances à Lenzerheide, Arosa, Davos ou Flims. La question est donc de savoir comment offrir à ces visiteurs des expériences «requinquantes» de liberté, qui leur donnent en même temps l'espoir d'une vie plus proche de la normalité? Nous croyons que la réponse réside dans une combinaison habile de mesures d'ordre technique, organisationnel et personnel, en lien avec une offre de tests étendue 6-8. Nous pensons également que nous ne pouvons pas compter sur le bon sens de tous. Au moins 5 %, et probablement plutôt environ 20%, des gens se moqueront d'une manière ou d'une autre des dispositions pourtant judicieuses, nieront la réalité du coronavirus et penseront seulement à eux-mêmes et à leur avantage. Autrefois, il y avait, pour ces individus, le contrôle social restrictif du village. Aujourd'hui, à l'époque d'Instagram, de

Tinder, de TikTok et de WhatsApp, c'est différent.

Alors, que faire? Commençons par les tests: la procédure actuelle de frottis nasopharyngé suivi d'une RT-PCR est bien plus qu'un simple défi pour la médecine de laboratoire. Elle exige du personnel médical portant des vêtements protecteurs pour le prélèvement. La procédure comporte toujours un certain risque de blessure de la muqueuse nasale, et quiconque a dû subir ce désagrément ne recommencera volontairement que s'il y a une rémunération élevée en contrepartie, du niveau, p. ex., de celle d'une star du football 9. Cependant, nous savons maintenant qu'un résultat de test négatif n'est valable que le jour même, peut-être pendant un maximum de 24 heures. En effet, si le système immunitaire n'intervient pas, le virus se multiplie par dix mille en 24 heures. Il était donc parfaitement logique qu'un couple suisse à bord du vol Emirates EK448, en septembre, puisse infecter 4 autres personnes sur cette liaison vers la Nouvelle-Zélande, alors que ce couple avait présenté une RT-PCR négative 3 jours avant le départ. Le test est valable le jour où il est effectué 10-12. Rien de plus. Logiquement, il faudrait tester chaque jour ou au moins tous les 2 jours. Nul besoin d'avoir fait des études en économie de la santé pour comprendre que ce ne sera pas possible tant qu'il n'y aura pas de chewing-gum coûtant un franc, à mâcher



Fig. 1: Exemple d'un rapport individuel de risques

le matin au lever et devenant rouge fluo en cas d'infection au SARS-CoV-2.

Cependant, nous avons sans cesse eu à l'esprit l'idée suivante: si on examinait un gargarisme pharyngien plutôt qu'un frottis nasopharyngé 13? En effet, le virus n'a encore jamais plongé de la muqueuse nasale comme Batman, dans son wingsuit, pour contaminer les gens. Il voyage beaucoup plus simplement tel un resquilleur à travers le monde et touche les personnes qui nous entourent par l'intermédiaire des petites gouttes de salive microscopiques que nous répandons à chaque fois que nous parlons, chantons, crions. Et il n'y a pas de société sans conversations, sans chants et, dans une certaine mesure, sans cris. Avec les gargarismes, nous éliminons déjà un premier goulot d'étranglement important: le personnel médical nécessaire pour d'autres tâches.

Que se passerait-il si nous utilisions ensuite des procédés de biologie moléculaire modernes, des tests «isothermiques» pour lesquels, idéalement, l'extraction d'ARN n'est pas nécessaire? Et que se passerait-il si, afin d'économiser des réactifs, nous regroupions d'abord les échantillons pour les tests de nombreuses personnes asymptomatiques 14-15? De quoi remplacer de la création de valeur chez les producteurs de chimie humide par de la création de valeur pour les fabricants d'appareils de précision pour laboratoires. Et que se passerait-il si nous accompagnions le processus en mode numérique, notamment par l'intermédiaire d'un questionnaire, qui évalue la probabilité pré-test

selon les symptômes et les conditions de vie et calcule sur cette base, avec le résultat du test, la probabilité post-test?

