

## La Photonique dans la lutte contre la COVID-19

La pandémie due au virus SARS Cov-2 est toujours là un an après son apparition, et le public suit avec attention les progrès, chargés d'espoir, dans les traitements, les diagnostics, la désinfection et les vaccins. Les médias consacrent une très grande partie de leur contenu à cela. Mais on peut remarquer avec surprise, que pratiquement nulle part la photonique est mentionnée comme une science qui contribue à ces développements et que sans elle, certains n'auraient pas vu ou ne verront pas le jour. Et pourtant, mis à part le domaine des télécommunications et de l'information, l'industrie de la santé et des Dispositifs Médicaux, est le domaine qui a été le plus influencé et marqué par la photonique. Nous allons illustrer ce propos et essayer de montrer à travers quelques exemples comment la place de la photonique est importante dans le combat contre la COVID-19.

En effet du séquençage initial du virus, en passant par la désinfection par des rayonnements UVC et au test PCR en temps réel, la photonique est bien présente dans cette lutte.

### Séquençage de l'ADN

Connaître le génome du virus est de la première importance afin de le classer par rapport à l'existant, de développer les moyens de diagnostics efficaces et d'étudier de possibles vaccins. Le premier génome du virus a été publié le 10 janvier 2020. Ceci a été possible grâce aux séquenceurs dit de nouvelle génération (mNGS). Le séquençage permet aussi de connaître les mutations du virus initial.

Le séquençage de l'ADN ou de l'ARN dans le cas du virus du COVID-19 permet de déterminer l'ordre des nucléotides dans un brin d'ADN ou d'ARN. Les quatre nucléotides de base sont l'adénine (A), la guanine (G), la cytosine (C) et la thymine (T). Ces nucléotides sont les éléments chimiques constitutifs de l'ADN. La méthode la plus rapide de séquençage à haut débit utilise des colorants fluorescents pour marquer les quatre paires de base qui émettent à des longueurs d'onde différentes quand elles sont illuminées par une source de lumière. Cette lumière de fluorescence est captée par des photorécepteurs (cameras CCD ou CMOS) puis traitée informatiquement. La source de lumière doit être monochromatique, focalisable sur un petit diamètre, stable en puissance, en taille et en longueur d'onde. Ces conditions ne sont réalisables qu'avec des lasers. Il faut quatre lasers, un pour chaque fluorophore dans un séquenceur. Plus que tout, puissance et fiabilité du laser sont des éléments clés car ils déterminent la vitesse et la précision de l'analyse et le coût de chaque séquence.

Le génome du SRAS-CoV-2 a une longueur de 29 891 nucléotides, codant pour 9 860 acides aminés qui sont homologues aux B-CoV de la lignée B. [1,2]. Sans le séquençage arrivé très tôt du génome du virus, il n'aurait pas été possible de développer les moyens de diagnostics, d'ajuster les traitements et de développer des vaccins rapidement.

### Diagnostics

Une fois le virus classifié (SARS Cov-2) et son génome connu, il est possible de développer des moyens de diagnostics et de tests.

Dans les méthodes de diagnostics moléculaires de la présence de SARS Cov-2, un process utilisant la fluorescence est présent sous une forme ou une autre. On peut décomposer ce process ainsi : fluorophores présents ou induits + excitation du fluorophore par une source de lumière adaptée laser ou LED filtrées (monochromatique à la bonne longueur d'onde, stable, plusieurs longueurs d'ondes...)

+ filtres en longueur d'onde + éventuellement fibres optiques) + détection par un photodétecteur + analyse du signal détecté

La figure 1 issue de la référence [3] de 2020, montre les différents diagnostics existants et on peut voir que hormis le scanner des voies respiratoires, tous utilisent le process optique décrit ci- dessus.

