



HAL
open science

Exposition au SARS-COV-2 et facteurs de risques associés parmi le personnel hospitalier du CHU de Nancy

Stéphanie Weber

► **To cite this version:**

Stéphanie Weber. Exposition au SARS-COV-2 et facteurs de risques associés parmi le personnel hospitalier du CHU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-04517115

HAL Id: hal-04517115

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517115v1>

Submitted on 22 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2021

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement
le 18 Octobre 2021, sur un sujet dédié à :

**Exposition au SARS-COV-2 et facteurs de risques associés
parmi le personnel hospitalier du CHRU de Nancy**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Stéphanie WEBER

née le 8 décembre 1994

Membres du Jury

Président :	M. Christophe GANTZER	PU, faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Mme Hélène JEULIN	MCU-PH, faculté de Médecine de Nancy, CHRU de Nancy
Juges :	Mme Evelyne SCHVOERER	PU-PH, faculté de Médecine de Nancy, CHRU de Nancy
	M. Christian RABAUD	PU-PH, faculté de Médecine de Nancy, CHRU de Nancy
	M. Cédric HARTARD	AHU, faculté de Médecine de Nancy, CHRU de Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2021-2022

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Aline BONTEMPS

Innovation pédagogique

Alexandrine LAMBERT

Référente ADE

Virginie PICHON

Référente dotation sur projet (DSP)

Marie-Paule SAUDER

Référent vie associative

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Caroline PERRIN-SARRADO

Filière Industrie

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Filière Hôpital

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Pharma Plus ENSIC

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Pharma Plus ENSAIA

Xavier BELLANGER

Pharma Plus ENSGSI

Igor CLAROT

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Luc FERRARI

Commission d'agrément des maîtres de stage

François DUPUIS

ERASMUS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Alain NICOLAS
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Dominique DECOLIN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Francine PAULUS
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU

*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ^H	82	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Caroline LAROYE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
-------------------------------	----	-----------------------------------

Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Frédérique CHANGEY	87	Microbiologie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Jérémy GOUYON	85	Chimie analytique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section CNU

	*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD ^H	86/01	Droit en Santé
Balbine MAILLOU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER ^H	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

MAITRE DE CONFÉRENCE ASSOCIE

Pauline GILSON	82	Biologie cellulaire oncologique
----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens.

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 6 août 2018

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe GANTZER, Président du jury et Co-Directeur de Thèse,

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ce jury et en jugeant mon travail, je vous remercie et je vous exprime ma plus profonde gratitude.

A Madame le Docteur Hélène JEULIN, Directrice de Thèse et Membre du jury,

Je te remercie pour avoir menée la direction de cette thèse, pour toute ton implication et le temps que tu y as consacré. Pour ne pas m'avoir laissée trop m'éparpiller, et pour m'avoir motivé à grand renfort de thé au mojito et de nougat italien. Sois assurée de ma profonde reconnaissance, je suis heureuse de continuer à travailler avec toi pour le mémoire à venir.

A Madame le Professeur Evelyne SCHVOERER, Membre du jury,

Par votre présence, vous me faites l'honneur de juger mon travail et je vous en remercie. Pour m'avoir accueilli dans votre stage et pour votre aide concernant la réalisation de cette thèse, vos remarques et vos conseils, soyez assurée de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Christian RABAUD, Membre du jury,

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger mon travail aujourd'hui et je vous en remercie. Pour votre implication et votre contribution dans la réalisation de ce travail, pour votre disponibilité, soyez assuré de ma gratitude.

A Monsieur Cédric HARTARD, Membre du jury,

Je te remercie d'avoir acceptée de prendre part à ce jury un peu de manière in extremis afin de juger mon travail. Je te remercie pour tout ce que tu m'as appris durant mon stage en virologie et pour ton soutien. J'espère que la lecture de cette thèse égiera tes huit heures de train !

A ma Famille,

Bien sûr un grand merci à toute ma famille !! A maman, pour nos sorties à la déchetteries passées à rattraper les matelas qui s'envolaient sur la route et pour avoir toujours été là pour nous. A mamie auprès de qui j'ai appris à cuisiner les lardons avec du beurre et qui est venue à mes compétitions de voile pour me voir finir dernière presque à chaque fois. A Didi, pour avoir gratté mes chewing-gums oubliés et collés involontairement sur sa chaise de bureau et pour toujours avoir pris soin de nous. A mon grand frère Pierre, pour nos sorties kitesurf le dimanche matin à 7h en plein mois de janvier ! Sans oublier mes petites sœurs, Amelouche et Sasab, pour ces samedis matin passés à jouer aux totally spies intégralement revêtues des robes de soirées et des talons de maman qui ne l'a jamais su !

A tous nos innombrables animaux de compagnie, Pirate, Millie, Louna, Tac, Tac 2, Tac 3, Tac 4, ...

Et un merci tout spécial à Huitric, pour avoir toujours pris soin de nos voitures et du portefeuille de mamie.

Une grosse pensée également à Catherine, Jean-Claude et Dorothee ! J'espère vous revoir bientôt !

Je vous remercie de vous être investis pour ma thèse, ça me touche énormément. Vous avez toujours été présents et m'avez toujours soutenu, je n'ai pas les mots pour vous dire à quel point vous comptez dans ma vie.

A mes amis bretons,

A mes amis du lycée, Marianne, Anaïs, Célia, Toto, Yoyo, Anto, Thomas : merci pour toutes ses beaux moments passés ensemble, ces soirées, notre voyage au ski à admirer les talents de chasse-neige de Marianne, et surtout notre clip tourné sur le parking de Lidl qui est passé à ça de devenir un mondialement connu !

A mes amies de la PACES, Anaïs et Mélanie, comme quoi il peut y avoir du bon dans cette année de galère !! Ça n'aurait pas été la même chose sans vous !

A mes amies de la fac, Lulu le palu, Emma, Marie et Sophie (les Beybeys !) : C'est pas tout le monde qui a la chance de faire partie des dix meilleures mycologues au monde ! On était vraiment pas loin de le gagner ce microscope, satanés nantais.... Lucie, c'était vraiment l'une de nos meilleures idées cette petite randonnée en Corse à 800 m d'altitude juste après notre plongée à 25m de profondeur ! Marie, j'espère que la fondation Marie Donain récolte de nombreux gains et que tu pourras bientôt te payer ta villa à Dinard ! Emma, mon petit poulet exilé dans sa pampa qui se lave les cheveux au rhassoul, on finira par réussir à venir te voir !

A JC, mon tout premier coloc' et pas des moindres !! A tes talents culinaires, j'aurais jamais cru quelqu'un capable de faire autant de plats variés avec seulement 30 œufs et 4 litres de lait pour seules courses de la semaine ! Et encore désolée d'avoir failli mettre le feu à l'appart (je crois que je te l'avais jamais dit d'ailleurs...) !

A mes coloc's de la Réunion, Briçounet le tigrounet à grandes quenottes, Mélo le veau, Estelle le tractopelle, Toto l'asticot, sans oublier Pauline et Jojo ! Pour nos soirées docu arte, pour m'avoir appris à nager parmi les requins et les baleines, pour nos jeux du patibulaire....

A mes cointernes et amis lorrains, je m'attendais à rien et j'ai pas été déçue !!

A Marine, notre dragon domestiqué, grâce à qui j'ai pu apprendre la recette du pâté magique et qui m'a appris à le couper dans les règles de l'art !

A Mélissa, alias mémé, addict aux pintes de thé et au sommier dans l'entrée, pour m'avoir appris que dans la vie on n'a jamais assez de robes !

A Mélaine, notre expert-comptable de promo, ma binôme de choc pendant ses trois premiers semestres et à Adrien, pour son instinct de survie inimitable face à un geyser de bière !! Sans oublier Félix le chat potelé et la façon adorable qu'il a de te griffer les chevilles pour te témoigner son affection, n'empêche qu'on a toujours de gros doutes quant à sa vraie nature.... Parce que 8 kilos pour un chat

A Mlle Pamela Gleye, pour ses réflexions toujours très pertinentes concernant le choix des couleurs de post-it. Et à Pauline, pour notre passion des taies d'oreillers en satin !

A Solène, qui m'a appris que dans la vie tout ira tant qu'on a des galettes des rois ! J'en profite que tu lises ceci pour te rappeler que tu me dois toujours 194,88 euros pour le voyage en Islande ainsi que mon briquet que tu as toujours en ta possession !

A Pauline, ma co-fondatrice de notre téléphérique à l'internat qui j'en suis sûre sera inscrit un jour au patrimoine nancéen !

A Nini, pour avoir supporté mes canulars téléphoniques, j'espère que tu as finis par laver leurs petites pattes à ses sangsues !! Et pour m'avoir fait découvrir les h(z)éros du gazon !

A Océanne, qui m'a guidé sur le chemin ... de la gloire à la boucle !

A Anne-Ju et Clément, les meilleurs coachs sportifs du dimanche qui soit, toujours pleins de volonté et de bonne humeur ! Aux futurs internes du JO...faites attention au PVs... le Dr Fattet est aux aguets.... (Fuyez, pauvres fous !)

Aux cagoles, Pauline (Anouchka), Juline (Tyffania), Alice (Natacha), Emilie (Katerina), Marine (Marina) : pour tous nos petits week-ends bien sympas, j'espère qu'il y en aura d'autres !! Et on répète en chœur : « Marina passe et tu t'écartes, Marina domine et tu t'inclines »

A Tom, tu croyais quand même pas que t'allais avoir mes remerciements si facilement (l'indice est juste là Saquedeneuneu) : 24.217 40.20.206.34.10.97, 25.86.217.20 48'24.100.86.206.20 10.86.34.100.24.206.34.10.217.71 6.71 25.20.71.34.6.20.71 87.24 100.206.6.71.86 6.71 48.86.34 28.24.217.9 71.34 25.24.20.24.10.97.217.9.71 202.217.206 48.71 28.217.206.100.20.24 6.71.28.86.20.52.24.206.28 182.217.28.202.217.24 87.24 3.206.34 6.71 48.24 100.206.71, 71.9 25.86.217.20 48'24.100.86.206.20 25.86.217.28.28.71 24 48'206.34.28.10.20.206.20.71 28.217.20 87.71 40.20.86.217.25.71 3.24.10.71.1.86.86.115 « 71.10.97.24.34.40.71.28 71.9 6.71 6.86.34 6.71 40.24.40.34.71.9.28 10.86.20.6.86.34.28 1.87.71.217.28 » 202.217.206 24 10.97.24.34.40.71 48.24 100.206.71 ! 71.9 71.34.10.86.20.71 217.34 40.20.24.34.6 48.71.20.10.206 25.86.217.20 48'24.100.86.206.20 87.71.40.217.71 87.71 1.24.9.86.34 !

A Guillaume S., tu m'as fait tellement rire pendant tous ces stages qu'on a passé ensemble ! Merci de m'avoir enseigné l'art subtil de la fabrication de bulles de savon cristallisées dans la chambre froide ! Et à utiliser la glace carbonique à mauvais escient pour terroriser les bios environnants....

Aux Donovoisins, Chloé, Ophélie, Alexandre, Julien, Donowan et euh Quentin je crois ! Ravie d'avoir pu remettre en jeu nos titres de champions de Meuse de bière-pong en votre compagnie !

A Martin, alias Tintamarre, grâce à qui nous avons sauvés de nombreux laits !

A Miary, pour nos séances coiffure dans le bureau des internes et qui par dépit m'a même emmené faire mes courses !

A Clémence, notre fan inconditionnelle de Brigitte et heureuse propriétaire d'un découpe-oignon ultra high-tech !

A Laurence la gromnolente, pour ta bonne humeur légendaire !

A Laura, pour cette trépidante enquête concernant la disparition de mon ordinateur qui a légèrement dégénéré !

A Gaétaux, pour nous avoir gavé de cookies tout au long de ce semestre ! Et pour tes innombrables « Café ? » officiellement marque déposée !

A la Team Rocket : Alizée (alias Miaouss) et Claratatuille, pour que le chaos prospère !! Cette aventure morbide m'aura tenu en haleine ! Et ce n'est pas fini....

A Caro, grâce à qui nous avons pu revisiter l'un des plus grands classiques de la musique française : FOUF LARAGE !

A Guillaume D., pour nous avoir convaincu de faire cette ascension du volcan, de nuit, dans le froid, 5h avant notre vol, t'as eu tellement raison, c'était magique !!

A tous les autres internes qui ont égayé mon internat : Julien, Chloé, Carole, Caroline, Mathieu (🙏), Jonas et sa maîtrise en matière de pose de fenêtres, Rachard n'oublie pas de remettre ton masque s'il te plaît, Walid pour notre gifle choc de dénonciation des violences envers les femmes ! Safa j'espère que toi et Peerus porterez ces écharpes assorties avec fierté ! Jean Major de promo, Marion, Prince Pax et son talent de DJ, Em-macarena, Nathan, Hatime, Yasmina, Lorraine, Karine, et Alice notre interne senior !

Un merci tout spécial aux copains de l'internat Lobau et de Metz, Charles-Edouard, Clément (pour avoir voulu m'apprendre à faire des crêpes bretonnes...), Alexandre (R.I.P pour tes Timberlands), Attila, Thomas, Macy, Thibaud... que des purs souvenirs avec vous ! Les tonus, les soirées pizza-lanta, tarots, Games Of Thrones... Les affiches de Mumu me manqueraient presque ...

Un grand merci à tous les techniciens que j'ai rencontré au cours de cet internat à Nancy et à Metz : Sabrina, Marina, Sarah, Julien & Julien, Maude, Mélissa, Céline, Elisabeth, Kevin, Romain, Mimi, Wissam, Jenny, Sébastien, Emma, Caro, Chloé, Catherine, Isabelle, Sarah, Thibaud, Guillaume, Bastien, Lissandra Evelyne, Lydia, Caro, Mélanie, Claire, Anais, Audrey, Béa, Isabelle, Clothilde, Céline, Maria, Laurence, Pauline, Aurélie, Catherine, Isabelle (Un poney ne meurt jamais !), Gwen, Anne-Marie, Caro, Corinne, Bruno... Pour votre bonne humeur et votre joie de vivre, pour tout ce que vous m'avez appris ! Et merci à Sarah, Yann et Maria de m'avoir aidé à chercher tous mes tubes pour mes manips !

A Maria, qui nous a sur-nourrit tout au long de nos gardes !

Je tenais aussi à remercier tous les biologistes que j'ai rencontré jusque-là, Hélène, Cédric, Véronique, Hélène, Charlotte, Pascale, Valérie, Michèle, Birgit, Julien, Nejla, Corentine, Philippe, Tahar, Abderrahim, Catherine, Elise, Ma'atem pour m'avoir formé et encadré, et notamment à Marie, Anne, Pierre, pour m'avoir donné envie de faire de la paramyco plus tard (j'ai trouvé ma voie, je prends mon envol) ! Désolée Pierre pour toutes nos irruptions par troupeau d'internes dans ton bureau pour, à chaque fois, des demandes plus pertinentes les unes que les autres.

Pour finir, un merci tout spécial à toutes ses belles personnes qui auront donné de leurs magnets pour que nous puissions finir notre carte de France Le Gaulois, c'est une de mes plus grandes fiertés !

SOMMAIRE

Généralités sur le SARS-COV-2	1
Epidémiologie	1
Structure des particules virales	2
Structure du génome viral.....	3
Variabilité et variants.....	4
Physiopathologie.....	7
Cycle de réplication viral	7
Modes de contamination	8
Clinique.....	10
Facteurs de risque et comorbidités.....	13
Immunité et SARS-COV-2	14
Réponse immunitaire	14
Réponse immunitaire innée	14
Réponse immunitaire adaptative	18
Vaccination	20
Diagnostic.....	25
Diagnostic direct.....	25
Diagnostic sérologique.....	26
Traitements.....	30
Etude Covidosoin - Exposition des travailleurs de la santé au SARS-CoV-2 et facteurs de risque associés : Effet protecteur du tabagisme.....	38
Discussion SARS-CoV-2 et Tabagisme.....	79
Conclusion	84
Bibliographie	86

LISTE DES ABREVIATIONS

- **AAK1** *Adaptor-Associated protein Kinase 1*
- **ACE2** *Angiotensin-Converting Enzyme 2*
- **AChR** *Acetylcholine Receptor*
- **AhR** *Hydrocarbure Aryl Receptor*
- **AHRE** *Aryl Hydrocarbon Response Element*
- **AP2** *Adaptor-related Protein complex 2*
- **ARN** *Acide Ribonucléique*
- **ASC** *Apoptosis-associated Speck-like protein with a Caspase activation and recruitment domain*
- **ATP** *Adénosine TriPhosphate*
- **BaP** *Benzo(a)pyrène*
- **BPCO** *Bronchopneumopathie Chronique Obstructive*
- **CD8+ T** *Cluster Différenciation 8+ des lymphocytes T*
- **CD4+ T** *Cluster Différenciation 4+ des lymphocytes T*
- **CDC** *Centers for Disease Control and prevention*
- **CMIA** *Chemiluminescence Microparticle ImmunoAssay*
- **CLIA** *ChemiLuminescence ImmunoAssay*
- **COVID-19** *Maladie liée au Coronavirus de 2019*
- **DAMP** *Damage Associated Molecular Pattern*
- **EBM** *Examen de Biologie Médicale*
- **ECMO** *Extracorporeal Membrane Oxygenation*
- **EHPAD** *Etablissements d'Hébergements pour Personnes Agées Dépendantes*
- **ELISA** *Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*
- **EMA** *Agence Européenne du Médicament*
- **FDA** *Food and Drug Administration*
- **G-CSF** *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*
- **HAS** *Haute Autorité de Santé*
- **HAP** *Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques*
- **HE** *Hémagglutinine Estérase*
- **HCSP** *Haut Conseil de la Santé Publique*
- **HFNC** *High Flow Nasal Cannula*
- **HRP** *Horseradish Peroxydase*
- **IC** *Intervalle de Confiance*
- **ICU** *Intensive Care Unit*
- **IgA** *Immunoglobulines de type A*
- **IgG** *Immunoglobulines de type G*
- **IgM** *Immunoglobulines de type M*
- **IL-1** *Interleukine-1*

- **IL-1 β** Interleukine-1 β
- **IL-2** Interleukine-2
- **IL-6** Interleukine-6
- **IL-7** Interleukine-7
- **IL-10** Interleukine-10
- **IFN γ** Interféron gamma
- **INSERM** Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
- **IP-10** *Immune Protein 10*
- **JAK** *Janus Kinases*
- **KB** Kilobases
- **LBM** Laboratoire de Biologie Médicale
- **LIFA** *Lateral Flow Immunoassays*
- **MCP1** *Monocyte Chemoattractant Protein 1*
- **MERS-CoV** *Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus*
- **MIP1 α** *Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha*
- **MIP β** *Macrophage Inflammatory Protein bêta*
- **MIS-A** *Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults*
- **mmHg** millimètre de mercure
- **nAChR** *Nicotinic Acetylcholine Receptor*
- **NIH** *National Institutes of Health*
- **NIPPV** *Non Invasive Positive-Pressure Ventilation*
- **NNK** *Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*
- **NSP1** *Non Structural Protein 1*
- **NSP16** *Non Structural Protein 16*
- **NP** Nucléocapside
- **OMS** Organisation Mondiale de la Santé
- **OR** *Odds Ratio*
- **ORF** *Open Reading Frame*
- **PAM** Pression Artérielle Moyenne
- **PAMP** *Pathogen Associated Molecular Pattern*
- **PCR** *Polymerase Chain Reaction*
- **PIMS** *Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome*
- **p** *p-value*
- **RBD** *Receptor Binding Domain*
- **RdRP** *RNA-dependant RNA Polymerase*
- **RR** Risque Relatif
- **RT-LAMP** *Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification*
- **RT-PCR** *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*
- **SARS-CoV** *Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus*
- **SARS-CoV-2** *Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2*

- **SDRA** Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe
- **Skp2** *S-phase Kinase associated Protein 2*
- **SNC** Système Nerveux Central
- **SPO2** Saturation Pulsée en Oxygène
- **SRAA** Système Rénine/Angiotensine/Aldostérone
- **STAT** *Signal Transducers and Activators of Transcription*
- **TDR** Test de Dépistage Rapide
- **T_h1** *Lymphocyte T Helper 1*
- **TMPRSS2** *Transmembrane Serine Protease 2*
- **TNF** *Tumor Necrosis Factor*
- **TNF α** *Tumor Necrosis Factor alpha*
- **TROD** Test Rapide d'Orientation Diagnostique
- **UA** Unités d'Absorbance
- **UE** Union Européenne
- **USI** Unité de Soins Intensifs
- **VOC** *Variants Of Concern*
- **VOI** *Variants Of Interest*
- **XRE** *Xenobiotics Response Element*

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Prévalence de la COVID-19 à l'échelle mondiale au 6 Août 2021 (5).	2
Figure 2. Structure schématisée du SARS-CoV-2 (8).....	3
Figure 3. Représentation schématisée du génome du SARS-CoV-2 (8).....	4
Figure 4. Variants du SARS-CoV-2 et mutations associées (13).	6
Figure 5. Fréquence des mutations observées du variant B.1.617.2 (14).	7
Figure 6. Cycle de réplication intracellulaire du SARS-CoV-2 (8).	8
Figure 7. Modes du transmission du SARS-COV-2 (18).....	9
Figure 8. Durée de vie du SARS-COV-2 (20).	9
Figure 9. COVID-19 : Les principaux facteurs de comorbidité (30).....	14
Figure 10. Structure de la protéine de pointe trimérique du SARS-CoV-2 (25).	15
Figure 11. Chronologie des évènements au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 (25).	17
Figure 12. Description et projection de la cinétique de la réponse immunitaire a l'infection causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) (40).	20
Figure 13. Doses de vaccins COVID-19 administrées pour 100 personnes au 12 août 2021 (41).	21
Figure 14. Vaccins à base d'acides nucléiques (46).	22
Figure 15. Vaccins de type vecteur adeno-viral (46).	23
Figure 16. Test rapide de détection des anticorps combinés IgM-IgG du SARS-CoV-2 (57).....	28
Figure 17. Principe du test ELISA (59).	29
Figure 18. Principe de la méthode de CLIA/CMIA (59).	29
Figure 19. Mécanismes d'action du Remdesivir (61).	31
Figure 20. Anticorps monoclonaux neutralisants pour le traitement de la COVID-19 (69).....	33
Figure 21. Mécanisme d'action du Baricitinib (73).	34
Figure 22. COVID-19 et traitements associés (78).	37
Figure 23. Représentation schématique de la régulation de l'ACE2 par la fumée de tabac.	83

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principaux symptômes retrouvés dans l'infection par le SARS-CoV-2 (23).	11
Tableau II. Symptômes retrouvés dans le PIMS (23).	12
Tableau III. Efficacité des vaccins contre le COVID-19 sur les différents variants (50).	24
Tableau IV. Principaux traitements utilisés dans l'infection a SARS-CoV-2.	30
Tableau V. Facteur de risque COVID-19 associé au tabagisme : Données de la littérature.	80

Généralités sur le SARS-COV-2

Epidémiologie

L'épidémie actuelle de la maladie à coronavirus (COVID-19) a été signalée pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. Le SARS-COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2*) appartient à la famille des *Coronaviridae*, sous-famille des *Orthocoronaviridae*, genre *Betacoronavirus*, sous-genre *Sarbecovirus* espèce Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus. Le séquençage complet du génome a été réalisé au début de l'épidémie, les séquences génomiques partagent 79,5% d'identité de séquence avec SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus*) (1).

Le SARS-CoV-2 est un nouveau bêtacoronavirus qui appartient au même sous-genre que le SARS-CoV et le MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus*), impliqués dans des épidémies qui ont entraîné respectivement 10% et 35% de mortalité (2).

Les chauve-souris semblent être le réservoir naturel du SARS-COV-2, en effet, une étude montre que le génome du SARS-COV-2 est identique à 96% avec celui d'un coronavirus isolé de chauves-souris (3). Une autre étude suggère que le SARS-COV-2 et le coronavirus d'un pangolin en Malaisie ont une forte similitude génétique, notamment au niveau des gènes E, M, N et S (respectivement 100, 98,6, 97,8 et 90,7 %), ce qui indique que les pangolins pourraient être l'hôte intermédiaire (4).

A la date du 6 août 2021, il y a eu 200 840 180 cas confirmés de COVID-19 dont 4 265 903 décès signalés à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et 3 984 596 440 doses de vaccin ont été administrées dans le monde (Figure 1).