Que se passerait-il si l'on réfléchissait enfin à la question de savoir qui sont les personnes clés dans le tissu social, p. ex. celui de Lenzerheide ou Laax? En se demandant comment, théoriquement, un citoyen d'Arosa ou de Klosters âgé de 80 ans rencontre le virus. Nous avons examiné précisément ce modèle sur la base d'une commune hypothétique prise comme exemple. De l'octogénaire de Laax à la jeune et jolie Américaine qui arrive au LAAX Open. Les personnes qui doivent être testées pour interrompre précocement la chaîne d'infection apparaissent alors clairement, ainsi que le moment où les tests doivent avoir lieu et le nombre de fois où ils doivent être effectués.

Restent les tests antigéniques, souvent décriés 16-18. Pourquoi n'existe-t-il pas de test antigénique pour gargarismes à effectuer soi-même? Si on pêche dans l'Atlantique, on ne prend pas un filet qui retient le moindre plancton — ce qui correspond par analogie à la RT-PCR avec frottis nasopharyngé. On prend un chalut à grandes mailles, avec lequel on peut pêcher dans de vastes étendues d'eau dans les délais requis. Oui, les Slovaques sont certainement passés à côté de 15'000 cas actifs avec leur test de masse. Mais, plus important, ils ont retiré du jeu environ 35'000 spreaders jusqu'alors non identifiés. Ce sont toutes ces considérations qui nous ont guidés lorsque nous avons développé le concept Safe Mountain, qui, nous

ment atteinte de COVID-19 et actuellement contagieuse. Un auto-isolement préventif et des mesures de protection systématiques peuvent interrompre la chaîne de transmission. Les personnes présentant un tel risque doivent rester en télétravail/à la maison et faire au besoin un test rapide si elles pourraient constituer un risque pour d'autres personnes

Résultat positif au test de dépistage des antigènes

Vous avez un résultat positif au dépistage des antigènes. Cela signifie que le virus a été détecté en quantité relativement élevée dans le frottis actuel. Dans de rares cas, les réactifs du test rapide peuvent se fixer aussi à d'autres substances biologiques présentes dans les sécrétions naso-pharyngées. Lisez par conséquent l'évaluation approfondie ci-dessous, qui combine le résultat du test avec vos réponses au questionnaire.

#### Symptômes + informations + test: trois personnes sur quatre sont infectées.

Trois quarts de toutes les personnes ayant donné les mêmes réponses que vous au ques-tionnaire et indiqué les mêmes résultats que vous aux tests sont effectivement atteintes de COVID-19. Les spécialistes et les autorités de santé exigent normalement l'auto-isolement

#### Mise en garde: risque important de mettre d'autres personnes en danger

Cette estimation combine votre probabilité d'avoir effectivement la COVID-19 avec les informations que vous avez fournies sur les situations et les personnes que vous comptez rencontrer dans les jours qui viennent. Il en ressort que vous êtes très probablement un risque important de contagion pour des personnes à risque. Dans cette situation, les autorités de santé recommandent l'auto-isolement si possible et demandent instamment de renoncer aux contacts prévus. Les tests n'offrent pas une certitude absolue, mais peuvent contribuer à la clarification Les masques FFP2 assurent une meilleure protection pour vous-même et pour les autres que les masques chirurgicaux. Les masques simples en étoffe ne protègent pas suffisamment

> l'espérons, va désormais être appliqué et qui, sous une forme modifiée, peut également être utilisé pour des événements culturels avec billet d'entrée. Dans ce concept, les masques efficaces ont aussi leur place, comme les solutions techniques et organisationnelles.

Safe-Mountain est un concept de protection global pensé pour les destinations touristiques hivernales en cas de poursuite de la pandémie de COVID-19. Contrairement à la première vague du printemps, différentes méthodes de test sont maintenant disponibles. Nous connaissons la grande efficacité d'une bonne protection buccale et nasale. Nous connaissons la possibilité d'une diffusion par les aérosols. Nous savons qu'environ la moitié des infections proviennent de personnes qui ne présentent pas de signes de maladie, et nous savons que le taux de mortalité, en particulier chez les personnes âgées, est beaucoup plus élevé que pour l'influenza.