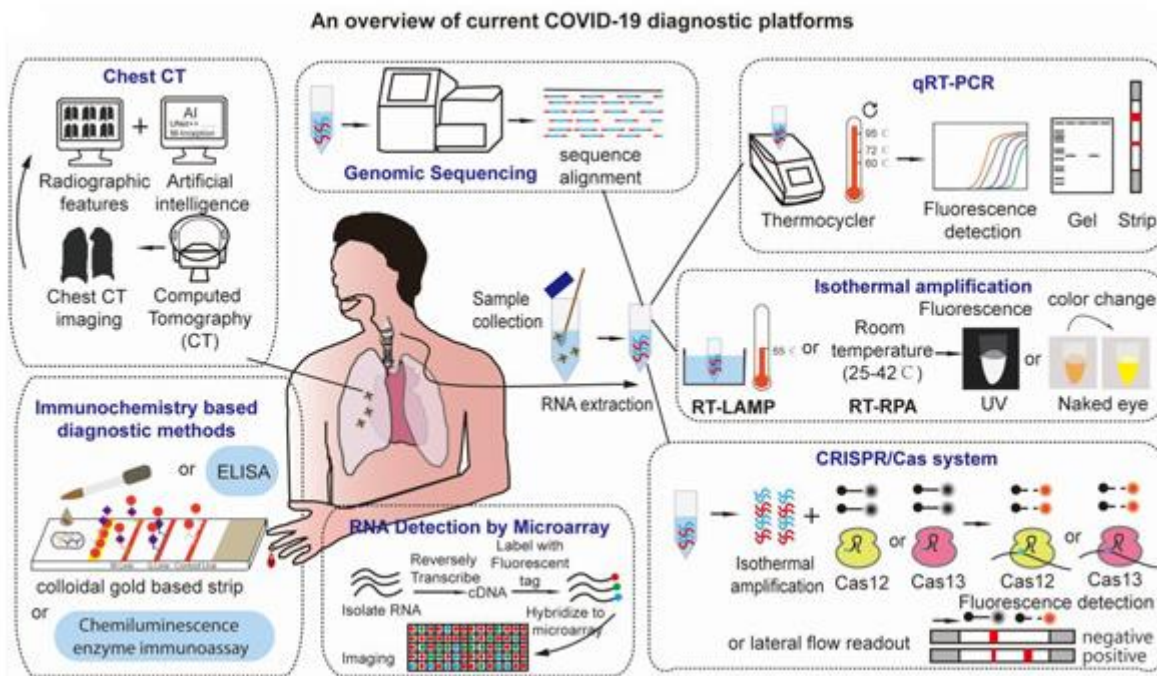


Figure 1 : Les différents diagnostics existants [3]

Les diagnostics les plus courants et les plus fiables sont les tests virologiques RT-PCR ou sérologiques ELISA. Ce sont les diagnostics de références (gold standard). Néanmoins, ils ont l'inconvénient de nécessiter l'envoi dans un laboratoire et d'un temps de traitement avant analyse de plusieurs heures, entraînant une réponse au patient entre 24 et 48h. Ce délai ainsi que le recours à des techniciens expérimentés sont les principales limites pour une utilisation de diagnostics de masse et « point of care ».

### Diagnostic “point of care”

Un diagnostic basé sur le principe RT-LAMP (une amplification isothermique de l'ADN au lieu d'une amplification par cyclages thermiques) permet de gagner beaucoup de temps et délivre un diagnostic efficace en 40 minutes. L'utilisation du procédé RT-LAMP a déjà été utilisé pour d'autres pathogènes épidémiques (virus Zika et Ebola, malaria) et le SARS Cov-2 mais aucun à partir d'un prélèvement sur coton tige, sur place avec un seul instrument.

Un système « point of care » doit avoir les caractéristiques suivantes : fiabilité professionnelle, facile d'utilisation, rapide, robuste, utilisé au chevet du patient sans besoin d'une analyse en laboratoire, portable et autonome et avec un coût compatible avec son utilisation.

Une start-up de biotech (Loop Dee Science, Caen) en collaboration avec un laboratoire du CHU de Caen et avec un industriel Eldim (PME normande) ont développé un système « Point of care » : leur système est un système RT-LAMP qui a obtenu le marquage CE en septembre 2020.

Il est constitué d'un kit d'analyse : LoopXplore COVID-19, comprenant deux tubes : le premier contient un écouvillon pour l'extraction de l'ARN par prélèvement nasopharyngé, le second un mélange réactionnel lyophilisé (Figure 2). Le résultat est obtenu par lecture optique grâce à l'automate d'analyse LoopX. Celui-ci est piloté depuis une application installée sur smartphone, PC, ou tablette qui permet de rendre et d'envoyer un rapport d'analyse. L'appareil est particulièrement compact 7x6x6 cm!



Figure 2 : Le kit d'un kit d'analyse : LoopXplore COVID-19

Au bout d'une trentaine de minutes, voyant rouge diagnostics positif, vert négatif avec une sensibilité et une spécificité > 96%.

Il existe une version pour les laboratoires avec 96 échantillons, l'objectif est de gagner du temps dans les campagnes de screening.