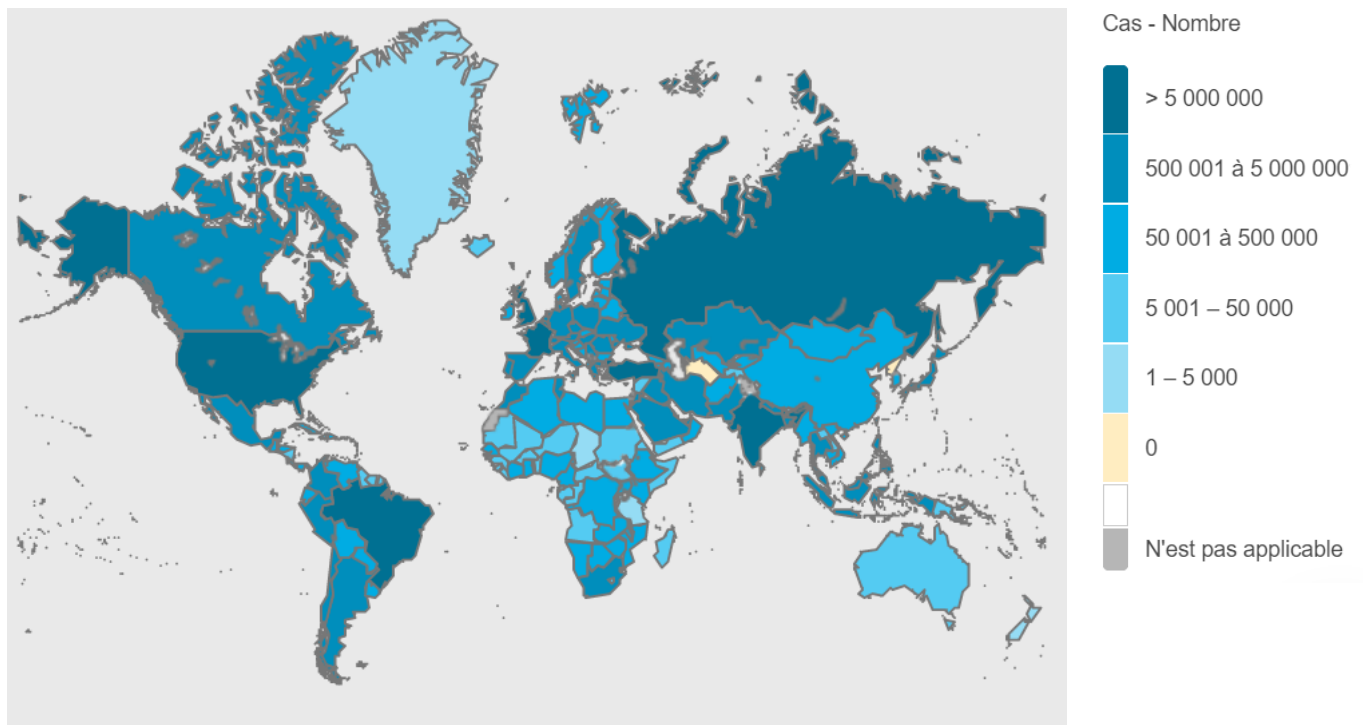


FIGURE 1. PREVALENCE DE LA COVID-19 A L'ECHELLE MONDIALE AU 6 AOUT 2021 (5).

Structure des particules virales

Le SARS-COV-2 est un virus enveloppé à capsidе hélicoïdale dont le génome est constitué d'un ARN (Acide Ribonucléique) simple brin de polarité positive d'environ 30 000 nucléotides.

Cette molécule d'ARN est entourée d'une capsidе hélicoïdale formée de protéine N, d'une matrice formée de protéine M puis d'une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la protéine de surface Spike (ou glycoprotéine S), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (6). La protéine Spike permet l'interaction via son domaine RBD (*Receptor Binding Domain*) et la fusion avec la cellule cible. Les coronavirus ont un aspect en forme de couronne au microscope électronique (*corona* est le terme latin pour couronne) (Figure 2).

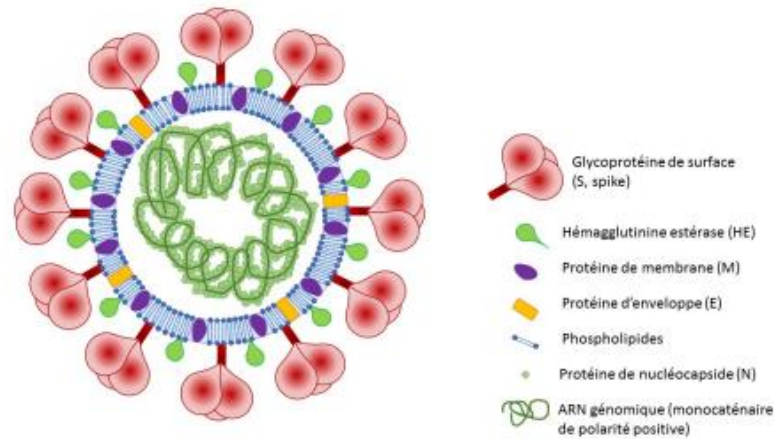


FIGURE 2. STRUCTURE SCHEMATISEE DU SARS-CoV-2 (17).

Structure du génome viral

Le génome est long d'environ 29,8 à 29,9 kb (kilobases). Il comporte 10 cadres de lecture ouverts (*ORF, Open Reading Frame*) et code environ 30 protéines. En 5' se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale de 21290 nucléotides. Elle est scindée en 16 protéines non structurales dont l'ARN polymérase ARN dépendante. L'ORF1a code les protéines 1 à 11, l'ORF1b code les protéines 12 à 16. Ces séquences sont suivies par les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2), E, M puis N. Il existe 6 gènes codant pour des protéines accessoires qui sont présents entre les gènes des protéines de structure (7) (Figure 3).

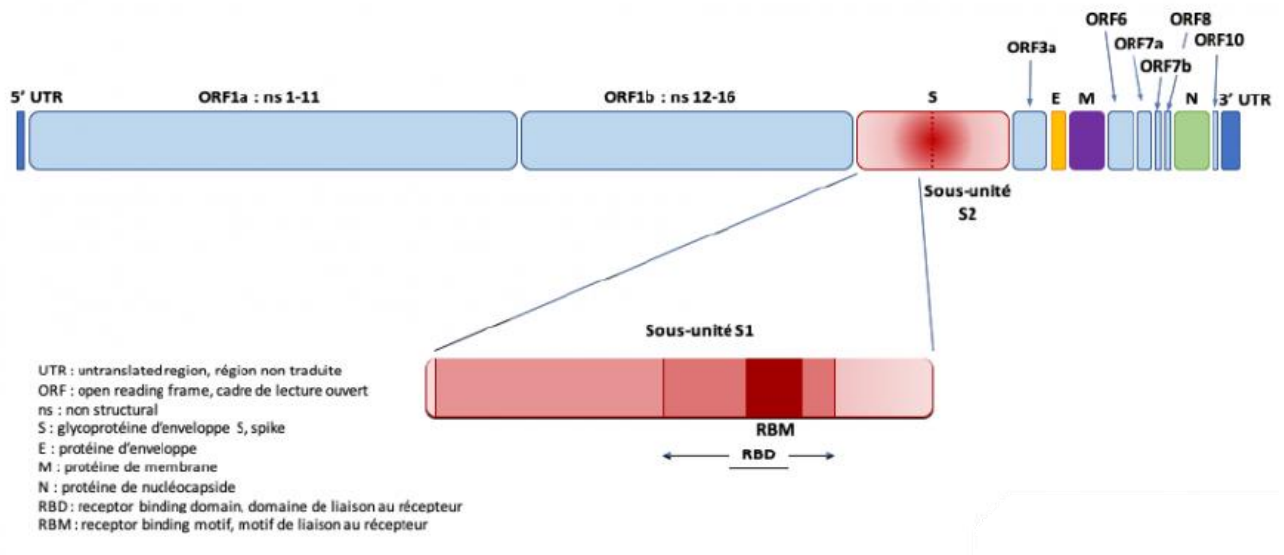


FIGURE 3. REPRESENTATION SCHEMATISEE DU GENOME DU SARS-CoV-2 (17).

Variabilité et variants

La variabilité des virus à ARN est élevée, mais les coronavirus tels que le SARS-CoV-2 sont relativement stables grâce à un mécanisme de relecture qui opère pendant la réplication. Néanmoins, de nombreuses études génomiques ont révélé des changements dans leurs génomes, notamment des mutations et des délétions. Les virus présentant ces mutations sont appelés des variants. Ils peuvent différer par une ou plusieurs mutations (8). Certains variants du SARS-CoV-2 sont considérés comme des variants préoccupants (*VOC, Variant Of Concern*) en raison de leur potentiel d'augmentation de la transmissibilité ou de la virulence, de la réduction de la neutralisation par les anticorps obtenus par infection naturelle ou vaccination, de la capacité d'échapper au diagnostic, ou une diminution de l'efficacité thérapeutique ou vaccinale. Avec l'apparition continue de variants du SARS-CoV-2, le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) et l'OMS ont établi indépendamment un système de classification pour distinguer parmi les variants émergents du SARS-CoV-2 ceux qui sont préoccupants et ceux qui à surveiller (*VOI, Variant Of Interest*) (2).

Les variants Alpha, Bêta, Gamma et Delta font partie des VOC.

En juin 2021, l'OMS décrit sept variants d'intérêt (VOI) qui sont **Epsilon** (B.1.427 et B.1.429) ; **Zêta** (P.2) ; **Eta** (B.1.525) ; **Thêta** (P.3) ; **Iota** (B.1.526) ; **Kappa** (B.1.617.1) et **Lambda** (C.37) (2).

Le premier variant du SARS-COV-2 est apparu entre janvier et février 2020 et comportait une substitution D614G dans la protéine Spike. Ce variant a progressivement remplacé la souche initiale de SARS-COV-2 identifiée à Wuhan, sur une période de plusieurs mois, pour devenir en juin 2020 la forme dominante du virus circulant dans le monde. Des études ont montré que cette mutation conférait au variant des avantages en termes d'amélioration de la réplication virale et/ou de la transmission chez l'homme (9).

Actuellement, on dénombre plus d'une vingtaine de variants du SARS-COV-2 mais quatre d'entre eux suscitent des inquiétudes quant à leur impact sur l'évolution de la pandémie. Ils semblent potentiellement associés à une transmissibilité accrue, une propension à la réinfection, un échappement aux anticorps neutralisants et une affinité accrue pour le récepteur ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) humain. Il s'agit du variant B.1.1.7 également connu sous le nom de 20I/501Y.V1 ou VOC 202012/01 ou variant Alpha. Il comprend 17 mutations dans le génome viral dont huit mutations (délétion $\Delta 69-70$, délétion $\Delta 144$, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) se situe dans la protéine de pointe (2)(Figure 4). Il a été détecté au Royaume-Uni. Il présente une transmissibilité accrue en raison de la mutation N501Y qui lui permet de se lier plus facilement au récepteur humain ACE2. Il ne semble pas y avoir de changement dans la gravité de la maladie, ni dans l'occurrence de la réinfection. Une autre mutation a été constatée, la délétion 69/70del qui affectait les performances de certains tests PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de diagnostic avec une cible du gène S (10).

Le variant B.1.351 également connu sous le nom de 20H/501Y.V2 (en raison de la présence de la mutation N501Y) ou VOC 202012/02 ou variant Beta, a été notifié pour la première fois le 18 décembre en Afrique du Sud. Il est défini par neuf mutations dans la protéine Spike (L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G et A701V) dont trois substitutions (K417N, E484K, N501Y) au niveau de son domaine de liaison aux récepteurs (Figure 4). Des études récentes suggèrent que ce variant serait associé à une charge virale plus élevée en faveur d'une transmissibilité et/ou virulence accrue (8) (11). Ce variant entraînerait un risque accru de transmission et une neutralisation réduite par la thérapie par anticorps monoclonaux, les sérums de convalescence et les sérums post-vaccination (2).

Le variant Gamma a été identifié pour la première fois en janvier 2021 au nord du Brésil (Figure 4). Il est défini par dix-sept mutations dont dix sont localisées dans la protéine Spike (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176 et K417T, E484K, N501Y situées dans le domaine RBD de la protéine Spike). Cette lignée est désignée sous le nom de P.1, elle est

éloignée phylogénétiquement et génétiquement des virus ancestraux. Elle est associée à une propagation rapide, cette lignée est désormais détectée dans plus de 36 pays. Ce variant peu également, comme le variant Bêta, avoir une neutralisation réduite par les thérapies avec des anticorps monoclonaux, les sérums de convalescence et les sérums post-vaccination (12) (2).

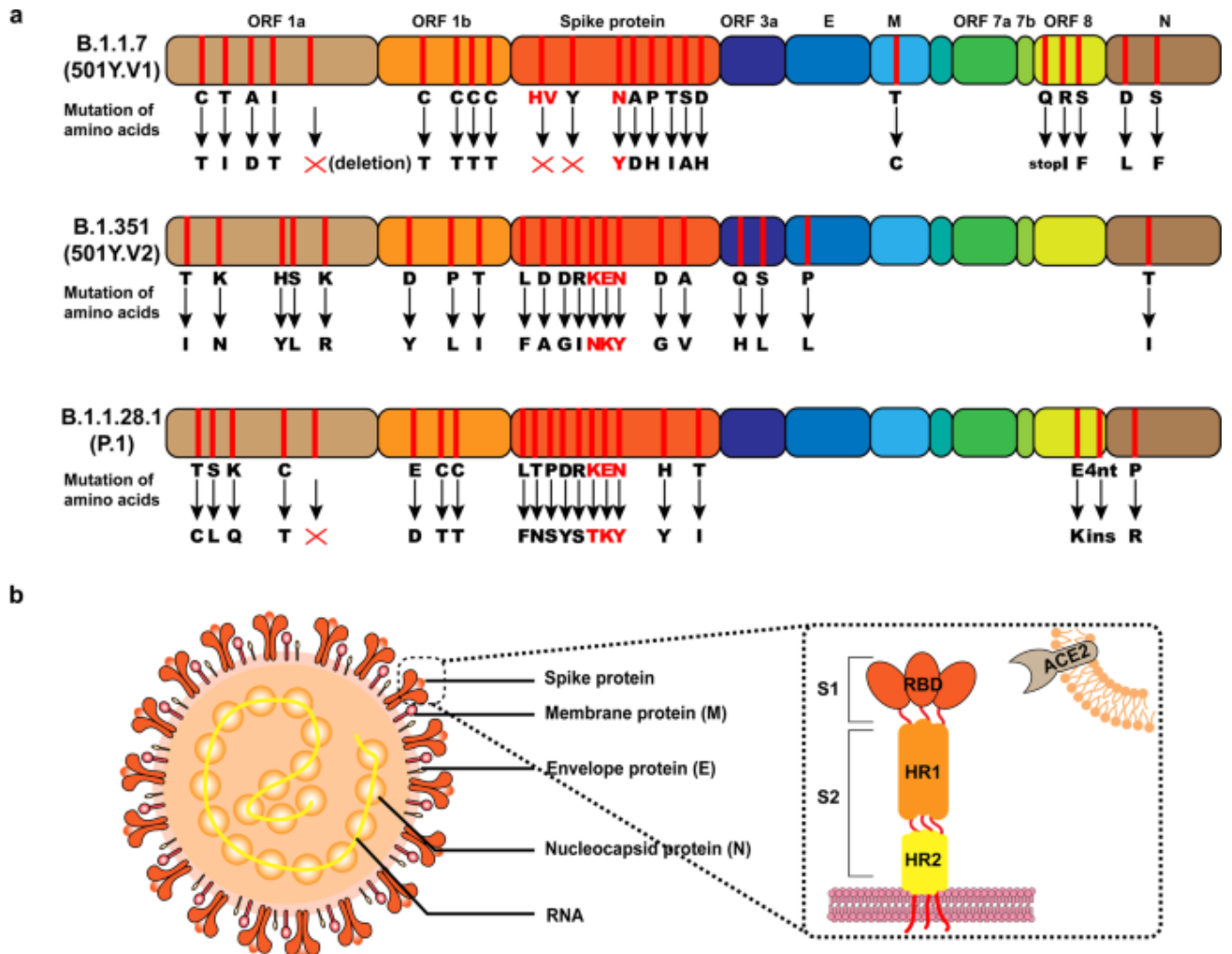


FIGURE 4. VARIANTS DU SARS-CoV-2 ET MUTATIONS ASSOCIEES (13).

a Les mutations détaillées des acides aminés des variants du SARS-CoV-2 (B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.1) et les mutations clés sont indiquées en rouge. **b** La structure principale du SARS-CoV-2, y compris la protéine de pointe, la protéine membranaire, la protéine d'enveloppe, la protéine de la nucléocapside et l'ARN.

Le variant Delta, également connu sous le nom de B.1.617.2, a été identifié en décembre 2020 en Inde. Ce variant s'est rapidement répandu dans le monde. Le variant Delta présente dix mutations (T19R, 156del, 157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) dans la protéine de pointe (2) (Figure 5).

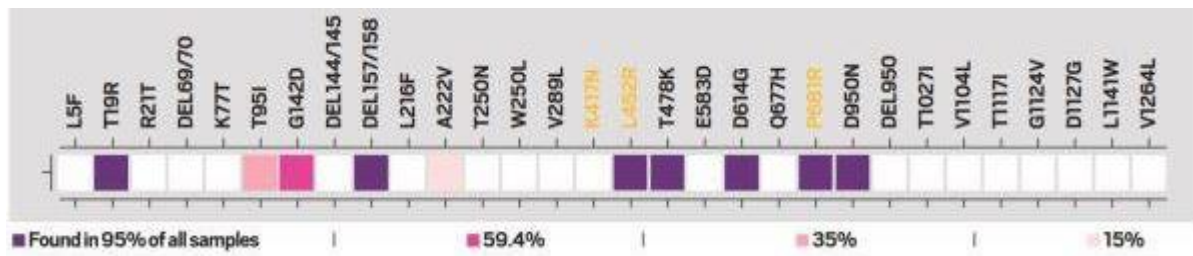


FIGURE 5. FREQUENCE DES MUTATIONS OBSERVEES DU VARIANT B.1.617.2 (14).

Physiopathologie

La physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2 est similaire à celle de l'infection par le SARS-CoV avec des réponses inflammatoires agressives. La gravité de la maladie chez les patients est due non seulement à l'infection virale, mais aussi à la réponse de l'hôte.

Cycle de réplication viral

Le récepteur du SARS-COV-2 est l'ACE2 qui est très largement exprimé à la surface des différentes cellules de l'organisme humain. Il est retrouvé à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales, des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones (15).

Le cycle de réplication viral se divise en plusieurs étapes (Figure 6). La première étape consiste en l'activation de la protéine S par clivage de la TMPRSS2 (*Transmembrane Serine Protease 2*) cellulaire en sous-unités S1 et S2 (1). Ensuite, il y a fixation de la sous-unité S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD. La liaison de la sous-unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous-unité S2. S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et l'enveloppe virale (2). L'entrée du virion se fait par endocytose (3). L'enveloppe virale fusionne avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Il y a alors décapsidation et libération de l'ARN génomique (4). La traduction des ORF1a et 1b aboutit à une polyprotéine pp1ab (5). Il y a ensuite clivage de pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 (*Non Structural Protein 1*) à NSP16 (*Non Structural Protein 16*) par une protéase virale et formation du complexe réplicase / transcriptase (6). La réplication de l'ARN génomique viral

de polarité positive a lieu grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de réplication de polarité négative (7). La synthèse des ARN messagers se produit à partir de l'ARN intermédiaire de réplication (8). L'étape suivante est la traduction des ARN messagers en protéines de structure (9). La maturation et l'assemblage des nouveaux virions se fait à partir des génomes et des protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (10). En effet, les brins d'ARN synthétisés sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales. Pour finir, la sortie des nouveaux virions de la cellule s'effectue par exocytose (16) (17).

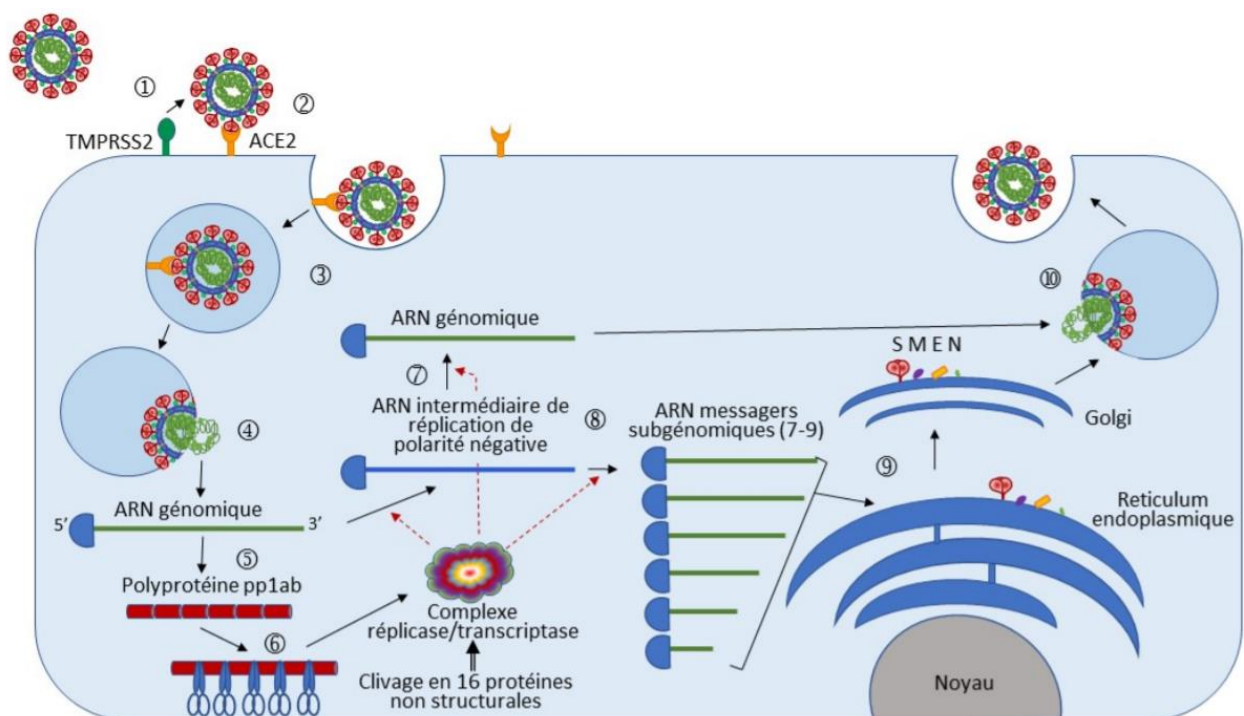


FIGURE 6. CYCLE DE RÉPLICATION INTRACELLULAIRE DU SARS-CoV-2 (17).

Modes de contamination

Le SARS-COV-2 se transmet par l'exposition aux gouttelettes respiratoires lors de contacts directs entre les personnes, à moins de deux mètres de distance, et prolongés durant au moins quinze minutes. La transmission peut également se faire par les aérosols dans l'air et par le contact avec des surfaces contaminées (18) (Figure 7).

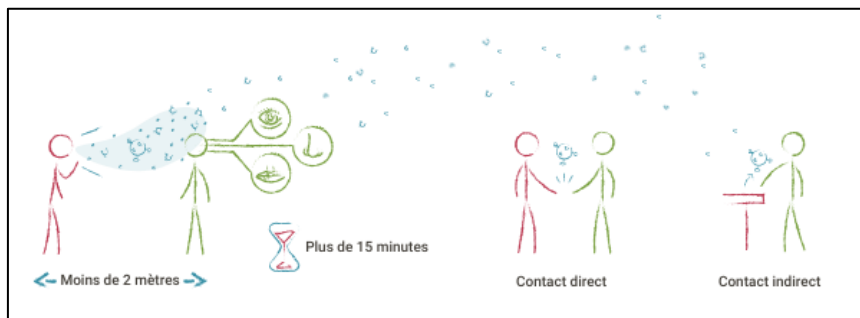


FIGURE 7. MODES DU TRANSMISSION DU SARS-COV-2 (18).

La transmission du SARS-COV-2 est augmenté dans des espaces restreints, ventilés de façon inadéquate, à forte densité de personnes, et lorsque la durée d'exposition est prolongée.

Une étude évaluant la durée de vie du virus sur les objets et les surfaces a montré que le SARS-COV-2 peut être trouvé sur le plastique et l'acier inoxydable jusqu'à 2-3 jours, le carton jusqu'à un jour et sur le cuivre jusqu'à 4 heures. Cette étude montre également que la contamination est plus élevée dans les unités de soins intensifs (USI), le SARS-COV-2 peut être trouvé sur les sols, les souris d'ordinateur, les poubelles et sur la structure des lits des patients ainsi que dans l'air jusqu'à 4 mètres des patients mettant en cause la transmission nosocomiale ainsi que la transmission via des vecteurs passifs (19). La survie du virus varie de 2 heures à 9 jours, mais sa survie dépend aussi du taux d'humidité et de la température ambiante (20) (Figure 8).