La deuxième vague de la pandémie ne nous prend donc pas au dépourvu, mais elle surprend par son intensité. Le concept Safe-Mountain associe des stratégies de test équilibrées, des mesures de protection, le traçage des contacts et le recours à l'isolement/la quarantaine en s'appuyant sur les connaissances acquises et leur apporte un soutien numérique de telle sorte qu'une protection à la fois efficace et efficiente soit, malgré la pandémie, assurée pour les personnels et pour les visiteurs dans les destinations touristiques - sans confinement total.

	Α	В	С	D	E
Groupe à risques pour les autres (si inconnu, supposer catégorie D si risqué privé possible)	Pas de contacts	Quelques jeunes adultes	Nombreux adultes et/ou enfants	Nombreuses personnes ou âge supérieur à 75 ans avec contact prolongé	Personnes vulnérables comme les malades et les per- sonnes dé- pendantes
Exemples	Isolement				
Vit dans le même foyer qu'une personne positive à la COVID-19.	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien	Test G quotidien	Test G quotidien	Pas de contact
A eu un contact non protégé de 45 min. à moins de 1.5 m avec un cas de COVID.	Test Ag 2-3xS	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien	Test G quotidien	Pas de contact
A été pendant 4 heures avec un masque de protection FFP2 à la même réunion qu'un cas de COVID.	pas de test, pro- tection respira- toire médicale	Test Ag 1xS	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien	Test G quotidien
Vit dans le même foyer qu'une personne de contact K1 qui n'a pas de symptômes mais un résultat de test inconnu.	pas de test, pro- tection respira- toire médicale	pas de test, protection respiratoire médicale	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien	Test G quotidien
Les personnes fortement exposées avec pro- tection limitée, p. ex. les dentistes, celles qui vivent avec de nombreuses autres personnes dans des conditions de grande promiscuité, p. ex. appartement partagé, foyer d'étudiant, moniteur de ski, cabinet spécialisé dans les tests de COVID-19.	Test Ag 1xS	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien	Test G quotidien	Si possible pas de contact, sinon test G
Famille avec des enfants entre 15 et 25 ans dans le même foyer ou travail avec contact direct prolongé: enseignant en école, vendeur, caissière de supermarché, chauffeur de taxi, agent commercial.	pas de test, pro- tection respira- toire médicale	Test Ag 1xS	Test Ag 2-3xS	Test AG 3xS	Test G quotidien
Famille avec enfants de moins de 15 ans et travail avec seulement peu de home office, ainsi que présence au restaurant de plus de 2 heures, longs trajets en car, train ou avion; artisan, travailleur industriel dans la production avec protection.		pas de test, protection respiratoire médicale	Test Ag 2-3xS	Test AG 3xS	Test G quotidien
Personne vivant dans une famille/en couple avec des enfants ne fréquentant pas de crèche ni d'école et utilisation de transport publics, visites au restaurant, travail mixte home office / bureau, contact occasionnel avec les clients.		pas de test, protection respiratoire médicale	Test Ag 1xS	Test Ag 2-3xS	Test G quotidien
Personne vivant avec un partenaire, sans en- fants, essentiellement home office, portant un masque en dehors du domicile utilisation très limitée des transports en commun, mesures de protection dans le travail.			pas de test, pro- tection res- piratoire médicale	Test Ag 2-3xS	Test AG 3xS
Personne vivant seule, ne sortant qu'avec un masque, visiteur avec masque ou distance de plus de 1.5 m. Travail en home office.			pas de test, pro- tection res- piratoire médicale	Test Ag 1xS	Test Ag 2-3xS