Le LoopXplore est déployé à la Mairie de Paris et plusieurs villes françaises (Caen, Cachan...), ainsi que dans plusieurs laboratoires d'analyses médicales ainsi que chez des industriels qui s'en servent pour tester leurs salariés sur la base du volontariat.

### Diagnostic "point of care" chez soi

Une société Danoise QLife vient de modifier sa plateforme Ego.Health pour en faire un système aussi performant que le standard RT-PCR (Figure 3). Ils utilisent pour faire l'amplification, non pas des cyclages thermiques consommateur de beaucoup de temps (plusieurs heures) mais une technique enzymatique SIBA (*Strand Invasion Based Amplification*, license et agrément de Aidian Oy). Ils utilisent toujours une source lumineuse (LED) à la bonne longueur d'ondes et une détection de la fluorescence au travers des filtres *ad hoc*. Ils utilisent un prélèvement salivaire et obtiennent une sensibilité et spécificité de 95%, comme le gold standard.

Les résultats s'affichent sur le smartphone et peuvent être envoyée sur un portail permettant au médecin de lire les résultats.



Figure 3 : Système développé par la société Danoise QLife

Qlife a obtenu le marquage CE pour un usage par des professionnels de sa plateforme pour la détection du SARS CoV-2, en janvier 2021 et ils visent maintenant le marquage CE pour une utilisation chez soi par des non professionnels de santé.

D'autres techniques photoniques faisant appel à la détection résonante de plasmon de surface (SPR) et à la spectroscopie Raman amplifiée de surface (SERS) [5] sont prometteuse mais encore au stade du développement. Des techniques de nanophotoniques sont aussi étudiées (programme et consortium européen ConVat) pour développer des capteurs lasers ultrasensibles pour détecter le coronavirus au tout début de l'infection à partir de la salive ou de prélèvement nasal en quelques minutes.

### Désinfection par rayonnements UVC

L'utilisation de la photonique pour la désinfection est sans doute l'utilisation la plus connue du grand public depuis l'apparition de la pandémie. La désinfection et la stérilisation peuvent être obtenues par l'utilisation de la lumière ultraviolette (UV). Le principe est connu depuis plus de 100 ans, mais c'est dans les 20 dernières années grâce aux progrès technologiques que cette technique s'est développée. Des lampes UV à haut pouvoir germicide, des réflecteurs UV à haut coefficient de réflexion et la maîtrise des électroniques de puissance et de régulation ont permis la réalisation de systèmes de désinfection puissants et efficaces.

Les rayonnements UVC dans la gamme 240 – 280 nm sont absorbés par l'ADN avec un pic d'absorption à 260 nm, et provoquent une réaction photochimique conduisant à des liaisons anormales sur la chaîne d'ADN ou ARN, empêchant la reproduction des microorganismes. La destruction des bactéries, des virus, des spores et des champignons est effective par les UVC.

L'efficacité de la désinfection **est dépendante de la dose d'UVC absorbée**. Elle sera donc dépendante de la qualité spectrale de la lampe UV, de la puissance de la lampe UVC, de la conception de l'appareil et du temps d'exposition au rayonnement.

Ce principe de désinfection UV s'est beaucoup développé pour son action germicide et est utilisé couramment pour le traitement de l'eau, de l'air ambiant, des emballages dans l'agro-alimentaire, en biologie et pour la désinfection de haut niveau des dispositifs médicaux. L'utilisation des UVC requiert des précautions d'utilisation puisqu'ils sont dangereux pour l'homme notamment au niveau des yeux et de la peau, pouvant entraîner des cancers cutanés et des dommages irréversibles sur la rétine. C'est pour cela que l'utilisation doit se faire hors de la présence humaine ou sans que les rayons lumineux émis puissent atteindre les yeux ou la peau (par exemple, il existe des systèmes de ventilation des ambulances ou des salles d'hôpitaux avec des illuminations UVC de l'air passant dans les systèmes).

Une petite société Française Germitec a développé et produit depuis quelques années un système de désinfection de haut niveau pour les sondes échographiques endocavitaires (Figure 4).

Le système de désinfection (> 5 Log) des pathogènes par UVC « Chronos » de Germitec est sans utilisation de produits chimiques, beaucoup plus rapide que la désinfection chimique utilisée couramment : 3 minutes au lieu de plusieurs heures, sans résidus chimiques, sans expertise nécessaire ; ce système montre bien l'intérêt de l'utilisation des UVC pour la désinfection.