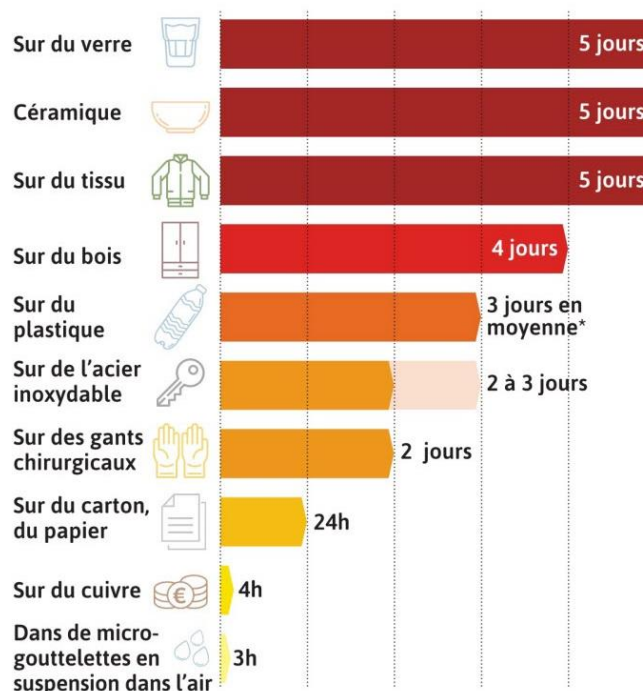


FIGURE 8. DUREE DE VIE DU SARS-COV-2 (20).

Clinique

La clinique de l'infection par le SARS-COV-2 peut se manifester par des formes asymptomatiques jusqu'à des formes graves. Les infections asymptomatiques ou avec des signes cliniques modérés sont les plus fréquentes (80%). La durée d'incubation est en moyenne de 5 jours et est inférieure à 11,5 jours dans 97,5% des cas. Dans les 5 à 6 jours suivant l'apparition des symptômes, la charge virale du SARS-CoV-2 atteint son pic. La durée de contagiosité est d'une dizaine de jours après le début des signes cliniques (21). Lors de la première vague, 15% des formes cliniques justifiaient une hospitalisation et 5% des patients avaient une forme grave qui justifiaient une admission en réanimation. Il est estimé que 17,9% à 33,3% des patients infectés resteront asymptomatiques (22). Les formes graves se caractérisent par une détresse respiratoire, choc ou défaillance multiviscérale. L'âge moyen des patients hospitalisés se situe entre 50 et 55 ans, 80% des décès sont observés chez les plus de 65 ans.

Les signes cliniques fréquemment retrouvés se présentent sous forme de pneumopathies : toux, fièvre, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques. D'autres signes peuvent également être retrouvés tels que des céphalées, myalgies, frissons et sueurs, anosmie et agueusie (Tableau I).

TABLEAU I. PRINCIPAUX SYMPTÔMES RETROUVÉS DANS L'INFECTION PAR LE SARS-CoV-2 (23).

Symptômes courants (> 50 %)	Moins fréquents (≤ 50 %)	Symptômes rares (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Frissons • Apparition ou aggravation d'une toux • Fatigue et myalgie • Maux de tête • Symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) 	<ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement ou difficulté à respirer • Mal de gorge • Déglutition douloureuse et/ou difficile • Conjonctivite • Aggravation de pathologies chroniques • Etat confusionnel aigu • Diminution ou perte de l'appétit • Perte de l'odorat et/ou du goût 	<ul style="list-style-type: none"> • Manifestations cutanées • Confusion mentale • Congestion ou écoulement nasal • Manifestations oculaires

La toux et la fièvre sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés chez les personnes hospitalisés et non hospitalisés. L'essoufflement est surtout rencontré chez les personnes hospitalisées tandis que la myalgie est surtout rencontrée chez les personnes non hospitalisées.

Certains signes cliniques justifient des soins médicaux urgents notamment un essoufflement ou une difficulté à respirer, une pression ou une douleur persistante dans la poitrine, une confusion mentale ou une altération de l'état de conscience. Des lésions cutanées violacées des extrémités et des érythèmes faciaux ont été décrits dans les formes peu graves de la maladie, notamment chez les enfants, adolescents et jeunes adultes (24). Les cas graves de COVID-19 évoluent vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), en moyenne 8 à 9 jours après l'apparition des symptômes. Il se caractérise par des difficultés respiratoires et un taux faible d'oxygène dans le sang. En conséquence, certains patients peuvent succomber à des infections bactériennes et fongiques secondaires. Le SDRA peut entraîner directement une insuffisance respiratoire, qui est la cause du décès dans 70% des cas mortels de COVID-19. De plus, la tempête cytokinique provoquée par l'infection peut entraîner des symptômes de sepsis qui sont à l'origine du décès dans 28% des cas mortels de COVID-19. L'inflammation incontrôlée inflige des dommages multi-organes conduisant à une défaillance d'organes, en particulier du système cardiaque, hépatique et rénal (25).

La population gériatrique présente d’une manière générale plus de symptômes digestifs à type de nausées, vomissements et diarrhées (26). Certains symptômes diffèrent chez les personnes âgées par rapport au reste de la population. Il y a une manifestation tardive de la fièvre et des autres symptômes, une diminution de la pression artérielle et l’apparition d’un état confusionnel aigu, d’une confusion mentale et de chutes (23).

Chez les enfants, un lien a été montré entre l’infection par le SARS-COV-2 et le syndrome inflammatoire multisystémique (*PIMS, Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome*), il s’agit d’un trouble hyperinflammatoire qui touche plusieurs organes et qui présente des caractéristiques similaires à celles de la maladie de Kawasaki et du syndrome du choc toxique (Tableau II).

TABLEAU II. SYMPTOMES RETROUVES DANS LE PIMS (23).

Symptômes	Fréquence
• Symptômes gastro-intestinaux	87,3 %
• Dysfonction myocardique	55,3 %
• Anévrisme des artères coronaires	21,7 %
• Etat de choc toxique	65,8 %

Parmi les signes et les symptômes du PIMS, certains sont similaires à ceux de la maladie de Kawasaki notamment l’apparition de conjonctivite, les mains et pieds rouges et enflés, une éruption cutanée, des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et diarrhées) et neurologiques (céphalées ou méningite). D’autres signes peuvent également être retrouvés comme des thromboses, lésions rénales aiguës et un essoufflement. Le diagnostic de PIMS doit être envisagé chez les enfants qui présentent une fièvre persistante (de 3 jours ou plus) et qui présentent des signes cliniques de dysfonctionnement des organes (23).

Un syndrome inflammatoire multisystémique (*MIS-A, Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults*) a été mis en évidence chez les adultes, semblable à celui précédemment identifié chez

les enfants. Il est caractérisé par l'apparition de symptômes cardiovasculaires, gastro-intestinaux, dermatologiques et neurologiques sans maladie respiratoire grave (23).

Le SARS-CoV-2 peut fréquemment entraîner des atteintes rénales qui vont d'une protéinurie légère à une lésion rénale aiguë avancée. Les lésions rénales et les événements cliniques ultérieurs tels que l'hématurie et la protéinurie ont été observés chez environ 40% des patients infectés par le SARS-CoV-2 (27). L'insuffisance rénale aiguë est principalement associée à des altérations immunitaires et à des lésions cytopathiques directes par le virus puisque le récepteur d'entrée cellulaire ACE2 est exprimé sur les podocytes et les cellules épithéliales des tubules. La fuite du phosphore dans les urines peut refléter un effet cytotoxique direct du virus avec une implication initiale des cellules épithéliales tubulaires. Une atteinte glomérulaire secondaire peut expliquer l'augmentation progressive de l'azote uréique et la créatinine (28). Concernant l'insuffisance rénale chronique, les patients à un stade non terminal ont un pronostic plus défavorable, tandis que les patients hémodialysés semblent avoir une évolution plus favorable probablement en raison de risques plus faibles d'être affectés par la tempête cytokinique (29).

Facteurs de risque et comorbidités

Concernant les formes graves, les principaux facteurs de risque sont l'âge et les comorbidités. Selon une étude de l'INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) et de Santé publique France réalisée sur la période du 1^{er} mars au 15 novembre 2020, 65 % des patients décédés présentaient au moins une comorbidité, les plus fréquentes étant les pathologies cardiaques, l'hypertension artérielle et le diabète (Figure 9).

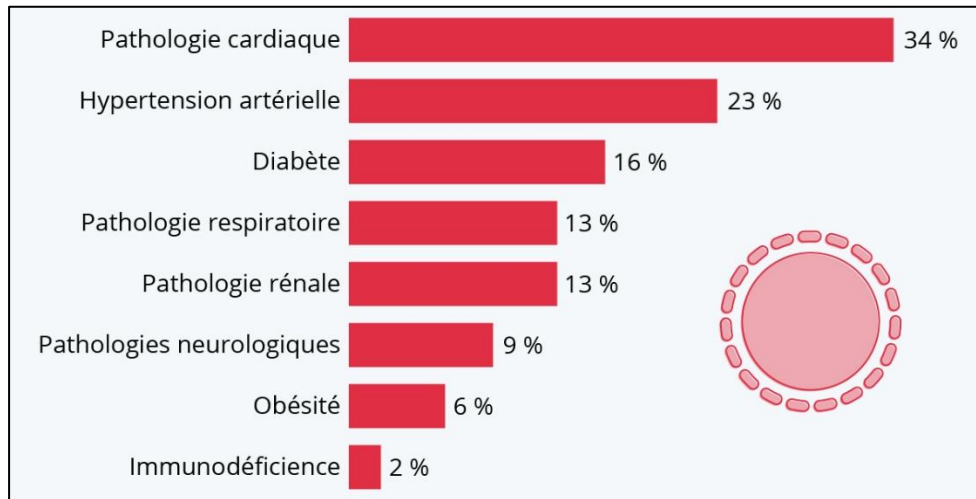


FIGURE 9. COVID-19 : LES PRINCIPAUX FACTEURS DE COMORBIDITE (30).

Immunité et SARS-COV-2

Réponse immunitaire

La réponse immunitaire antivirale dirigée contre le SARS-CoV-2 implique à la fois la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire adaptative pour permettre l'élimination du virus. L'infection par le SARS-CoV-2 et la destruction des cellules pulmonaires déclenchant une réponse immunitaire locale, recrutant des macrophages et des monocytes qui répondent à l'infection, libèrent des cytokines et amorcent les réponses immunitaires adaptatives des cellules T et B. Les virus cytopathiques comme le SARS-CoV-2 induisent la mort des cellules et tissus infectés dans le cadre du cycle de réplication du virus. L'infection virale et la réplication dans les cellules épithéliales des voies respiratoires pourraient provoquer des niveaux élevés de pyroptose liée au virus avec une fuite vasculaire associée. La pyroptose est une forme hautement inflammatoire de mort cellulaire programmée couramment observée avec les virus cytopathiques.

Réponse immunitaire innée

De nombreuses cellules de l'organisme dont les cellules pulmonaires expriment le récepteur ACE2, elles peuvent être infectées par le SARS-CoV-2. La liaison entre le virus et la

cellule se fait par l'intermédiaire de la sous-unité S1 de la protéine Spike par l'intermédiaire du domaine RBD et le récepteur ACE2 (Figure 10).

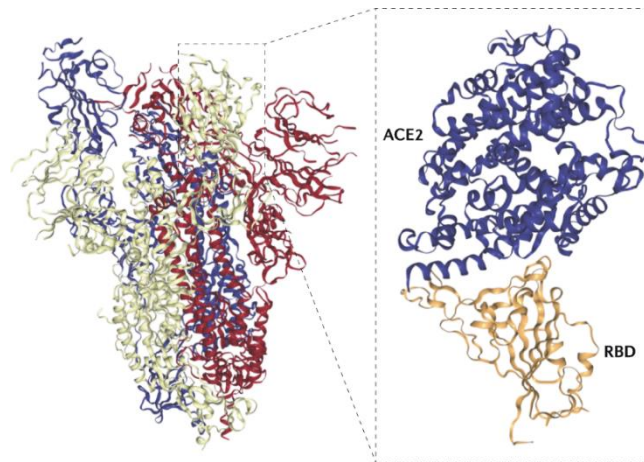


FIGURE 10. STRUCTURE DE LA PROTEINE DE POINTE TRIMERIQUE DU SARS-CoV-2 (25).

Lorsque le SARS-CoV-2 infecte les cellules exprimant les récepteurs de surface de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et TMPRSS2, la réplication active et la libération du virus provoquent la pyroptose et la libération d'adénosine triphosphate (ATP), d'acides nucléiques, de motifs moléculaires associés aux dommages (*DAMP, Damage Associated Molecular Pattern*) et d'oligomères ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein with a Caspase activation and recruitment domain*) par la cellule hôte. Ces motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (*PAMP, Pathogen Associated Molecular Pattern*) reconnus par les cellules épithéliales voisines, les cellules endothéliales et les macrophages alvéolaires, déclenchant la génération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (dont IL-6 (*Interleukine-6*), IP-10 (*Immune Protein 10*), macrophages inflammatoire 1 α (*MIP1 α , Macrophage Inflammatory Protein 1 alpha*), MIP β (*Macrophage Inflammatory Protein bêta*) et MCP1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*)) avec notamment la production d'interférons de type 1 et 3 par les cellules immunitaires (cellules dendritiques) et tissulaires (alvéolaires). L'IL-1 β (*Interleukine-1 β*) est une cytokine importante libérée pendant la pyroptose qui est élevée pendant l'infection par le SARS-CoV-2. Ces protéines attirent les monocytes, les macrophages et les cellules T vers le site d'infection. Ces cytokines (IL-6, IFN γ (Interféron gamma), MCP1 et IP-10) sont des indicateurs d'une réponse polarisée par les cellules T helper (T_h1). Ce qui favorise une inflammation supplémentaire (avec l'ajout d'IFN γ produit par les cellules T) et établissant une boucle pro-inflammatoire (Figure 11). Le recrutement pulmonaire de cellules immunitaires à

partir du sang et l'infiltration de lymphocytes dans les voies respiratoires peuvent expliquer la lymphopénie et l'augmentation du rapport neutrophiles-lymphocytes observés chez environ 80% des patients infectés par le SARS-CoV-2 (31).

Cette première phase de l'infection régresse spontanément dans la majorité des cas et s'accompagne d'une immunité protectrice.

Lors d'une réponse immunitaire saine, l'inflammation initiale attire les cellules T spécifiques du virus vers le site de l'infection, où elles peuvent éliminer les cellules infectées avant que le virus ne se propage. Les anticorps neutralisants produits sont reconnus par les macrophages alvéolaires qui reconnaissent les virus neutralisés et les cellules apoptotiques et les éliminent par phagocytose. Ces processus conduisent à l'élimination du virus et à des lésions pulmonaires minimales, entraînant une guérison (Côté droit figure 11).

Lors d'une réponse immunitaire défectueuse, cela peut conduire à une accumulation supplémentaire de cellules immunitaires dans les poumons, provoquant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, qui finissent par endommager l'infrastructure pulmonaire. La tempête de cytokines qui en résulte entraîne des dommages multi-organes. De plus les anticorps non neutralisants produits par les cellules B peuvent exacerber l'infection par le SARS-CoV-2, entraînant davantage de dommages aux organes (Côté gauche figure 11). Il a été observé chez les patients atteints de COVID-19 sévère, nécessitant des soins intensifs dans les hôpitaux, un taux plasmatiques plus élevés d'IL-2 (Interleukine 2), IL-7 (Interleukine 7), IL-10 (Interleukine 10), facteur de stimulation des colonies de granulocytes (*G-CSF*, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*), IP-10, MCP1, de la protéine inflammatoire des macrophages 1 α et facteur de nécrose tumorale (*TNF*, *Tumor Necrosis Factor*) (32).

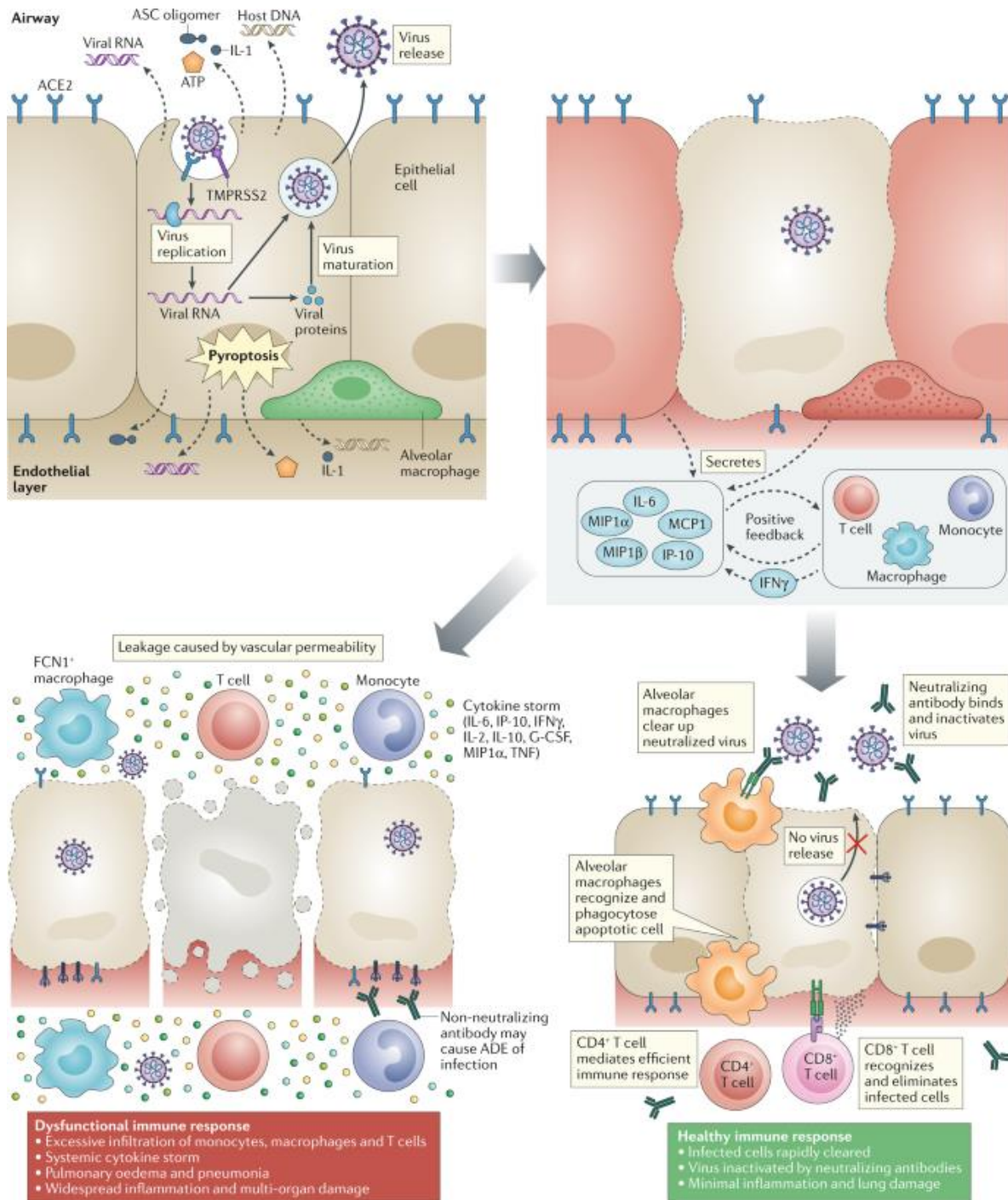


FIGURE 11. CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS AU COURS DE L'INFECTION PAR LE SARS-CoV-2 (25).

Une infiltration cellulaire inflammatoire incontrôlée peut elle-même provoquer des dommages dans les poumons par une sécrétion excessive de protéases et d'espèces réactives de l'oxygène, en plus des dommages directs résultant du virus. Ensemble, ils entraînent des dommages alvéolaires diffus, y compris la desquamation des cellules alvéolaires, la formation

des membranes hyaline et un œdème pulmonaire. L'efficacité des échanges gazeux dans les poumons est limitée, provoquant des difficultés respiratoires et un faible taux d'oxygène dans le sang. Le poumon devient également plus vulnérable aux infections secondaires. La tempête cytokinique a également des effets d'entraînement dans tout le corps. Des niveaux élevés de cytokines peuvent provoquer un choc septique et une défaillance multiviscérale, entraînant des lésions myocardiques et une insuffisance circulatoire observées chez certains patients. Les personnes âgées de plus de 60 ans présentant des comorbidités sont plus susceptibles de développer une réponse immunitaire dysfonctionnelle (33).

Dans certaines formes sévères de l'infection à SARS-CoV-2, un défaut de production d'interféron est observé. Le SARS-CoV-2 produit différentes protéines qui interfèrent avec les interférons empêchant ainsi leur action. Ce défaut de production d'interféron est plus important chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (34).

Il a été rapporté que la production de TNF α (*Tumor Necrosis Factor alpha*) et d'IL-6 est augmentée proportionnellement à la gravité des symptômes chez les patients atteints de SARS-COV-2 (35).

Réponse immunitaire adaptative

Les anticorps apparaissent rapidement après l'infection par le SARS-CoV-2, ces anticorps neutralisants empêchent l'infection de nouvelles cellules par le virus quand la réponse immune est adaptée. La production d'anticorps d'isotype IgM (Immunoglobulines de type M) débute assez précocement (5^{ème} jour suivant l'apparition des symptômes) et serait détectable au cours de la deuxième semaine chez la totalité des patients. La production des IgG (Immunoglobulines de type G) peut survenir de façon concomitante ou décalée par rapport à celle des IgM. Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont détectables chez les patients symptomatiques à partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes.

Des taux d'anticorps plus élevés ont été décrits dans les formes sévères par rapport aux formes bénignes sans toutefois pouvoir empêcher l'infection en cas de réponse immune inadaptée.

Concernant l'immunité des lymphocytes T, les cellules CD8+ T (*Cluster Différenciation 8+ des lymphocytes T*) sont importantes pour attaquer et tuer directement les cellules infectées par le virus, tandis que les cellules CD4+ T (*Cluster Différenciation 4+ des lymphocytes T*) sont essentielles pour amorcer à la fois les cellules CD8+ T et les cellules B. Les cellules CD4+ T sont également responsables de la production de cytokines pour stimuler le recrutement des cellules immunitaires.

Concernant l'immunité des lymphocytes B, la réponse des lymphocytes B se produit en même temps que les réponses des cellules folliculaires auxiliaires T, environ une semaine après l'apparition des symptômes. Seuls certains antigènes du SARS-CoV-2 sont des antigènes d'intérêt pour la réponse immune adaptative : ce sont la Spike protéine (anti-S) ou la sous-unité S1 et la fraction de celle-ci ciblant le récepteur RBD et la protéine de nucléocapside N (anti-N). La protéine S1 est la principale cible de la réponse neutralisante. Les anticorps dirigés contre les différentes protéines ont des cinétiques différentes, les anticorps anti-N apparaissent un peu plus tôt que les anticorps anti-S (36).

Cinétique apparition anticorps

Il a été montré que l'apparition des IgA (Immunoglobulines de type A) est contemporaine de celle des IgM, en moyenne 5 jours après l'apparition des signes cliniques, avec un taux de séroconversion de 90 % à 100% de J15 à J21. Cette réponse est d'autant plus précoce que la sévérité de la maladie l'est. Le taux des IgG quant à lui augmente dès la 2ème semaine après le début des signes cliniques (37). Le délai médian est ainsi de 5 à 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG (37) (Figure 12).

La cinétique de la réponse humorale varie selon plusieurs facteurs et des titres élevés sont généralement atteints plus rapidement dans les formes sévères de Covid-19. L'activité neutralisante des IgA a été montrée comme supérieure à celle des IgG, mais les IgA ont tendance à disparaître rapidement (37).

La production d'IgM reste détectable pour une majorité des patients (80 à 97% selon les études) jusqu'à 7 semaines après l'apparition des symptômes (38).

Les anticorps dirigés contre la protéine S sont les plus persistants, avec un taux qui reste détectable dans les 3 à 6 mois après l'infection (37).

Cependant un titre élevé d'Ac n'est pas toujours associé à l'élimination (clairance) du virus et il est indépendamment associé à la gravité clinique lors d'analyse multivariée (21).

Les concentrations d'anticorps sont plus faibles chez les patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques que chez les patients ayant présenté des formes cliniques sévères (différence significative pour les IgG ; $p = 0,005$) (39).