**Fig. 2:** Stratification des groupes à risques  $Ag = antigénique \cdot G = gargarismes \cdot S = semaine$ 

Safe-Mountain utilise une combinaison judicieuse du dépistage ciblé mise en œuvre sur la base de modalités différentes et progressives avec prise en compte des recommandations actuelles de l'OFSP et adapte l'intensité des mesures nécessaires à la situation respective de la pandémie et aux configurations de risques individuelles - de manière comparable aux niveaux de risques et aux règles de conduite correspondantes indiqués dans le bulletin d'avalanche régulièrement actualisé des Alpes. Safe-Mountain a été développé localement par des scientifiques du réseau B-FAST et du secteur de la médecine de laboratoire ainsi que des experts. Le site d'information www.safemountain.ch est en cours de préparation.

#### Références

1 Gandhi, M., C. Beyrer, and E. Goosby, Masks Do More Than Protect Others During CO-VID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. J Gen Intern Med, 2020. 35:3063-3066.

- 2 Sommerstein, R., et al., Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. Antimicrob Resist Infect Control, 2020. 9:100.
- 3 Woloshin, S., N. Patel, and A.S. Kesselheim, False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection-Challenges and Implications. N Engl J Med, 2020. 383:e38.
- 4 Watson, J., P.F. Whiting, and J.E. Brush, Interpreting a COVID-19 test result. BMJ, 2020. 369:m1808.
- 5 Klompas, M., M.A. Baker, and C. Rhee, Airborne Transmission of SARS-CoV-2: Theoretical Considerations and Available Evidence. JAMA, 2020, 324:441-442.
- 6 Lerner AM, Folkers GK, Fauci AS. Preventing the Spread of SARS-CoV-2 With Masks and Other «Low-tech» Interventions. JAMA. 2020;324:1935-1936.
- 7 Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, Fasano M, Sessa F, Tettamanti L, Carinci F, Maurino V, Rossi A, Tagliabue A, Baj A. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. J Infect. 2020;81:e45-e50.
- 8 Yokota I, Shane PY, Okada K, Unoki Y, Yang Y,

- Inao T, Sakamaki K, Iwasaki S, Hayasaka K, Sugita J, Nishida M, Fujisawa S, Teshima T. Mass screening of asymptomatic persons for SARS-CoV-2 using saliva. Clin Infect Dis. 2020:ciaa1388.
- 9 Azzi L. Saliva is the Key Element for SARS-CoV-2 Mass Screening. Clin Infect Dis. 2020:ciaa1440.
- 10 Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung SM, Yuan B, Kinoshita R, Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. J Clin Med. 2020;9:538.
- 11 Sethuraman, N., S.S. Jeremiah, and A. Ryo, Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA, 2020. 323:2249-2251.
- 12 Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y, Cao L, Zhou M, Zhang Z, Chen W. Epidemiological Characteristics and Incubation Period of 7015 Confirmed Cases With Coronavirus Disease 2019 Outside Hubei Province in China. J Infect Dis. 2020;222:26-33.
- 13 Pasomsub E, Watcharananan SP, Watthanachockchai T, Rakmanee K, Tassaneetrithep B, Kiertiburanakul S, Phuphuakrat A. Saliva sample pooling for the detection of SARS-CoV-2. J Med Virol. 2020:10.1002/jmv.26460.
- 14 Dao Thi VL, Herbst K, Boerner K, Meurer M, Kremer LP, Kirrmaier D, Freistaedter A, Papagiannidis D, Galmozzi C, Stanifer ML, Boulant S, Klein S, Chlanda P, Khalid D, Barreto Miranda I, Schnitzler P, Kräusslich HG, Knop M, Anders S. A colorimetric RT-LAMP assay and LAMP-sequencing for detecting SARS-CoV-2 RNA in clinical samples. Sci Transl Med. 2020:12:eabc7075.
- 15 Lohse S, Pfuhl T, Berkó-Göttel B, Rissland J, Geissler T, Gärtner B, Becker SL, Schneitler S, Smola S. Pooling of samples for testing for SARS-CoV-2 in asymptomatic people. Lancet Infect Dis. 2020;20:1231-1232.
- 16 Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M, Nagakubo Y, Hosaka K, Amemiya K, Sueki H, Hayakawa M, Mochizuki H, Tsutsui T, Kakizaki Y, Miyashita Y, Yagi S, Kojima S, Omata M. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs, including from seven serially followed patients. Int J Infect Dis. 2020;99:397-402.
- 17 Kyosei Y, Namba M, Yamura S, Takeuchi R, Aoki N, Nakaishi K, Watabe S, Ito E. Proposal of De Novo Antigen Test for COVID-19: Ultrasensitive Detection of Spike Proteins of SARS-CoV-2. Diagnostics. 2020;10:594.
- 18 Mak GC, Cheng PK, Lau SS, Wong KK, Lau CS, Lam ET, Chan RC, Tsang DN. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. J Clin Virol. 2020;129:104500.