Figure 4 :  
Système de désinfection de haut niveau Chronos développé par Germitec

Dans l'urgence au début de la propagation du virus, s'est posé le problème du manque de disponibilité des masques FFP2 ou KN 95 pour le personnel soignant, aux Etats Unis et partout dans le monde hors Chine. Des études ont été menées pour développer rapidement des systèmes de désinfection de ces masques sans altérer leur capacité de filtration. Parallèlement des tests ont montré que les UVC avec une dose de  $1 \text{ J/cm}^2$  assurait une désinfection > 3 log de réduction (99,9%) du SARS Cov-2 [6]. LA FDA dans le cadre d'une EUA (Emergency Use Autorisation) autorisait une réutilisation avec une décontamination > 3 Log et sans altération du filtrage des FFP2.

Une machine a été développée dans l'urgence par une équipe du Rensselaer Polytechnic Institute (Troy, NY) qui peut désinfecter des milliers de masques par jour. Les masques sont fixés sur des crochets et défilent entre les deux paires de tubes UVC permettant de traiter les deux faces des masques en un seul passage. La dose reçue par les masques est fixée par la vitesse de défilement devant les tubes.

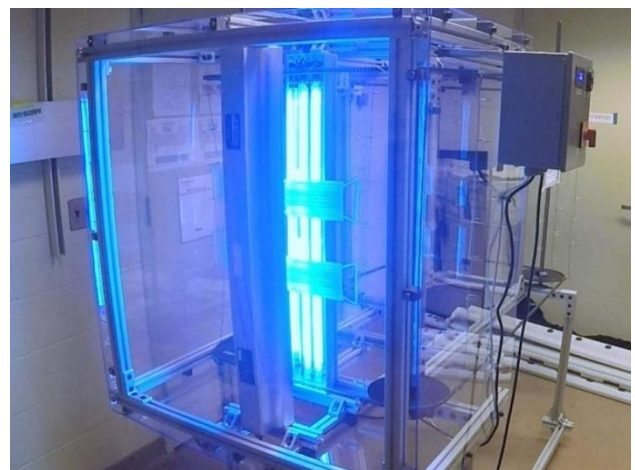


Figure 6 : Machine développée par une équipe du Rensselaer Polytechnic Institute (Troy, NY)

Dans un deuxième temps, la question s'est posée de désinfecter des espaces privés ou des objets du quotidien. On a pu voir des chariots avec des bras qui se déploient avec des lampes UVC pour désinfecter des cabines d'avion. Ce sont aussi développés un grand nombre d'appareils pour désinfecter des pièces (bureaux ou habitations) en l'absence de présence humaine. Plus récemment

l'apparition des LED UVC entre 270 et 280 nm avec leur compacité, leur faible consommation et leur bon rendement (peu de chaleur à évacuer) permettent de répondre à ce besoin de désinfecter les objets du quotidien : smartphone, clés, masques, stylos, badges, lunettes cartes bancaires, etc.....

La présence d'UVC doit être bien réelle, ce n'est pas toujours le cas des produits que l'on peut trouver sur internet. En l'absence de normes existantes sur la désinfection par rayonnement UV, les taux de désinfection obtenus par des appareils doivent avoir été établis par des laboratoires indépendants et certifiés. Les conditions d'utilisation comme la durée de l'irradiation, la distance aux objets, doivent être clairement indiquées et respectées. Bien sûr, des sécurités doivent être présentes pour éviter l'irradiation de personnes et les produits doivent être conformes à la norme CEI 62471 sur la sécurité photobiologique. Beaucoup de produits commercialisés ne sont pas sérieux, ne sont pas efficaces ou sont potentiellement dangereux.

La PME française T-Zic spécialiste de la désinfection de l'eau, a développé et fait certifié le produit UvoCare qui assure une désinfection de 5 Log (99,999%) entre autres du virus SARS CoV-2 en 3' sur les masques et 30'' sur les objets métalliques ou en verres (Figure 7).



Figure 7 : produit UvoCare développé par La PME française T-Zic

Par ailleurs, des études ont été menées avec des LED autour de 222 nm pour vérifier la destruction des pathogènes avec l'avantage de ne pas avoir les effets dangereux pour les yeux et la peau [7] et les LED autour de ces longueurs d'ondes commencent à exister commercialement.

Enfin pour terminer sur la désinfection UVC, tous les constructeurs automobiles et leurs équipementiers travaillent à proposer directement montés sur la voiture ou en objets séparés des systèmes pour désinfecter tout ou parties (sièges, poignées...) des habitacles de voitures [8].