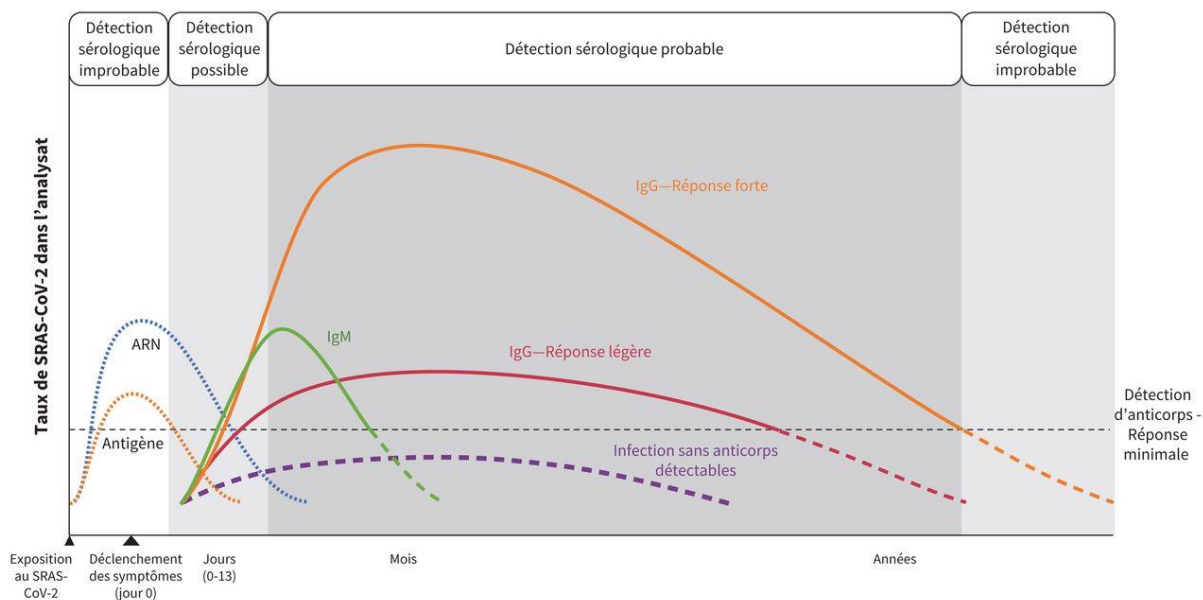


FIGURE 12. DESCRIPTION ET PROJECTION DE LA CINÉTIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE À L'INFECTION CAUSÉE PAR LE CORONAVIRUS DU SYNDROME RESPIRATOIRE AIGU SEVERE 2 (SARS-CoV-2) (40).

Vaccination

La vaccination contribue à protéger les populations les plus vulnérables, de faire baisser la mortalité et les formes graves, et de protéger les soignants et le système de soins. Elle permet la synthèse d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2. Selon les chiffres de l'OMS, au 3 Août 2021, 28,6% de la population mondiale avait reçu au moins une dose de vaccin COVID-19, 14,8% était complètement vaccinée et 4,21 milliards de doses ont été administrées dans le monde (2) (Figure 13).

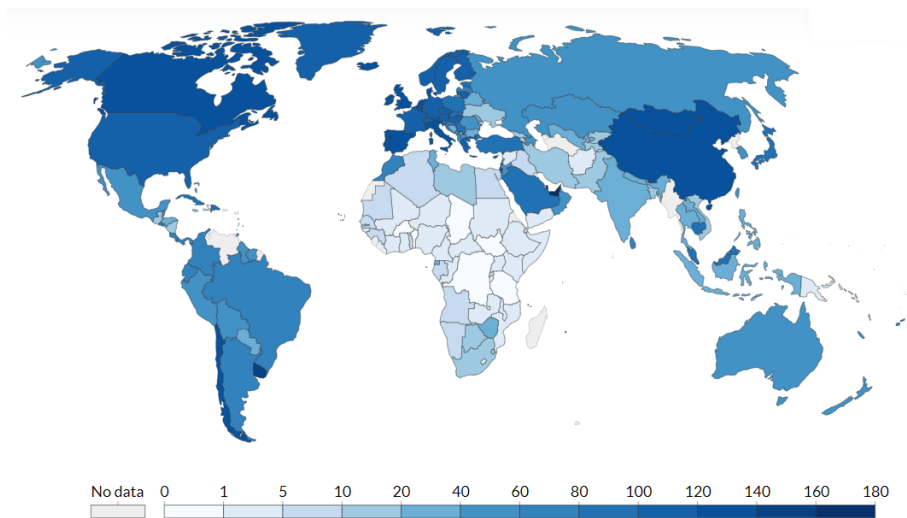


FIGURE 13. DOSES DE VACCINS COVID-19 ADMINISTRÉES POUR 100 PERSONNES AU 12 AOUT 2021 (41).
Le nombre de doses pour 100 personnes peut être supérieur à 100.

En France actuellement, quatre vaccins sont utilisés (Tableau III).

Le vaccin BioNTech/Pfizer à base d'ARNm (Vaccin BNT162b2), formulé à partir de nanoparticules lipidiques (Figure 14). Un essai d'efficacité contrôlé par placebo ont indiqué que les personnes âgées de 16 ans ou plus recevant deux doses du vaccin administrés à 21 jours d'intervalle confère une protection de 95% contre le COVID-19 (souche D614G) avec un profil d'innocuité similaire à celui des autres vaccins viraux (42). Le vaccin Pfizer est désormais autorisé dans toute l'UE (Union Européenne) suite à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par la Commission européenne le 21 décembre 2020 (43).

Le vaccin Spikevax (anciennement Moderna) contient une molécule d'ARNm (ARNm-1273) qui permet de fabriquer la protéine de surface du SARS-CoV-2 (Figure 14). Concernant la souche originale, il montre une efficacité de 94,1% (souche D614G) dans la prévention de l'infection au COVID-19 lorsque les deux doses sont administrées à 28 jours d'intervalle. Ces résultats ont été mis en évidence par un essai multicentrique de phase 3, randomisé, à l'insu d'un observateur et contrôlé par placebo. Aucun problème de sécurité n'a été noté en dehors des réactions locales et systémiques transitoires (44). Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA (Agence Européenne du Médicament) le 6 janvier 2021 (45).

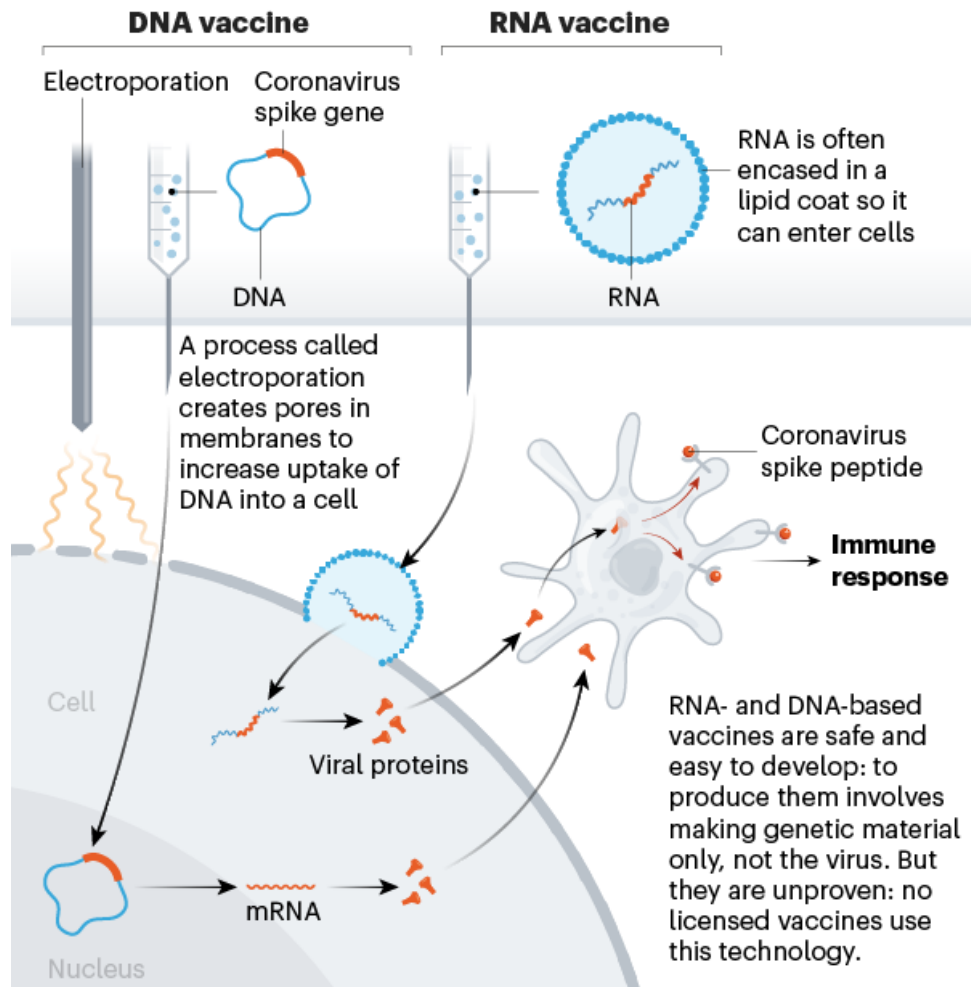


FIGURE 14. VACCINS A BASE D'ACIDES NUCLEIQUES (46).

Le Vaxzevria autrefois appelé COVID-2019 Vaccine Astrazeneca est un vaccin constitué d'un autre virus de la famille des adénovirus qui a été modifié de façon à contenir un gène permettant de produire la protéine de spicule « Spike » du SARS-CoV-2 (Figure 15). Il est destiné à prévenir la maladie à coronavirus 2019 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Les résultats combinés de 4 essais cliniques au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud ont montré une réduction de 59,5% du nombre de cas symptomatiques chez les personnes ayant reçu le vaccin (64 sur 5258 personnes ayant présenté des symptômes de la COVID-19) par rapport aux personnes ayant reçu des injections de contrôle (154 sur 5210 personnes ayant présenté des symptômes de COVID-19). Cela signifie que le vaccin a montré une efficacité d'environ 60% sur la souche D614G lors des essais cliniques. La plupart des effets indésirables sont de gravité légère à modérée et disparaissent au bout de quelques jours. Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle valide dans toute l'UE a été délivrée pour COVID-19 Vaccine Astrazeneca, le 29 janvier 2021 (47).

Le vaccin Johnson & Johnson (aussi connu sous la dénomination COVID-19 Vaccine Janssen) est utilisé chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il est composé d'un adénovirus qui a été modifié pour contenir le gène permettant de fabriquer la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (Figure 15). Les résultats d'un essai clinique réalisé aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et dans les pays d'Amérique latine ont révélé une réduction de 67% du nombre de cas symptomatiques de COVID-19 après 2 semaines chez les personnes ayant reçu le vaccin (116 cas sur 19630 personnes) par rapport aux personnes ayant reçu le placebo (348 cas sur 19691 personnes). Le vaccin a donc une efficacité de 67% sur la souche D614G. La plupart des effets secondaires sont d'intensité légère à modérée et ne durent que quelques jours. Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle valide dans toute l'UE le 11 mars 2021 (48).

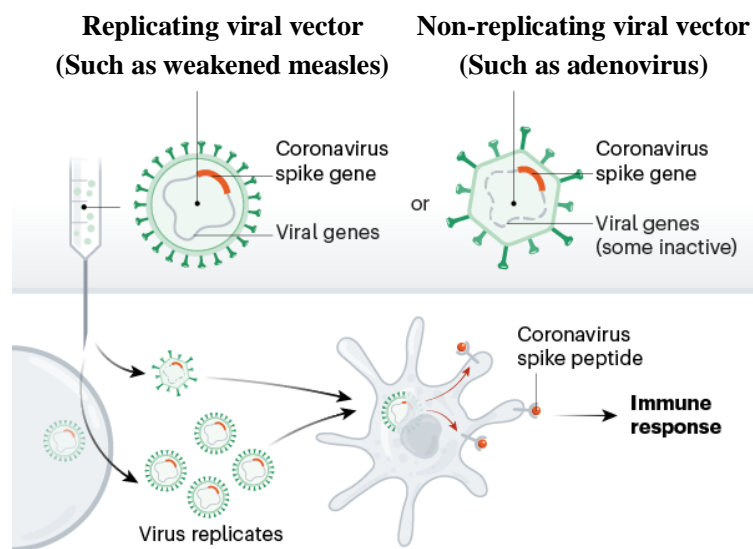


FIGURE 15. VACCINS DE TYPE VECTEUR ADENO-VIRAL (46).

D'autres vaccins en plus de ceux cités ci-dessus ont été développés localement en Inde (Covaxin), en Russie (Sputnik V) et en Chine (CoronaVac) et ont été approuvés ou ont eu l'autorisation d'utilisation d'urgence pour prévenir de l'infection au COVID-19 dans de nombreux pays à travers le monde (2).

Les données disponibles laissent supposer une persistance de la réponse immune au-delà de 6 mois mais elles ne permettent pas de conclure à une protection suffisante au cours du temps. Des modélisations basées sur la décroissance dans le temps des taux d'anticorps neutralisants laissent penser que la protection pourrait persister encore plusieurs mois voire

plusieurs années lorsqu'il s'agit de protection acquise contre les formes graves. Les taux d'anticorps pourraient décroître plus rapidement dans certaines populations comme les personnes âgées et les immunodéprimés (49).

TABLEAU III. EFFICACITE DES VACCINS CONTRE LE COVID-19 SUR LES DIFFERENTS VARIANTS (50).

	VIRUS ORIGINAL	VARIANT ALPHA (B.1.1.7)	VARIANT BETA (B.1.351)	VARIANT GAMMA (P.1)	VARIANT DELTA (B.1.617)
PFIZER-BIONTECH	95%	> 87%	75% (avec des niveaux d'anticorps réduits)	Efficace mais des données supplémentaires sont nécessaires	70-75% (avec des niveaux d'anticorps réduits)
MODERNA	94,1%	Efficacité similaire	Efficace, pourrait nécessiter une dose de rappel	Efficace, pourrait nécessiter une dose de rappel	Efficace (avec des niveaux d'anticorps réduits)
JOHNSON & JOHNSON	67%	Efficacité similaire	64% (Données d'essais réalisés en Afrique du Sud)	61% (Données d'essais réalisés au Brésil)	Pas en faveur d'une efficacité mais des données complémentaires sont nécessaires
ASTRAZENECA	60%	Efficacité similaire	Pas en faveur d'une efficacité : 10% (Données d'essais réalisés en Afrique du Sud)	Efficace mais des données supplémentaires sont nécessaires	Pas en faveur d'une efficacité mais des données complémentaires sont nécessaires
SINOVAC	67%	Efficacité similaire	Pas en faveur d'une efficacité mais des données complémentaires sont nécessaires	Pas en faveur d'une efficacité : 51% (Données d'essais réalisés au Brésil)	Pas en faveur d'une efficacité mais des données complémentaires sont nécessaires

Diagnostic

Diagnostic direct

- Amplification virale par RT-PCR

La détection de l'ARN viral par technique d'amplification moléculaire par RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*) s'effectue sur un prélèvement nasopharyngé en laboratoire. Il peut également être réalisé sur prélèvement oropharyngé et salivaire. C'est actuellement la méthode la plus performante pour le diagnostic précoce et le dépistage de l'infection. Différentes cibles peuvent ainsi être visées pour la détection de l'ARN viral par RT-PCR comme la RdRP (*RNA-dependant RNA Polymerase*) ou les protéines de structure (E, N, S). Plusieurs kits de détection se trouvent actuellement disponibles dont la spécificité se révèle excellente (100 %) et la sensibilité satisfaisante (80-90 %) (34). La performance des kits dépend de la qualité du prélèvement, il importe donc que le personnel soit convenablement formé. Il convient de réaliser le prélèvement nasopharyngé au début des symptômes, lorsque l'excrétion virale s'avère la plus importante. Lorsque les symptômes sont plus anciens, les expectorations, les aspirations endotrachéales et le lavage bronchoalvéolaire peuvent être également réalisés. La détection du SARS-CoV-2 dans les prélèvements nasopharyngés et les voies aériennes supérieures est possible un à deux jours avant l'apparition des signes cliniques et reste détectable jusqu'à 4 semaines dans les formes sévères du COVID-19 (51). La RT-PCR permet de détecter la présence du génome viral mais n'indique pas si le virus est encore répliatif. Elle reste à ce jour la méthode la plus fiable.

- RT-LAMP

La détection génomique par la technique RT-LAMP (*Reverse Transcription Loop-mediated isothermal Amplification*) est une technique d'amplification isothermique sans extraction ARN. Cette technique est utilisable sur prélèvements nasopharyngés ou salivaires. Ils permettent de disposer d'un résultat en 20 à 40 minutes La HAS a rendu un avis favorable le 18 septembre 2020 à l'utilisation de ces tests dans les cas où les prélèvements nasopharyngés n'étaient pas possibles. Des études rapportent des sensibilités proches de celle de la RT-PCR

sur prélèvements nasopharyngés et une excellente spécificité autour de 100%. Sur prélèvements salivaires, il est rapporté une sensibilité de 70 à 78% et une spécificité de 99% (52).

- Tests antigéniques

Depuis le 15 septembre 2020, les tests antigéniques sont disponibles. Ils consistent en la détection d'un antigène viral spécifique (protéines ou peptides présents à la surface du virus). Ces tests peuvent être réalisés sur un prélèvement nasopharyngé et oropharyngé. Ils peuvent être réalisés en laboratoire, chez le pharmacien ou chez un médecin, et donnent un résultat en moins de 15 minutes. Comme la RT-PCR, ils permettent le diagnostic précoce de la maladie, mais avec une sensibilité inférieure (supérieure ou égale à 80%) et un risque de faux négatifs, surtout si la charge virale est faible. Ils sont indiqués chez les patients asymptomatiques s'ils ne sont pas cas contact ni détectés au sein d'un cluster. Ils sont indiqués chez les patients symptomatique en dépistage individuel si le patient est à moins de 4 jours de l'apparition des symptômes, si la personne est âgée de moins de 65 ans et si le résultat de la PCR ne peut être obtenu en moins de 48 heures. Ces tests peuvent aussi être utilisés dans le cadre de dépistages à large échelle au sein de populations ciblées, comme dans les aéroports, les EHPAD (Etablissements d'Hébergements pour Personnes Agées Dépendantes), les prisons, etc...

- Les autotests

Ce sont des tests rapides d'orientation diagnostiques, vendu en pharmacie. Ils se basent sur le même principe que les tests antigéniques et sont réalisés sur prélèvement nasaux.

Diagnostic sérologique

Indication

Comme précisé dans le rapport de la HAS du 17 juin 2021, la détection des anticorps anti-SARS-CoV-2 est pertinente dans le cadre d'un diagnostic de l'infection ou en cas de dépistage pré vaccinal. Elle permet le diagnostic initial en cas de tableau clinique évocateur de COVID, mais avec un test RT-PCR négatif. Les tests sérologiques permettent également le diagnostic de rattrapage chez des patients symptomatiques n'ayant pas eu de tests virologiques. Les tests sérologiques permettent la surveillance épidémiologique dans le cadre des enquêtes

séro-épidémiologiques. Et enfin, ils aident au diagnostic pré vaccinal en orientant le choix du schéma vaccinal (53).

Principe

Trois antigènes viraux sont recherchés dans le cadre de tests sérologiques. Il s'agit de la nucléocapside (NP) qui se trouve à l'intérieur du virus ou à l'intérieur des cellules infectées. La deuxième protéine structurale utilisée comme cible pour caractériser la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 est la protéine de pointe Spike (S). C'est une grande glycoprotéine trimérique qui contient le domaine de liaison, que le virus utilise pour s'arrimer à son récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2. Le dernier antigène viral utilisé est le domaine RBD de la protéine Spike (54).

Méthodes utilisées

Il existe différentes méthodes pour mettre en évidence la production d'anticorps dirigés contre le SARS-COV-2 qui se répartissent en des tests unitaires immunochromatographiques de diagnostic rapide (nommés également LIFA, *Lateral Flow Immunoassays*) dont la réponse est qualitative (positive ou négative) et des tests immunométriques automatisables (ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*), CLIA (*ChemiLuminescence ImmunoAssay*), CMIA (*Chemiluminescence Microparticle ImmunoAssay*)), dont le résultat est exprimé de manière qualitative (positif ou négatif) ou semi-quantitative en fonction de l'index de réactivité de l'échantillon testé par rapport à une valeur seuil. Ces tests automatisables permettent de traiter un grand nombre d'échantillons (21).

Les tests immunochromatographiques sont réalisés sur prélèvement de sang total par capillarité. Ils peuvent également réalisés sur le sérum ou le plasma. Le principe de ces tests consiste à déposer l'échantillon à tester à l'une des extrémités d'une membrane de nitrocellulose fixée sur un support plastique ou carton. Les anticorps IgG antihumaines et IgM antihumaines sont fixés à la membrane de nitrocellulose dans leur zone test respective. Lors du test, l'échantillon réagit avec des particules couplées à l'antigène du SARS-CoV-2. Les anticorps IgM et / ou IgG, s'ils sont présents, se lient à ses particules et forment ainsi des complexes antigène-anticorps. Ce complexe migre ensuite par capillarité sur la membrane de nitrocellulose.

L'apparition des bandes est rapide en 15 à 20 minutes (55) (figure 16). Ils peuvent être classés comme suit :

- Le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) lorsqu'il est réalisé en dehors d'un laboratoire de biologie médicale (officines, cabinets de ville, centres de vaccination...) « par un professionnel de santé ou par du personnel ayant reçu une formation adaptée et relevant de structures de prévention et associatives ou du service de santé des armées », il ne s'agit pas d'un examen de biologie médicale (EBM).
- Le test de diagnostic rapide (TDR) lorsqu'il est utilisé par un laboratoire de biologie médicale (56).

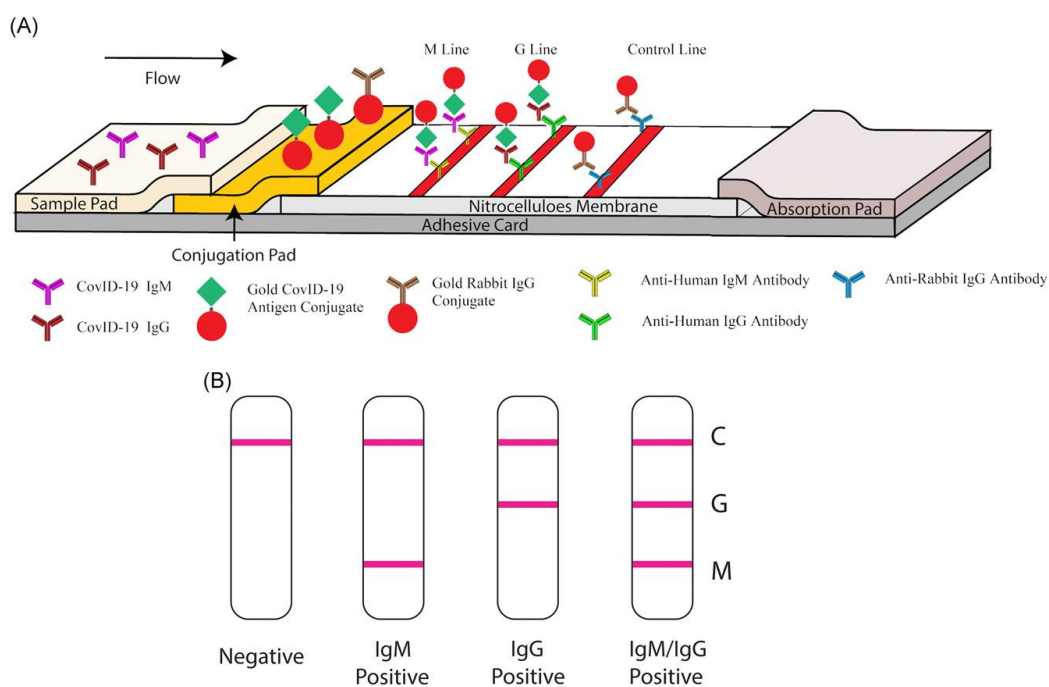


FIGURE 16. TEST RAPIDE DE DETECTION DES ANTICORPS COMBINES IGM-IGG DU SARS-CoV-2 (57).