#### Correspondance

Prof. Dr Joachim E. Fischer, MSc Faculté de médecine de ll'Université de Heidelberg et du Zentrum für Medizin und Gesellschaft de la faculté joachim.fischer@medma.uni-heidelberg.de

# Biographie succincte des auteurs et autrices

#### Rita-Christiane Baron, MMed

Études de médecine à l'English Division de la Faculté de médecine de l'Université de Varsovie et à l'Universidad Rey Juan Carlos, Faculdad de Ciencias de la Salud Madrid, doctorante à l'Université de Berne. Actuellement médecin assistante à la clinique Waldhaus à Coire.

rch.baron@gmail.com

#### Dr Silvia Dehler, MPH

Études de médecine humaine et doctorat à l'Université de Wurtzbourg, formation de MPH et de médecin spécialiste en prévention et santé publique. Actuellement médecin-conseil au Liechtenstein. En cette fonction, elle dirige entre autres le traçage des contacts avec plus de 30 collaboratrices et accompagne de nombreuses personnes atteintes de la COVID-19 au Liechtenstein.

silvia.dehler@llv.li

#### Prof. Dr Joachim Fischer, MSc

Études de médecine humaine à Fribourg, en Nouvelle-Zélande et à Heidelberg, formation de médecin spécialisé en pédiatrie à Tübingen et à Witten/Herdecke ainsi qu'en médecine intensive pédiatrique à la Clinique pédiatrique universitaire de Zurich. Après des études d'épidémiologie et de biostatistiques à la Harvard School of Public Health, création d'un groupe de recherche focalisé sur la médecine du stress à l'EPF de Zurich. Actuellement professeur de santé publique et de médecine sociale et préventive à la Faculté de médecine de l'Université de Heidelberg et directeur du Zentrum für Medizin und Gesellschaft de la faculté.

joachim.fischer@medma.uni-heidelberg.de

#### Prof. Dr Lukas Flatz

Études de médecine et doctorat à l'Université de Berne, formation de médecin spécialiste en dermatologie et vénérologie au Centre hospitalier universitaire vaudois à Lausanne, postdoctoral fellow d'abord au laboratoire Zinkernagel/Hengartner Laboratory de l'Université de Zurich, puis aux National Institutes of Health (NIH) à Bethesda, États-Unis. Chaire du Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS). Actuellement directeur d'un groupe de recherche à l'hôpital cantonal de St-Gall et directeur du département de dermato-oncologie à la Clinique dermatologique universitaire de Tübingen. Iukas.flatz@kssg.ch

#### Prof. Dr rer. nat. Christoph Gassner

Études de microbiologie et de biochimie ainsi que

doctorat et venia legendi à l'Université d'Innsbruck, formation postgrade au Fred Hutchinson Cancer Research Center et à l'Institut d'immunologie à Bâle. Immunogénéticien avec spécialisation en typage moléculaire des groupes sanguins, président de la Working Party on Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology de l'International Society for Blood Transfusion (ISBT). Actuellement chaire de biologie médicale et direction de l'Institut de médecine translationnelle à l'Université privée de la principauté de Liechtenstein.