## Traitement

### Respirateur

Au Chili, pays à l'économie néo libérale depuis 1990 entraînant une absence de structure de production de produit manufacturés s'est retrouvé très rapidement en manque crucial de respirateur. Sous l'impulsion de la Sté LEMACO Corte Laser (Santiago, Chili) et de son PDG possédant un laser à fibre de 6 kW, le défi de produire made in Chile, 200 respirateurs (25% de l'existant), a été relevé. En 4 mois en utilisant un design original du MIT d'un respirateur activé mécaniquement (AMBU bag respirator) et les plans fourni en open-source par le projet OxyGEN de Protofy.xyz (Barcelona, Espagne), un prototype a vu le jour dans lequel 70% des pièces mécaniques sont découpées au laser et 170 respirateurs ont été produits en juillet 2020 [9].



## Thérapie PhotoDynamique

A l'heure où nous écrivons, beaucoup de traitements ont été étudiés et proposés, malheureusement peu ont montré une réelle efficacité et souvent des effets secondaires. Aujourd'hui, le remdesivir qui a bénéficié d'une EUA aux USA mais pas reconnu comme efficace par l'OMS est toujours sujet à discussion et seul la dexaméthasone semble montrer des efficacités modérées voire significatives.

Il existe un essai Clinique PDT utilisant le bleu de méthylène posté le 14 mars 2020 [10] et une vingtaine de publications sur le même sujet depuis 2020.

Par ailleurs, l'entreprise Ondine Biomedical (Vancouver, BC) a développé un système « Steriwave™ Nasal Decolonization », à l'aide bleu de méthylène pour désinfecter le nez des patients. Chaque narine est tamponnée avec un tampon pré-saturé contenant le bleu de méthylène puis la zone est illuminée pendant seulement quelques minutes. L'entreprise a levé des fonds pour établir son efficacité sur le SARS CoV-2 [11]

Le syndrome aigu de détresse respiratoire est un processus compliqué dans lequel des fluides remplissent les alvéoles des poumons. Il a été proposé un traitement par thérapie PhotoDynamique en injectant un photosensibilisant à base de porphyrine localement dans les alvéoles et l'activant pour de la lumière comprise entre 450 et 800 nm [12]. Cela devrait avoir une action destructrice sur le SARS CoV-2. Des études précliniques et cliniques nécessitent d'être faite pour déterminer la faisabilité, la sécurité et l'efficacité d'un traitement PDT dans ce cas.

**A partir des quelques exemples parmi beaucoup d'autres, développés ici nous pouvons voir que la photonique et ses technologies sont au cœur des moyens utilisés, aujourd'hui mais aussi dans un futur proche, dans la lutte contre le Covid-19.**

Marc Fauchoux, VP de la SFPMed

### Références :

- [1] "Genomic Characterization Of the 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from a Patient with Atypical Pneumonia after Visiting Wuhan"; Chan J. F et al. *Emerging Microbes Infect.* 9, 221–236. (2020)
- [2] "Genomic Characterisation and Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origins and Receptor Binding"; Lu R. et al. ;*Lancet* 395, 565–574, (2020)
- [3] "Current and Perspective Diagnostic Techniques for COVID-19 » Xi Yuan et al., [ACS Infect Dis.](#) 2020 Aug 14; 6(8): 1998–2016.
- [4] "An easy, reliable and rapid SARS-CoV2 RT-LAMP based test for Point-of-Care and diagnostic lab"; M.ArGouilh et al., medRxiv 2020.09.25.20200956.
- [5] "Optics and Photonics enable the fight against COVID-19"; R. Chimenti, *BioOptics World*, January 2021
- [6] N95 Decon Research Document. Not Peer Reviewed. Version 2.0, 4/23/2020.

[7] "222-nm UVC inactivates a wide spectrum of microbial pathogens" Narita K. et al. Journal of Hospital Infection, <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.03.030>.

[8] <https://www.autocarpro.in/news-international/yanfeng-develops-floor-console-with-uv-sanitiser-78705>

[9] "Lasers battle against COVID-19", Industrial Laser Solutions, 20/11/2020.

[10] "Clinical Application of Methylene Blue for Treatment of Covid-19 Patients (Covid-19)" NCT04370288)

[11] <https://globalnews-ca.cdn.ampproject.org/c/s/globalnews.ca/news/6678725/coronavirus-edmonton-seniors-home/amp/>)

[12] "Photodynamic therapy for Covid 19", N. Kipshidze et al., Nature Photonics, V14, Nov 2020 651-652