A : schéma du dispositif de détection ; B : illustration de différents résultats de test ; C, signifie ligne de contrôle ; G, signifie ligne d'IgG ; M, signifie ligne d'IgM. IgG, immunoglobuline G ; IgM, immunoglobuline M ; SARS-CoV-2, coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (57)

Les tests ELISA sont réalisés sur sang veineux ou sérum. Ces tests sont généralement quantitatifs ou semi-quantitatifs. Ils sont réalisés au sein d'un laboratoire de biologie médi-

cale. Ils permettent de détecter séparément les IgA, IgM et/ou les IgG spécifiques des antigènes viraux. C'est une technique immuno-enzymatique de détection qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps (Figure 17). Les résultats sont exprimés sous forme de rapport, calculé en divisant les densités optiques de l'échantillon par celles d'un calibrateur interne fourni avec le kit de test (58).

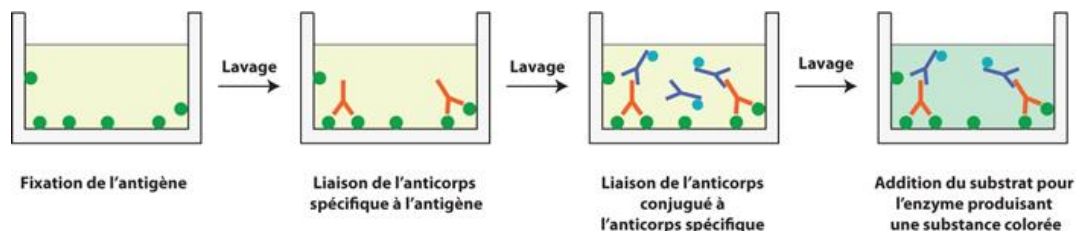


FIGURE 17. PRINCIPE DU TEST ELISA (59).

Les techniques de CLIA et de CMIA permettent la détermination quantitative des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. La CMIA est une technique de CLIA utilisant des microparticules marquées. Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 présents dans l'échantillon se lient aux microparticules recouvertes d'antigènes du SARS-CoV-2. Un conjugué anti-anticorps humain marqué (acridinium, HRP (*Horseradish Peroxydase*), ...) est ajouté pour créer un mélange réactionnel (Figure 18). La réaction chimioluminescente résultante est mesurée en tant qu'unité de lumière relative (RLU). La quantité d'anticorps dans l'échantillon de sérum/plasma est proportionnelle à l'unité de lumière relative détectée par le système optique. L'unité de lumière relative est mesurée par l'analyseur CLIA/CMIA qui calcule automatiquement la concentration d'anticorps (en unités arbitraires) (60).

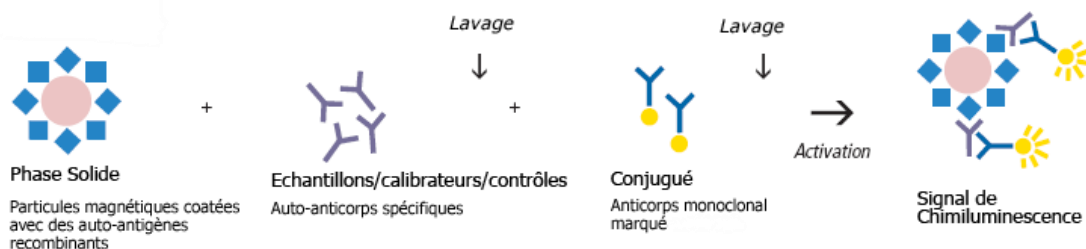


FIGURE 18. PRINCIPE DE LA METHODE DE CLIA/CMIA (61).

Traitements

Plusieurs thérapies sont utilisées dans la prise en charge de l'infection à SARS-CoV-2, notamment un certain nombre de composés qui inhibent un ou plusieurs composants de la cascade pro-inflammatoire (Tableau IV).

TABLEAU IV. PRINCIPAUX TRAITEMENTS UTILISES DANS L'INFECTION A SARS-CoV-2.

Thérapies antivirales	Anticorps neutralisants	Agents immunomodulateurs
Remdesivir	Plasma de convalescence	Interféron-β-1a
Hydroxochloroquine	Casirivimab et Imdevimab (REGN-CoV2)	Antagoniste des récepteurs à l'IL-1 (Anakinra)
Ivermectine	Bamlanivimab	Inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab)
	Etesevimab	Inhibiteurs de JAK/STAT (Baricitinib, Ruxolitinib, Tofacitinib)
	Sotrovimab	Inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (Acalabrutinib, Ibrutinib, Rilzabrutinib)

Thérapies antivirales

Le Remdesivir est un agent antiviral à large spectre qui a montré une activité antivirale contre le SARS-COV-2 *in vitro* (Figure 19). Trois essais cliniques ont montré que le remdesivir était supérieur au placebo pour écourter le temps de récupération chez les adultes hospitalisés avec une forme de COVID-19 légère à modérée. À la suite de ses essais, la FDA (Food and Drug Administration) a approuvé l'utilisation du remdesivir chez les adultes et enfants âgés de

plus de 12 ans et pesant au moins 40 kilogrammes dans la prise en charge des patients hospitalisés et atteints de la COVID-19. Cependant une étude réalisée par l'OMS dans 405 hôpitaux répartis dans 40 pays et impliquant 11330 patients hospitalisés atteints de COVID-19 a révélé que le remdesivir avait peu ou pas d'effet sur la mortalité globale, la mise en place de la ventilation mécanique et la durée du séjour à l'hôpital (2).

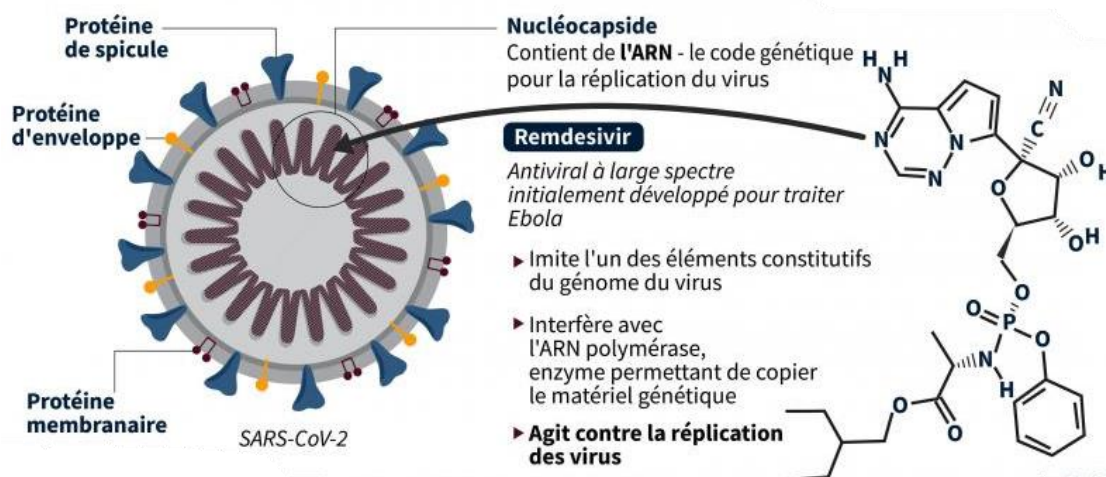


FIGURE 19. MECANISMES D'ACTION DU REMDESIVIR (62).

L'hydroxychloroquine et la chloroquine ont été proposées comme traitement antiviraux au début de la pandémie de SARS-CoV-2 mais les données d'essais contrôlés randomisés évaluant l'utilisation de l'hydroxychloroquine avec ou sans azithromycine chez les patients hospitalisés ne montrent pas d'amélioration de l'état clinique ni de diminution de la mortalité globale par rapport au placebo.

L'Ivermectine est un médicament antiparasitaire qui a montré une inhibition de la réplication du SARS-CoV-2 dans une étude *in vitro*. Un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, monocentrique impliquant 476 patients adultes atteints d'une forme légère COVID-19 de la COVID-19 n'a pas montré d'amélioration ou de résolution significative des symptômes par rapport au placebo.

Anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2

La thérapie plasmatique de convalescence se base sur l'utilisation de plasma obtenus à partir d'individus guéris du SARS-CoV-2 afin d'obtenir une neutralisation du SARS-CoV-2. Les

résultats sont mitigés concernant son utilisation. Une analyse *in vitro* du plasma convalescent obtenus à partir d'individus ayant été infectés par les souches ancestrales du SARS-CoV-2 a démontré une neutralisation significativement réduite contre le variant B.1.351/501Y.V2 du SARS-CoV-2 (63). Les données de trois essais contrôlés randomisés n'ont montré aucune différence significative dans l'amélioration clinique ou la mortalité globale chez les patients traités par plasma convalescent par rapport au traitement standard (64) (65) (66).

Le REGN-COV2 (Casirivimab et Imdevimab) est un cocktail d'anticorps contenant deux anticorps IgG1 (Immunoglobulines G, sous classes IgG1) non concurrents (Casirivimab et Imdevimab) qui ciblent le RBD sur la protéine de pointe SARS-CoV-2 qui a montré une réduction de la charge virale *in vivo* dans les voies respiratoires inférieures et supérieures, prévenant les séquelles pathologiques induites par le virus lorsqu'il est administré à titre prophylactique ou thérapeutique chez des primates non humains et chez des hamsters dorés (Figure 20) (67).

Le Bamlanivimab et l'Etesevimab sont de puissants anticorps monoclonaux neutralisants (Figure 20). Le Bamlanivimab est dérivé du plasma convalescent obtenu d'un patient atteint de COVID-19, il cible le RBD de la protéine de pointe du SARS-CoV-2. L'Etesevimab se lie à un épitope différent de celui du Bamlanivimab et neutralise les variants résistants avec des mutations dans l'épitope lié au Bamlanivimab (68).

Le Sotrovimab est un anticorps monoclonal neutralisant qui a démontré une activité *in vitro* contre les quatre COV Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P1) et Delta (B.1.617.2) (69).

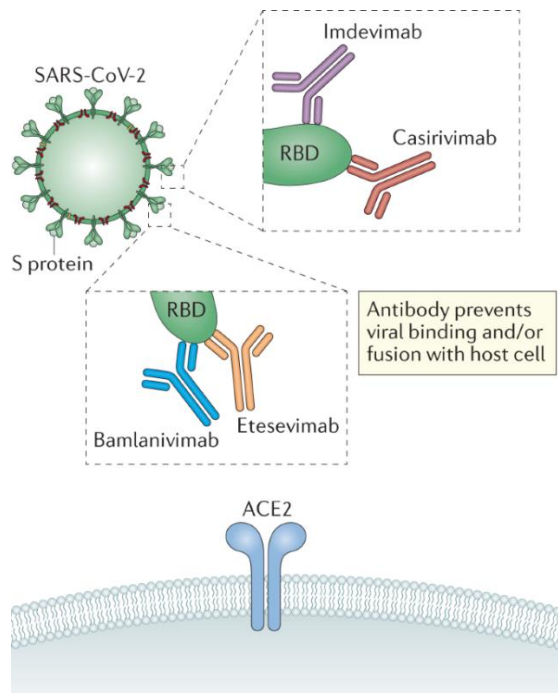


FIGURE 20. ANTICORPS MONOCLONAUX NEUTRALISANTS POUR LE TRAITEMENT DE LA COVID-19 (68).

Agents immunomodulateurs

L'infection sévère au SARS-CoV-2 est associée à des lésions pulmonaires liées à l'inflammation provoquées par la libération de cytokines caractérisées par une élévation des marqueurs inflammatoires. L'essai d'évaluation randomisé RECOVERY, qui comprenait des patients hospitalisés atteints du SARS-CoV-2 cliniquement suspecté ou confirmé en laboratoire qui ont été randomisés pour recevoir de la dexaméthasone (n = 2104) ou des soins habituels (n = 4321), ont montré que l'utilisation de la dexaméthasone réduisait la mortalité à 28 jours chez les patients sous assistance respiratoire, mais pas chez les patients ne recevant aucune assistance respiratoire (71).

Les interférons sont des cytokines essentielles dans la réponse immunitaire contre une infection virale et le virus du SARS-CoV-2 supprime sa libération in vitro. Malgré cela, l'utilisation des Interféron- β -1a n'est pas recommandée pour traiter l'infection au vu de l'insuffisance de données concernant l'utilisation de cet agent et de sa potentielle toxicité.

La situation est la même pour l'Anakinra qui est un antagoniste des récepteurs de l'IL-1. La forme sévère de la COVID-19 est entraînée par la production de cytokines, y compris l'IL-

1β. Compte-tenu des données insuffisantes concernant ce traitement, il n'est pas recommandé pour traiter l'infection au COVID-19.

L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui est considérée comme le principal moteur de l'état hyperinflammatoire associé à la COVID-19. L'utilisation d'inhibiteurs des récepteurs de l'IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab) pourrait ralentir le processus d'inflammation sur la base d'études qui ont montré des résultats favorables chez les patients atteints de COVID-19 sévère (72).

L'utilisation d'inhibiteurs de JAK/STAT (*Janus Kinases, Signal Transducers and Activators of Transcription*) dont le Baricitinib pourrait être une voie prometteuse chez les patients avec une production élevée d'interférons (Figure 21). Plusieurs molécules sont en cours d'études dont le Ruxolitinib et Tofacitinib. Le Baricitinib se lie avec une haute affinité à AAK1 (protéine kinase 1 associée à AP2, *Adaptor-Associated protein Kinase 1*), il se lie également à la kinase associée à la cycline G, un autre régulateur de l'endocytose. Il entrave l'entrée du virus dans les cellules et le transport cellulaire. Sachant que la dose thérapeutique du Baricitinib est suffisante pour inhiber l'AAK1, elle pourrait être testée pour réduire à la fois l'entrée virale et l'inflammation chez les patients atteints de COVID-19 (73).

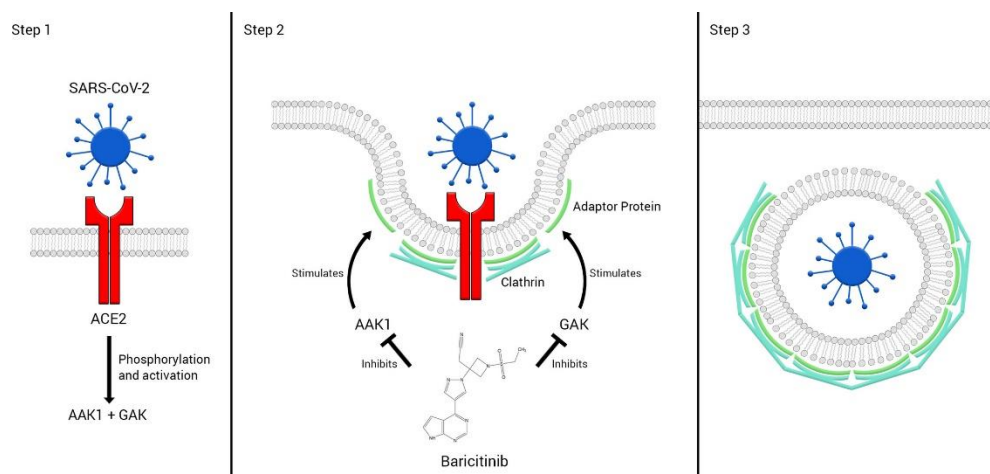


FIGURE 21. MECANISME D'ACTION DU BARICITINIB (73).

Le baricitinib inhibe l'endocytose virale. AAK1 = protéine kinase 1 associée à AP2 ; ACE2 = enzyme de conversion de l'angiotensine 2; GAK = kinase associée à G.

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton tels que l'Acalabrutinib, l'Ibrutinib, le Rilzabrutinib sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui régulent la signalisation et l'activation des macrophages. Ils pourraient jouer un rôle dans l'inhibition de l'activation des macrophages qui se produit au cours de la réponse immunitaire hyperinflammatoire observée dans l'infection sévère à COVID-19. Des essais cliniques sont en cours pour valider l'efficacité réelle de ces médicaments dans la forme sévère de la COVID-19.

Autres traitements

Dans une nouvelle méthode de traitement qui cible les symptômes de la tempête de cytokines, le sang des patients atteints de la maladie à coronavirus 2019 peut être passé à travers des colonnes personnalisées spécialement conçues pour piéger les cytokines pro-inflammatoires, avant que le sang purifié ne soit réintroduit chez les patients (25).

Les inhibiteurs de protéase contre la sérine protéase TMPRSS2 peuvent empêcher le clivage de la protéine de pointe, qui est nécessaire pour la fusion virale dans la cellule hôte. Le blocage de l'interaction ACE2 ou de la fusion virale pourrait empêcher le virus d'infecter la cellule hôte. Le mésylate de nafamostat et le mésylate de camostat sont des inhibiteurs connus de TMPRSS2 et sont actuellement approuvés dans plusieurs pays/régions pour traiter d'autres affections. Le mésylate de camostat a été testé in vitro sur le SARS-CoV-2 isolé d'un patient, il a empêché l'entrée du virus dans les cellules pulmonaires (75).

Traitement symptomatique

Les patients COVID-19 présentant une insuffisance respiratoire associée doivent être étroitement surveillés par oxymétrie de pouls continue. Une supplémentation en oxygène via une canule nasale ou un masque Venturi doit être administrée pour maintenir la saturation en oxygène (SpO₂, Saturation Pulsée en Oxygène) entre 92 et 96% (88-90% si BPCO (Bronchopneumopathie Chronique Obstructive)). En cas d'amélioration clinique, la supplémentation en oxygène est poursuivie avec réévaluation périodique. S'il n'y a pas d'amélioration clinique ou en cas d'aggravation, des traitements non invasifs tels que l'oxygénothérapie à haut débit ou la ventilation non invasives sont recommandés en première intention. S'il y a apparition d'une insuffisance respiratoire hypoxémique aiguë, des traitements invasifs peuvent être

mis en place tels que l'intubation endotrachéale, la ventilation mécanique invasive ou l'oxygénation par membrane extracorporelle (*ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation*) (2).

Prise en charge de l'infection à COVID-19 en fonction de la gravité de la maladie

En cas d'infection asymptomatique ou présymptomatique, les patients doivent être isolés et doivent surveiller les symptômes cliniques (76)

En cas de forme bénigne de la maladie, les patients sont gérables en milieu ambulatoire avec des soins de soutien et sous isolement. L'utilisation de la dexaméthasone n'est pas recommandée selon les directives de la HAS et du National Institutes of Health (NIH). Les anticorps neutralisants tels que le Casirivimab, l'Imdevimab, le Bamlanivimab/Etesevimab ou Sotrovimab peuvent être envisagés pour les patients ambulatoires à risque de progression (76,77)

En cas de forme modérée de la maladie, les patients doivent être hospitalisés pour une surveillance étroite. Tous les patients hospitalisés doivent recevoir une solution de remplissage isotonique en cas de déplétion volémique ainsi qu'une oxygénothérapie supplémentaire si la SpO₂ devient inférieure à 92%. Un traitement antibactérien empirique ne doit être instauré qu'en cas de suspicion d'infection bactérienne et doit être interrompu le plus tôt possible s'il n'est pas indiqué. Une prophylaxie thromboembolique à l'aide d'une anticoagulation appropriée est indiquée chez les patients à risque de développer des événements veineux et thromboemboliques. Actuellement, la norme de soins utilise la dexaméthasone soit seule soit en association avec le remdesivir en fonction de la gravité de la maladie chez les patients hospitalisés nécessitant un supplément d'oxygène ou une ventilation mécanique non invasive ou invasive (76–78)

En cas de forme grave/sévère, les patients doivent être hospitalisés. Ils doivent être maintenus sous anticoagulation prophylactique. La canule nasale à haut débit (*HFNC, High Flow Nasal Cannula*) ou la ventilation à pression positive non invasive (*NIPPV, Non Invasive Positive-Pressure Ventilation*) peuvent être envisagée chez les patients qui ne nécessitent pas d'intubation. La HAS et le HCSP (Haut Conseil de Santé Publique), sur la base des publications

de la NIH, recommandent fortement l'utilisation de la dexaméthasone chez les patients hospitalisés sous assistance respiratoire. Un traitement combiné avec de la dexaméthasone et du Remdesivir ou du Baricitinib ou du tocilizumab en association avec la dexaméthasone est recommandée chez les patients hospitalisés présentant des signes de progression de la maladie. En cas d'impossibilité d'utilisation des corticostéroïdes, le Baricitinib en association avec le remdesivir peut être utilisé chez les patients non intubés. Le tocilizumab est également recommandé sous forme de dose intraveineuse unique chez les patients récemment hospitalisés qui présentent une décompensation respiratoire rapide due à COVID-19 (Figure 22). En cas d'insuffisance respiratoire, l'intubation endotrachéale est utilisée avec mise en place de ventilation mécanique invasive. Les vasopresseurs doivent être démarrés pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) entre 60 mmHg (millimètre de mercure) et 65 mmHg. La norépinéphrine est le vasopresseur de choix. Un traitement antibactérien empirique doit être envisagé en cas de risque d'infection bactérienne secondaire avec une réévaluation quotidienne. L'ECMO doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire réfractaire (76,77)

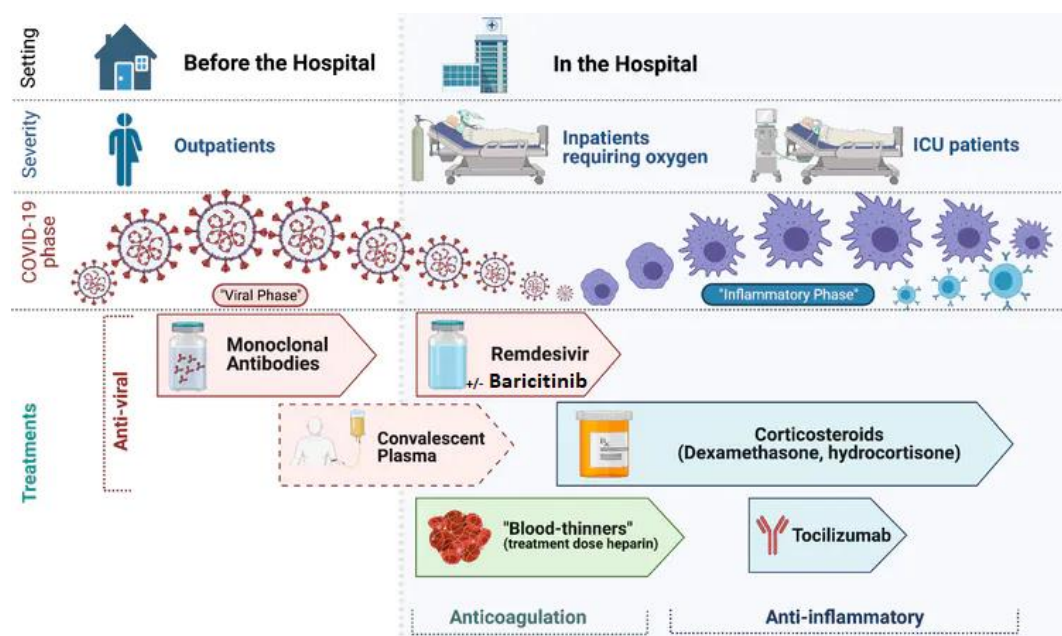


FIGURE 22. COVID-19 ET TRAITEMENTS ASSOCIES (79).

ICU : Intensive Care Unit

Etude Covidosoin - Exposition des travailleurs de la santé au SARS-CoV-2 et facteurs de risque associés : Effet protecteur du tabagisme.

Infection Control and Hospital Epidemiology
Exposition of Healthcare Workers to SARS-CoV-2 and risk factors: Protective effect of smoking
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Exposition of Healthcare Workers to SARS-CoV-2 and risk factors: Protective effect of smoking
Short Title:	Healthcare Workers SARS-CoV-2 seroprevalence
Article Type:	Original Article
Corresponding Author:	Helene JEULIN CHRU de Nancy: Centre hospitalier regional universitaire de Nancy FRANCE
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	CHRU de Nancy: Centre hospitalier regional universitaire de Nancy
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Stephanie WEBER
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Stephanie WEBER Alice DIDELOT Nelly AGRINIER Laurent PEYRIN BIROULET Evelyne SCHVOERER Christian RABAUD Helene JEULIN
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background</p> <p>Exposure of healthcare workers (HCW) to SARS-CoV-2 is a public health concern. Not only are HCWs particularly exposed to SARS-CoV-2, but their contamination can also weaken the healthcare system and expose their close contacts – colleagues, patients, and relatives – to SARS-CoV-2 infection.</p> <p>Methods</p> <p>In this study, we analyzed exposure of French University Hospital HCWs to SARS-CoV-2 through history of positive RT-PCR test and SARS-CoV-2 seroprevalence. Potential protective or risk factors, such as age, BMI, having children or not, working in a COVID-19 unit, or smoking were explored.</p> <p>Findings</p> <p>From May to June 2020, among the 8,960 employees of the University Hospital of Nancy, a serological test was performed in 4,696 HCWs. The average (SD) age was 40.4 (11.4) years, and the sample included 3,926 women (83.6%). Of the 4,696 HCWs, 1,050 were smokers (22.4%). Among them, 2,231 HCWs had a history of COVID-19 symptoms (47.5%) and 238 were seropositive (5.1%). Neither gender, sex, BMI, nor having children were associated with a history of positive RT-PCR test or seropositive status. Previous work in a COVID-19 unit was associated with a history of positive RT-</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

PCR test ($p = 0.045$), but not with seroprevalence ($p = 0.215$). During the first COVID-19 wave, smoking was associated with a reduced risk of seropositivity among HCWs (adjusted OR=0.6, 95%CI [0.4-0.9], $p = 0.019$).