christoph.gassner@ufl.li

#### Kirsten Grossmann, MSc

Études en sciences du sport, en physiologie et en psychologie économique et sociale à l'Université Ernst-August de Göttingen, fonctions de management pendant de longues années à l'AO Foundation Davos et chez Synbone à Malans. Actuellement direction d'équipe pour l'étude GAPP et l'étude COVI-GAPP. Études doctorales à l'Université privée de la principauté de Liechtenstein.

kirsten.grossmann@risch.ch

#### Dr Omar Hasan Ali

Études de médecine et doctorat à l'Université de médecine à Vienne en Autriche, doctorat à l'université de Zurich, formation de médecin spécialiste en dermatologie et vénérologie à l'hôpital cantonal de St-Gall et à l'hôpital universitaire de Zurich. Post-Doc Mobility Fellowship du Fonds national suisse de la recherche scientifique (FNS). Actuellement post-doctoral researcher au Penninger Lab de la University of British Columbia, Vancouver, Canada.

omar.hasanali@kssg.ch

#### Dr sc. nat. EPF Mauro Imperiali, MAS

Études et doctorat de microbiologie à l'EPF de Zurich, MAS in economia e management sanitario e sociosanitario à l'Università della Svizzera Italiana Lugano, formation en médecine de laboratoire et en microbiologie médicale à l'EOLAB Ente Ospedaliere Cantonale et Istituto Cantonale di Microbiologia à Bellinzona. Actuellement directeur scientifique du groupe clm Dr Risch à Pregassona.

mauro.imperiali@risch.ch

#### Dr Christian Kahlert

Études de médecine et doctorat à l'Université de Bâle, formation de médecin spécialiste en pédiatrie et en infectiologie à l'hôpital cantonal de St-Gall et aux hôpitaux pédiatriques Ostschweizer Kinderspital (à St-Gall) et Kinderspital Zürich. Actuellement

chef de service infectiologie et hygiène hospitalière à l'Ostschweizer Kinderspital et chef de clinique avec responsabilités en infectiologie et hygiène hospitalière à l'hôpital cantonal de St-Gall.

christian.kahlert@kssg.ch

#### Marc Kovac, médecin diplômé

Études de médecine à l'Université de Zurich, médecin assistant en médecine interne et en rhumatologie à Walenstadt et à l'Inselspital de Berne, doctorant à l'Université de Berne. Actuellement séjour de recherche chez le groupe clm Dr Risch à Buchs/SG. marc.kovac@risch.ch

#### **Dr Matthias Paprotny**

Études de médecine et doctorat à l'Université de médecine à Graz, formation de médecin spécialiste en médecine interne et en cardiologie à Walenstadt, à Seewis, à Uznach, à St-Gall, à Kreuzlingen et à l'hôpital universitaire de Zurich. Actuellement chef de service au Landesspital Liechtenstein.

matthias.paprotny@landesspital.li

#### Prof. Dr sc. EPF Mathias Payer

Études et doctorat en informatique à l'EPF de Zurich, postdoc UC Berkeley puis professeur assistant à la Purdue University, États-Unis. Actuellement chargé de cours à l'EPFL et direction du laboratoire HexHive. Principal domaine de recherche: technologies permettant aux développeurs logiciels de détecter les points faibles dans le code du logiciel et de protéger les systèmes contre les attaques.