Interpretation

HCW are patently exposed to SARS-CoV-2. Care to COVID-19 patients was not associated with a higher SARS-CoV-2 seroprevalence. Smoking appears here as a protective factor.

Cover Letter

Dr Hélène Jeulin
Laboratoire de Virologie, Service de Microbiologie
Bâtiment de Biologie et Biopathologie
CHRU de Nancy Brabois
54000 NANCY
France
h.jeulin@chru-nancy.fr

Chief Editor
Infection Control and Hospital Epidemiology

September 26, 2021

Dear Editor,

I am pleased to submit an original article "Exposition of Health Care Workers to SARS-CoV-2 and risk factors: Protective effect of smoking", by Stephanie Weber, Alice Didelot, Nelly Agrinier, L Peyrin Biroulet, Evelyne Schvoerer, Christian Rabaud and Hélène Jeulin for consideration for publication in Infection Control and Hospital Epidemiology.

Exposure of healthcare workers (HCW) to SARS-CoV-2 is a public health concern. In this study, we analyzed exposure to SARS-CoV-2 of 4,696 HCW from a French University Hospital. Potential protective or risk factors, such as age, BMI, having children or not, working in a COVID-19 unit, or smoking were explored. Among the 4,696 HCW, 2,231 had a history of COVID-19 symptoms (47.5%) and 238 were seropositive (5.1%). Neither gender, sex, BMI, nor having children were associated with a history of positive RT-PCR test or seropositive status. Previous work in a COVID-19 unit was associated with a history of positive RT-PCR test ($p=0.045$), but not with seroprevalence ($p=0.215$). During the first COVID-19 wave, smoking was associated with a reduced risk of seropositivity among HCWs (adjusted OR=0.6, 95%CI [0.4-0.9], $p=0.019$).

This manuscript has not been published and is not being considered for publication elsewhere. We have no conflicts of interest to disclose. Each author has read the manuscript and approved the submission of the manuscript to ICHE

Thank you for your consideration.

Sincerely,

Dr Hélène JEULIN, corresponding author



Exposition of Healthcare Workers to SARS-CoV-2 and risk factors: Protective effect of smoking

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Stephanie Weber^a, Alice Didelot^b, Nelly Agrinier^c, L Peyrin Biroulet^d, Evelyne Schvoerer^{a,e}, Christian Rabaud^b, Hélène Jeulin^{a,e}

^a CHRU-Nancy, Laboratoire de Virologie, F-54000 Nancy, France

^b CHRU-Nancy, Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, F-54000 Nancy, France

^c CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie clinique, F-54000 Nancy, France

^d Department of Gastroenterology and INSERM NGEREU1256, University Hospital of Nancy, University of Lorraine, Vandoeuvre-lès-Nancy, France

^e Université de Lorraine, CNRS, LCPME, F-54000 Nancy, France

-Nancy, INSERM, Université de Lorraine, CIC, Epidémiologie clinique, F-54000 Nancy, France

*Corresponding author.

Dr Helene JEULIN

Laboratoire de Virologie – Service de Microbiologie

CHRU de Nancy Brabois

4 all ee du Mrvan

54500 VANDOEUVRE LES NANCY

h.jeulin@chru-nancy.fr

Key words. SARS-CoV-2; Healthcare worker; seroprevalence; smoking

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

2

Abstract

Background. Exposure of healthcare workers (HCW) to SARS-CoV-2 is a public health concern. Not only are HCWs particularly exposed to SARS-CoV-2, but their contamination can also weaken the healthcare system and expose their close contacts – colleagues, patients, and relatives – to SARS-CoV-2 infection.

Methods. In this study, we analyzed exposure of French University Hospital HCWs to SARS-CoV-2 through history of positive RT-PCR test and SARS-CoV-2 seroprevalence. Potential protective or risk factors, such as age, BMI, having children or not, working in a COVID-19 unit, or smoking were explored.

Findings. From May to June 2020, among the 8,960 employees of the University Hospital of Nancy, a serological test was performed in 4,696 HCWs. The average (SD) age was 40.4 (11.4) years, and the sample included 3,926 women (83.6%). Of the 4,696 HCWs, 1,050 were smokers (22.4%). Among them, 2,231 HCWs had a history of COVID-19 symptoms (47.5%) and 238 were seropositive (5.1%). Neither gender, sex, BMI, nor having children were associated with a history of positive RT-PCR test or seropositive status. Previous work in a COVID-19 unit was associated with a history of positive RT-PCR test ($p=0.045$), but not with seroprevalence ($p=0.215$). During the first COVID-19 wave, smoking was associated with a reduced risk of seropositivity among HCWs (adjusted OR=0.6, 95%CI [0.4-0.9], $p=0.019$).

Interpretation. HCW are patently exposed to SARS-CoV-2. Care to COVID-19 patients was not associated with a higher SARS-CoV-2 seroprevalence. Smoking appears here as a protective factor.

1. Introduction

Healthcare workers (HCW) play a crucial role in the current response to the SARS-CoV-2 pandemic. They have been identified as a group at high risk of infection due to frequent and close contacts with COVID-19 patients (World Health Organization, 2020). The protection of HCWs is critical for pandemic control, both at the individual level for the continuity of care and at the collective level to avoid transmission to their professional and personal contacts (1).

Eastern France was particularly impacted by the first epidemic wave. The EpiCoV survey conducted in May 2020 revealed that seroprevalence was highest in Paris (9%), the inner suburbs (9.5%), and the Haut-Rhin department (10.8%). Seroprevalence in the Grand Est region was 6.7% in May 2020 (2).

The aim of the present study was (i) to describe the seroprevalence of SARS-CoV-2 in HCWs at Nancy University Hospital, Northeast France; (ii) to determine whether sex, age, BMI, having children, working in a COVID-19 unit, or smoking can be considered as risk factors for SARS-CoV-2 infection.

2. Material and Methods

2.1. Study design and participants

On May 2020, the French Health Minister offered SARS-CoV-2 serological screening to all HCWs. At Nancy University Hospital, HCWs who underwent blood sampling and serological analyses were asked to fill in a form to collect epidemiological and clinical data. All HCWs who completed this form were included in the study (Figure 1). HCWs included medical staff, nursing staff, and maintenance staff. Collected data included date of birth, gender, height, weight, smoking status (smoker/non-smoker), working in a COVID unit or not, having children or not (and age range), having been screened for SARS-CoV-2 (RT-PCR) or not (dates of screening and results when appropriate), symptoms (i.e., flu-like syndrome, digestive symptoms, loss of taste/smell), influenza vaccination (and if so, date).

2.2 Serological assay

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Blood samples were collected in a dry SST tube with serum-PET separator. Due to the high number of samples collected over a short period of time, SARS-CoV-2 serologies were performed using various techniques.

The BYOSYNEX® COVID-19 BSS technique is a flow lateral immunoassay for qualitative detection of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG. The target protein is the Receptor Binding Domain (RBD) of the Spike S protein. According to the manufacturer, the sensitivity for IgG is 100% and the specificity is 99.5%, and the sensitivity for IgM is 91.8% and the specificity is 99.2%.

The MagLumi COVID-19® test is an automated method based on chemiluminescence immunoassay. This test allows a semi-quantitative detection of anti-SARS-CoV-2 IgM and IgG directed against the receptor binding domain of protein S and the nucleocapsid (N) proteins. According to the manufacturer, the threshold of positivity is 1 AU/mL for IgM and IgG. For IgG, the sensitivity is 100% and the specificity is 99.1% 15 days after onset of the first post-infection symptoms. For IgM, the sensitivity is 77.46% and the specificity is 99.6% 15 days after onset of the first post-infection symptoms.

Euroimmun® SARS-CoV-2 ELISA is a test for quantitative detection of anti- SARS-CoV-2 IgA and IgG by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). The Euroimmun® SARS-CoV-2 ELISA uses a recombinant S1 domain of protein S as target. Results are expressed as a ratio, calculated by dividing the optical densities of the sample by those of an internal calibrator supplied with the test kit. A final ratio greater than 1.2 indicates positive serology. For IgG, the sensitivity is 90% and the specificity is 100% 10 days after onset of the first post-infection symptoms. For IgA, the sensitivity is 100% and the specificity is 92.5% 10 days after the first post-infection symptoms.

Ambiguous results were confirmed by another method, according to a unique flow chart, irrespective of the first test used. Positive IgM detected by BYOSYNEX® or MagLumi® methods without IgG detection were confirmed or invalidated by complementary techniques. Doubtful IgA detected by the EUROIMMUN® method (ratio ≥ 0.8 to < 1.1) were confirmed or invalidated by MagLumi® technique.

2.3 Statistical analysis

1
2 A stratified description of HCW characteristics was performed according to serological status (positive
3
4 vs. negative serology) and according to history of RT-PCR test result (positive vs. negative RT-PCR test),
5
6 using frequencies and percentages for qualitative variables and mean and standard deviation for
7
8 quantitative variables. HCW characteristics were then compared between groups, using Student's t-
9
10 test/ANOVA or Wilcoxon/Kruskal-Wallis tests for quantitative variables, and Chi-square or Fisher's
11
12 exact tests for qualitative variables according to the condition of use.
13
14

15
16 To identify factors associated with seropositivity or with history of RT-PCR positivity (i.e., at least one
17
18 positive RT-PCR test among the RT-PCR tests performed), a bivariate logistic regression model was
19
20 implemented for each HCW characteristic, entering seropositivity (or RT-PCR positivity) as the
21
22 dependent variable, and HCW characteristic as the independent variable. Independent variables with
23
24 a crude *p* value <0.2 were candidates for the final multivariate logistic regression model. Results were
25
26 reported as odd ratios (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). *P* values were two-sided.
27
28 Significance level was set at 0.05. Statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Inc.,
29
30 Cary, NC).
31
32
33
34
35
36
37
38
39

3. Results

3.1 Description of the cohort

40
41
42 From May 25, 2020 to June 29, 2020, 4,696 HCWs out of the 8,960 employees of University Hospital
43
44 of Nancy underwent a serological test. A total of 3,926 women (83.6%) and 770 men (16.4%) were
45
46 included; the average (SD) age was 40.4 (11.4) years. All participants completed the COVIDSOIN form.
47
48

49
50 Among the 2,231 HCW with a history of COVID-19 symptoms (47.5%), the predominant symptom was
51
52 influenza-like illness (30.3% of HCW).
53
54

55
56 Overall, 79.2% of included HCWs had worked in a COVID-19 unit. A total of 238 study participants were
57
58 seropositive (5.1%) and 131 participants had a history of at least one positive RT-PCR test (2.8%).
59
60
61
62
63
64
65

1
2 In terms of epidemiological characteristics, 1,050 participants were smokers (22.4%); 21.8% were
3 overweight and 10.7% were obese; 64.2% of HCWs interviewed had one or more children (Table 1).
4
5

6 7 **3.2 Epidemiological and clinical factors associated with a history of positive RT-PCR test**

8
9 When comparing HCWs with or without any history of positive RT-PCR test, no difference was observed
10 in terms of age, sex, BMI, smoking, and having children (Table 2). HCWs with a history of positive RT-
11 PCR test were more likely to have a history of COVID-19 symptoms compared with HCWs without any
12 history of positive RT-PCR test, whether for all symptoms combined (98.5% vs. 46.6%, $p<0.001$) or each
13 symptom taken one by one (Table 2). HCWs with a history of positive RT-PCR test were more likely to
14 have worked in a COVID-19 unit than those with no history of positive RT-PCR (86.3% vs. 79.0%,
15 $p=0.045$).
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

28 **3.3 Epidemiological and clinical factors associated with positive SARS-CoV-2 serology**

29
30 HCWs with positive serology were more likely to have a history of positive RT-PCR test than HCWs with
31 negative serology (28.2% versus 1.5%, $p<0.001$). History of COVID-19 symptoms was also more
32 frequent in HCWs with positive serology than in HCWs with negative serology, whether for all
33 symptoms combined (63.9% versus 47.2%, $p<0.001$) or for each evaluated symptom (Table 3).
34
35 Participants who had worked in a COVID-19 unit were equally likely to be seropositive than those who
36 did not work in a COVID-19 unit ($p=0.215$).
37
38
39
40
41
42
43
44

45 Using a multivariate analysis, age, sex, BMI, and having children (regardless of their age) were not risk
46 factors for SARS-COV-2 seropositivity, neither having worked in a COVID-19 unit (Table 4). Loss of smell
47 or taste was a risk factor for SARS-CoV-2 seropositivity (adjusted OR=4.2, 95%CI [2.6-6.7], $p<0.001$).
48
49

50 Finally, smoking was associated with a reduced risk of seropositivity (adjusted OR=0.6, 95%CI [0.4-0.9],
51 $p=0.019$) (Table 4).
52
53
54
55
56
57
58

59 **4. Discussion**

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

The major finding of this study is the confirmed association between COVID-19 seropositive status and a history of COVID-19 symptoms (all types). No effect of sex, age, BMI, and having children was observed on COVID-19 seropositive status. Smoking was found to be a protective factor. Seroprevalence was not associated with working in a COVID-19 unit, meaning that HCWs may have been contaminated outside the hospital. As an example, other studies demonstrated that community and public transportations were risk factors for seroconversion in HCWs (3), as well as social contact (4).

Other studies evaluated HCW exposure. In a study including 230,398 HCWs from 24 countries located all over the world (Europe, USA, China, Singapore, Mexico, India, South Korea), the prevalence of SARS-CoV-2 infection was estimated at 11% by RT-PCR testing and 7% by antibody detection. A French national study (3) conducted in metropolitan France in May 2020 estimated seroprevalence at 4.5% in the general population and at 11% among HCWs. In our hospital, seroprevalence reached 5.2%; this figure is lower than other French and international results. However, lower seroprevalences were observed in Danish HCWs (4.04%) (6) and in a children's hospital in Southern Italy (1.3%) (4). In the latter Italian study, the low seroprevalence was attributed to the strict application of preventive measures, with a strongly enforced policy of personal protective equipment (PPE) (4).

Two local studies were performed over the same period. One evaluated the seroprevalence in general population in the urban area of the university Hospital, the other evaluated the seroprevalence in laboratory staff of the same university hospital. In both general population and laboratory staff, the seroprevalence was equal to almost 2% (7,8). Thus, despite a relatively lower seroprevalence compared with other cities or countries, HCWs of our French University Hospital seem to be over-exposed to SARS-CoV-2 infection compared with laboratory staff or the general population. With regard to the Laboratory staff, exposed laboratory technicians are better protected than HCWs during manipulation of samples, in particular through the use of microbiological safety stations in addition to PPE (8). With regard to the general population, HCWs may have been over-exposed at the very beginning of the pandemic when protective equipment was lacking, and knowledge of the disease was

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

poor. HCWs also remained professionally active when the rest of the population was asked to stay at home (6, 7).

Our study revealed a protective effect of smoking on the risk of being infected by SARS-CoV-2, as analyzed by RT-PCR test or serology. The effect of smoking on SARS-CoV-2 infection is still debated. Lower SARS-CoV-2 infection rates among smokers has been previously described (Table 5). Notably, in a Chinese study of 1,099 patients with COVID-19 performed until January 29, 2020, the proportion of smokers was 12.6% which is lower than the proportion of smokers in China (28%) (9). Miyara *et al.* also reported that daily smokers are less likely to develop symptomatic or severe SARS-CoV-2 infection compared with the general population. This risk in smokers versus non-smokers is five and four times lower in outpatients and inpatients, respectively (10). Contradictory results were observed in other countries (11,12).

In the urban area of the University Hospital of Nancy, another study (MAGIC) was conducted to better define the protective factor due to tobacco consumption. The study compared three groups, i.e. smokers (>5 cigarettes/day), people in the process of quitting smoking using nicotine replacements, and non-smokers. The study included HCWs as well as people from the general population, aged over 18 years. Small numbers in each group did not allow for observing significant differences, but the same trend was observed. People consuming tobacco and people consuming nicotine replacements tended to have a smaller SARS-CoV-2 seroprevalence (n=4/62 seropositive in smoker or nicotine replacement groups and 16/113 in non-smoker groups, respectively, $p=0.16$). This suggests that nicotine may have an effect on the susceptibility to SARS-CoV-2 infection.

The protective or negative effect of smoking is still debated, but so is the mechanism of action of nicotine and tobacco. On the one hand, smoking was associated with the down regulation of ACE2 (the SARS-CoV-2 cell receptor) and can thus reduce entry of viral particles into cells (13), and on the other hand ACE2 gene expression has been described as significantly increased in cells exposed to high nicotine concentration (14). We may want to keep in mind that smoking has a structural impact on the respiratory tract and alters the immune system, which generally makes smokers more susceptible to

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

viral and bacterial infections of the lungs (15). Therefore, it obviously cannot be proposed as a prevention tool.

The present study has limitations such as self-declaration of epidemiological and clinical data. Moreover, due to the large flow of blood sampling performed over a short period of time, various methods had to be used for anti-SARS-CoV-2 antibodies detection. The three methods used all included anti-Spike antibodies detection. They were all validated according to the same local certification criteria and using the same samples. Finally, the same algorithm was applied irrespective of the method used, with the aim to eliminate false positive reaction when only IgM or IgA were positive. Finally, due to the retrospective design of the study we cannot assess the chronological sequence from symptom onset to RT-PCR testing nor when people worked in a COVID-19 unit.

The strength of the study is the short collection time for all 4,696 samples, which enabled a precise evaluation of University Hospital HCWs' serological status. The study was performed at an optimal time, i.e. two months after the first epidemic wave in Northeast France. Indeed, the sensitivity of anti-SARS-CoV-2 antibodies detection methods is optimal more than 14 days after the infection, and post-infectious antibodies were described to be detectable for 6-7 months.

The profile of the epidemic is now completely different, since variants with modulated infectiveness emerged, and HCWs can now benefit from vaccination. All studies analyzing the beginning of the epidemic, including the present one, are precious to improve knowledge on HCW exposure to recently emerging viruses and could no longer be performed as SARS-CoV-2 seropositive status is currently indifferently associated with past infection or vaccination.

Figure legends.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Figure 1: Flow chart of the COVIDOSOIN study

Table 1: Global description of the cohort

*COVID-19 symptoms evaluated: flu-like syndrome, dry cough, digestive disorders, loss of taste/smell

NS: Not specified

	all	
	N=4,696	
Age in 2020 (years)		
N	4,696	
Mean ± SD [95%CI]	40.4 ± 11.4 [40.1; 40.7]	
Median (Q1 - Q3)	40.0 (30.0 - 50.0)	
Min - Max	18.0 - 71.0	
Gender		
Male	770	(16.4%)
Female	3,926	(83.6%)
BMI		
NS	296	(6.3%)
Underweight	159	(3.4%)
Normal weight	2,714	(57.8%)
Overweight	1,023	(21.8%)
Obesity	504	(10.7%)
Smoking		
NS	197	(4.2%)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	all		
		N=4,696	
Yes	1,050	(22.4%)	
No	3,449	(73.4%)	
Children (all ages)			
NS	19	(0.4%)	
Yes	3,013	(64.2%)	
No	1,664	(35.4%)	
Children under 2 years old			
NS	19	(0.4%)	
Yes	358	(7.6%)	
No	4,319	(92.0%)	
Children between 2 and <5 years old			
NS	19	(0.4%)	
Yes	539	(11.5%)	
No	4,138	(88.1%)	
Children between 5 and <10 years old			
NS	19	(0.4%)	
Yes	776	(16.5%)	
No	3,901	(83.1%)	
Children between 10 and <15 years old			
NS	19	(0.4%)	
Yes	917	(19.5%)	
No	3,760	(80.1%)	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	all		
	N=4,696		
Children aged 15 years and older			
NS	19	(0.4%)	
Yes	616	(13.1%)	
No	4,061	(86.5%)	
Seropositivity			
Positive	238	(5.1%)	
Negative	4,458	(94.9%)	
Working in a COVID-19 unit			
Yes	3,718	(79.2%)	
No	978	(20.8%)	
RT-PCR Screening			
NS	45	(1.0%)	
Yes	629	(13.4%)	
No	4,022	(85.6%)	
At least one positive RT-PCR test			
NS	45	(1.0%)	
Yes	131	(2.8%)	
No	4,520	(96.3%)	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	all	
	N=4,696	
COVID-19 symptoms (all)*		
NS	55	(1.2%)
Yes	2,231	(47.5%)
No	2,410	(51.3%)
Influenza-like illness		
NS	187	(4.0%)
Yes	1,421	(30.3%)
No	3,088	(65.8%)
Dry cough		
NS	267	(5.7%)
Yes	1,155	(24.6%)
No	3,274	(69.7%)
Digestive disorders		
NS	316	(6.7%)
Yes	967	(20.6%)
No	3,413	(72.7%)
Loss of taste/smell		
NS	428	(9.1%)
Yes	258	(5.5%)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	all		
	N=4,696		
No	4,010	(85.4%)	
Flu vaccine			
NS	4	(0.1%)	
Yes	1,871	(39.8%)	
No	2,821	(60.1%)	
Flu diagnosis			
Yes	86	(1.8%)	
No	4,610	(98.2%)	

Table 2. Description of the cohort data by RT-PCR screening

**COVID-19 symptoms assessed: flu-like syndrome, dry cough, digestive disorders, loss of taste/smell

Statistical test used: *Kruskal-Wallis, #Chi-2, §Fisher's exact test ; NS: Not specified

	At least one history of positive RT-PCR test		<i>p</i> value	
	Yes	No		
	N=131	N=4,520		
Age in 2020 (years)			<i>p</i> =0.136*	
N	131	4,520		
Mean ± SD [95%CI]	38.9 ± 10.8 [37.0; 40.8]	40.4 ± 11.4 [40.1; 40.8]		
Median (Q1 - Q3)	38.0 (29.0 - 48.0)	40.0 (30.0 - 50.0)		
Min - Max	20.0 - 63.0	18.0 - 71.0		
Gender			<i>p</i> =0.728#	
Male	23 (17.6%)	742 (16.4%)		
Female	108 (82.4%)	3,778 (83.6%)		
BMI			<i>p</i> =0.608§	
NS	8	285		
underweight	2 (1.6%)	157 (3.7%)		
Normal weight	74 (60.2%)	2,617 (61.8%)		
Overweight	31 (25.2%)	979 (23.1%)		
Obesity	16 (13.0%)	482 (11.4%)		
Smoking			<i>p</i> =0.055#	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	At least one history of positive RT-PCR test		<i>p</i> value	
	Yes	No		
	N=131	N=4,520		
NS	7	190		
Yes	20 (16.1%)	1,019 (23.5%)		
No	104 (83.9%)	3,311 (76.5%)		
Children (all ages)				<i>p</i> =1.000 [#]
NS	2	16		
Yes	83 (64.3%)	2,898 (64.3%)		
No	46 (35.7%)	1,606 (35.7%)		
Children under 2 years old				<i>p</i> =0.190 [#]
NS	2	16		
Yes	6 (4.7%)	350 (7.8%)		
No	123 (95.3%)	4,154 (92.2%)		
Children between 2 and <5 years old				<i>p</i> =0.381 [#]
NS	2	16		
Yes	18 (14.0%)	516 (11.5%)		
No	111 (86.0%)	3,988 (88.5%)		
Children between 5 and <10 years old				<i>p</i> =0.921 [#]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	At least one history of positive RT-PCR test		<i>p</i> value	
	Yes	No		
	N=131	N=4,520		
NS	2	16		
Yes	21 (16.3%)	748 (16.6%)		
No	108 (83.7%)	3,756 (83.4%)		
Children between 10 and <15 years old				<i>p</i> =0.194 [#]
NS	2	16		
Yes	31 (24.0%)	875 (19.4%)		
No	98 (76.0%)	3,629 (80.6%)		
Children aged 15 years and older				<i>p</i> =0.610 [#]
NS	2	16		
Yes	15 (11.6%)	593 (13.2%)		
No	114 (88.4%)	3,911 (86.8%)		
Seropositivity				<i>p</i> <0.001 [#]
Positive	66 (50.4%)	168 (3.7%)		
Negative	65 (49.6%)	4,352 (96.3%)		
Working in a COVID-19 unit				<i>p</i> =0.045 [#]
Yes	113 (86.3%)	3,573 (79.0%)		
No	18 (13.7%)	947 (21.0%)		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	At least one history of positive RT-PCR test				<i>p</i> value
	Yes	No			
	N=131	N=4,520			
COVID-19 symptoms (all)**					<i>p</i> <0.001#
NS	0	52			
Yes	129 (98.5%)	2,083 (46.6%)			
No	2 (1.5%)	2,385 (53.4%)			
Influenza-like illness					<i>p</i> <0.001#
.	3	179			
Yes	112 (87.5%)	1,297 (29.9%)			
No	16 (12.5%)	3,044 (70.1%)			
Dry cough					<i>p</i> <0.001#
NS	10	246			
Yes	85 (70.2%)	1,064 (24.9%)			
No	36 (29.8%)	3,210 (75.1%)			
Digestive disorders					<i>p</i> <0.001#
NS	21	286			
Yes	55 (50.0%)	903 (21.3%)			
No	55 (50.0%)	3,331 (78.7%)			
Loss of taste/smell					<i>p</i> <0.001#
NS	7	408			

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

		At least one history of positive RT-PCR test		<i>p</i> value
		Yes	No	
		N=131	N=4,520	
Yes		84 (67.7%)	173 (4.2%)	
No		40 (32.3%)	3,939 (95.8%)	
Flu vaccine				<i>p</i> =0.297 [#]
NS		0	4	
Yes		58 (44.3%)	1,795 (39.7%)	
No		73 (55.7%)	2,721 (60.3%)	

Table 3. Description of cohort data by seropositivity status

**COVID-19 symptoms assessed: flu-like syndrome, dry cough, digestive disorders, loss of taste/smell

Statistical test used: *Kruskal-Wallis, #Chi-2, §Fisher's exact test ; NS: Not specified

	Seropositivity		Test	
	Positive	Negative		
	N=238	N=4,458		
Age in 2020 (years)				<i>p</i> =0.414*
N	238	4,458		
Mean ± SD [95%CI]	40.9 ± 11.1 [39.5; 42.3]	40.4 ± 11.4 [40.0; 40.7]		
Median (Q1 - Q3)	40.0 (31.0 - 50.0)	40.0 (30.0 - 50.0)		
Min - Max	20.0 - 64.0	18.0 - 71.0		
Gender				<i>p</i> =0.587#
Male	36 (15.1%)	734 (16.5%)		
Female	202 (84.9%)	3,724 (83.5%)		
BMI				<i>p</i> =0.150#
NS	7	289		
underweight	4 (1.7%)	155 (3.7%)		
Normal weight	135 (58.4%)	2,579 (61.9%)		
Overweight	65 (28.1%)	958 (23.0%)		
Obesity	27 (11.7%)	477 (11.4%)		
Smoking				<i>p</i> <0.001#
NS	6	191		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	Seropositivity		Test	
	Positive	Negative		
	N=238	N=4,458		
Yes	33 (14.2%)	1,017 (23.8%)		
No	199 (85.8%)	3,250 (76.2%)		
Children (all ages)				<i>p</i> =0.400 [#]
NS	2	17		
Yes	146 (61.9%)	2,867 (64.6%)		
No	90 (38.1%)	1,574 (35.4%)		
Children under 2 years old				<i>p</i> =0.203 [#]
NS	2	17		
Yes	13 (5.5%)	345 (7.8%)		
No	223 (94.5%)	4,096 (92.2%)		
Children between 2 and <5 years old				<i>p</i> =0.380 [#]
NS	2	17		
Yes	23 (9.7%)	516 (11.6%)		
No	213 (90.3%)	3,925 (88.4%)		
Children between 5 and <10 years old				<i>p</i> =0.610 [#]
NS	2	17		
Yes	42 (17.8%)	734 (16.5%)		
No	194 (82.2%)	3,707 (83.5%)		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	Seropositivity		Test		
	Positive	Negative			
	N=238		N=4,458		
Children between 10 and <15 years old					<i>p</i> =0.291 [#]
NS	2		17		
Yes	40	(16.9%)	877	(19.7%)	
No	196	(83.1%)	3,564	(80.3%)	
Children aged 15 years and older					<i>p</i> =0.681 [#]
NS	2		17		
Yes	29	(12.3%)	587	(13.2%)	
No	207	(87.7%)	3,854	(86.8%)	
Working in a COVID-19 unit					<i>p</i> =0.215 [#]
Yes	196	(82.4%)	3,522	(79.0%)	
No	42	(17.6%)	936	(21.0%)	
At least one positive RT-PCR test					<i>p</i> <0.001 [#]
NS	4		41		
Yes	66	(28.2%)	65	(1.5%)	
No	168	(71.8%)	4,352	(98.5%)	
COVID-19 symptoms (all)					<i>p</i> <0.001 [#]
NS	0		55		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	Seropositivity		Test		
	Positive	Negative			
	N=238	N=4,458			
Yes	152 (63.9%)	2,079 (47.2%)			
No	86 (36.1%)	2,324 (52.8%)			
Influenza-like illness					<i>p</i> <0.001 [#]
NS	8	179			
Yes	124 (53.9%)	1,297 (30.3%)			
No	106 (46.1%)	2,982 (69.7%)			
Dry cough					<i>p</i> <0.001 [#]
NS	18	249			
Yes	95 (43.2%)	1,060 (25.2%)			
No	125 (56.8%)	3,149 (74.8%)			
Digestive disorders					<i>p</i> =0.035 [#]
NS	27	289			
Yes	59 (28.0%)	908 (21.8%)			
No	152 (72.0%)	3,261 (78.2%)			
Loss of taste/smell					<i>p</i> <0.001 [#]
NS	17	411			
Yes	74 (33.5%)	184 (4.5%)			
No	147 (66.5%)	3,863 (95.5%)			

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	Seropositivity		Test	
	Positive	Negative		
	N=238	N=4,458		
Flu vaccine				<i>p</i> = 0.040 [#]
NS	0	4		
Yes	110 (46.2%)	1,761 (39.5%)		
No	128 (53.8%)	2,693 (60.5%)		

Table 4: Factors associated with positive seropositivity status

	N	Seropositivity		Bivariate regression			Multivariate regression**		
		n	%	Odds ratio	95%CI*	p	Odds ratio	95%CI*	p
				Inf*	Sup*		Inf*	Sup*	
Age in 2020						0.4971			
<30 years	923	42	4.6	1					
30 - 39 years	1,068	48	4.5	1.0	0.6 - 1.5				
40 - 49 years	901	53	5.9	1.3	0.9 - 2.0				
≥50 years	967	48	5.0	1.1	0.7 - 1.7				
Sex						0.9885			
Male	648	32	4.9	1.0	0.7 - 1.5				
Female	3,211	159	5.0	1					
BMI						0.0289			
Normal weight	2,392	113	4.7	1					
Underweight	143	2	1.4	0.3	0.1 - 1.2				
Overweight	884	56	6.3	1.4	1.0 - 1.9				
Obesity	440	20	4.5	1.0	0.6 - 1.6				
Smoking						0.0018			0.0193

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	N	Seropositivity		Bivariate regression			Multivariate regression**				
		n	%	Odds ratio	95%CI*		p	Odds ratio	95%CI*		p
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
Yes	884	27	3.1	0.5	0.4	-0.8	0.6	0.4	-0.9		
No	2,975	164	5.5	1			1				
Children (all ages)										0.4557	
Yes	2,442	116	4.8	0.9	0.7	-1.2					
No	1,417	75	5.3	1							
Children under 2 years old										0.4160	
Yes	300	12	4.0	0.8	0.4	-1.4					
No	3,559	179	5.0	1							
Children between 2 and <5 years old										0.5482	
Yes	456	20	4.4	0.9	0.5	-1.4					
No	3,403	171	5.0	1							
Children between 5 and <10 years old										0.7851	
Yes	639	33	5.2	1.1	0.7	-1.6					
No	3,220	158	4.9	1							
Children between 10 and <15 years old										0.4494	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	N	Seropositivity		Bivariate regression			Multivariate regression**		
		n	%	Odds ratio	95%CI*	p	Odds ratio	95%CI*	p
					Inf*	Sup*		Inf*	Sup*
Yes	747	33	4.4	0.9	0.6	- 1.3			
No	3,112	158	5.1	1					
Children aged 15 years and older							0.6966		
Yes	500	23	4.6	0.9	0.6	- 1.4			
No	3,359	168	5.0	1					
Working in a COVID-19 unit							0.2232		
Yes	3,104	160	5.2	1.3	0.9	- 1.9			
No	755	31	4.1	1					
At least one positive RT-PCR test							<0.0001		<0.0001
Yes	94	45	47.9	22.8	14.7	- 35.2	9.9	5.8	- 16.8
No	3,765	146	3.9	1			1		
COVID-19 symptoms (all combined) #							<0.0001		
Yes	1,660	110	6.6	1.9	1.4	- 2.5			
No	2,199	81	3.7	1					
Flu-like symptoms							<0.0001		

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

	N	Seropositivity		Bivariate regression			Multivariate regression**				
		n	%	Odds ratio	95%CI*		p	Odds ratio	95%CI*		p
					Inf*	Sup*			Inf*	Sup*	
Yes	1,051	91	8.7	2.6	1.9 - 3.4						
No	2,808	100	3.6	1							
Dry cough											<0.0001
Yes	881	74	8.4	2.2	1.7 - 3.0						
No	2,978	117	3.9	1							
Digestive disorders											0.0066
Yes	746	52	7.0	1.6	1.2 - 2.2						
No	3,113	139	4.5	1							
Loss of taste/smell											<0.0001
Yes	183	52	28.4	10.1	7.0 - 14.5			4.2	2.6 - 6.7		<0.0001
No	3,676	139	3.8	1				1			
Flu vaccine											0.0195
Yes	1,525	91	6.0	1.4	1.1 - 1.9						
No	2,334	100	4.3	1							

*CI: Confidence interval - Lower bound - Upper bound

**Only factors with a significant association at the 0.2 threshold in the bivariate model were included

Variables that are not candidates for the multivariate model

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

NS: Not specified

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Table 5. COVID-19 risk factors associated with smoking: literature data

Reference	Study population	Population size	Results	Conclusion
Rentsch et al., 2020 (16)	Patients hospitalized and/or in intensive care units	3,789	OR=0.45, 95%CI [0.35-0.57]	Current smoking was associated with decreased likelihood of COVID-19
Guan et al., 2020 (9)	Patients hospitalized and/or in intensive care units	661	OR=0.20, 95%CI [0.08-0.51] Adjustment for age: OR=0.23, 95%CI [0.09 – 0.59] Adjustment for occupation : OR=0.27, 95%CI [0.10 - 0.71]	Smoking was found to be associated with a lower risk of infection, and this association remained significant after adjustment for age or occupation
De Lusignan et al., 2020 (17)	Outpatients	3,802	Adjusted OR=0.49; 95%CI [0.34 – 0.71]	Active smoking was associated with decreased odds of positive test result

32

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Miyara et al., 2020 (10)	Outpatients	479	OR=0.24, 95% CI [0.12–0.48]	The rate of active daily smoking was significantly lower in COVID-19 patients than in the general 2019 French population after standardization by age and gender
	Hospitalized patients	479	OR=0.24, 95%CI [0.14–0.40]	
Jackson et al., 2020 (12)	Outpatients	53,002	Adjusted OR=1.79, 95%CI [1.22 – 2.62]	Current smoking was independently associated with self-reported confirmed COVID-19 infection
Mostafa et al., 2021 (11)	Healthcare workers	4,040	Former smokers: adjusted OR=0.45, 95%CI [0.11–1.89] (<i>p</i> =0.273) Current smokers: adjusted OR=0.65, 95%CI [0.38–1.09] (<i>p</i> =0.101)	Former or recent smoking was not associated with positive SARS-CoV-2 test results in HCWs

33

Acknowledgments

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

We thank all the Hospital staff for their contribution and Laboratory staff for their investment in performing the serological tests. We also thank statisticians from the CIC-EC (CHRU-Nancy, INSERM, Université de Lorraine) for analyses.

Bibliography

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1. Kea B, Johnson A, Lin A, Lapidus J, Cook JN, Choi C, et al. An international survey of healthcare workers use of personal protective equipment during the early stages of the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Emergency Physicians Open* [Internet]. avr 2021 [cité 18 août 2021];2(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/emp2.12392>

2. Premiers résultats des enquêtes de santé publique de l'Inserm sur la Covid-19 : facteurs de risque individuels et sociaux [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 18 août 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/premiers-resultats-des-enquetes-de-sante-publique-de-linserm-sur-la-covid-19-facteurs-de-risque-individuels-et-sociaux/41032/>

3. Martischang R, Iten A, Arm I, Abbas M, Meyer B, Yerly S, et al. Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) seroconversion and occupational exposure of employees at a Swiss university hospital: A large longitudinal cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 19 mars 2021;1- 8.

4. Caselli D, Loconsole D, Dario R, Chironna M, Aricò M. Effectiveness of Preventive Measures in Keeping Low Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers in a Referral Children's Hospital in Southern Italy. *Pediatric Reports*. 4 mars 2021;13(1):118- 24.

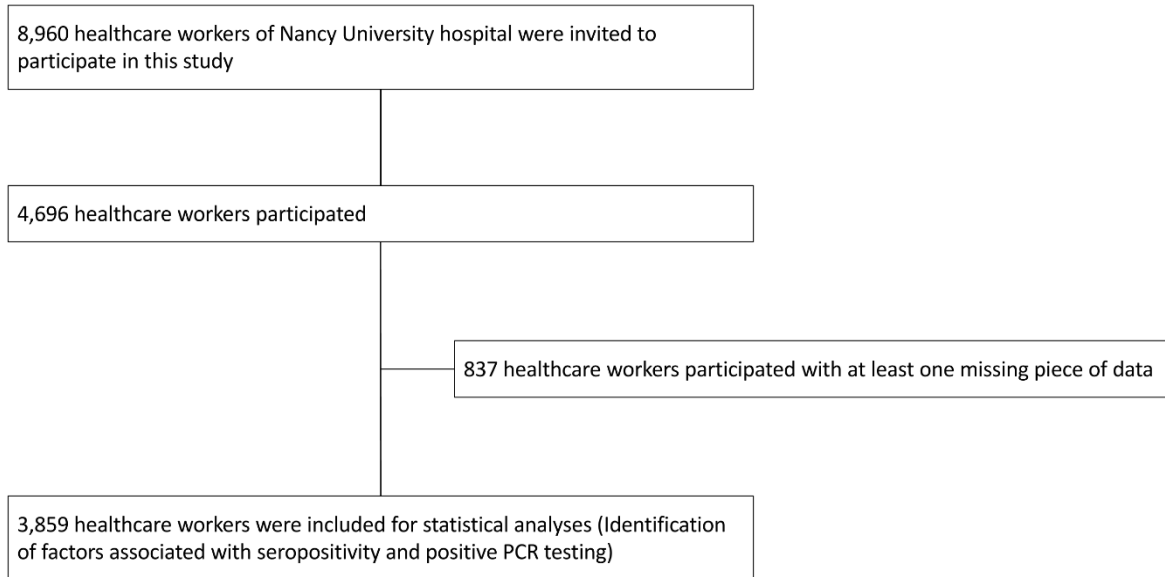
5. Warszawski J, Bajos N, Meyer L. Premiers résultats de l'enquête nationale EpiCOV. *Etudes & Résultats - Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*. oct 2020;Etudes&Résultats-DIrection de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques(1167).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

6. Iversen K, Bundgaard H, Hasselbalch RB, Kristensen JH, Nielsen PB, Pries-Heje M, et al. Risk of COVID-19 in health-care workers in Denmark: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2020;20(12):1401- 8.
7. Gégout Petit A, Jeulin H, Legrand K, Jay N, Bochnakian A, Vallois P, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2, Symptom Profiles and Sero-Neutralization in a Suburban Area, France. *Viruses*. 4 juin 2021;13(6):1076.
8. Hartard C, Agrinier N, Franck P, Prin-Mathieu C, Debourgogne A, Venard V, et al. Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) seroprevalence among laboratory staff: Safe handling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) samples. *Infect Control Hosp Epidemiol*. :1- 2.
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708- 20.
10. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios* [Internet]. 20 avr 2020 [cité 3 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.qeios.com/read/WPP19W.2>
11. Mostafa A, El-Sayed MH, El-Meteini M, Saleh A, Omar A, Mansour O, et al. SARS-Co-V2 infection in never, former, and current tobacco/nicotine users: a cohort study of 4040 Egyptian healthcare workers. *BMC Public Health*. déc 2021;21(1):1243.
12. Jackson SE, Brown J, Shahab L, Steptoe A, Fancourt D. COVID-19, smoking and inequalities: a study of 53 002 adults in the UK. *Tobacco Control* [Internet]. 21 août 2020 [cité 7 sept 2021]; Disponible sur: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/early/2020/08/20/tobaccocontrol-2020-055933>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

13. Wang G-Z, Zhang L, Zhao X-C, Gao S-H, Qu L-W, Yu H, et al. The Aryl hydrocarbon receptor mediates tobacco-induced PD-L1 expression and is associated with response to immunotherapy. *Nat Commun.* 8 mars 2019;10(1):1125.
14. McAlinden KD, Lu W, Ferdowsi PV, Myers S, Markos J, Larby J, et al. Electronic Cigarette Aerosol Is Cytotoxic and Increases ACE2 Expression on Human Airway Epithelial Cells: Implications for SARS-CoV-2 (COVID-19). *JCM.* 3 mars 2021;10(5):1028.
15. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med.* 8 nov 2004;164(20):2206- 16.
16. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, Park LS, King JT, Skanderson M, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2020 avr [cité 7 sept 2021].* Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.09.20059964>
17. Lusignan S de, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases.* 1 sept 2020;20(9):1034 - 42.



Discussion SARS-CoV-2 et Tabagisme

L'étude COVIDOSOIN a révélé un effet protecteur du tabagisme sur le risque d'être infecté par le SARS-CoV-2 (diagnostiqué par RT-PCR ou par sérologie). En effet la différence entre les fumeurs et les non-fumeurs était significative, aussi bien pour le groupe RT-PCR positif que pour le statut séropositif (OR (*Odds Ratio*) = 0,6, IC (Intervalle de Confiance) 95% = 0,4 – 0,9, $p = 0,019$). Plusieurs autres études ont fait état d'une faible prévalence de fumeurs parmi les sujets ayant un test RT-PCR (80) ou une sérologie positive pour le SARS-CoV-2 (81).

Dans une méta-analyse réalisée sur 233 études, les fumeurs actifs ont un moindre risque d'être positifs au SARS-CoV-2 que les sujets n'ayant jamais fumé (RR (Risque Relatif) = 0,72, IC 95% = 0,57 – 0,89). En revanche il n'y a pas de différence entre les ex-fumeurs et les sujets n'ayant jamais fumé (RR = 1,02, IC 95% = 0,92 – 1,13) (82). Les études ayant évalué le rôle du tabac sur le risque d'infection par le SARS-CoV-2 sont présentées dans le tableau V.

De plus, une prévalence inhabituellement faible du tabagisme a été observée chez les patients hospitalisés atteints du COVID-19 (83). Cela a été confirmé par diverses revues systématiques montrant l'effet protecteur du tabagisme vis-à-vis de l'hospitalisation des patients COVID-19 (84).

Par ailleurs, l'effet du tabagisme sur l'évolution de l'infection par le SARS-CoV-2 est également débattu. Une analyse réalisée sur une population chinoise conclue que le tabagisme actif ne semble pas être associé de manière significative à un risque accru de progression vers une maladie grave due à l'infection par le COVID-19 (85). En revanche, d'autres études montrent que le tabagisme est un facteur de gravité de la maladie (86,87). La plus grande et la plus récente méta-analyse, comprenant 47 études avec un total de 32849 patients hospitalisés pour Covid-19, confirme que les fumeurs actifs ont un risque accru de forme grave (RR : 1,80 ; IC 95 % : 1,14–2,85 ; p (*p-value*) = 0,012). Un tabagisme ancien est également associé à un risque accru de forme grave (RR : 1,31 ; IC : 1,12–1,54 ; $p = 0,001$), de progression de la maladie (RR : 2,18 ; IC : 1,06–4,49 ; $p = 0,035$), d'un besoin de ventilation mécanique (RR : 1,20 ; CI : 1,01–1,42 ; $p = 0,043$) et de mortalité hospitalière (RR : 1,26 ; IC : 1,20–1,32 ; $p < 0,0001$) (88).

TABLEAU V. FACTEUR DE RISQUE COVID-19 ASSOCIE AU TABAGISME : DONNEES DE LA LITTERATURE.

Reference	Study population	population size	Results	Conclusion
Rentsch and al., 2020	Patients hospitalisés et/ou en unités de soins intensifs	3789	OR = 0.45, 95%CI [0.35-0.57]	Le tabagisme actuel était associé à une diminution de la probabilité d'infection à Covid-19
Guan and al., 2020	Patients hospitalisés et/ou en unités de soins intensifs	661	OR = 0.20, 95%CI [0.08-0.51] Ajusté à l'âge : OR = 0.23, 95%CI [0.09 – 0.59] Ajusté à la profession : OR = 0,27, 95%CI [0.10 - 0.71]	Le tabagisme a été associé à un risque d'infection plus faible, et cette association est restée significative après ajustement pour l'âge ou la profession
De Lusignan and al., 2020	Patients ambulatoires	3802	OR ajusté = 0.49; 95% CI [0.34 – 0.71]	Le tabagisme actif était associé à une diminution de la probabilité d'infection à Covid-19
Miyara and al., 2020	Patients ambulatoires	479	OR = 0.24, 95% CI [0.12–0.48]	Le taux de tabagisme actif quotidien était significativement plus faible chez les patients de COVID-19 que dans la population générale française après standardisation par âge et par sexe.
	Patients hospitalisés	479	OR = 0.24, 95% CI [0.14–0.40]	
Jackson and al.,	Patients ambulatoires	53 002	OR ajusté = 1.79, 95% CI [1.22 – 2.62]	Le tabagisme actuel était indépendamment associé à l'infection au COVID-19 autodéclarée

Alors que les effets protecteurs ou aggravant du tabac sur l'infection à SARS-CoV-2 sont encore débattus, le mécanisme de cet impact est lui aussi encore en discussion. Les points clés de cette interaction sont le récepteur ACE2 et les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine.

- Les récepteurs ACE2 membranaires et solubles permettent la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine I. Le récepteur ACE2 est impliqué dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. Il est impliqué dans le système rénine/angiotensine/aldostérone (SRAA) permettant la régulation de la pression artérielle et l'homéostasie hydrosodée. Ils sont largement exprimés dans de nombreux

tissus et organes humains tels que le cœur, les vaisseaux, l'intestin, les poumons, les reins, les testicules et le cerveau.

Le SARS-CoV-2 utilise les récepteurs ACE2 pour infecter les cellules épithéliales respiratoires. Il se fixe aux récepteurs ACE2 qui se situent à la surface apicale des cellules épithéliales. A la suite de la fixation du virus sur le récepteur, ce dernier est internalisé et dégradé par la cellule. Le SARS-CoV-2 régule donc à la baisse l'expression de ACE2.

- Les nAChRs (*Nicotinic Acetylcholine Receptors*) sont des canaux appartenant à la famille des canaux cationiques pentamériques. Ils sont impliqués dans la transmission synaptique au niveau du système nerveux central et périphérique. Ils jouent un rôle important dans la transmission neuromusculaire et motrice autonome. L'acétylcholine, neurotransmetteur endogène, et la nicotine, alcaloïde du tabac, entraînent l'ouverture du canal et permettent le passage de cations à travers la membrane plasmique, influençant ainsi l'excitabilité neuronale et la plasticité synaptique.

Il a récemment été suggéré que la protéine S du SARS-CoV-2 pourrait interagir avec les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (89). La fixation de la protéine S du SARS-CoV-2 aux récepteurs nicotiques a lieu au niveau d'une région située près du site de clivage de la furine qui correspond à une boucle Y674-R685.

Au cours de la COVID-19, La production de cytokines pro-inflammatoires entraîne le développement d'une tempête de cytokines, avec des lésions pulmonaires aiguës, un SDRA, des troubles de la coagulation et une défaillance multiviscérale. La voie des nAChR pourrait également être impliquée dans le syndrome inflammatoire lié au COVID-19. Une dérégulation de cette voie au niveau des macrophages induirait une production excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et le TNF α .

Lorsque le SARS-CoV-2 interagit avec les nAChR, il bloque l'action de la voie anti-inflammatoire nicotinique cholinergique.