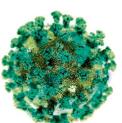
mathias.payer@epfl.ch et @gannimo auf Twitter

#### Prof. Dr Lorenz Risch, MPH, MHA

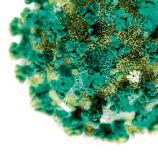
Études de médecine à l'Université de Berne, MPH essentiellement dans le domaine clinical effectiveness à la Harvard School of Public Health à Boston, MHA à l'Université de Berne (NDS MiG). Médecin spécialiste en médecine interne et en diagnostic de laboratoire médical et chimique. Venia legendi à l'Université médicale d'Innsbruck et à l'Université de Berne. Chaire à l'Université de Berne. Actuellement Chief Medical Officer et président d'administration du groupe clm Dr Risch.

lorenz.risch@risch.ch









#### Dr Martin Risch, MHA

Études de médecine et doctorat à l'Université de Berne, formation en médecine de laboratoire, en microbiologie médicale et en médecine générale à l'Institut de chimie clinique et d'hématologie à St-Gall, à l'Université et à l'hôpital universitaire de Zurich, au Zentrum für Labormedizin à Lucerne, à l'hôpital de Grabs. Depuis 2011 CEO du groupe clm Dr Risch et médecin chef de service au laboratoire central de l'hôpital cantonal des Grisons.

martin.risch@risch.ch

#### Stefan Rüdisser, Mag. iur.

De 2009 à 2013 collaborateur du département santé (aujourd'hui ministère de la société civile). Depuis 2013 directeur de la Chambre des médecins du Liechtenstein.

office@aerztekammer.li

#### Anna Schaffner, MMed

Études de médecine à l'Université de Bâle, doctorante à l'Université de Berne. Actuellement médecin assistante en médecine interne au Landesspital Liechtenstein.

anna.schaffner@landesspital.li

#### Marco Schmid

Formation en administration des affaires à l'Université de St-Gall. Après plus de 15 ans d'activité dans le domaine du génie mécanique, développement et brevetage de la technologie LIFT (Light Initiated Fabrication Technology) pour l'impression en 3D. Actuellement CEO et co-propriétaire de l'entreprise Coobx spécialisée dans la fabrication et production de chaînes complètes pour le processus d'impression en 3D, essentiellement pour des applications. marco.schmid@coobx.com

#### Michael Stettler

Études en sciences politiques à l'Université de Lausanne, plusieurs fonctions à l'OFSP (entre autres directeur adj. de la Section projets d'innovation) et directeur du développement de l'entreprise au centre hospitalier de Bienne. Actuellement membre de la direction du centre hospitalier de Bienne, directeur du centre de santé MEDIN à Bienne et directeur de Localmed Bienne SA.

michael.stettler@szb-chb.ch

#### Sarah L. Thiel, médecin diplômée

Études de médecine à l'Université de Bâle, médecin assistante en médecine interne au Landesspital Liechtenstein, doctorante à l'Université de Berne. Actuellement médecin assistante en anesthésie à l'hôpital cantonal des Grisons.

sarah.thiel@bluewin.ch

#### Dr Daniel Wallerstorfer, BSc

Études et doctorat PhD en biologie moléculaire à l'Université de Manchester (Royaume-Uni). Depuis 2009 création et direction de l'entreprise Novogenia SARL avec établissement de programmes pour le diagnostic de la COVID-19 ainsi qu'en génétique médicale, génétique de l'hygiène de vie et nutrigénétique.

daniel.wallerstorfer@novogenia.com

#### Myriam Weber, médecin diplômée

Études de médecine à l'Université de Bâle, médecin assistante en médecine interne au Landesspital Liechtenstein, doctorante à l'Université de Berne. Actuellement médecin assistante en chirurgie pédiatrique au Kinderspital Zürich.

myriam.weber@kispi.uzh.ch

#### Dr sc. nat. Nadia Wohlwend, MSc

Master of Science en Molecular Life Sciences, avec spécialisation en microbiologie et en immunologie, Université de Berne. Doctorat en sciences médicales à l'Université privée de la principauté de Liechtenstein. Spécialiste en médecine de laboratoire essentiellement en microbiologie médicale FAMH, avec les domaines supplémentaires chimie clinique et hématologie. Actuellement responsable technique du domaine de la biologie moléculaire, directrice du département de logistique interne et direction du Corelab du groupe clm Dr Risch.

nadia.wohlwend@risch.ch