Il existe par ailleurs des preuves solides d'un neurotropisme du SARS-CoV-2. Il a été démontré que les β -coronavirus auxquels appartient le SARS-CoV-2 ne limitent pas leur présence aux voies respiratoires et envahissent fréquemment le SNC. Ce tropisme neurologique contribue potentiellement à la physiopathologie et aux manifestations cliniques de la COVID-19. Il pourrait jouer un rôle dans l'insuffisance respiratoire des patients Covid-19, ainsi que dans la perte

de l'odorat et divers signes neurologiques comme les céphalées, les nausées et les vomissements (89).

Le composant du tabac qui, le premier a été mis en cause dans le lien entre SARS-CoV-2 et tabagisme est la nicotine, également présente dans les substituts du tabac et la cigarette électronique. Un lien entre la consommation de tabac ou de nicotine et l'expression du récepteur ACE2 a été observé (90). Parmi les composés du tabac testés, seul le benzo(a)pyrène (BaP) et la nitrosamine cétone dérivée de la nicotine (*NNK, Nicotine-derived Nitrosamine Ketone*) empêchent le SARS-CoV-2 d'infecter les cellules (figure 24). Le BaP entraîne une régulation positive de l'oncoprotéine Skp2 (*S-Phase Kinase Associated Protein 2*) qui joue un rôle essentiel dans la progression et la prolifération du cycle cellulaire. Skp2 interagit alors avec ACE2 et induit l'ubiquitination et la dégradation ultérieure de ce dernier (Figure 23). Ce mécanisme pourrait expliquer le blocage de l'entrée du virus dans la cellule (91).

A l'inverse, il est également intéressant de noter que le comportement tabagique est caractérisé par une inhalation et par des mouvements répétés rapprochant la main à la bouche qui peuvent favoriser la contamination virale. (92).

D'autres études suggèrent que les fumeurs quotidiens ont une probabilité beaucoup plus faible de développer une infection symptomatique ou grave par le SARS-CoV-2 par rapport à la population générale. Ce risque est divisé par cinq pour les patients ambulatoires et par quatre pour les patients hospitalisés (91).

La nicotine entrerait en compétition allostérique avec le SARS-CoV-2 pour la fixation aux nAChR, ce qui antagonise l'action du SARS-CoV-2 sur la voie des nAChR (89) (Figure 23).

La maladie à COVID-19 semble être une maladie du système cholinergique nicotinique. La nicotine, en se liant au nAChR via la sous-unité 7 α , assurerait une restauration de la voie anti-inflammatoire cholinergique et réduirait la production de cytokines par les macrophages, ce qui pourrait empêcher la tempête de cytokines (84). La nicotine apporterait ainsi une protection vis-à-vis des effets de la phase inflammatoire secondaire, responsable des formes graves (90).

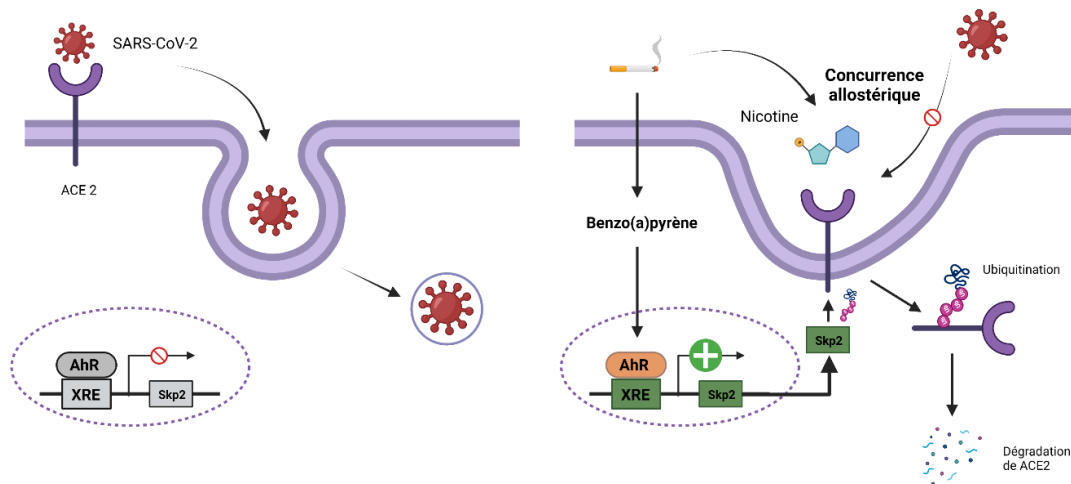


FIGURE 23. REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA REGULATION DE L'ACE2 PAR LA FUMEE DE TABAC.

AhR : Hydrocarbure Aryl Receptor, XRE : Xenobiotics Response Element, Skp2 : S-Phase Kinase Associated Protein 2, BaP : Benzo(a)pyrène. AhR est un facteur de transcription de base en hélice-boucle-hélice qui se lie à l'élément sensible aux xénobiotiques (XRE) ou à l'élément de réponse aux hydrocarbures aryles (AHRE, Aryl Hydrocarbon Response Element) pour réguler les gènes cibles en réponse aux HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques) et à la dioxine. AhR est exprimé dans tous les tissus et joue un rôle important dans la modulation de la réponse immunitaire. AhR est essentiel au cancer de la peau induit par le BaP (93).

Néanmoins, d'autres études montrent, de façon contradictoire, que le tabagisme est associée à une expression accrue de l'ACE2 dans les pneumocytes de type 2 et les macrophages alvéolaires, en comparaison aux non-fumeurs, bien que le mécanisme ne soit pas clair (94–97). Il n'y a actuellement aucune preuve suggérant que la régulation à la hausse de l'ACE2 soit associée à une susceptibilité ou à une gravité accrue au COVID-19. Au contraire, la régulation à la hausse de l'ACE2 semble protéger contre les lésions tissulaires causées par le SARS-CoV-2 (84)

L'expression du gène ACE2 est plus élevée chez les fumeurs (actuels et anciens) par rapport aux non-fumeurs dans le tissu pulmonaire normal dans un échantillon de patients atteints d'adénocarcinome pulmonaire, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'origine ethnique. Les fumeurs actuels avaient l'expression la plus élevée, les personnes n'ayant jamais fumé avaient l'expression la plus faible (98).

Ce qui est cohérent avec l'étude épidémiologique de 24554 cas où les anciens fumeurs (49%) ont un risque plus élevé de développer une maladie grave que les non-fumeurs (14,5%) et les fumeurs actuels (21,7%) (99)

Le gène ACE2 serait exprimé dans des types cellulaires spécifiques liés aux antécédents tabagiques. Dans l'épithélium bronchique, ACE2 est activement exprimé dans les cellules caliciformes des fumeurs actuels et les cellules exocrines bronchiolaires des non-fumeurs. Dans les alvéoles, l'ACE2 est activement exprimée dans les cellules AT2 remodelées d'anciens fumeurs. Cela peut indiquer que le SARS-CoV-2 infecte les voies respiratoires par différentes voies chez les fumeurs, les anciens fumeurs et les non-fumeurs, ce qui peut partiellement entraîner une sensibilité, une gravité de la maladie et un résultat du traitement différents (98)

Il faut toutefois garder à l'esprit que, selon les données de l'OMS, le tabac provoque le décès de plus de 8 millions de personnes chaque année (73 000 en France).

Conclusion

L'étude réalisée sur les 4696 travailleurs de la santé au CHRU de Nancy a montré que la séroprévalence parmi le personnel hospitalier du CHRU de Nancy est évaluée à 5,1%. Les travailleurs avec un test RT-PCR positif avaient également le plus souvent travaillé dans une unité COVID, ce qui n'a pas été montré chez les travailleurs avec une sérologie positive. Le tabagisme a montré un effet protecteur sur le risque de séropositivité dans cette étude (OR ajusté=0,6, IC 95% [0,4-0,9, p=0,019). Cet effet protecteur du tabac sur le risque d'infection et d'apparition de formes graves fait débat dans le monde scientifique. En revanche, un effet protecteur de la nicotine sur l'infection à COVID-19 est plus décrit dans la littérature scientifique, notamment concernant ses propriétés anti-inflammatoires.

Le profil de l'épidémie est maintenant complètement différent, puisque des variants à infectivité modulée sont apparus, et les travailleurs de la santé peuvent maintenant bénéficier de la vaccination. Toutes les études analysant ce qui s'est passé au début de l'épidémie, y compris celle-ci, sont précieuses pour améliorer les connaissances sur l'exposition des travailleurs de la santé aux virus récemment émergents et ne pourraient plus être réalisées puisque le statut séropositif pour le SARS-CoV-2 est actuellement indifféremment associé à une infection ou une vaccination antérieure.

Il serait intéressant dans un second temps d'étudier la séroneutralisation du SARS-CoV-2 en utilisant plusieurs modèles d'étude tels que les différents variants du SARS-CoV-2 et des profils d'anticorps acquis à la suite d'une infection naturelle et des anticorps acquis à la suite de la vaccination par différents types de vaccins. Ces études permettraient d'en apprendre davantage sur la durée de l'immunité acquise contre le SARS-CoV-2 et son efficacité vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2.

Bibliographie

1. Wang M-Y, Zhao R, Gao L-J, Gao X-F, Wang D-P, Cao J-M. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269.
2. Cascella et al. M. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 17 juill 2021;
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 12 mars 2020;579(7798):270-3.
4. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. juill 2020;583(7815):286-9.
5. WHO Coronavirus (COVID-19) [Internet]. 2021 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
6. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. avr 2021;54(2):159-63.
7. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*. juin 2020;19:100682.
8. Zella D, Giovanetti M, Benedetti F, Unali F, Spoto S, Guarino M, et al. The variants question: what is the problem? *J Med Virol*. 13 juill 2021;jmv.27196.
9. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 20 août 2020;182(4):812-827.e19.
10. Rambaut et al. A. Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology [Internet]. *Virological*. 2020 [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>
11. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. avr 2021;592(7854):438-43.
12. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 21 mai 2021;372(6544):815-21.
13. Zhou W, Wang W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines. *Sig Transduct Target Ther*. 9 juin 2021;6(1):1-6.
14. Kaunain Sheriff M. Explained: What is the Delta variant of Covid-19, and why it is a cause for concern? [Internet]. *The Indian Express*. 2021 [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://indianexpress.com/article/explained/covid-delta-variant-coronavirus-cases-7344758/>
15. Jungreis I, Sealfon R, Kellis M. Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. *bioRxiv*. 3 juin 2020;2020.06.02.130955.
16. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.

17. Sophie T. HAS (Haute Autorité de Santé). Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_-_immunit%C3%A9_au_cours_de_linfection_par_le_sars-cov-2_2020-11-30_17-25-10_860.pdf. 2020;135.
18. INSPQ. COVID-19 : Modes de transmission et mesures de prévention et de protection contre les risques, incluant le rôle de la ventilation [Internet]. INSPQ. 2021 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission>
19. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* juill 2020;26(7):1583-91.
20. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection.* mars 2020;104(3):246-51.
21. Haut Conseil de la santé publique. Relatif à la conduite à tenir en fonction du statut virologique SARS-CoV-2 chez une personne testée dans le cadre du dépistage ou du contact-tracing [Internet]. 2020 juill. Disponible sur: file:///C:/Users/WEBER%20St%C3%A9phane/Dowloads/hcspa20200708_sarscovcontatracietsrolo.pdf
22. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S-M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* mai 2020;94:154-5.
23. Canada A de la santé publique du. Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens [Internet]. 2020 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>
24. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venerol* [Internet]. mai 2020 [cité 11 juill 2021];34(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16387>
25. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* juin 2020;20(6):363-74.
26. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino J-P, Gautier J, Berrut G, et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) Symptoms in People Aged 70 and Over. *Clin Infect Dis.* 1 févr 2021;72(3):490-4.
27. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 6 oct 2020;e2176.
28. Oussalah A, Gleye S, Urmes IC, Laugel E, Barbé F, Orłowski S, et al. The spectrum of biochemical alterations associated with organ dysfunction and inflammatory status and their association with disease outcomes in severe COVID-19: A longitudinal cohort and time-series design study. *EClinical-Medicine.* 20 sept 2020;27:100554.
29. Bitencourt L, Pedrosa AL, de Brito SBCS, Fróes ACF, de Carvalho ST, Fonseca GG, et al. COVID-19 and Renal Diseases: An Update. *Curr Drug Targets.* 2021;22(1):52-67.
30. INSERM. Infographie Covid-19 : les principaux facteurs de comorbidité [Internet]. Statista Infographies. 2020 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/23640/principaux-facteurs-de-comorbidite-covid-19-france/>

31. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. 28 juill 2020;71(15):762-8.
32. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
33. Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD₂ expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest*. 1 déc 2011;121(12):4921-30.
34. Bertholom C. Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio*. janv 2021;32(627-628):15-7.
35. Kosuge M, Furusawa-Nishii E, Ito K, Saito Y, Ogasawara K. Point mutation bias in SARS-CoV-2 variants results in increased ability to stimulate inflammatory responses. *Sci Rep*. 20 oct 2020;10(1):17766.
36. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
37. Grzelak L, Velay A, Madec Y, Gallais F, Staropoli I, Schmidt-Mutter C, et al. Sex Differences in the Evolution of Neutralizing Antibodies to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *The Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 7 mars 2021 [cité 15 août 2021];(jiab127). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab127>
38. Le Goaster L, Brahmi N, David D-J, Carbonneil C. Cahier des charges définissant les modalités d'évaluation des performances des tests sérologiques détectant les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. [Internet]. [cité 4 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/cahier_des_charges_test_serologique_covid19.pdf. 2020;11.
39. Grandjean L, Saso A, Ortiz AT, Lam T, Hatcher J, Thistlethwayte R, et al. Long-Term Persistence of Spike Antibody and Predictive Modeling of Antibody Dynamics Following Infection with SARS-CoV-2. *medRxiv*. 23 nov 2020;2020.11.20.20235697.
40. Caselli D, Loconsole D, Dario R, Chironna M, Aricò M. Effectiveness of Preventive Measures in Keeping Low Prevalence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers in a Referral Children's Hospital in Southern Italy. *Pediatric Reports*. 4 mars 2021;13(1):118-24.
41. Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data* [Internet]. 5 mars 2020 [cité 13 août 2021]; Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 31 déc 2020;383(27):2603-15.
43. Pinho AC. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU [Internet]. *European Medicines Agency*. 2020 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
44. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 4 févr 2021;384(5):403-16.
45. Czarska-Thorley D. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. *European Medicines Agency*. 2021 [cité 3 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna>
46. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 28 avr 2020;580(7805):576-7.

47. EMEA /337777/2021. Vaxzevria (Vaccin contre la COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])). [Internet]. [cité 3 août 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_fr.pdf. juin 2021 [cité 3 août 2021]; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_fr.pdf
48. Francisco EM. COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 4 août 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
49. HAS. Avis n° 2021.0051/AC/SEESP du 15 juillet 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'identification des données nécessaires pour permettre d'évaluer la pertinence éventuelle d'un rappel chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. 2021.
50. Woodward A. One chart shows how COVID-19 vaccines stack up against 4 worrisome variants, including the one found in India [Internet]. Business Insider France. 2021 [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.businessinsider.fr/us/covid-19-vaccine-efficacy-variants-india-south-africa-brazil-uk-2021-5>
51. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 [Internet]. 2020 mars [cité 9 sept 2021] p. 2020.03.05.20030502. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20030502v1>
52. Syndicats des biologistes. Tableau repère sur les tests diagnostiques COVID-19. oct 2020 [cité 21 oct 2021]; Disponible sur: file:///C:/Users/WEBER%20St%C3%A9phane/Zotero/storage/64HSCI59/SDB_tableau-repere-tests_covid-ok.pdf
53. Indications des tests sérologiques COVID19 : la HAS actualise ses recommandations [Internet]. VIDAL. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27293-indications-des-tests-serologiques-covid-19-la-has-actualise-ses-recommandations.html>
54. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science*. 4 déc 2020;370(6521):1227-30.
55. Denot A. Test rapide covid-19 professionnel - DM DIV [Internet]. Aximed France. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.aximedfrance.com/diagnostics/tests-rapides/maladies-infectieuses/serologie-covid-19/>
56. Suzie D. Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/rapport_tests_serologiques_rapides_covid-19_vd.pdf. :34.
57. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis - Li - 2020 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25727?mkt_tok=eyJpIjoiTnpkZ56WmxZbVJsWkRSaylslIn-QiOiJSc0NXV3ZrWTZjWGlLczY2KzB0ZWtxc0UyYlJ6cWF1RjArYlMyak1FRE1PVPneH-dWR0o1NTM0Y1JXaGkzeWh3UmlzcjM1TnZ2NE80Z3hweGVQU0FqZz09In0%3D
58. Magniez M. La technique ELISA [Internet]. biotechnologie. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <http://www.technobio.fr/article-18589062.html>
59. Le test ELISA - BiOutils [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.bioutils.ch/protocoles/14-le-test-elisa>

60. Chiereghin A, Zagari RM, Galli S, Moroni A, Gabrielli L, Venturoli S, et al. Recent Advances in the Evaluation of Serological Assays for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Infection and COVID-19. *Front Public Health*. 18 févr 2021;8:620222.
61. Menarini Diagnostics Francia > Home > Produits de laboratoire > Autoimmunité > Zenit RA > Caractéristiques > Avantages [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.menarinidiagnostics.fr/fr-fr/home/produits-de-laboratoire/autoimmunit%C3%A9/zenit-ra/caract%C3%A9ristiques/avantages>
62. AFP. Le remdesivir, un médicament qui aide les patients à se rétablir du Covid-19. [Internet]. [cité 15 août 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sciences/le-remdesivir-un-medicament-qui-aide-les-patients-a-se-retablir-du-covid-19_143946. 30 avr 2020 [cité 15 août 2021]; Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sciences/le-remdesivir-un-medicament-qui-aide-les-patients-a-se-retablir-du-covid-19_143946
63. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. avr 2021;27(4):622-5.
64. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 18 févr 2021;384(7):619-29.
65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 4 août 2020;324(5):460-70.
66. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 22 oct 2020;371:m3939.
67. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science*. 2020;1110-5.
68. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 févr 2021;325(7):632-44.
69. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv*. 28 mai 2021;2021.05.27.21257096.
70. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol*. juin 2021;21(6):382-93.
71. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
72. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. avr 2020;34(2):327-31.
73. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395(10223):e30-1.
74. Jorgensen SCJ, Tse CLY, Burry L, Dresser LD. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(8):843-56.

75. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
76. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Prise en charge des patients COVID-19, sans indication d'hospitalisation, isolés et surveillés à domicile. [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sciences/le-remdesivir-un-medicament-qui-aide-les-patients-a-se-retablir-du-covid-19_143946. 2020;11.
77. What's new [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>
78. Coronacliv | 5 - Prise en charge thérapeutique [Internet]. CMG. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://lecmg.fr/coronacliv-5-prise-en-charge-therapeutique/>
79. Kitsios GD, Suber TL, Bain WG. 6 COVID-19 treatments helping patients survive [Internet]. *The Conversation*. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <http://theconversation.com/6-covid-19-treatments-helping-patients-survive-155634>
80. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low rate of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios* [Internet]. 9 mai 2020 [cité 22 août 2021]; Disponible sur: <https://www.qeios.com/read/WPP19W.4>
81. Lusignan S de, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinyemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 sept 2020;20(9):1034-42.
82. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). *Addiction*. juin 2021;116(6):1319-68.
83. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;369:m1966.
84. Farsalinos K, Niaura R, Le Houezec J, Barbouni A, Tsatsakis A, Kouretas D, et al. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system. *Toxicol Rep*. 30 avr 2020;7:658-63.
85. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. mai 2020;75:107-8.
86. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18:20.
87. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 24 août 2020;22(9):1653-6.
88. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. févr 2021;93(2):1045-56.
89. Changeux J-P, Amoura Z, Rey FA, Miyara M. Une hypothèse nicotinique pour Covid-19 avec des implications préventives et thérapeutiques [Internet]. 2020 [cité 23 août 2021]. p. 33-9. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02914557>
90. Thomas D, Berlin I. Covid-19 et tabagisme. *Archives Des Maladies du Coeur et Des Vaisseaux Pratique*. janv 2021;2021(294):26.

91. Covid-19: la troublante découverte des possibles vertus de la nicotine [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-692/covid-19-la-troublante-decouverte-des-possibles-vertus-de-la-nicotine>
92. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. *Nicotine Tob Res*. 3 avr 2020;ntaa059.
93. Wang G-Z, Zhang L, Zhao X-C, Gao S-H, Qu L-W, Yu H, et al. The Aryl hydrocarbon receptor mediates tobacco-induced PD-L1 expression and is associated with response to immunotherapy. *Nat Commun*. 8 mars 2019;10(1):1125.
94. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. mai 2020;55(5):2000688.
95. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J Clin Med*. 20 mars 2020;9(3):E841.
96. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 7 juill 2005;436(7047):112-6.
97. Kashyap VK, Dhasmana A, Massey A, Kotnala S, Zafar N, Jaggi M, et al. Smoking and COVID-19: Adding Fuel to the Flame. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(18):6581.
98. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov [Internet]. 2020 févr [cité 12 sept 2021] p. 2020.02.05.20020107. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>
99. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.

FACULTE DE PHARMACIE

14 OCT. 2021

DEMANDE D'IMPRIMATUR

ARRIVEE

Date de soutenance : Lundi 18 Octobre 2021

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>Présenté par : Stéphanie Weber</p> <p>Sujet : Exposition au SARS-COV-2 et facteurs de risques associés parmi le personnel hospitalier du CHRU de Nancy</p> <p><u>Jury :</u></p> <p>Président : M. Christophe GANTZER, Professeur Directeur : Mme Hélène JEULIN, Docteur Co-Directeur : M. Christophe GANTZER, Professeur Juges : Mme Evelyne SCHVOERER, Professeur M. Christian RABAUD, Professeur M. Cédric HARTARD, Docteur</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 18 Septembre 2021</p> <p><u>Le Président du Jury</u></p> <p align="center"> M. Christophe GANTZER</p> <p><u>Directeur de Thèse</u></p> <p align="center">Mme Hélène JEULIN  Présidente du</p> <p><u>Co-Directeur de Thèse</u></p> <p align="center"> M. Christophe GANTZER</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 4.10.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 12 OCT. 2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"> Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 12024 C</p>

N° d'identification :

TITRE

Exposition au SARS-CoV-2 et facteurs de risques associés parmi le personnel hospitalier au CHRU de Nancy

Thèse soutenue le 18 Octobre 2021

Par Stéphanie Weber

RESUME :

Le syndrome respiratoire aigu sévère-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) est à l'origine de la maladie COVID-19, déclarée pandémie mondiale le 11 mars 2020 par l'OMS. Les travailleurs de la santé représentent une population à haut risque de contracter le SARS-CoV-2 en raison de l'exposition fréquente et répétée à ce virus. L'étude COVIDOSOIN, réalisée entre Avril et Juillet 2020 sur 4696 travailleurs de la santé au CHRU de Nancy a pour objectif d'évaluer la séroprévalence du SARS-CoV-2 parmi cette population et d'identifier les facteurs de risque associé à cette infection par le SARS-CoV-2.

Les principaux résultats de cette étude montrent que la séroprévalence était de 5,1% parmi le personnel hospitalier. Les travailleurs avec un test RT-PCR positif ou une sérologie positive avaient le plus souvent des antécédents de symptômes liés au COVID. Par exemple, la perte de l'odorat ou du goût était un facteur de risque de séropositivité au SARS-CoV-2 (OR ajusté=4,2, 95%CI [2,6-6,7], p<0,001). Les travailleurs avec un test RT-PCR positif avaient également le plus souvent travaillé dans une unité COVID, ce qui n'a pas été montré chez les travailleurs avec une sérologie positive. Pour finir, le tabagisme a montré un effet protecteur sur le risque de séropositivité dans cette étude (OR ajusté=0,6, IC95% [0,4-0,9, p=0,019). Le rôle protecteur du tabagisme reste débattu dans le monde scientifique avec des données contradictoires concernant l'effet protecteur du tabac sur l'infection à SARS-CoV-2 ainsi que les mécanismes d'action pouvant l'expliquer.

L'étude Covidosoin a pour point fort de permettre d'enrichir les connaissances sur l'exposition des travailleurs de la santé au SARS-CoV-2, notamment concernant le statut de séropositivité puisque celui-ci est actuellement indifféremment associé à une infection ou à une vaccination.

MOTS CLES : SARS-CoV-2 ; COVID-19 ; Travailleurs de la santé ; Séroprévalence ; Tabagisme

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme le Docteur Hélène JEULIN M. le Professeur Christophe GANTZER (Co-Directeur)	Laboratoire de Virologie – CHRU de Nancy	Expérimentale <input checked="" type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème 5

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle