



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MEMOIRE DE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**Le rôle des anticorps monoclonaux et des antiviraux dans la prise en charge
du Covid-19**

Présenté par Odette OGIERAIKHI

Soutenu le 29 septembre 2023 devant le jury constitué de

Jean-Yves PABST, Président

Éléonore REAL, Directrice de thèse

Gilles BLANCHOT, Autres membres du jury

Approuvé par le Doyen et

par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biophysique - science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélié	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludivine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélié	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Page de dédicaces et de remerciements

À Mme Eléonore Réal, Directrice de thèse :

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner pour la rédaction de cette thèse. Je vous remercie pour votre relecture méticuleuse et pour l'aide que vous m'avez apporté tout au long de la rédaction de ce travail. Merci également pour vos enseignements tout au long de mon cursus et votre disponibilité.

À M. Jean-Yves Pabst, Président du jury :

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse, après avoir été mon professeur durant mon cursus et mon master 2 en Réglementation et droit pharmaceutiques.

À M. Gilles Blanchot, Membre du jury et Responsable Affaires Pharmaceutiques chez Pierre Fabre :

Je vous remercie pour d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour votre accompagnement et vos réponses qui m'ont permis de m'enrichir à la fois humainement et professionnellement.

Je remercie les professeurs de la faculté de Pharmacie de Strasbourg qui m'ont permis d'être ce que je suis, qui m'ont soutenu durant mon parcours universitaire et ont bâti les fondements de ma carrière grâce à leur partage de connaissances.

À toute ma famille, mon père, ma mère et mes sœurs Anne-Claire, Irène, Yvonne, Delphine et Laurine. Merci de m'avoir accompagné durant ces longues années d'études et de m'avoir donné la force de continuer jusqu'au bout.

À mes amis de pharmacie, de l'industrie pharmaceutique et d'ailleurs

Merci pour ces belles années passées à vos côtés.

Table des matières

Page de dédicaces et de remerciements.....	4
Liste des abréviations	7
Liste des Figures.....	10
Introduction.....	13
I. Le SARS-CoV-2 : Origine et transmission du virus.....	15
A. Origine de la pandémie.....	15
1. L'émergence des coronavirus d'origine zoonotique chez l'Homme	15
2. Étude du rapport de l'OMS.....	17
2.1. Le rapport de l'OMS, à la recherche des origines.....	17
2.2. Identification du premier cluster et du patient zéro	21
3. Détermination de l'origine du SARS-CoV-2 par analyse phylogénétique.....	24
B. La transmission du SARS-CoV-2 au sein de la population	28
1. Période d'incubation et évaluation de la propagation du SARS-CoV-2 au sein de la population..	29
2. Modes de transmission directe.....	30
3. Mode de transmission indirect.....	31
II. Le SARS-CoV-2 : le cycle viral, la physiopathologie du virus et les variants.....	33
A. La virologie du SARS-CoV-2	33
1. Structure du SARS-CoV-2.....	33
2. Caractéristique du génome du SARS-CoV-2	39
3. Cycle de réplication du SARS-CoV-2	41
B. Physiopathologie de la Covid-19 chez l'homme.....	46
1. Immunopathologie de la Covid-19	46
2. Les signes cliniques	49
C. Étude de l'évolution du génome du SARS-CoV-2 de la souche originelle au variant Omicron.....	51
1. Étude des mutations impactant le gène codant pour la glycoprotéine Spike.....	51
2. Définition d'un variant.....	56
3. Analyse de risque des variants préoccupants de la pandémie du SARS-CoV-2 de décembre 2020 à juillet 2022.....	57
III. Les traitements de la Covid-19	64
A. Le schéma thérapeutique suivi en France.....	64
1. Les mesures prophylactiques	64
2. Prise en charge au stade de la phase précoce de la maladie.....	72

3.	Prise en charge au stade de la phase tardive de la maladie.....	77
B.	Les anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge des infections au SARS-CoV-2	
	79	
1.	Caractéristique d'un anticorps monoclonal	79
2.	Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans la Covid-19.....	83
3.	Études des paramètres pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la Covid-19	87
4.	Limites et perspectives d'utilisation des mAbs	88
C.	Les antiviraux utilisés dans la prise en charge du Covid-19	91
1.	Mécanisme d'action du Paxlovid et du Veklury.....	91
2.	Études des paramètres pharmacocinétiques.....	94
3.	L'innovation thérapeutique des antiviraux ciblées dans la lutte contre le SARS-CoV-2.....	97
	Conclusion	98

Liste des abréviations

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ADCC : Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps

ADN : Acide DesoxyriboNucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AM : Macrophages alvéolaires

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANRS-MIE : Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales – Maladies Infectieuses Émergentes

ARN : Acide RiboNucléique

AT1 : Pneumocytes de types I

AT2 : Pneumocytes de type II

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BSL3 : Biosafety Level 3

CLRs : Lectines de type C

CD : Connector domain

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CH : Central helix

CT : C-terminale

CTD1 : Sous-domaine C-terminale 1

CTD2 : Sous-domaine C-terminale 2

Covid-19: COronaVirus Disease 2019

CYP450: Cytochrome P450

DCI : Dénomination commune internationale

EMA : European medicine agency

ExoN : exoribonucléase

FcRn : neonatal Fc receptor

FP : Peptide de fusion

FPPR : Domaine proximal au peptide de fusion

GISAID: Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

HAS : Haute autorité de santé

HR1: Heptad Repeat 1

HR2: Heptad Repeat 2
IFN : Interféron
Ig: Immunoglobuline
MASP: MBL-associated serine protease
MBL: Mannose Binding Lectin
MDA5: Melanoma differentiation-associated protein 5
MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
Mpro : Main protease
NCBI : National Center for Biotechnology Information
NTD : Domaine N-terminale
NSP : Protéines non structurales
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONG : Organisations Non Gouvernementales
ORF1a: Open reading frame 1a
ORF1b: Open reading frame 1b
PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns
pDC : Cellules dendritiques plasmacytoïdes
PIH: Prescription initiale hospitalière
PLpro : Papain-like protease
PRRs: Pattern-Recognition Receptor
RBD: Receptor binding domain
RBM: Receptor Binding Motif
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RIG-I: Retinoic acid-inducible gene I
RLR: Retinoic acid-inducible gene-I-like receptors
RNPv : ribonucléoprotéine virale
SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2
TM: Domaine transmembranaire
TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2
TLR: Toll-like receptor
VARS : Voies aériennes respiratoires supérieures
VOC: Variants of concern
VOI: Variants of interest

VUM: Variants under monitoring

3LCpro: 3C-like protease

Liste des Figures

Figure 1 : Photographie d'une civette palmiste masquée (*Paguma larvata*)

Figure 2 : Photographie d'une chauve-souris rhinolophe fer-à-cheval (*Rhinolophus sinicus*)

Figure 3 : Scanner thoracique par tomодensitométrie d'une personne atteinte de la Covid-19

Figure 4 : Carte épidémiologique présentant les lieux d'habitations des 155 premières personnes infectées par le SARS-CoV-2 à Wuhan en décembre 2019

Figure 5 : Arbre phylogénétique de génomes complets de coronavirus

Figure 6 : Pourcentage de position identique dans le gène S de coronavirus de différents espèces

Figure 7 : Comparaison d'un virus nu par rapport à un virus enveloppé

Figure 8 : Comparaison de la taille des virus par rapport à la taille d'éléments chimiques et d'organismes vivants

Figure 9 : Les 7 groupes de virus entrant dans la classification de Baltimore avec les divers représentants de chaque groupe

Figure 10 : Schéma de la structure du SARS-CoV-2

Figure 11 : Structure des protéines structurales du SARS-CoV-2

Figure 12 : Structure des protéines structurales et protéines accessoires du SARS-CoV-2

Figure 13 : Structure des sous-unités de la protéine Spike

Figure 14 : Présentation des deux voies d'entrée possible du SARS-CoV-2 dans une cellule hôte

Figure 15 : Rôle de la protéine Spike dans la fusion membranaire du SARS-CoV-2

Figure 16 : Représentation du cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans une cellule hôte

Figure 17 : Représentation du nombre total de mutation en fonction des différents sites de mutation le long de la séquence de la protéine Spike

Figure 18 : Illustration de la substitution D614G au niveau de la séquence nucléotidique partielle de la protéine S

Figure 19 : Principales mutations présentes dans la protéine Spike

Figure 20 : Schéma présentant les différentes mutations de la protéine Spike chez les variants B.1.1.7. (Alpha), B.1.351 (Bêta), P.1 (Gamma), B.1.1617.1 (Kappa), B.1.617.3, B.1.617.2 (Delta) et B.1.1.529 (Omicron BA.1)

Figure 21 : Présentation des principales substitutions du domaine RBD en fonction des variants

Figure 22 : Présentation des mesures à suivre lorsqu'une personne devient cas contact

Figure 23 : Diagramme décisionnel de la prise en charge d'un patient atteint de la Covid-19 en fonction de ses paramètres pulmonaires

Figure 24 : Structure d'une immunoglobuline

Figure 25 : Présentation des différents types d'anticorps monoclonaux

Figure 26 : Impact des VOCs sur le pouvoir neutralisant des mAbs

Figure 27 : Mécanisme d'action du Veklury et du Paxlovid

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau présentant les principaux genres et espèces de coronavirus

Tableau 2 : Tableau présentant les symptômes de la Covid-19 en fonction des stades de la maladie

Tableau 3 : Présentation des variants préoccupants du SRAS-CoV-2

Tableau 4 : Résultat des PCR de recherche de mutations suivant le variant analysé

Tableau 5 : Traitement prophylactique pré-exposition de la Covid-19 par Antiviraux

Tableau 6 : Présentation du statut des mAbs indiqués dans la prise en charge de la Covid-19 en Europe et aux États-Unis

Tableau 7 : Volume total de distribution des mAbs

Introduction

La santé dans le monde s'est beaucoup améliorée ces dernières années. La médecine est capable de guérir et de soigner des maladies qui étaient jusque-là encore invalidantes ou mortelles. Néanmoins, les maladies infectieuses représentent toujours un problème de santé publique. Des programmes mondiaux d'éradication de maladies infectieuses ont été lancés par l'OMS au XX^{ème} siècle. L'éradication du virus de la variole en 1980 fût la preuve de leur efficacité. Ce résultat représente un espoir pour l'éradication d'autres maladies infectieuses comme la poliomyélite dont le programme d'éradication est toujours en cours[1]. Cependant, depuis quelques décennies, nous assistons à l'émergence ou à la réémergence de nouvelles maladies virales responsables d'épidémies voir de pandémies, comme le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS) lié à un coronavirus en 2002, le chikungunya en 2006, la grippe A (H1N1) en 2009, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient lié à un coronavirus en 2012, la maladie à virus Zika en 2015, la dengue, la maladie à virus Ebola en Afrique de l'Ouest en 2013 et en République démocratique du Congo en 2017 et très récemment la virus de la variole du singe.

D'après le professeur Barbara DUFOUR, Professeure à l'école vétérinaire de Maison-Alfort, trois facteurs expliquent l'émergence de ces pandémies. Le premier est l'existence de facteurs liés aux agents pathogènes tels que les modifications évolutives des virus à ARN ou l'apparition de bactéries multirésistantes aux antibiotiques ; le second est l'existence de facteurs liés à l'environnement comme le réchauffement climatique et les impacts engendrés par ce dernier (modification des densités des vecteurs volants et des vecteurs aptères); le dernier inclus les facteurs liés à l'activité humaine tels que la mondialisation des échanges de personnes, d'animaux et de leurs produits ; la modification du comportement des individus et l'engouement pour les nouveaux animaux de compagnies[2]. Selon les projections des Nations Unies, la population mondiale devrait augmenter de 2 milliards de personnes au cours des trente prochaines années, passant de 7,7 milliards actuellement à 9,7 milliards en 2050[3]. Cette augmentation de la population ne fera qu'accroître les effets induits par ce dernier facteur.

En décembre 2019, une nouvelle pandémie à SARS-CoV-2 a vu le jour. Il est l'agent responsable de la maladie à coronavirus (Covid-19) et a été détecté pour la première fois en Chine. En raison de sa propagation rapide au sein de la population, de sa contagiosité, de l'existence de nombreux porteurs asymptomatiques mais aussi de la sévérité des symptômes

provoqués chez certains patients résultant en une mortalité non négligeable et de l'absence de traitements adéquats, cette pandémie est devenue la première préoccupation de toutes les instances gouvernementales mondiales en 2020 et en 2021. En France, plusieurs mesures ont été prises par le gouvernement. Comme par exemple, la mise en place de mesures sanitaires préventives (distanciation sociale, port obligatoire du masque, télétravail, confinement, campagne de vaccination...), la mise en place d'aides sociales ou encore, la réorganisation du système de soin hospitalier et en ambulatoire. Ces prises de décisions ont bouleversé l'économie du pays et ont impacté la santé physique et mentale de la population, l'enseignement, le système de santé et son organisation.

Face à cette situation épidémiologique fluctuante, il devient fondamental de disposer de traitements efficaces permettant de gérer cette crise et de limiter l'impact d'éventuelles autres crises dans le futur.

En février 2023, 7 vaccins[4] et 5 traitements[5] contre la Covid-19 sont autorisés en France. Parmi les 5 traitements anti-covid autorisés, trois traitements (XEVDY[®], RONAPREVE[®] et EVUSHELD[®]) sont des anticorps monoclonaux. Le Paxlovid[®] et le Veklury[®] sont des antiviraux.

L'objectif de cette thèse est d'une part de comprendre les circonstances d'apparition du SARS-CoV-2 qui à ce jour (février 2023) reste un sujet controversé et d'actualité pour lequel aucun consensus scientifique n'a encore été trouvé, dans le but de renforcer la lutte contre ce type d'émergence ; de présenter le cycle infectieux dans le corps humain et d'autre part de mettre en évidence l'intérêt, la fonction et l'innovation thérapeutique des anticorps monoclonaux et antiviraux dans le schéma thérapeutique de cette maladie.

I. Le SARS-CoV-2 : Origine et transmission du virus

A. Origine de la pandémie

1. L'émergence des coronavirus d'origine zoonotique chez l'Homme

Les chauves-souris sont des mammifères connus pour être des réservoirs de virus zoonotiques. Les virus zoonotiques sont des virus qui se transmettent des animaux vertébrés à l'Homme, et vice versa[6]. Les membres de la famille des coronavirus sont concernés par ce phénomène. En effet, les chauves-souris sont le principal réservoir naturel asymptomatique des Alphacoronavirus et Betacoronavirus[7]. A l'inverse, une infection par ces virus peut avoir des conséquences plus ou moins néfastes sur la santé de l'Homme. Avant l'apparition du SARS-CoV-2 en 2019, des coronavirus d'origine zoonotique émergeant chez l'Homme ont existé. Parmi eux, nous distinguerons le cas du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et le cas du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)[8].

Le SARS-CoV est apparu en 2002 à Foshan (ville-préfecture de la province de Guangdong au sud-est de la Chine) et une deuxième fois à Guangzhou dans la même province en 2003. Ce virus a été responsable d'une épidémie mondiale impactant 30 pays. D'après l'OMS, un signalement de 8096 cas probables a été fait pendant cette période et 774 personnes sont décédées[9].

Le MERS-CoV a été détecté en 2012 en Arabie Saoudite. Ce virus hautement mortel est responsable de 2578 cas d'infection et 888 décès. Des flambées épidémiques continuent de se produire dans certaines parties du globe. Même si la majorité des contaminations ont lieu en Arabie Saoudite, des cas ont été découverts en République de Corée et en Chine en 2015[10].

Le taux de létalité du SARS-CoV est estimé à 11 % tandis que celui du MERS-CoV est d'environ 33 % et se situe entre 1 et 1,5 % pour le SARS-CoV-2[11]. Le SARS-CoV-2 a le taux de létalité le plus bas des trois virus, cela s'explique en partie par la forte proportion de cas asymptomatiques et de cas présentant des symptômes légers. Toutefois le SARS-CoV-2 est hautement infectieux et avec un temps d'incubation court ce qui lui permet d'infecter rapidement un grand nombre de personnes.

Des études épidémiologiques de l'épidémie de SARS-CoV de 2002-2003 ont montré que les premiers patients avaient été en contact avec des animaux exotiques. Il avait été démontré que l'hôte intermédiaire responsable de la transmission de ce virus à l'Homme était la civette palmiste masquée (*Paguma larvata*) (Figure 1). Il est très probable qu'il y ait eu d'autres hôtes intermédiaires mais ceux-ci n'ont pas été identifiés.

C'est en 2005 que des scientifiques chinois ont réussi à déterminer le réservoir naturel du SARS-CoV. Il s'agit de la chauve-souris fer à cheval de l'espèce *Rhinolophus sinicus* (Figure 2)[12].

Quant au MERS-CoV, des études épidémiologiques ont démontré que les chameaux et dromadaires étaient les (ou deux des) hôtes intermédiaires de ce virus. A la différence du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, la transmission inter-humaine du MERS-CoV est très limitée en dehors de contaminations liées à des situations de soin et entre membres d'une même famille[13].



Figure 1 : Photographie d'une civette palmiste masquée (*Paguma larvata*)[14]



Figure 2 : Photographie d'une chauve-souris rhinolophe fer-à-cheval (*Rhinolophus sinicus*)[7]

2. Étude du rapport de l’OMS

2.1. Le rapport de l’OMS, à la recherche des origines

En décembre 2019, un nombre important de Wuhanais ont présenté des symptômes de grippe atypiques et des difficultés respiratoires. Des analyses de cellules épithéliales des voies respiratoires de patients infectés ont permis, au centre de contrôle des maladies chinoises, d’identifier dès le 7 janvier 2020 l’agent causal comme étant un virus de la famille des coronavirus[15]. Le comité international de taxonomie des virus donna à ce coronavirus le nom de severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) et l’organisation mondiale de la santé (OMS) nomma, le 11 février, la maladie causée par ce virus maladie à coronavirus 2019 (Covid-19)[16].

Des études épidémiologiques ont été lancées afin de déterminer la cause de ces infections. Les résultats des premières enquêtes déterminèrent que les premiers patients contaminés avaient été proches du marché de fruits de mer de Huanan. Outre la vente de fruits de mer, c’est un marché très connu pour la vente illégale d’animaux sauvages. Sachant que 70 % des nouvelles maladies infectieuses proviennent d’animaux sauvages[17], un lien de cause à effet a été envisagé et la fermeture du marché de Huanan a été prononcée et réalisée.

Comme dans toutes les épidémies, le plus important au début est de déterminer rapidement son origine afin de contrôler sa propagation.

Au stade initial de l’épidémie, il était impossible de déterminer avec exactitude son épicode, la première personne infectée par le virus (patient zéro) et les circonstances de la contamination.

Suite à un manque de transparence du gouvernement chinois sur l’origine de l’épidémie et à la pression des gouvernements mondiaux contre la Chine, 194 pays (dont la Chine) décidèrent de signer une motion. Il s’agit de la résolution WHA73.1 adoptée durant la soixante-treizième assemblée mondiale de la Santé qui s’était déroulée en mai 2020. Elle mandate l’OMS de réaliser au plus tôt une « évaluation impartiale, indépendante et complète » sur l’origine du virus[18].

Cette résolution a permis de mettre en place des négociations entre l’OMS et les autorités chinoise dans le but de poursuivre une étude approfondie sur l’origine de cette pandémie.

Un an après l’apparition de la Covid-19, une équipe pluridisciplinaire composée d’experts de l’OMS et d’experts chinois a conduit une étude à Wuhan du 14 janvier au 10 février 2021 afin d’étudier et d’identifier la source zoonotique du virus et de déterminer par quelle voie il s’est introduit dans la population humaine. [19].

Dans les conclusions de son rapport de 120 pages, elle n’affirme pas d’origine exacte de la pandémie mais elle fait état de 4 scénarii possibles d’émergence du virus. Le tableau en annexe 1 présente les différentes hypothèses ainsi que les arguments en faveur et les contre-arguments[19].

Les 4 scénarii sont les suivants :

- 1) Transmission zoonotique directe.
- 2) Introduction par un hôte intermédiaire suivi par une transmission zoonotique.
- 3) Introduction dans la chaîne alimentaire.
- 4) Introduction par un incident de laboratoire.

Pour l’OMS, l’introduction du virus par un hôte intermédiaire suivi d’une transmission zoonotique serait l’hypothèse la plus probable.

Pour établir ces hypothèses, l’OMS se base sur des faits historiques. En effet, avant l’arrivée du SARS-CoV-2, nous avons subi deux évènements majeurs liées à des coronavirus, le SARS-CoV en 2002 et le MERS-CoV en 2012. La similarité des symptômes respiratoires des patients atteints de la Covid-19 et de ceux atteints par le SARS-CoV ou le MERS-CoV a permis d’identifier assez rapidement l’agent causal comme étant un coronavirus[20].

On dénombre environ 1400 espèces de chauves-souris dans le monde[21]. Il y a proportionnellement un nombre plus élevé de virus zoonotiques chez les chauves-souris que chez les autres ordres de mammifères[22]. Il est connu que les coronavirus infectent plus de 500 espèces de chiroptères[23]. Cela s’explique par plusieurs raisons et notamment par leur mode de vie. Les chauves-souris ont la particularité de vivre en colonie ou de vivre seule et dans des environnements divers et variés. En prenant l’exemple du Canada où le mode de vie des chauves-souris est documenté. Il a été rapporté que certaines espèces gîtent dans des bâtiments. C’est le cas de la petite chauve-souris brune, la grande chauve-souris brune (*Eptesicus fuscus*) et de la chauve-souris de Yuma (*Myotis yumanensis*). Certaines espèces

dorment dans des arbres et des plantes grimpantes (*Lasiurus borealis*) et d'autres espèces préfèrent vivre dans des fissures et des crevasses (*Antrozous pallidus*)[24]. *Rhinolophus sinicus*, espèce de chiroptère porteuse de coronavirus, est connue pour vivre dans des grottes. Elle peut également vivre en colonie avec d'autres espèces du genre *Rhinolophus*[25]. Cette proximité ainsi que la diversité d'espèce favorisent le développement de différentes souches virales qui peuvent infecter simultanément le même animal, et favoriser les recombinaisons génétiques entre virus et ainsi leur évolution[26]. La maladie ne se déclare pas chez la chauve-souris grâce à son système immunitaire. Dès l'entrée du virus chez la chauve-souris, celle-ci développe une réponse immunitaire rapide et de forte amplitude. Selon les espèces, les chauves-souris développent des mécanismes de blocage moléculaire empêchant le SARS-CoV-2 de se répliquer[27].

Le coronavirus RaTG13 est considéré comme étant le coronavirus le plus proche d'un point de vue génétique du SARS-CoV-2. Il a été retrouvé chez une chauve-souris du genre *Rhinolophus affinis* en Chine en 2013. La comparaison des séquences génomiques de RaTG13 et du SARS-CoV-2 a montré qu'elles étaient identiques à 96 %.

Une séquence du génome du virus RaTG13 est totalement identique à un fragment de 370 nucléotides séquencé à partir d'échantillons collectés en 2013 dans une mine de la province du Yunnan, où trois mineurs avaient succombé à une pneumonie sévère. L'expression symptomatique de RaTG13 chez ces mineurs est assez similaire avec l'expression symptomatique du SARS-CoV-2 chez l'Homme.

Ces éléments ont permis de supporter l'origine « possible à probable » de la pandémie de SARS-CoV-2.

De plus, on ne relève que 79 % d'identité génétique entre le SARS-CoV-1 et le SARS-CoV-2, et seulement 50 % d'identité génétique entre le MERS-CoV et le SARS-CoV-2[23]. Ceci s'explique par le fait que le SARS-CoV-2 est génétiquement plus proche de souches virales qui ne se transmettaient jusqu'alors qu'entre chauves-souris. Il ne descend pas de souches humaines connues et n'a acquis que récemment la capacité de sortir de son réservoir animal naturel qui est probablement la chauve-souris.

L'hypothèse de la transmission zoonotique est fortement soutenue mais reste à être démontrée. Il reste encore à déterminer l'épicentre des premières contaminations. D'après Yasin Ali Muhammad, étudiant de l'université de Winston-Salem aux Etats-Unis parmi les 41 premiers cas découverts, 14 personnes n'ont jamais eu de contact avec le marché de fruits de mer de

Huanan. La possibilité d'une fuite accidentelle d'un laboratoire n'est pas totalement écartée. C'est une des possibilités évoquées par Yasin Ali Muhammad. En effet, le Dr. Li Meng Yan et ses collègues avaient publiés un article scientifique en 2020 démontrant un lien très étroit entre le génome du SARS-CoV-2 et celui de ZC-45 [28]. ZC-45 est un coronavirus de chauve-souris découvert dans un laboratoire militaire en Chine. Des tests de gains de fonction sur des coronavirus sont souvent réalisés dans ces laboratoires.

La particularité des génomes du SARS-CoV-2 et de ZC-45 sont qu'ils possèdent de très grandes séquences d'acides nucléiques et d'acides aminés identiques. Il est important de noter qu'en plus du SARS-CoV-2, ZC-45 est le seul Betacoronavirus à avoir un site de clivage S1/S2 dans la protéine Spike. Le docteur Li Meng Yan a omis dans son étude, l'existence de l'ancêtre commun le plus récent et apparenté au SARS-CoV-2 qui est RaTG13. Ce qui nous empêche de confirmer cette piste de réflexion[29].

Enfin, il est important de souligner que l'étude de l'OMS a été réalisée avec les données fournies par les autorités chinoises. Il est donc probable que les conclusions des experts de l'OMS soient biaisées. Lors de l'enquête, les experts avaient relevé plusieurs biais qui ne leur permettaient pas de répondre aux questions-clés sur l'origine de la pandémie.

Les biais étaient une inexhaustivité des informations fournies de la part des scientifiques chinois et un manque de liberté d'observation des investigateurs de l'OMS, sur les différents sites enquêtés dû à l'encadrement des responsables scientifiques chinois.

Cela s'explique aussi, par le fait que l'OMS ne détient pas de pouvoir coercitif. Elle travaille en concertation et en coopération avec les états et les organisations non gouvernementales (ONG) pour mener à bien ses actions dans le domaine de la santé à l'international[30].

Et à cet effet, elle ne peut pas déroger aux informations fournies par les autorités chinoises et mener une enquête indépendante. En conclusion, une nouvelle demande d'enquête pour continuer les recherches (audit des laboratoires) sur les origines du SARS-CoV-2 a été faite le 16 juillet 2021 auprès des autorités chinoises. Ces dernières ont refusé. Actuellement (juin 2022), l'origine de cette pandémie n'a donc toujours pas été déterminée avec exactitude.

2.2. Identification du premier cluster et du patient zéro

D'après le rapport de l'OMS sur l'étude de l'origine du SARS-CoV-2 en Chine, il a été rapporté que le cluster n°1 identifié était un couple de personnes âgées chez lesquelles le 27 décembre 2019 avaient été diagnostiquées de grandes opacités en verre dépoli dans leurs poumons (Figure 3) suite à un examen d'imagerie par tomodensitométrie[19].



Figure 3 : Scanner thoracique par tomodensitométrie d'une personne atteinte de la Covid-19, tirée de l'article : « Radiological findings from 81 patients with Covid-19 pneumonia in Wuhan, China : a descriptive study » [31]

Les 3 scans montrent l'évolution de l'atteinte pulmonaire chez un patient Covid-19. Jour après jour, les poumons du patient sont atteints par des tâches blanchâtres. C'est ce qu'on appelle des opacités en verre dépoli. A : Scanner thoracique au 5^{ème} jour après l'apparition des symptômes, B : Scanner thoracique au 15^{ème} jour après l'apparition des symptômes, C : Scanner thoracique au 20^{ème} jour après l'apparition des symptômes. On voit l'expansion des lésions pulmonaires de façon bilatérales. Les flèches vertes montrent la présence d'un épanchement pleural bilatéral.

Ces épanchements pleuraux ne sont observés que dans 28 % des cas sévères de Covid-19[32].

La date de la découverte du cluster n°1 a été réfutée dans un article publié par le chef du département d'écologie et de biologie évolutive de l'université d'Arizona, Michael Worobey en décembre 2021, qui a affirmé, suite à une étude des rapports d'admission des patients dans les hôpitaux de la région, qu'une vendeuse au marché de fruits de mer de Huanan avait présenté le 10 décembre 2019 des symptômes similaires à ceux de la Covid-19. Ce qui ferait d'elle la première patiente contaminée connue[33]. D'autant plus que le couple identifié dans le rapport de l'OMS n'a jamais été en contact direct avec le marché de Huanan.

Cependant, de nombreuses thèses évoquent que l'épidémie s'est déclenchée en Chine entre le début du mois d'octobre et le milieu du mois de novembre 2019 et qu'elle s'est disséminée dans le monde entier en janvier 2020.

L'existence de cas de patients infectés par le SARS-CoV-2 avant décembre 2019 a été documentée. En Italie, l'Institut de cancer de Milan et le laboratoire VisMederi ont réalisé des tests sur 959 échantillons sanguins prélevés en octobre 2019. Ils ont détecté plus de 100 prélèvements sanguins présentant des Immunoglobuline IgM anti-SARS-CoV-2 et des IgG anti-SARS-CoV-2.

Dans le cadre de la surveillance des cas de rubéole et de rougeole en Lombardie, des scientifiques ont prélevé 435 échantillons provenant de 156 personnes durant l'été 2019. 13 échantillons ont été testés positif au SARS-CoV-2. Parmi ces échantillons, le plus précoce est daté du 12 septembre 2019.

Ces découvertes sont l'illustration que le virus circulait bien avant la date officielle. Cependant, ces données ont été remises en question car estimées comme étant de faux positifs. Par exemple, dans un cas, les chercheurs n'avaient pas amplifié assez de quantité d'ARN de SARS-CoV-2. Ce qui peut créer une contamination et donc donner comme résultat un faux-positif[34].

Malgré la fermeture du marché de Huanan, il a été difficile de cibler l'origine du virus à cause de plusieurs facteurs. Le gouvernement chinois a sous-estimé l'importance de l'épidémie, en manquant d'alerter les autres pays sur la dangerosité du virus et en faisant taire les lanceurs d'alertes chinois. L'OMS partage également une part de responsabilité, en ayant manqué de remettre en question les déclarations des autorités chinoises, notamment sur la possibilité de l'existence d'une transmission inter-humaine. Ce n'est que 51 jours après la découverte du premier cas officiel de Covid-19 en Chine que l'OMS déclare l'épidémie comme étant une urgence de santé publique internationale [35]. Enfin, la grande transmissibilité du SARS-CoV-2 et le taux élevé de cas asymptomatiques a aussi compliqué les études épidémiologiques en vue de découvrir l'origine de l'épidémie.

Comme l'illustre la figure 4 ci-dessous, les résidences principales des 155 premiers cas officiellement infectés par le SARS-CoV-2 étaient aux alentours du marché de Huanan, tant bien même qu'ils aient fréquenté ou non le marché.

La carte ci-dessous présente par des points rouges, les lieux d'habitation des patients infectés par le SARS-CoV-2 ayant un contact avec le marché de Huanan (comme par exemple des travailleurs) et par des points bleus, les lieux d'habitation des patients atteints de la Covid-19 n'ayant aucun lien avec le marché de Huanan. Par cette carte, nous observons une concentration

de points bleus autour du marché de Huanan. C'est-à-dire que nous retrouvons plus de personnes contaminées chez les habitants avoisinant ce marché que parmi les personnes qui y travaillent ou qui ont un lien récurrent avec ce marché.

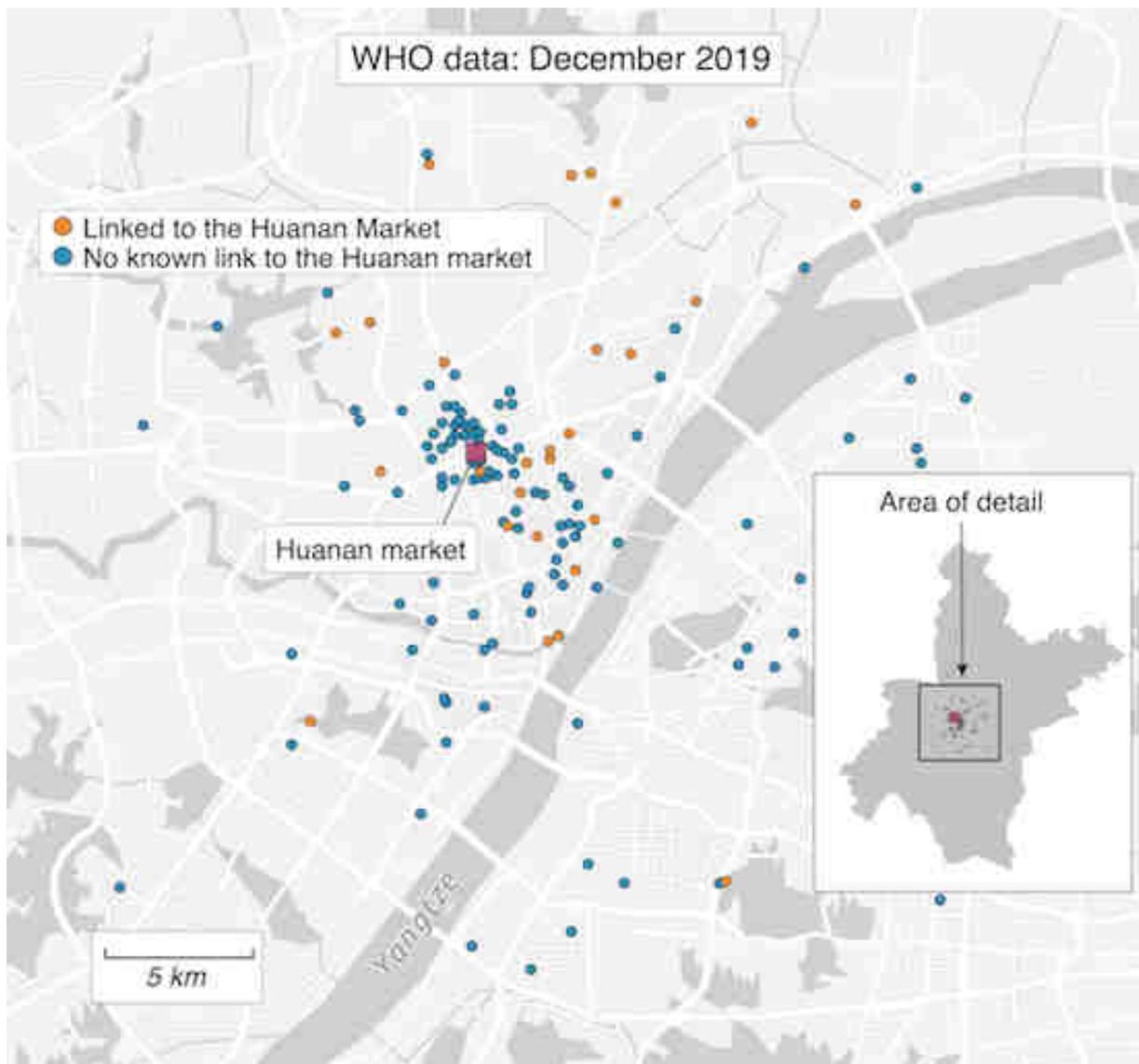


Figure 4 : Carte épidémiologique présentant les lieux d'habitations des 155 premières personnes infectées par le SARS-CoV-2 à Wuhan en décembre 2019, tirée de l'article : « The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic »[36]

Cette carte épidémiologique corrobore l'hypothèse de l'OMS, à savoir que l'émergence de la contamination émanerait du marché de fruit de mer de Huanan.

Durant cette période, aucun animal vendu au marché de Huanan n'a été examiné et cela jusqu'à la fermeture définitive du marché le 1 janvier 2020. L'examen des animaux sauvages vendus au marché de Huanan aurait été une donnée majeure qui aurait pu confirmer ou infirmer l'hypothèse de l'origine.

Les conclusions de l'OMS déclaraient « extrêmement improbable » que le virus provienne d'un laboratoire. Cependant, au vu du contexte dans lequel a été réalisée l'investigation en Chine par l'OMS, de la connaissance historique que nous détenons sur les virus échappés accidentellement de laboratoires, et des divergences sur l'origine du SARS-CoV-2 dans la communauté scientifique, cela pourrait être une piste à exploiter.

3. Détermination de l'origine du SARS-CoV-2 par analyse phylogénétique

L'établissement d'un arbre phylogénétique à partir de séquences génomiques d'isolats de coronavirus permet d'établir l'histoire évolutive des génomes de virus et de déterminer les relations de parenté entre les lignées virales. Les résultats obtenus permettent de répondre à diverses questions relatives à l'origine de ces virus.

Les relations phylogénétiques entre le SARS-CoV-2 et les génomes isolés à partir de virus d'espèces animales vivant dans des régions d'émergence épidémiques ont permis d'énoncer des hypothèses sur les vecteurs de la transmission zoonotique du SARS-CoV-2.

Une transposition est faite entre l'arbre phylogénétique des génomes de coronavirus (Figure 5) et les vecteurs responsables de la transmission zoonotique pour le SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV-2. Cet arbre phylogénétique indique d'une part l'existence d'un ancêtre commun entre le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2 mais d'autre part, il révèle également l'existence d'un lien de parenté très étroit entre les coronavirus présents chez les chauves-souris et les souches de coronavirus isolées chez des hôtes intermédiaires, et cela que ce soit dans le cas du SARS-CoV, du MERS-CoV ou du SARS-CoV-2.

Bien que des études bioinformatiques confirment une identité de 96,2 % entre RaTG13 et le SARS-CoV-2, on aperçoit dans l'arbre phylogénétique, que les distances des branches entre la souche humaine (HuCov2) et les souches virales les plus proches (comme la souche BtRaTG13 par exemple) sont plus longues que la distance entre le SARS-CoV et l'isolat chez son hôte

intermédiaire (Cv007-200) ou que la distance entre le MERS-CoV et l'isolat chez son hôte intermédiaire (CmMERS).

Cette distance peut s'expliquer par l'hypothèse de l'existence d'un hôte intermédiaire ayant permis de passer la barrière d'espèce pour contaminer l'Homme et qu'il ne s'agirait peut-être pas des souches virales présentes dans la figure 5 (BtRaTG13, PnGul1-2019, GX-P1ε 2017)[23].

Jusqu'à ce jour, une transmission zoonotique directe entre la chauve-souris et l'Homme n'a jamais donné lieu à une quelconque épidémie ou pandémie. Cependant, ce type de transmission a été démontré lors de la réalisation d'études expérimentales sur des cellules humaines et chiroptères.

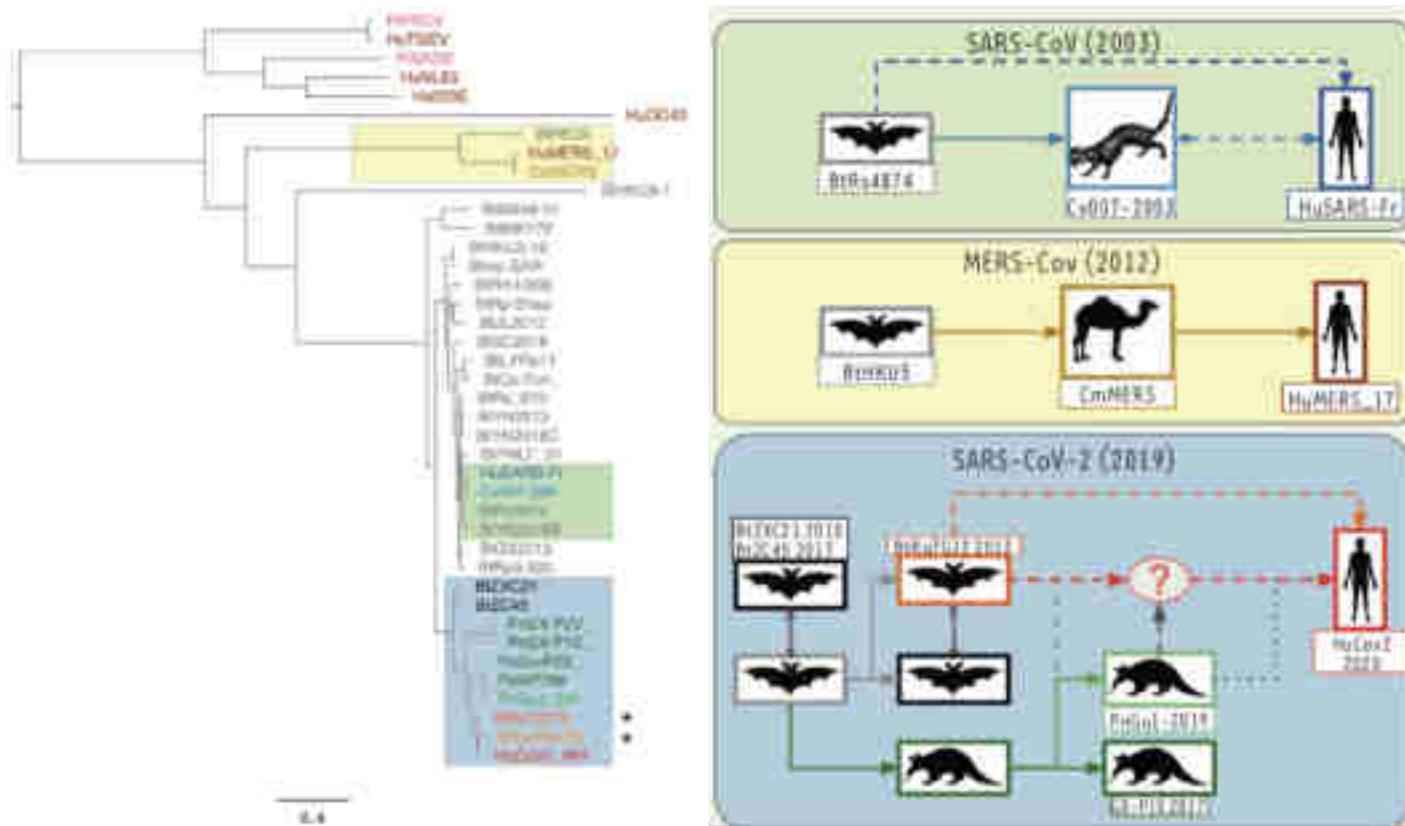


Figure 1: Arbre phylogénétique de génomes complets de coronavirus, tirée de l'article : « Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus »[23]

Les génomes viraux encadrés en jaunes correspondent au génome du MERS-CoV au sein des espèces responsables de son introduction, les génomes encadrés en vert correspondent au génome du SARS-CoV chez les espèces responsables de son introduction et ceux encadrés en bleu correspondent au génome du SARS-CoV-2 chez les espèces responsables de son introduction. Le préfixe des virus correspond aux espèces suivantes : Bt (chauve-souris), Hu (humain), Pn et Gx (pangolin), Cv (civette), Cm (dromadaire), Pi (porc).

De plus, la comparaison de la séquence du gène S de la souche humaine du SARS-CoV-2 avec celles de souches provenant d'autres espèces tend à penser que le SARS-CoV-2 proviendrait de la recombinaison de différents coronavirus.

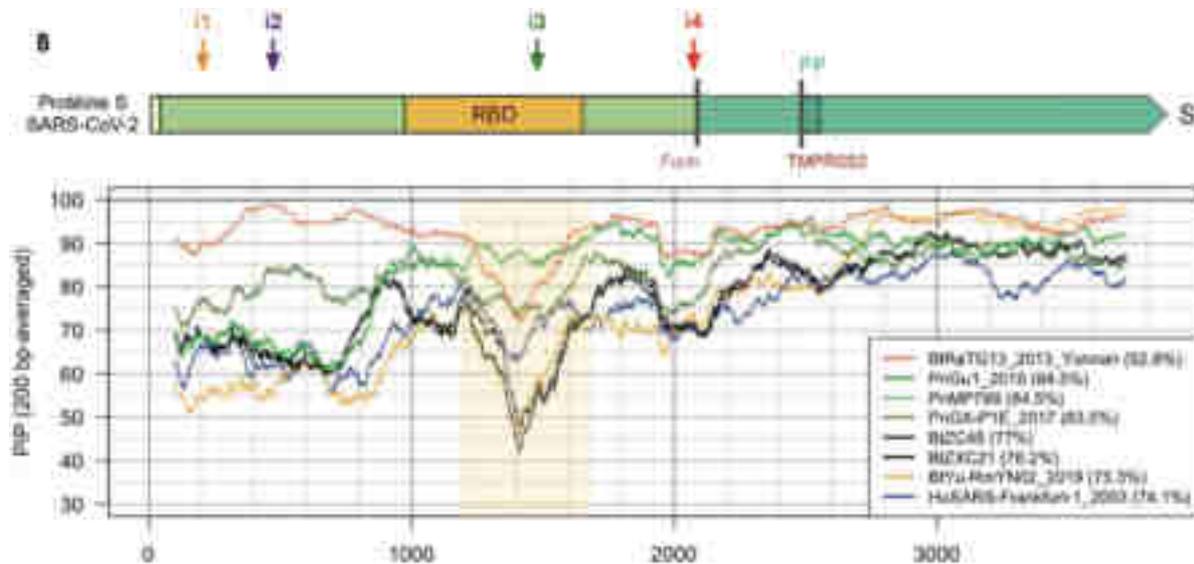


Figure 2 : Pourcentage de position identique dans le gène S de coronavirus de différents espèces[23]

Le niveau 100 % correspond au génome de référence du SARS-CoV-2 (HuCoV2_WH01_2019). PIP est l'acronyme de Percent Identity Plot et signifie en français le pourcentage de positions identiques.

En comparant les gènes S de BtRaTG13 avec celui du SARS-CoV-2 de référence (Figure 6), on observe des variations plus ou moins élevées du pourcentage de positions identiques en fonction des régions de la séquence du gène S. Ces variations sont très importantes au niveau du RBD (Receptor Binding Domain, Domaine de liaison au récepteur) et plus précisément au niveau des régions situées entre les positions 1200 et 1600. Au niveau de ces positions, le gène S de référence et BtRaTG13 partage 70 % de taux d'identité, alors qu'il est supérieur à 96 % pour le reste du génome.

De la position 1200 à la position 1600, c'est le métagénome PnMP789 qui présente le taux d'identité le plus proche de HuCoV2_WH01_2019. Il s'agit d'un métagénome assemblé à partir d'échantillons de 3 virus isolés chez des pangolins en 2019.

Suite à cette observation, l'hypothèse selon laquelle le génome du SARS-CoV-2 proviendrait de la recombinaison de coronavirus prélevés chez le pangolin et la chauve-souris a été formulé.

Ces types de manipulations génétiques sont connues de tous et réalisées dans des laboratoires de virologie hautement contrôlé. Il s'agit d'expériences de gain de fonction dont le but est de moduler la virulence ou l'infectiosité du virus par manipulation génétique afin de comprendre les mécanismes de réplication et d'émergence de ces virus et de développer de nouveaux vaccins antiviraux. Sachant que les expériences utilisant des coronavirus de chiroptères sont autorisées dans les laboratoires de type BSL3 (Biosafety Level 3), le risque d'un échappement accidentel de l'agent pathogène étiologique serait envisageable[23].

La communauté scientifique internationale est très partagée entre toutes ces hypothèses sur l'origine du SARS-CoV-2. Ces questions sont en cours d'étude et aucun consensus n'a encore été trouvé.

B. La transmission du SARS-CoV-2 au sein de la population

Un virus est caractérisé par son mode de transmission. Les mécanismes de transmission d'un virus lors d'une pandémie ont une importance particulière. La connaissance du mode de transmission permet d'en limiter la propagation et ainsi de diminuer l'étendue de la pandémie. Notamment lorsqu'il s'agit d'un virus inconnu et pour lequel aucun traitement n'a été identifié. Sachant que le génome du SARS-CoV-2 partage 82 % de similarité en terme de séquence génomique avec le SARS-CoV et le MERS-CoV[37], une transposition des modes de transmission a vite été explorée. La transmission inter-humaine du SARS-CoV-2 a lieu soit par voie directe soit par voie indirecte. La transmission directe a lieu par transfert d'un agent infectieux, d'un hôte infectieux à un hôte humain par le biais d'une porte d'entrée chez l'homme. La transmission indirecte nécessite l'intervention d'un élément intermédiaire véhiculant l'agent infectieux et assurant la transmission par transport mécanique ou biologique de l'agent[38]. Les circonstances déterminant l'un ou l'autre mode de transmission sont multiples. Elles impliquent à la fois l'hôte infecté, l'individu susceptible d'être infecté, leurs comportements respectifs et les conditions environnementales dans lesquelles tous deux évoluent.

1. Période d'incubation et évaluation de la propagation du SARS-CoV-2 au sein de la population

La période d'incubation est le temps qui s'écoule entre la contamination d'un organisme par un agent pathogène infectieux et l'apparition des premiers symptômes de la maladie[39]. Plus cette période est courte plus le virus sera potentiellement infectieux car pouvant réaliser une génération en très peu de temps. Elle est généralement de 5 à 6 jours pour le SARS-CoV-2 mais elle peut s'étendre jusqu'à 14 jours[40]. La durée peut changer en fonction des variants. Elle était de 5,6 jours pour la souche originelle apparue fin 2019, de 4 jours pour le variant Delta apparu fin 2020 en Inde et seulement de 3 jours pour le variant Omicron apparu en novembre 2021 en Afrique du Sud[41].

Une autre donnée importante est la période d'infectiosité. La durée déterminée varie suivant les études mais des analyses de plusieurs centaines d'étude permettent d'affirmer que les personnes infectées par le SARS-CoV-2 pouvaient être contagieuses 3 à 5 jours avant les premiers symptômes et jusqu'à 8-10 jours après leur apparition[42].

En plus de ces données, il faut considérer le taux de reproduction initial R_0 du SARS-CoV-2 qui permet d'évaluer au mieux le potentiel de dissémination de l'infection au sein de la population. Le taux de reproduction est le nombre moyen de cas secondaires générés par une personne durant la période où elle est infectieuse, symptomatique ou non. On parle de taux de reproduction de base (R_0), lorsqu'il s'agit du nombre moyen de cas secondaires générés par une personne lors de l'introduction de l'infection virale au sein d'une population sans aucune immunité donc au début de l'épidémie[43]. C'est une donnée qui peut varier car elle dépend de plusieurs paramètres :

- La probabilité de transmission du virus lors d'un contact à risque,
- Le nombre de contacts à risque,
- La durée de l'intervalle de génération entre deux infections[44]

Le R_0 de la souche initiale du SARS-CoV-2 est d'environ 2,5 (IC 95 % : 1,8-3,6)[44]. Il est supérieur à 1 donc le nombre de cas augmente à chaque génération créant une situation épidémique. Il était estimé entre 2 et 3 pour le SARS-CoV et de 0,9 pour le MERS-CoV[45]. En comparaison avec les précédents événements épidémiques dus à des coronavirus, le R_0 de la souche originelle de SARS-CoV-2 est similaire à celui du SARS-CoV. Ces informations

épidémiologiques suggèrent une similarité dans la transmission du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV. Il est important de noter qu'avec son adaptation à l'hôte humain, le SARS-CoV-2 a fortement muté avec apparition de variants dont le R_0 était beaucoup plus élevé. Le variant Delta avait un R_0 de 5,08 [46], le variant Omicron présenterait un R_0 de 8,2 [47], avec le dernier sous-variant d'Omicron qui serait encore plus élevé que la souche Omicron originelle.

2. Modes de transmission directe

La transmission du SARS-CoV-2 par voie directe se fait de trois façons. Elle peut se transmettre par des gouttelettes, par des aérosols émis par une personne infectée ou par contact direct[48].

La transmission du virus se fait par l'exposition aux sécrétions respiratoires d'une personne contaminée dans un champs de moins de 2 mètres. Les sécrétions respiratoires se présentent sous forme de gouttelettes de différentes tailles[49]. Le devenir de ces gouttelettes dépend de principes physico-chimiques qui régissent leur dispersion dans l'air. L'OMS définit les gouttelettes comme étant des aérosols respiratoires ayant un diamètre $> 5 \mu\text{m}$ et les noyaux de gouttelettes (droplet nuclei), communément appelée aérosols, comme étant des résidus secs d'aérosols respiratoires de diamètres $\leq 5 \mu\text{m}$ issus de l'évaporation de gouttelettes provenant de la toux ou des éternuements ou par aérosolisation de matériel infectieux)[50]. Ces sécrétions respiratoires sont générées par la respiration, la parole, le chant, les éternuements, la toux et les vomissements. A titre d'exemple, un éternuement peut projeter jusqu'à 40 000 gouttelettes et une toux peut projeter environ 3 000 aérosols que l'on considère comme étant des noyaux de condensation ou noyaux de gouttelette[51].

La transmission par gouttelettes respiratoires a lieu lorsqu'une personne contaminée procède à une action mettant en jeu des sécrétions respiratoires (toux, éternuement, etc...) projetant des gouttelettes muco-salivaires qui contiennent des micro-organismes. Si les gouttelettes se déposent sur la muqueuses buccale, nasale ou conjonctivale d'un individu dans un rayon de 1 mètre, la personne sera infectée par le SARS-CoV-2[52].

La transmission peut également être faite par le biais d'aérosol. Cette transmission se fait par l'inhalation de noyaux de gouttelettes (droplet nuclei) contaminés par le SARS-CoV-2. Elle dépend de la viabilité du virus et de son temps de présence dans l'air. Une expérience sur l'aérosolisation du SARS-CoV-2 a mis en évidence le temps maximal durant lequel le virus

pouvait persister. Il est de 16 heures. Cependant, son pouvoir de contamination dans l'air n'est que de 3 heures.

Ce type de transmission a souvent lieu dans des contextes précis. Il peut avoir lieu dans le milieu médical, on les nomme les procédures génératrices d'aérosols. Il s'agit de toutes procédures médicales et de soins aux patients qui entraînent la production de particules en suspension dans l'air d'une taille de moins de 5 µm pouvant rester en suspension dans l'air, voyager et provoquer une infection si elles sont inhalées. Les procédures concernées sont les suivantes : l'intubation trachéale, la trachéotomie, la ventilation non invasive et la ventilation manuelle avant l'intubation. Le port des équipements de protection et le respect des règles d'hygiène permet d'atteindre un risque faible d'infection chez les soignants[45].

Lors d'une activité respiratoire (toux, éternuement, etc...), un nuage multiphasique turbulent est également émis. Il transporte des grappes de gouttelettes de taille variable qui s'étend sur 7 à 8 mètres. La température (haute et humide) de ce nuage empêche l'évaporation des gouttelettes et prolonge leur durée de vie dans l'environnement. Ceci met en évidence l'existence d'une transmission aéroportée.

Ce type de transmission dépend aussi de l'environnement et de la ventilation. Plusieurs cas rapportés ont été en faveur de cette transmission. Par exemple, un milieu clos surpeuplé, possiblement mal ventilé, des cas lors de chant de choral impliquant une émission importante de microgouttelettes, des cas dans des restaurants avec contamination d'une table voisine qui se trouvait dans le flux d'air de la ventilation, ou des cas dans des cours de fitness[45].

Enfin la transmission du SARS-CoV-2 peut être faite par contact physique direct (poignée de main, accolade, bise...) entre une personne porteuse et une personne saine[53].

3. Mode de transmission indirect

La transmission par voie indirecte du SARS-CoV-2 se traduit par le contact de surface inerte contaminée par des gouttelettes sédimentées ou par l'auto-inoculation des muqueuses nasale, buccale ou conjonctivale par l'intermédiaire des mains souillées par des gouttelettes contaminées et portées au visage[54].

C'est un mode de transmission à ne pas négliger, sachant que l'être humain touche en moyenne 16 fois par heure son nez, sa bouche ou ses yeux[45].

Sachant que la durée de viabilité du SARS-CoV-2 sur le cuivre est de 4 heures, sur les surfaces en carton de 24 heures[20] et de 2-3 jours sur du plastique et sur de l'acier inoxydable[55], ce mode de transmission a son importance même s'il ne s'agit pas du mode de transmission principal du SARS-CoV-2.

La part respective de chaque mode de transmission du SARS-CoV-2 n'est pas connue.

II. Le SARS-CoV-2 : le cycle viral, la physiopathologie du virus et les variants

A. La virologie du SARS-CoV-2

1. Structure du SARS-CoV-2

Un virus est un agent infectieux intracellulaire obligatoire ce qui signifie qu'il nécessite l'utilisation de machineries de la cellule qu'il infecte pour se répliquer. D'un point de vue structural, il s'agit d'un complexe moléculaire constitué d'acides nucléiques (ADN ou ARN) et d'une structure protéique appelée capsid. Cette capsid, de forme géométrique, entoure le génome viral ce qui le protège de la dégradation par des enzymes cellulaires. Certains virus dit enveloppés possèdent également une membrane externe constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle sont enchâssées des protéines virales permettant la reconnaissance de récepteurs à la surface de la cellule à infecter (Figure 7)[56].

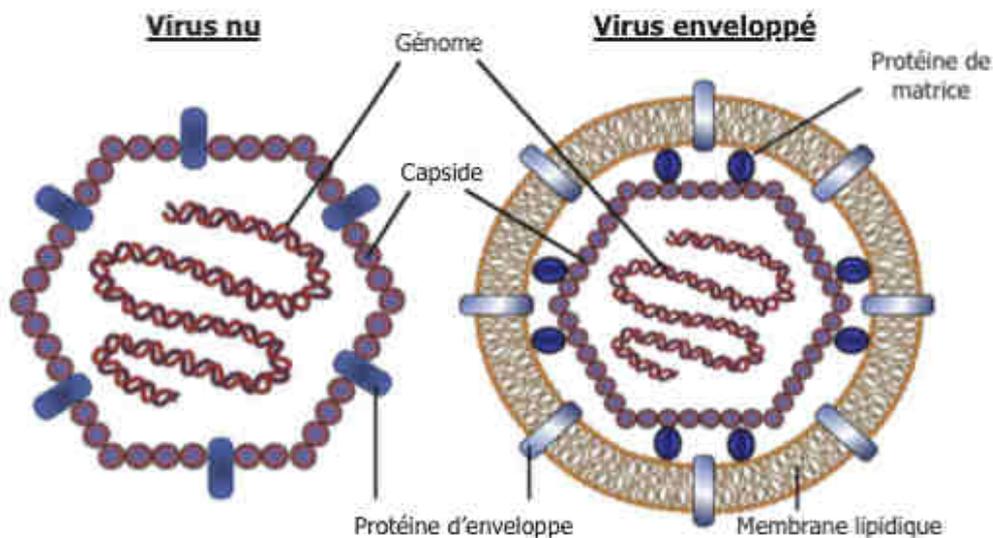


Figure 3: Comparaison d'un virus nu par rapport à un virus enveloppé, tirée de « Essential Human Virology », reproduit et adapté avec l'autorisation de l'auteur[56].

La Figure 7 présente à gauche, un schéma d'un virus nu composé d'un génome entouré d'une capsid. A droite, la capsid du virus est enveloppée dans une membrane lipidique qui dérive de la cellule hôte. Les protéines d'enveloppe présentes dans la capsid du virus nu et dans la

membrane lipidique du virus enveloppé permettent, entre autres, de faciliter la liaison du virus à la cellule hôte.

Les virus adoptent différentes formes dont les dimensions sont en général comprises entre 30 et 300 nm ce qui les rend invisibles au microscope optique et seulement observables au microscope électronique[57]. A titre de comparaison, les virus mesurant entre 10 à 100 nm, ont un diamètre plus petit que celui des bactéries et des cellules animales (Figure 8). Les bactéries ont une taille allant de 1 à 5 μm tandis que les cellules animales eucaryotes mesurent entre 10 à 100 μm .

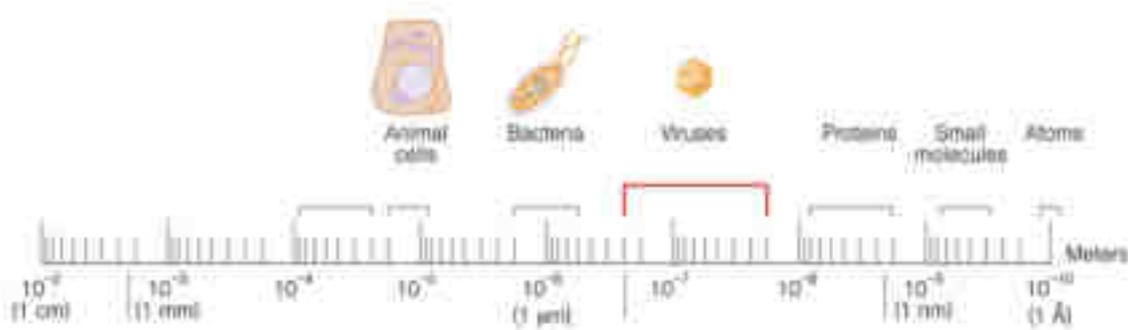


Figure 4: Comparaison de la taille des virus par rapport à la taille d'éléments chimiques et d'organismes vivants, tirée de « Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses »[57]

Il existe au total plus de 2800 types de virus. Afin de les classer, David Baltimore, lauréat du prix Nobel de physiologie et médecine en 1975, a proposé en 1971 une classification dite de Baltimore. Elle se base sur le type d'acide nucléique composant le génome viral (Acide DesoxyriboNucléique (ADN) ou Acide RiboNucléique (ARN)) ; le fait qu'il soit simple ou double brin et dans le cas où le génome est un ARN si celui-ci code directement (positif) ou indirectement (négatif) les protéines virales. Cette classification tient également compte du procédé de réplication du génome viral (rétrotranscription par exemple)[57].

La classification de Baltimore comporte 7 groupes de virus (Figure 9) :

- Groupe I : Virus à ADN double brin (dsDNA)
- Groupe II : Virus à ADN simple brin (ssDNA)
- Groupe III : Virus à ARN double brin (dsRNA)
- Groupe IV : Virus à ARN simple brin de polarité positive (ssRNA(+))

- Groupe V : Virus à ARN simple brin de polarité négative (ssRNA(-))
- Groupe VI : Rétrovirus à ARN simple brin ayant un intermédiaire ADN au cours de leur réplication (ssRNA(RT))
- Groupe VII : Pararétrovirus à ADN double brin ayant un intermédiaire ARN au cours de leur réplication (dsDNA(RT))

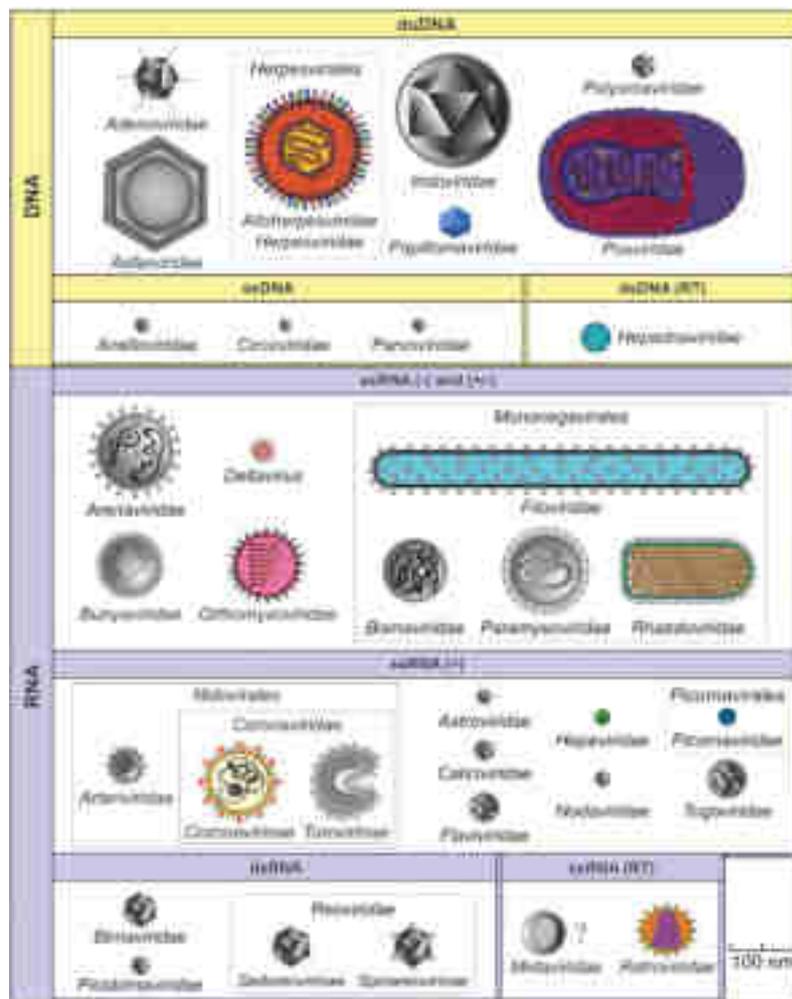


Figure 9: Les 7 groupes de virus entrant dans la classification de Baltimore avec les divers représentants de chaque groupe, tirée de « Essential Human Virology » [56]

Le virus SARS-CoV-2 appartient au genre betacoronavirus de la sous famille des *Orthoronavirinae* appartenant à la famille des *Coronaviridae* qui est membre du groupe IV de la classification de Baltimore.

La sous-famille des *Orthoronavirinae* est subdivisée en 4 genres :

- Les Coronavirus Alpha
- Les Coronavirus Bêta
- Les Coronavirus Gamma
- Les Coronavirus Delta

On retrouve dans le genre des betacoronavirus, les virus SARS-CoV-1, et MERS-CoV.

Dans cette sous-famille, on retrouve également d'autres virus responsables d'infections respiratoires hautes et basses peu sévères chez les humains immunocompétents, à savoir : deux autres betacoronavirus (HCoV-OC43 et HCoV-KU1) et deux alphacoronavirus (HCoV-229E et HCoV NL63) (Tableau 1).

Tableau 1 : Tableau présentant les principaux genres et espèces de coronavirus[58]

Genre	Espèce	Hôte	Maladie
Alphacoronavirus	Coronavirus humain-229E	Humain	Rhume Pneumonie
	Coronavirus humain-NL63	Humain	Rhume Pneumonie
	Virus de la gastro-entérite transmissible	Porcin	Gastro-entérite
Bêtacoronavirus	Coronavirus humain-HKU1	Humain	Pneumonie
	SARS-coronavirus (SARS-CoV)	Humain	Pneumonie Gastro-entérite
	MERS-coronavirus (MERS-CoV)	Humain, Camélidé	Infection respiratoire
	SARS-CoV-2	Humain, Chauve-souris, Pangolin, Civette	Pneumonie
	Coronavirus murin (MHV)	Rongeurs	Hépatite
Gammacoronavirus	Avian infectious bronchitis virus (AIBV)	Aviaire	Infection rénale
Deltacoronavirus	Bulbul coronavirus HKU11	Aviaire	Pas d'information sur le sujet

	Thrush coronavirus HKU12	Aviaire	Pas d'information sur le sujet
	Munia coronavirus HKU13	Aviaire	Pas d'information sur le sujet
	Coronavirus porcin HKU15	Porcin	Maladie intestinale (Diarrhée)

La particule virale du SARS-CoV-2 se présente sous la forme d'une sphère d'environ 120 nm de diamètre [59]. Elle comprend à l'extérieur des glycoprotéines Spike (S) formant des trimères enchâssés dans l'enveloppe lipidique et organisés de telle sorte à former une couronne donnant le pré-fixe « corona » à ces virus. Dans la membrane virale sont également retrouvées des protéines d'enveloppe (E) et des protéines de membrane (M) (Figure 10).

A l'intérieur de la particule on retrouve une ribonucléoprotéine virale (RNPv) composée d'une molécule de génome viral sous forme d'un ARN monocaténaire, non segmenté de polarité positive de 29800 à 29900 nucléotides protégé par des protéines de la nucléocapside (N)[37].

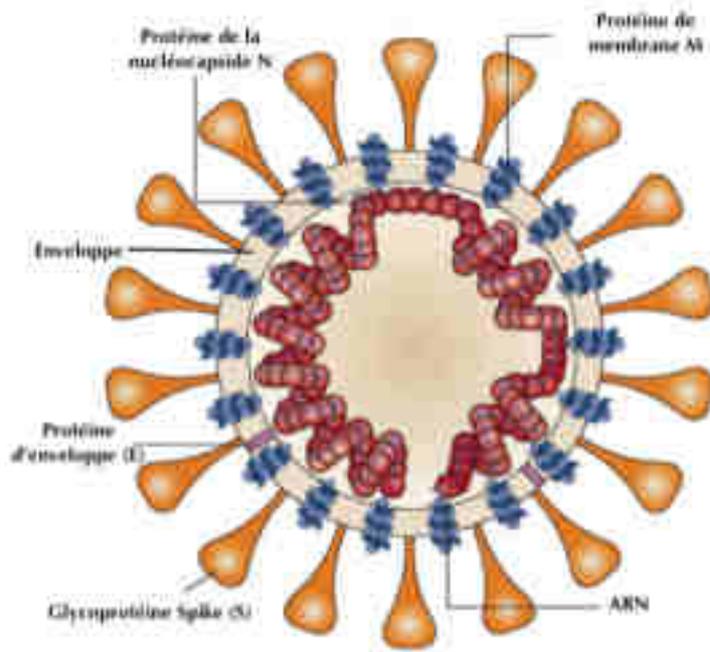


Figure 10 : Schéma de la structure du SARS-CoV-2, tirée de Fenner and White's Medical Virology et reproduit et adapté avec l'autorisation des auteurs[60].

2. Caractéristique du génome du SARS-CoV-2

Le génome du SARS-CoV-2 code pour 29 protéines et est divisé en deux parties. En 5' on retrouve deux gènes ORF1a et ORF1b représentant deux tiers du génome qui seront traduits en deux polyprotéines par la suite clivées en seize protéines non structurales (nsp) indispensables à la réplication virale (Figure 11). L'extrémité 3' code pour les protéines structurales suivantes :

- La protéine Spike (S, ORF2).
- La protéine d'enveloppe (E, ORF4).
- La protéine de membrane (M, ORF5).
- La protéine de nucléocapside (N, ORF9A).

On retrouve également 9 protéines dites accessoires, non essentielles pour la réplication virale codées par des ORF situées dans la partie 3' du génome (Figure 12)[61].

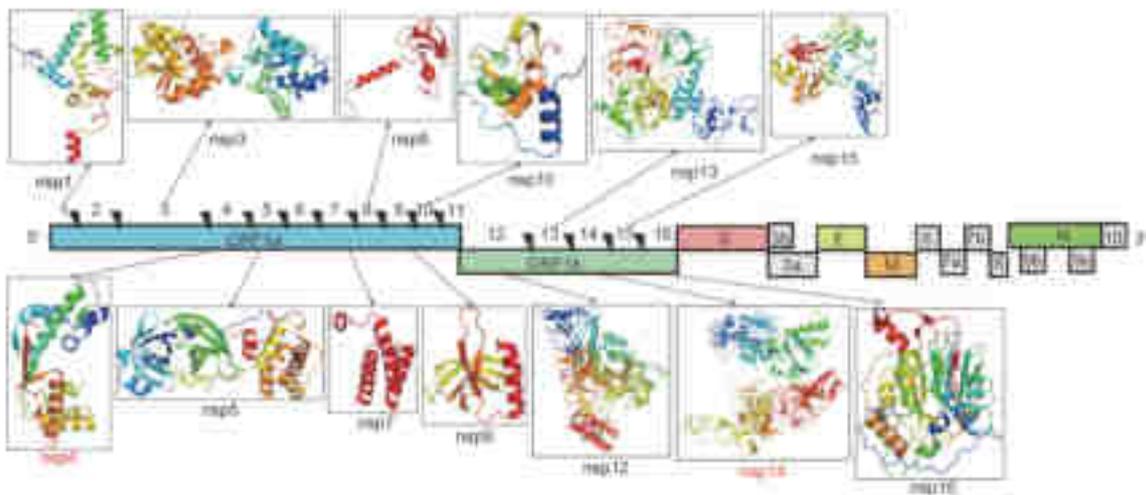


Figure 11 : Structure des protéines structurales du SARS-CoV-2, tirée de l'article : « Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins » [61]. Cette figure présente une modélisation en ruban des 16 protéines non structurales du SARS-CoV-2. Les protéines non structurales écrites en rouge (nsp 4 et nsp 14) sont des protéines dont les modèles rubans ne proviennent pas de la banque de données des protéines (pdb). Elles ont été modélisées selon des structures résolues de protéines de SARS-CoV-2.

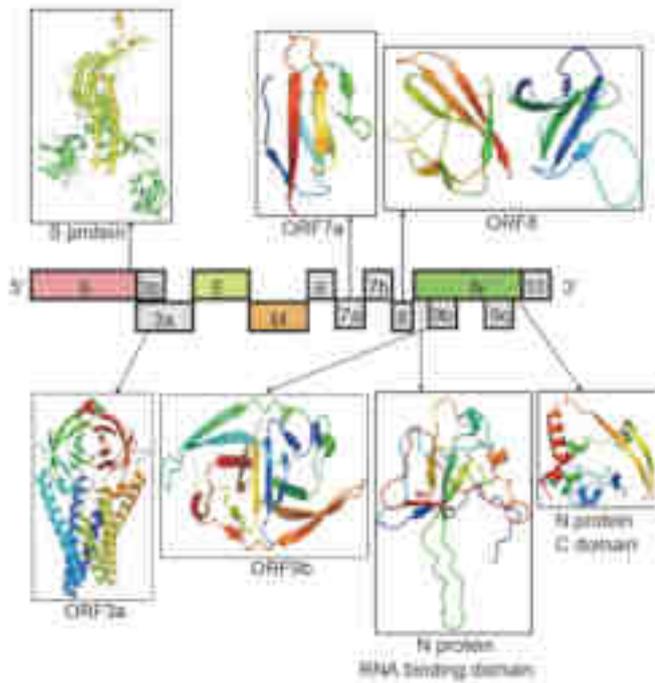


Figure 12 : Structure des protéines structurales et protéines accessoires du SARS-CoV-2, tirée de l'article : « Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins »[61]. Cette figure présente une modélisation en ruban de quelques protéines structurales et protéines accessoires du SARS-CoV-2.

3. Cycle de réplication du SARS-CoV-2

Lors de l'infection par le virus du SARS-CoV-2, la glycoprotéine Spike est responsable de l'attachement du virus à la cellule. Cette glycoprotéine est constituée de deux sous-unités, la sous-unité S1 qui porte, de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, un domaine N-terminal (NTD), le domaine responsable de la liaison du virus à son récepteur (RBD, Receptor Binding Domain) lui-même constitué de deux sous-domaines et qui comporte une boucle appelée RBM (Receptor Binding Motif) réalisant tous les contacts avec le récepteur et pour finir un domaine C-terminal. Ce domaine C-terminal est subdivisé en deux sous-domaines, le CTD1 et le CTD2. Au sein du CTD2 se trouve la boucle 630 qui, avec le CTD2, joue un rôle dans la fusion membranaire lors de l'entrée du virus dans la cellule. On trouve ensuite la sous-unité S2 qui porte de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, un domaine FP (peptide de fusion), suivi par un domaine proximal au peptide de fusion (FPPR), un domaine HR1 (Heptad Repeat 1), un domaine CH, un domaine CD, un domaine HR2, le domaine transmembranaire (TM) et la queue C-terminale (CT) dirigée vers l'intérieur de la particule virale (Figure 13). La sous-unité S2 dirige la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Dans la protéine S non clivée, les deux sous-unités S1 et S2 sont séparées par un domaine basique (Arg-Arg-Ala-Arg) clivable par une protéase, la furine (site S1/S2) (Figure 13)[62].

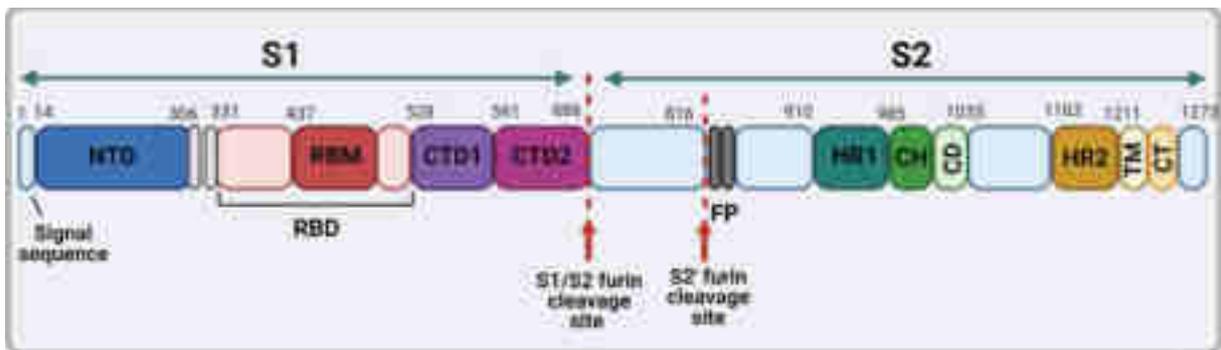


Figure 13: Structure des sous-unités de la protéine Spike, tirée de l'article « SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity »[63]

Il est important de noter que le site de clivage S1/S2 de SARS-CoV-2 est particulier. En effet, SARS-CoV-1 et les autres coronavirus proches de SARS-CoV-2 portaient des sites différents qui étaient clivés par des protéases cellulaires lors de l'entrée du virus[64]. Le site furin (multibasiq) de la Spike de SARS-CoV-2 est clivé lors de la biogénèse de la protéine Spike donc dans la cellule productrice de la particule, de plus plusieurs enzymes cellulaires sont

capables de cliver ce site ce qui donne un avantage à SARS-CoV-2 étant donné que le clivage S1/S2 est essentiel pour l'infection[65][66].

Lors de l'infection, la protéine Spike se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) exprimée à la surface de la cellule cible. Le rôle physiologique normal d'ACE2 est de réguler le système angiotensine-rénine-aldostérone qui joue un rôle important dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée et de la tension artérielle. La liaison de la Spike au récepteur expose un second site de clivage dans S2 appelé S2' qui peut être clivé par différentes protéases (cathepsine L en intracellulaire ou TMPRSS2 à l'extérieur de la cellule) suivant la voie d'entrée choisie par le virus. Le clivage au niveau du site S2' permet d'activer le processus de fusion de la membrane virale avec soit la membrane de l'endosome (côté gauche de la figure 14 et clivage par la cathepsine L) soit la membrane plasmique (côté droit de la figure 14 et clivage par TMPRSS2). Il semble que la voie d'entrée préférentielle soit celle utilisant TMPRSS2 mais si la cellule cible n'exprime pas suffisamment de TMPRSS2, le virus, après s'être lié à son récepteur ACE2, pourra entrer dans la cellule par endocytose clathrine-dépendante[62].

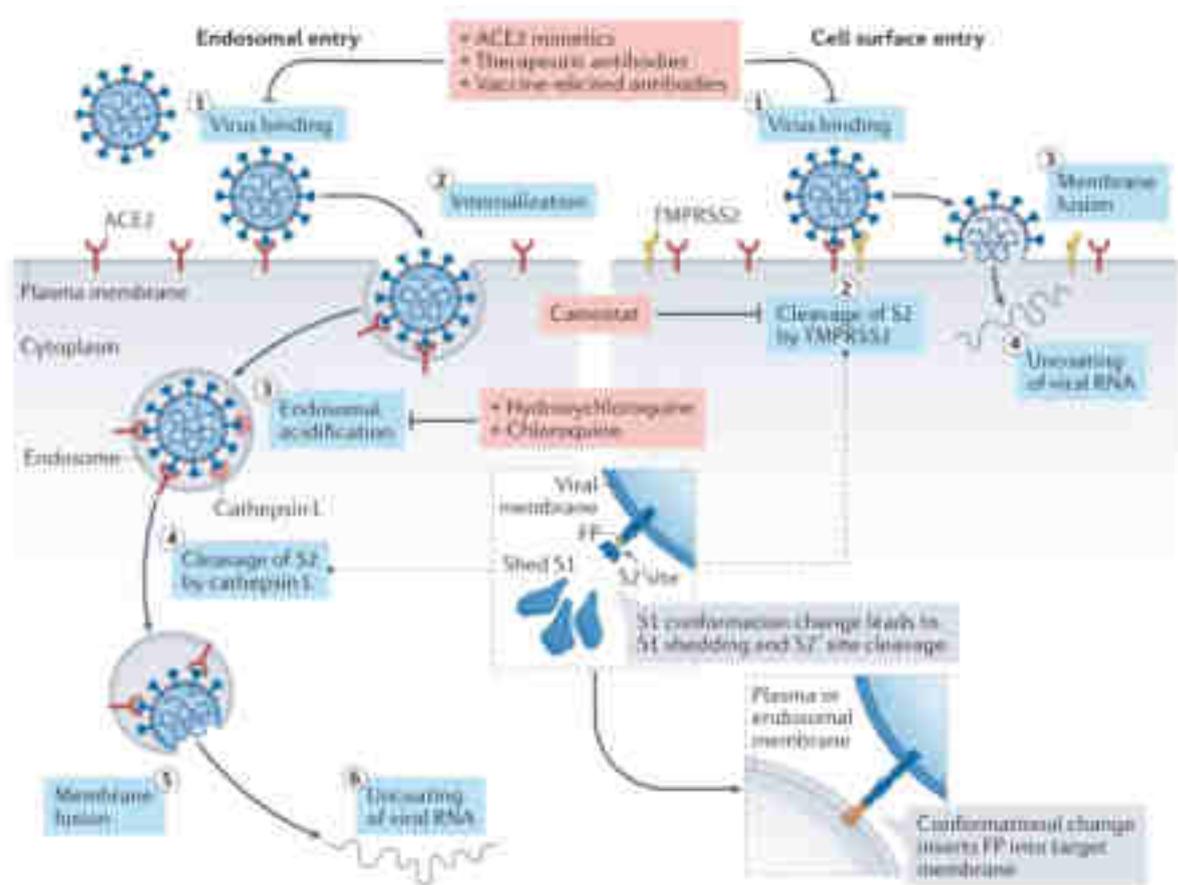


Figure 14 : Présentation des deux voies d'entrée possible du SARS-CoV-2 dans une cellule hôte, tirée de l'article « Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells »[62]

En ce qui concerne la protéine TMPRSS2, il s'agit d'une protéine transmembranaire de type II possédant une activité Serine protéase dont le rôle dans la cellule n'est pas défini à ce jour, mais connu dans les infections respiratoires d'origine virale. Elle est retrouvée exprimée dans les épithéliums gastrointestinal, respiratoire et urogénital[62].

La fusion des membranes virale et cellulaire est médiée par des modifications conformationnelles de la glycoprotéine Spike S suite à la liaison du RBD à ACE2 et aux clivages au niveau des sites S2 et S2'. Durant l'étape de pré-fusion, la trimère de la protéine Spike change de conformation en passant d'une conformation fermée où les 3 domaines RBD sont collés les uns aux autres et non exposés (position basse) (RBD 'down') à une conformation ouverte où un RBD est exposé (RBD haut) (Figure 15). La liaison d'ACE2 avec le domaine RBD en position haute dans la conformation ouverte de la Spike entraîne l'expulsion à la fois de la boucle 630 et de la région FPPR des positions qu'elles occupaient dans la conformation fermée du trimère S (Figure 15). Le clivage au niveau du site F2' induisant une cascade de modifications structurales engendrant la dissociation des sous-unités S2 et S1[62].

La dissociation de S1 déclenche une cascade d'événements de repliements dans la sous-unité S2, permettant la transition vers une structure post-fusion stable. La cascade d'évènements comprend d'une part, le dépliage de HR1 qui conduit à l'insertion du peptide de fusion (FP) dans la membrane de la cellule cible et d'autre part, le repliement de HR2 sur HR1 qui permet aux membranes interagissant avec les TM (membrane virale) et le peptide FP (membrane cellulaire) de se courber l'une vers l'autre conduisant à la fusion membranaire. Comme montré dans la figure 14, ces évènements constituant la fusion membranaire se produisent dans le mode d'entrée dans le compartiment endosomal et dans le mode d'entrée à la surface de la cellule [62].

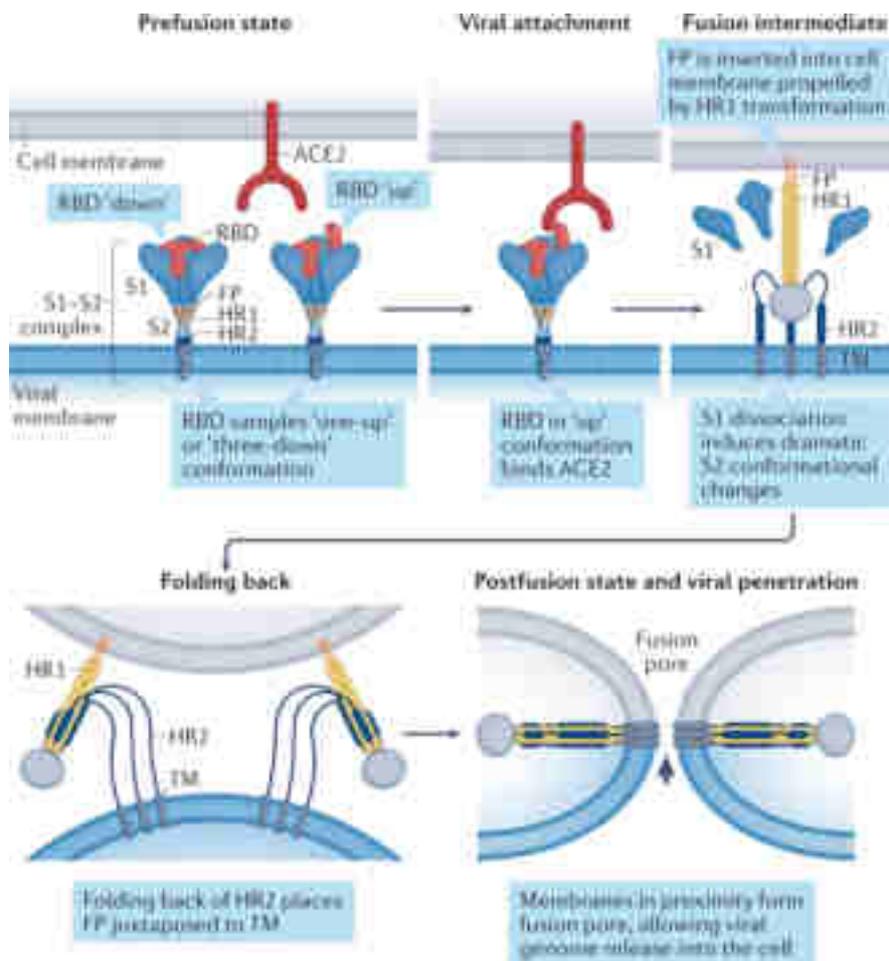


Figure 15 : Rôle de la protéine Spike dans la fusion membranaire du SARS-CoV-2, tirée de l'article « Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells » [62]

Après la fusion des membranes, l'ARN viral est relargué et désenveloppé dans le cytosol de la cellule hôte. L'ARN génomique codant est alors traduit. Les gènes ORF1a et ORF1b donnent deux polyprotéines pp1a et pp1b. Ces deux polyprotéines subissent une étape de protéolyse par deux protéases virales (papain-like protease (PLpro) et chymotrypsin-like protease (3LCpro; Mpro)) elles-mêmes obtenues par autoclivage des polyprotéines. La quinzaine de protéines non structurales (nsp) obtenues sont indispensables au cycle viral[67]. Les protéines nsp s'assemblent pour former le complexe viral de transcription et de réplication (Figure 16). Ce complexe permet, d'une part de répliquer l'ARN viral et d'autre part, par le biais de la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la production de protéines de structure des nouveaux virions.

La synthèse des formes matures de la glycoprotéine d'enveloppe (E), de membrane (M) et de la glycoprotéine Spike (S) a lieu au niveau du réticulum endoplasmique. Finalement, les ARNs génomiques viraux synthétisés s'associent avec la protéine N pour former la nucléocapside et

l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales[68]. Cet assemblage a lieu dans le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC).

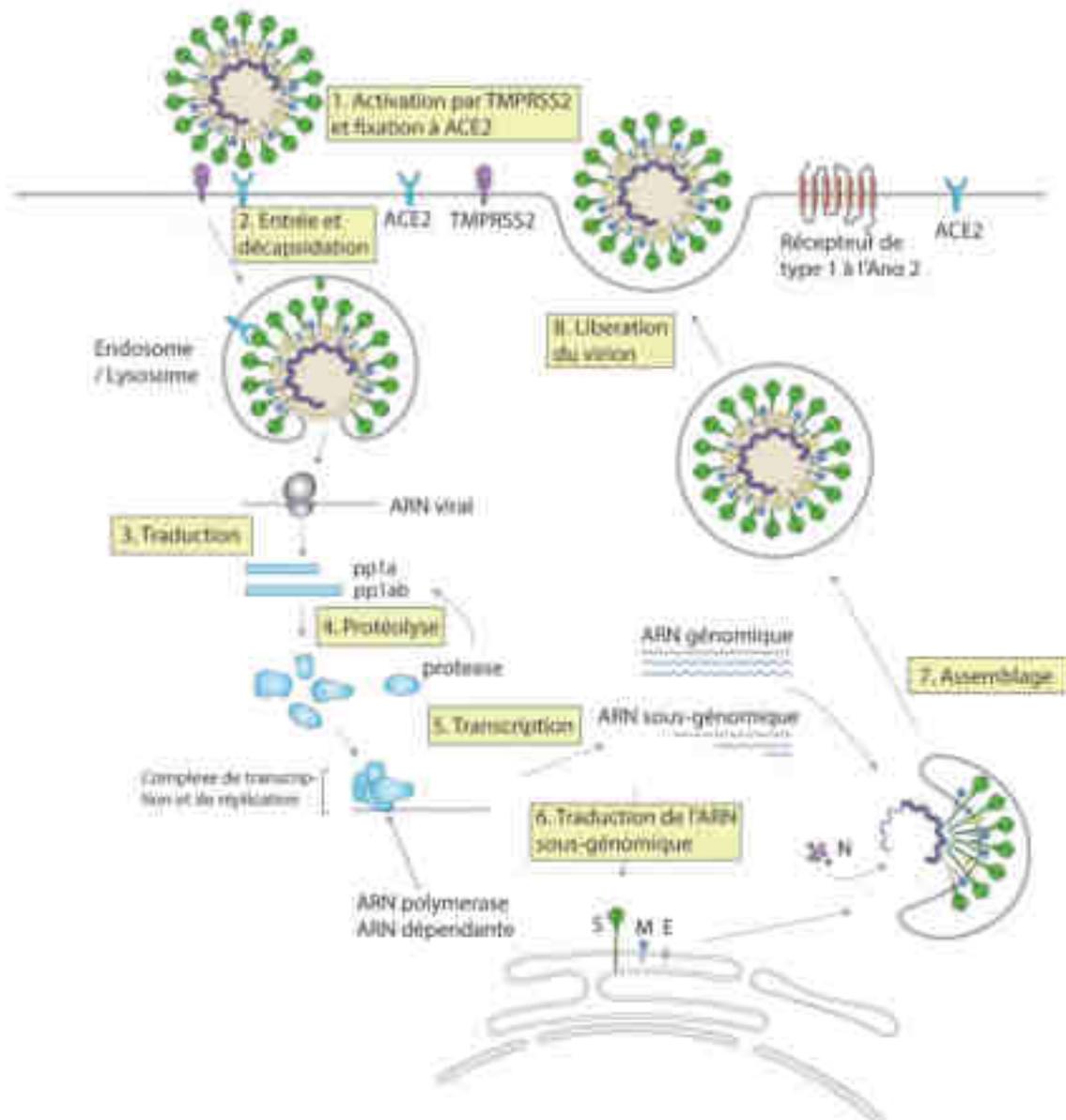


Figure 16 : Représentation du cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans une cellule hôte, tirée de l'article : « COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages »[68] et reproduit et adapté avec l'autorisation des auteurs. Légende : la glycoprotéine d'enveloppe (E), la glycoprotéine de membrane (M), la glycoprotéine Spike (S) et la protéine de capsid (N).

Une fois que l'assemblage du virion est terminé, celui-ci est libéré dans la matrice extracellulaire par exocytose comme le montre la figure 16 et il peut alors réinfecter de nouvelles cellules saines avoisinantes, à condition qu'elles aient le bagage protéique requis à son entrée et à sa réplication.

Le processus de réplication n'est pas parfait ce qui induit de nombreuses mutations dans la séquence génomique virale et donc dans les protéines virales. Si la plupart de ces mutations sont délétères au virus, certaines lui permettent d'optimiser une ou plusieurs étapes du cycle infectieux ou d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte[69].

B. Physiopathologie de la Covid-19 chez l'homme

1. Immunopathologie de la Covid-19

Dans l'organisme, l'infection par le SARS-CoV-2 a lieu lors du contact entre des aérosols contaminés et les cellules ciliées de l'épithélium nasal. Au niveau moléculaire, la protéine S du SARS-CoV-2 se fixe à son récepteur, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) des cellules ciliées, afin d'entrer dans la cellule[40]. Les cellules ciliées, par l'intermédiaire des battements coordonnés de leurs cils, ont pour rôle de déplacer le film de mucus, contenant des particules inhalées, jusqu'au pharynx pour y être éliminées. Cette fonction d'auto-nettoyage est appelée clairance muco-ciliaire. Le virus continue de se répliquer et de se propager dans l'épithélium nasal. Ce qui induit une altération des cellules ciliées, qui perdent leurs cils et deviennent donc incapables d'effectuer la clairance muco-ciliaire. La conséquence est le risque de prolifération bactérienne et virale qui *in fine* pourra causer une infection pulmonaire[70].

Suivant les variants une proportion plus ou moins importante des personnes infectées développent des symptômes sévères de la maladie. A ce stade, le virus progresse dans les voies respiratoires inférieures en passant par le tractus respiratoire. Il réalise plusieurs actions. D'une part, il s'attaque aux pneumocytes de types I (AT1) et aux pneumocytes de type II (AT2) par l'intermédiaire de la liaison de la protéine S au récepteur ACE2 dans les alvéoles pulmonaires. Les cellules AT2 ont un rôle important, elles fabriquent un liquide qui recouvre la surface des alvéoles pour empêcher leur affaissement en fin d'expiration. Il s'agit du surfactant. Il empêche également la prolifération de bactéries et de virus dans les poumons[71]. Les cellules AT1 proviennent de la différenciation des cellules AT2. Elles ont pour rôle d'assurer la diffusion passive de l'oxygène et de l'anhydride carbonique[72]. Le SARS-CoV-2 réplique son ARN viral dans ces cellules. Le processus de réplication est décrit dans la partie II.A.3. D'autre part, une première ligne de défense se met en place. On parle d'immunité innée. Elle se traduit par la détection de motifs moléculaires associés aux pathogènes, (PAMPs, pathogen-associated

molecular patterns) par différents récepteurs de reconnaissance de pathogènes (PRRs, Pattern-Recognition Receptor). Deux récepteurs cytoplasmiques de type RIG-I (ou RLR), faisant partie de la famille des PRRs, reconnaissent l'ARN viral cytosolique durant la réplication. Il s'agit des récepteurs RIG-I et MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5). La famille des récepteurs Toll-like receptor (TLR) joue également un rôle crucial dans la reconnaissance des particules virales. Dans cette famille de récepteurs, on dénombre 4 récepteurs qui ont une action dans l'immunité innée au contact de ce virus. Parmi ceux-ci figurent les récepteurs TLR3 et TLR7. Situés dans l'endosome des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), les récepteurs TLR3 et TLR7 sont insensibles aux mécanismes d'évasion immunitaire et reconnaissent l'ARN viral dès l'internalisation du virus dans la cellule. Le récepteur endosomal TLR3 est également présent dans d'autres types de cellules. Par cette reconnaissance, les pDC et les cellules exprimant le récepteur endosomal TLR3 synthétisent des interférons (INF) de type I et III. Leur particularité est que le récepteur TLR3 reconnaît spécifiquement l'ARN viral double brin tandis que le récepteur TLR7 reconnaît de l'ARN viral simple brin.

Les récepteurs TLR2 et TLR4 sont situés au niveau de la membrane plasmique des cellules épithéliales. Ces récepteurs ont pour rôle de moduler la réponse inflammatoire, dès l'infection des cellules respiratoires par le SARS-CoV-2. Dans ce cas, la protéine d'enveloppe E est reconnue par le récepteur TLR2. Les macrophages alvéolaires (AM), les polynucléaires neutrophiles (PN) et les monocytes sécrètent les protéines S100A8 et S100A9. Il s'agit de protéines présentes principalement dans le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Elles fonctionnent sous forme d'hétérodimère. L'hétérodimère S100A8/A9 est le ligand endogène du récepteur TLR4[73]. Des récepteurs lectines de type C (CLRs) participent aussi à l'immunité innée dans les cellules myéloïdes pulmonaires. La glycosylation de la protéine S permet sa reconnaissance par les CLRs qui permet aux cellules myéloïdes d'amplifier la réponse inflammatoire. Enfin, le système du complément est activé par l'interaction de la protéine S à la protéine sérique de la lectine liant le mannose (MASP). L'activation des récepteurs TLR2, TLR4, CLRs et du système de complément activent une cascade de signalisation et induisent la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120, IL-12, TNF- α) et de chimiokines (CXCL10, MCP-1 et MIP-1 α) par les AM et les PN respectivement [74].

Les cytokines pro-inflammatoires stimulent les lymphocytes NK (natural killer), responsables de la destruction des cellules infectées par le SARS-CoV-2[63].

Durant la maladie, il a été établi qu'une diminution du nombre de pDC et de AM a lieu dans le poumon. Cet appauvrissement en cellules pDC et AM est corrélé au degré de sévérité de la Covid-19. La surexpression de médiateurs cytokiniques est présente chez les malades présentant des symptômes sévères. Elle s'exprime au niveau clinique par l'aggravation des symptômes respiratoires et du syndrome inflammatoire. On nomme cette phase « l'orage cytokinique ». L'orage cytokinique agit comme un chimioattractant pour les PN, les lymphocytes T CD4 et les lymphocytes T CD8 dont l'objectif est la clairance virale et la destruction des cellules hôtes contaminées[75]. Cette réponse inflammatoire est responsable des premiers symptômes dans 80 % des cas[76].

Tout de même, les cellules AT2 ne sont pas les seules cellules à exprimer des récepteurs ACE2. Les entérocytes de l'intestin grêle, les cellules endothéliales artérielles et veineuses et les cellules des muscles lisses artériels de la plupart des organes présentent également au sein de leurs membranes plasmiques des récepteurs ACE2[23]. Ce tropisme multiple peut expliquer la pluralité des symptômes observés chez certains les malades.

Quelques jours après l'infection, l'immunité adaptative se met en place. Les lymphocyte B sécrètent des anticorps qui neutralisent le SARS-CoV-2 en empêchant la liaison de la protéine S au récepteur ACE2. L'étude du sérum des patients malades a permis d'observer la présence d'immunoglobulines M (IgM) et A (IgA) 5 jours après l'apparition des premiers symptômes ainsi que la présence d'immunoglobulines G (IgG) 7 jours après les premiers symptômes[76].

En éliminant les cellules infectées et stressées, les lymphocytes NK participent au développement de la réponse adaptative. Les cellules ciblées par les lymphocytes NK subissent une mort par apoptose. Cet événement induit la libération de nouvelles particules virales, qui infectent ensuite les cellules AT2 avoisinantes.

En raison des lésions persistantes causées par les cellules inflammatoires et de la destruction des pneumocytes de type 1 et de type 2 infectés, on observe des lésions alvéolaires diffuses qui finissent par aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aiguë[75].

Néanmoins, la découverte de ces voies permet de travailler sur des cibles moléculaires qui serviront à développer de futurs traitements contre la Covid-19.

2. Les signes cliniques

La complexité de la Covid-19 réside dans l'expression très variable des symptômes suivant les malades. Certains patients ne manifestent aucun symptôme bien qu'ils soient contaminés par le SARS-CoV-2 et contagieux alors que d'autres présentent des formes très sévères pouvant conduire à la mort. Par définition, une personne infectée par le SARS-CoV-2 est considérée comme asymptomatique si elle ne présente aucun symptôme pour l'ensemble de la durée de l'épisode infectieux[77].

D'après un article publié dans le JAMA Network en 2021, 40,5 % des personnes infectées par le SARS-CoV-2 présentent une forme asymptomatique. Ce pourcentage a été calculé dans une méta-analyse incluant les asymptomatiques vrais et les patients en phase pré-symptomatique, c'est-à-dire ceux qui ne présentent pas de symptômes au moment du dépistage mais qui en développent après [78].

Dans d'autres cas, les personnes atteintes de la Covid-19 peuvent exprimer des symptômes légers durant la période d'incubation ou plus tard et ils sont multiples comme le montre le tableau 2. Environ 1/5^{ème} des malades atteints de la Covid-19 présentent des symptômes sévères[40].

Les symptômes peuvent être classés en 4 classes en fonction de leur niveau de criticité :

- Symptômes légers.
- Symptômes modérés.
- Symptômes sévères.
- Symptômes critiques.

Tableau 2 : Tableau présentant les symptômes de la Covid-19 en fonction des stades de la maladie[40].

Classe des symptômes	Types de symptômes
Symptômes légers	<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre • Maux de gorge • Toux sèche • Malaise • Douleurs corporelles • Nausées • Vomissements • Douleurs abdominales • Selles molles • Perte de l'odorat ou du goût • Rhinorrhée et éternuement
Symptômes modérés	<ul style="list-style-type: none"> • Symptômes de pneumonie (fièvre et toux persistantes) sans hypoxémie • Lésions significatives sur le scanner thoracique à haute résolution.
Symptômes sévères	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie avec présence d'hypoxémie ($SpO_2 < 92\%$)
Symptômes critiques	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de détresse respiratoire aiguë accompagné d'un choc anaphylactique, de troubles de la coagulation, d'une encéphalopathie, d'une insuffisance cardiaque et de lésions rénales aiguës.

Il est fréquent que les personnes contaminées ne présentent qu'une partie des symptômes et non la globalité. En effet, la majorité présentent des symptômes d'ordre léger à moyen (toux sèche, douleurs corporelles, essoufflement).

Dans certains cas, les personnes contaminées peuvent avoir des complications (embolie pulmonaire, septicémie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, insuffisance respiratoire aiguë, coagulation intravasculaire disséminée, lésions hépatique et rénale aiguë) et ceux-ci sont généralement dû à la tempête cytokinique décrite dans la partie précédente[79].

C. Étude de l'évolution du génome du SARS-CoV-2 de la souche originelle au variant Omicron

Une mutation est un événement aléatoire qui comprends l'ajout de nouveaux nucléotides (mutation par insertion), la suppression d'anciens nucléotides (mutation par délétion), le remplacement d'un ou plusieurs nucléotides par un autre (mutation par substitution). Un processus plus global est la recombinaison génétique qui consiste à l'échange de segments génomiques entre deux ARN génomiques issus de virions différents infectant la même cellule[80]. Les mutations peuvent être provoquées par certains agents chimiques ou physiques, mais chez les virus, elles surviennent surtout de manière spontanée lors de la réplication du virus, en raison de l'absence d'un mécanisme de correction des erreurs par le complexe de transcription/réplication.

La majorité des mutations sont des mutations dites « silencieuses », ce qui signifie qu'elles ne modifient pas la séquence primaire d'acides aminés et la fonction des protéines traduites. D'autres mutations s'avèrent délétères. Elles nuisent au fonctionnement biologique (réplication, infection de la cellule hôte, etc...) des virus qui les portent[81]. Dans ce cas, ces mutations seront amenées à disparaître. Elles ne sont donc pas significatives.

Dans d'autres cas, certains virus acquièrent des mutations qui leur apporteront des avantages. Comme par exemple, une augmentation de la transmission ou la capacité d'infecter des populations qui au départ étaient peu susceptibles au virus[82]. L'accumulation de plusieurs mutations significatives est à l'origine de la genèse des variants.

Dans cette partie, nous présentons les principales mutations situées au niveau de la séquence codante pour la glycoprotéine Spike, la clé d'entrée du virus dans la cellule. Nous présenterons la classification des variants selon l'OMS et enfin nous analyserons cinq variants préoccupants (VOC) ayant eu des impacts significatifs durant l'évolution de la pandémie de décembre 2020 à juillet 2022.

1. Étude des mutations impactant le gène codant pour la glycoprotéine Spike

Chez les virus, les taux de mutation sont nettement supérieurs à ceux des organismes hôtes, car les ADN et ARN polymérases virales ne sont pas (ou peu) dotées d'une capacité de relecture et de correction. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ARN polymérase est responsable de la synthèse

d'ARN sub-génomiques. Néanmoins, cette ARN polymérase est capable de réaliser des sauts de brin lors de la synthèse des ARN. Il est probable que cette action puisse avoir comme conséquence de favoriser la capacité de recombinaison des coronavirus et ainsi favoriser leur évolution et le changement d'hôte[23]. En outre, les caractéristiques génomiques influent également sur les taux de mutation. Par exemple, les taux de mutation des virus à ARN sont entre 10^{-3} (1 nucléotide erroné pour 1000 copiés) et 10^{-5} (1 nucléotide erroné pour 100 000 copiés). Quant aux taux de mutation des virus à ADN, ils sont entre 10^{-6} (1 nucléotide erroné pour 10^6 copiés) et 10^{-8} (1 nucléotide erroné pour 10^8) copiés. Les taux de mutations des virus à ARN sont nettement plus élevés que ceux des virus à ADN. Ces données correspondent à la probabilité d'apparition d'une mutation. En d'autres termes, un virus à ARN comportant un génome de 10 kb présente au moins une ou plusieurs mutations par génome et par cycle de réplication. L'ARN étant plus flexible que l'ADN, les virus à ARN ont intrinsèquement des taux de mutation plus élevés[57].

Les informations sur le SARS-CoV-2, y compris les données de séquençage du génome ont été recueillies dans une base de données appelée GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data). Cette plate-forme partage les données et les méthodes de séquençage des virus infectieux potentiellement pandémiques, ainsi que les informations géographiques et cliniques qui ne sont pas disponibles dans les bases de données nucléotidiques publiques telles que GenBank.

Quant à Nextstrain, il s'agit d'une plateforme libre permettant de suivre en temps réel l'évolution des agents pathogènes et d'obtenir une cartographie, mise à jour en continu, de la propagation d'une maladie. Elle permet d'établir un arbre phylogénique des souches de virus. Elle est construite à partir des données contenues dans GISAID.

Comme les génomes viraux changent inévitablement, ces différences ont tendance à s'accumuler à un rythme régulier au fil du temps. Selon les données d'épidémiologie génomique publiées sur la plate-forme Nextstrain, le nombre de substitutions dans le génome du SARS-CoV-2 a été estimé à environ 24 substitutions par an. Cela signifie que si une seule lignée virale se transmettait d'une personne à l'autre pendant une année complète, nous nous attendrions à ce que l'ensemble de son génome accumule environ 24 substitutions d'ici la fin de l'année. Comme l'ensemble du génome du SARS-CoV-2 compte environ 30 000 bases, cela correspond à environ 1 mutation pour 1 000 bases en un an[83].

A titre de comparaison, les taux de substitutions dans le génome du SARS-CoV (0,80-2,38 mutation(s) pour 1 000 bases en un an) et du MERS-CoV (0,63-1,12 mutation pour 1 000 bases

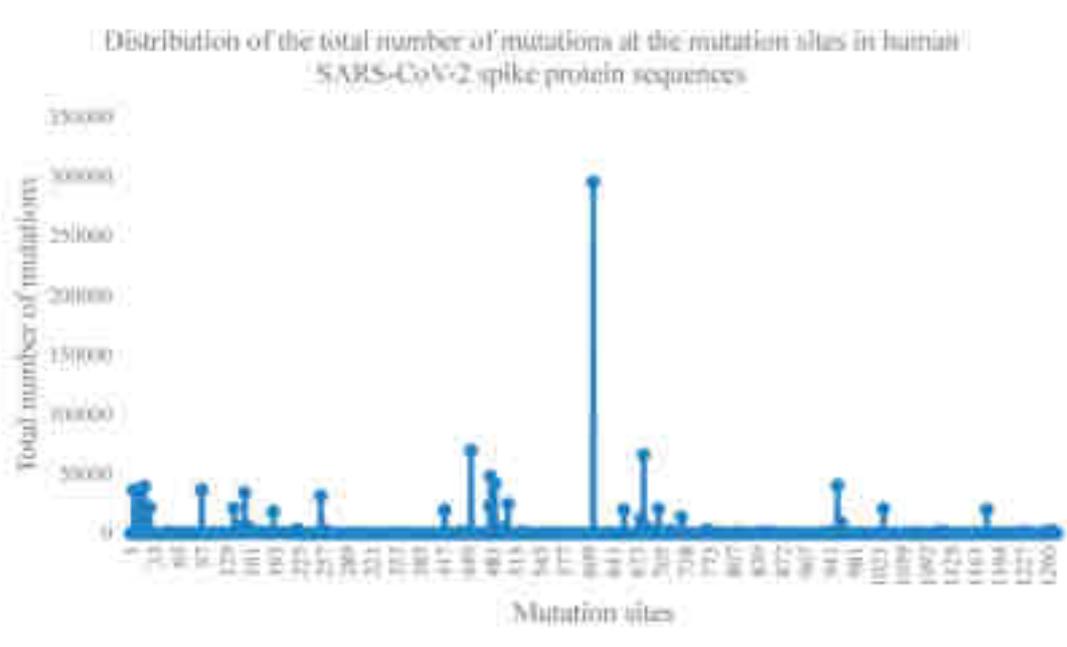
en un an) sont similaires à celui du SARS-CoV-2[84]. Le virus de la grippe présente une moyenne d'environ 2 mutations pour 1 000 bases par an et le VIH présente une moyenne d'environ 4 mutations pour 1 000 bases par an[85]. Ces taux de mutation sont plus élevés que celui du SARS-CoV-2, car le génome de ce-dernier code pour une exoribonucléase de correction appelée une exoribonucléase ExoN dans la protéine non structurale 14 (nsp14) de l'ORF1b[84]. ExoN relit les séquences nucléotidiques et permet donc de corriger certaines erreurs faites durant la réplication. Ceci explique le faible taux de mutations nucléotidiques dans la famille des coronavirus par rapport aux autres familles de virus à ARN.

Comme cité précédemment, la glycoprotéine Spike joue un rôle prédominant dans l'entrée du virus dans la cellule cible du fait de son exposition à l'extérieur de la particule, elle est la principale cible du système immunitaire et donc des anticorps produits par l'hôte. De ce fait, les vaccins à ARNm comme les vaccins à adénovirus ont pour principe de permettre l'expression de cette Spike par les cellules de la personne vaccinée. Toute mutation impactant la région du génome codant pour la glycoprotéine Spike peut potentiellement altérer ces propriétés. Dans cette partie, nous nous concentrerons sur les mutations dans la protéine S apparues entre décembre 2019 à novembre 2021 et impactant le phénotype du virus. Nous analyserons seulement les mutations ayant eu un rôle prédominant dans cette pandémie et celles qui ont eu une incidence particulière sur les médicaments ciblant la glycoprotéine Spike.

Entre décembre 2019 et décembre 2021, 303 250 séquences du gène codant pour la protéine Spike ont été archivées sur le site NCBI virus[86]. NCBI virus est un portail communautaire et une ressource intégrative à valeur ajoutée conçue pour faciliter la recherche, l'affichage et l'analyse d'une collection de séquences virales et de grands ensembles de données de séquences virales. Elle est alimentée par des données archivées dans d'autres bases de données comme par exemple GenBank[87].

Guruprasad et al ont comparé ces 303 250 séquences de la protéine S à celle de la séquence génomique de référence Wuhan-Hu-1. Parmi ces 303 250 séquences, un total de 1 269 629 mutations a été identifié. Plusieurs de ces mutations ont lieu sur le même site de mutation. Parmi ces 1 269 629 mutations, 4 729 mutations distinctes ont été identifiées et ces mutations se trouvent distinctement sur 1229 sites de mutation tout au long du gène codant pour la protéine S. De cette analyse, on a pu déduire que 96,54 % de la séquence du gène S a été muté depuis le début de la pandémie[86]. Ce pourcentage traduit une très grande variabilité génétique au sein de la protéine S. Connaissant la fonction primordiale de la protéine S dans l'infection, ce taux

de mutation très élevé peut s'expliquer par la nécessité du virus à muter continuellement afin de pouvoir persister au sein de la population.



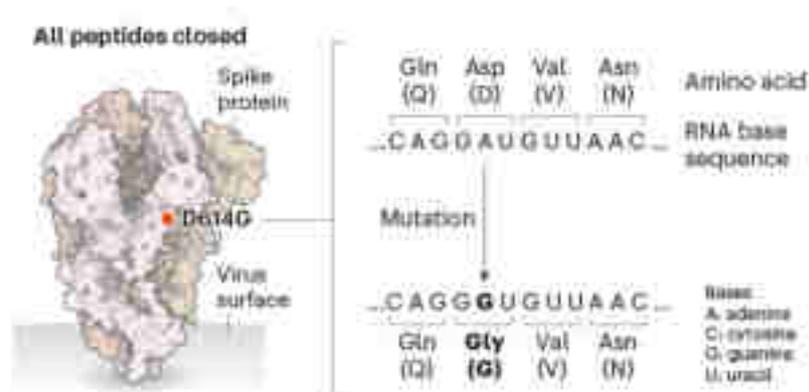


Figure 18 : Illustration de la substitution D614G au niveau de la séquence nucléotidique partielle de la protéine S, tirée de l'article : « The coronavirus is mutating — does it matter? »[88]

Cette mutation est positionnée dans le domaine C terminal de la sous-unité S1 donc en dehors du RBD (Figure 18). Elle entraînerait une augmentation de la transmissibilité des variants qui en sont porteurs. Plusieurs facteurs expliqueraient ce phénotype, D614G augmenterait la densité de protéines S à la surface virale[89], stabiliserait le RBD dans la conformation ouverte ce qui augmenterait la capacité de fusion des membranes virale et cellulaire. Elle introduirait également un nouveau site de clivage ce qui potentialiserait le clivage de la Spike[90]. Elle a été retrouvée chez les variants préoccupants Alpha (B.1.1.7), Bêta (B.1.351), Delta (B.1.617.2), Gamma (P.1), Delta (lignée AY) et Omicron (B.1.1.529).

BL no.	Mutation	Region on spike	VOCs	Impact on viral pathogenicity
1	D614G	RBD	Found in several lineages	Appeared in 2020 and is the most prevalent, increases spike density [15]
2	N501Y	RBD	B.1.1.7, B.1.351, P1	Antibody escape [1]
3	E484K/Q493R	RBD	B.1.351, P1, B.1.617.1, B.1.1.529	Increases ACE2 binding Antibody escape – vaccine effectiveness and seroconversion [2]
4	K417N/T	RBD	B.1.351, P1	Antibody escape – vaccine effectiveness and seroconversion [2]
5	L452R, T478K	RBD	B.1.617	Increases ACE2 binding [11, 12] Antibody escape – resistance to antibody drugs [11]
7	G577V/A	Near 1/3rd cleavage	Found in several lineages B.1.529	May play a role in increasing the penetrability of the virus into human cells. Not yet shown to be highly infectious.
8	T478K, Q493R, and Q498R	RBD	B.1.1.529	Predicted to increase RBD-ACE2 binding [13]
9	A222V	NTD	B.1.1.7, B.1.1.529	Spikehead escape [1]

Figure 19 : Principales mutations présentes dans la protéine Spike, tirée de l'article : « SARS-CoV-2 Mutations and Their Impact on Diagnostics, Therapeutics and Vaccines »[91]

D'autres mutations sont apparues au cours de l'évolution du virus. Nous ne pouvons toutes les citer ici, toutefois certaines impactent plus fortement que les autres la capacité infectieuse du virus. La figure 19 en présente quelques exemples.

Certaines régions codantes de la séquence sont plus susceptibles d'accueillir des mutations que d'autres régions. Sur les 1 269 629 mutations identifiées dans la séquence de la protéine S entre décembre 2019 et décembre 2021, 33,25 % se trouvent dans le domaine N-terminal (positions 14 à 306), 25,36 % au niveau du sous-domaine C-terminal 2 CTD2 (positions 591 à 686) et 19,42 % dans le RBD (positions 311 à 528)[86].

On peut souligner de nombreuses mutations qui influencent la liaison au récepteur comme N501Y, S477N, N439K, D364Y et E484K et qui sont toutes localisées dans le RBD et détectées chez de nombreux variants. De nouvelles mutations du RBD sont récemment apparues avec l'émergence du variant Omicron et de ses sous-variants qui nous occupent aujourd'hui ce sont les mutations T478K, Q493K et Q498R[91]. L'étude faite par Guruprasad *et al* a montré que le RBD est une région qui mute beaucoup. En effet, des mutations ont été trouvées sur la totalité des résidus d'acides aminés qui compose cette région.

D'autres mutations peuvent permettre au variant d'échapper à l'immunité. Cela peut avoir lieu par élimination d'un épitope de la protéine Spike qui est souvent le résultat d'une délétion comme les délétions $\Delta 69-70$, $\Delta 141-144$, $\Delta 146$, $\Delta 210$ et $\Delta 243-244$ toutes situées dans le domaine N-terminal de la partie S1 de la Spike ciblé par des anticorps neutralisants.

Certaines mutations ponctuelles permettent également aux virus d'échapper à la réponse immunitaire c'est le cas des mutations de E484K/Q/A largement retrouvées chez les variants du SARS-CoV-2 qui est donc une mutation importante avec plusieurs effets. Les mutations K417N/T dans le RBD et les mutations du domaine N-terminal : L18F, T19R, G142D, W152C et R246I ont également un effet sur l'échappement du virus à la réponse immunitaire[91].

2. Définition d'un variant

On parle de variant lorsque plusieurs mutations significatives ont été introduites dans le génome du virus et qu'il diffère significativement de la souche d'origine. Parmi l'ensemble des mutations, certaines sont dites « d'intérêt » car elles sont associées soit à une augmentation de la transmissibilité, soit à une diminution de l'efficacité des vaccins, des médicaments, des outils de diagnostic ou des autres mesures sociales et de santé publique.

Suite à l'apparition de variants du SARS-CoV-2 dès le début de la pandémie en 2020, l'OMS a introduit 3 catégories pour classer les variants : d'une part, les variants préoccupants (variant of concern, VOC), d'autre part les variants à suivre (variant of interest, VOI) et enfin les variants sous surveillance (variants under monitoring, VUM). Cette classification permet de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte à la pandémie de SARS-CoV-2[92].

Selon l'OMS, un **variant à suivre (VOI)** est un variant qui :

1/ Présente des modifications génétiques dont on sait qu'elles affectent ou dont on prévoit qu'elles affecteront les caractéristiques du virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire, la capacité d'échapper au diagnostic ou au traitement
ET 2/ qui cause une transmission communautaire importante ou plusieurs foyers de Covid-19, dans plusieurs pays, entraînant une prévalence relative croissante ainsi qu'une augmentation du nombre de cas dans le temps, ou d'autres conséquences épidémiologiques observables qui font craindre un risque émergent pour la santé publique mondiale.

Un **variant préoccupant (VOC)** est un variant qui répond à la définition du variant à suivre et dont on a montré, au moyen d'une évaluation comparative, qu'il est associé à un ou plusieurs des changements suivants, qui ont une certaine importance pour la santé publique mondiale :

- Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la Covid-19.
- Augmentation de la virulence ou modification du tableau clinique.
- Diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles.

Un **variant sous surveillance (VUM)** est un variant qui présente des modifications génétiques soupçonnées d'affecter les caractéristiques du SARS-CoV-2. Il est placé sous surveillance renforcée afin d'évaluer les risques phénotypiques ou épidémiologiques qu'il implique[92].

3. Analyse de risque des variants préoccupants de la pandémie du SARS-CoV-2 de décembre 2020 à juillet 2022

En juillet 2022, 5 variants avaient été classés dans la catégorie des VOC au cours de la pandémie du SARS-CoV-2 (Tableau 3). Il s'agit des variants suivants : Alpha (20I/501Y.V1, lignée

B.1.1.7), Bêta (20H/501Y.V2, lignée B.1.351), Gamma (20J/501Y.V3, lignée P.1; appelé aussi B.1.1.28), Delta (lignée B.1.617.2) et Omicron (lignée B.1.1.529). Le 9 mars 2022, trois de ces variants ont été classifiés comme anciennement préoccupants car leur circulation est maintenant très faible depuis qu'ils ont été remplacés par le variant Delta lui-même remplacé par le variant Omicron et ses sous-variants.

Tableau 3 : Présentation des variants préoccupants du SRAS-CoV-2 (source : OMS)[92]

Dénomination des variants définis par l'OMS	Lignée PANGO+	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Surveillance des changements supplémentaires d'acides aminés	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha*	B.1.1.7	GRY	20I(V1)	+S:484K +S:452R	Royaume-Uni, septembre 2020	18 décembre 2020
Bêta*	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	Afrique du Sud, octobre 2020	18 décembre 2020
Gamma*	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brésil, novembre 2020	11 janvier 2021
Delta*	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	+S:417N	Inde, décembre 2020	VOI : 4 avril 2021 VOC : 11 mai 2021
Omicron* [#]	B.1.1.529	GRA	21K, 21L, 21M	+S:R346K	Plusieurs pays novembre 2021	VUM: 24 novembre 2021 VOC: 26 novembre 2021

*La dénomination des variants du SARS-CoV-2 est établie par GISAID, Nextstrain et Pango.

Inclut BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 et BA.5 et leurs descendants

Le variant Alpha (B.1.1.7, Figure 20) est le premier variant préoccupant du SARS-CoV-2 isolé et identifié pour la première fois chez un patient britannique en septembre 2020. Chez ce variant 24 acides aminés sont mutés ou délétés en comparaison de la souche originelle. Parmi ces mutations, 10 mutations ou délétions ($\Delta 69-70$, $\Delta 144$, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H) se trouvent dans la protéine Spike, 7 mutations/délétions se trouvent sur la polyprotéine ORF1ab, 3 mutations sur la protéine ORF8 et 4 mutations sur la protéine N.

Le variant Bêta (B.1.351, Figure 20) est le second variant préoccupant du SARS-CoV-2. Il est devenu la souche dominante à l'origine de la deuxième vague en Afrique du Sud en novembre 2020. Ce variant été déjà détecté dans 48 pays en mars 2021. Il comporte 20 acides aminés mutés ou délétés par rapport à la souche originelle. Parmi ces 20 mutations/délétions, 10 (D80A, D215G, $\Delta 242-244$, K417N, E484K, N501Y, D614G et A701V) ont été identifiées dans la protéine S. Comme évoqué plus haut, les mutations K417N, E484K, et N501Y sont localisées dans le RBD. Elles augmenteraient l'affinité de la liaison du virus au récepteurs ACE2 et permettraient un échappement immunitaire[67].

Reporté par l'institut national des maladies Infectieuses au Japon, le troisième variant préoccupant a été découvert chez 4 voyageurs en provenance de Brésil le 6 janvier 2021. Ce variant P.1 a été nommé Gamma. L'origine de ce variant vient de Manaus au Brésil. En comparaison avec les variants Alpha et Bêta, le variant P.1 possède plus de variations génétiques dans la séquence codant la protéine S (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I et V1176F). Il porte les 3 mutations citées précédemment responsables de l'augmentation de l'affinité de la liaison du virus au récepteurs ACE2 (K417T, E484K, et N501Y). Mais également les mutations E484K, K417T et L18F qui augmenteraient l'échappement au système immunitaire. Il diminue la neutralisation du virus par les anticorps monoclonaux, les sérums de patients convalescents et les sérums post-vaccination[67]. Il serait de 1,8 à 2,5 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,8 fois plus virulent (risque de décès) que les variants précédents[93]. Il serait associé à des infections avec une plus haute charge virale comparativement à celles causées par les variants connus jusqu'alors ce qui peut provenir des mutations sur la Spike mais aussi des mutations sur les autres protéines du virus. Un faible risque de réinfection a été estimé avec ce variant (6,4 %) pour les personnes qui ont déjà été infectées durant la première vague. Les études sur la transmission et les impacts de ce variant sur les manifestations cliniques, les hospitalisations, les décès, les réinfections et la vaccination sont limitées en nombre.

Le variant Delta (B.1.617.2, Figure 20), détecté en Inde en octobre 2020, est responsable de l'augmentation massive des cas provoquant une deuxième vague en Inde et responsable de nombreuses vagues dans le monde. 3 lignées distinctes ont été identifiées dans la souche B.1.617 : la lignée B.617.1, la lignée B.617.2 (variant Delta) et la lignée B.617.3. Le variant Delta porte 22 mutations/délétions par rapport à la souche originelle dont 9 (T19R, Δ 156-157, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) dans la protéine S[67]. La présence des mutations L452R et E484Q explique une transmissibilité accrue par une liaison de plus haute affinité à ACE2. La présence de la mutation P681R dans le site de clivage S1-S2 participerait à la forte infectiosité de Delta par rapport aux autres variants. De plus, les mutations L452R et E484Q permettent un niveau plus faible de neutralisation du virus par un plasma de patient convalescent et une liaison moindre à certains anticorps monoclonaux (mAbs), ce qui peut affecter leur potentiel de neutralisation[67].

Le variant Omicron (B.1.1.529, BA.1, Figure 20) a été détecté pour la première fois en novembre 2021 par des laboratoires de surveillance génomique en Afrique du Sud. Il comporte 62 mutations/délétions dont 36 dans la protéine Spike, ce qui est considérable. De plus, il est notable que le variant Omicron (BA.1) est lui-même à l'origine de nouveaux variants qui partagent avec BA.1 certaines mutations/délétions, en éliminent d'autres et en acquièrent de nouvelles [94]. Il n'augmente pas la gravité de la maladie (hospitalisation et nombre de décès), et il n'y a pas de preuve de résistance immunitaire aux vaccins. Toutefois, il a une très grande infectiosité, le dernier sous-variant d'Omicron BA.5 aurait en effet un R_0 de l'ordre de 18 ce qui ferait de ce virus, un des virus les plus infectieux connu à ce jour avec le virus de la rougeole. Sa capacité à échapper aux anticorps induits par les autres variants lui donne un avantage supplémentaire.

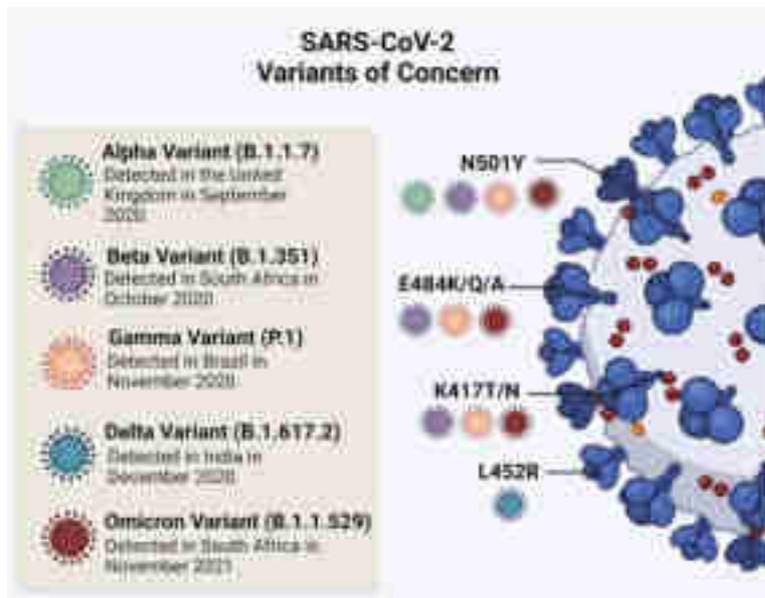


Figure 21: Présentation des principales substitutions du domaine RBD en fonction des variants [63]

L'existence de mutations ou de groupes de mutations spécifiques de chaque variant permet de développer une stratégie de criblage par PCR des variants.

En effet, les PCR quantitatives peuvent être conçues de telle façon à être positive si une mutation donnée est présente dans le génome du variant testé. En France, la stratégie de dépistage par PCR a été adaptée au fur et à mesure de la pandémie. La multiplication des variants, a obligé à changer la stratégie avec, depuis le 31 mai 2021, la recherche de mutations d'intérêt. Depuis lors, le but n'est pas d'identifier l'évolution d'un variant donné mais de suivre l'évolution d'une mutation. A cette date, les mutations E484K, E484Q et L542R étaient recherchées car potentiellement responsables d'un échappement immunitaire et portées par des variants (Bêta et Gamma pour E484K, Kappa pour E484Q et Delta et Kappa pour L542R) (Figure 21) [96].

A ce jour, la stratégie a encore évolué en adaptant les mutations recherchées aux nouveaux variants et en particulier à la lignée Omicron. Entre le 29 novembre et le 19 décembre 2021, la délétion 69/70, les mutations N501Y et K417N ont été ajoutées. A partir du 20 décembre 2021, les variants Kappa, Delta devenant anecdotiques la délétions 69/70 et seules les mutations K417N, S371L-S373P et Q493R étaient recherchées afin d'identifier un des variants Omicron. La tentative de détection de plusieurs mutations en simultanée permet alors d'avoir une présomption forte sur le variant rencontré (Tableau 4).

Tableau 4 : Résultat des PCR de recherche de mutations suivant le variant analysé.

Mutation recherchée	Alpha	Bêta	Delta	Gamma	Kappa	Omicron BA.1	Omicron BA.4/BA.5
E484K		Positif		Positif			
E484Q					Positif		
L542R			Positif		Positif		
Del 60/70	Positif					Positif	Positif
N501Y	Positif	Positif		Positif		Positif	Positif
K417N		Positif				Positif	Positif
S371L-S373P						Positif	
Q493R						Positif	

III. Les traitements de la Covid-19

Afin de limiter la propagation du virus, plusieurs mesures préventives ont été introduites en France. Telles que la généralisation du port du masque, l'adoption de gestes barrières, l'augmentation de la distanciation sociale et la vaccination. A cela, s'ajoute la recherche de traitements curatifs avec une preuve d'efficacité suffisante qui permettraient de mettre un terme à cette pandémie ou de limiter son impact en éliminant les formes graves. En effet, la connaissance du cycle de réplication viral, la réalisation de criblages de banques de molécules et des tests sur des antiviraux existants ont permis d'identifier des molécules thérapeutiques potentielles en parallèle du développement de vaccins et d'anticorps monoclonaux ciblés qui sont désormais autorisés en France. Dans cette partie, je présenterai le schéma thérapeutique suivi en France pour traiter la Covid-19 en 2022, ensuite nous nous concentrerons sur les anticorps monoclonaux indiqués dans le traitement de la Covid-19 autorisés par les autorités sanitaires en France et enfin je conclurai cette thèse par la présentation de 2 antiviraux le Paxlovid[®] et le Veklury[®].

A. Le schéma thérapeutique suivi en France

1. Les mesures prophylactiques

Au cours de la fin de l'année 2022, plusieurs traitements préventifs et curatifs ont été reconnus comme apportant un certain bénéfice contre la Covid-19. Néanmoins, en fonction du statut du patient, qu'il soit cas contact ou non, symptomatique ou asymptomatique et de son statut vaccinal, différents schémas de prise en charge des patients atteints de la Covid-19 ont été mis en place par les autorités de santé française.

La stratégie prophylactique consiste à prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. Elle cible la population générale et prioritairement les patients à risque de forme grave du fait de leurs comorbidités ou de leur âge, ainsi que les professionnels de santé très exposés. En effet, un des enjeux majeurs pour la prévention, mais aussi pour le contrôle de l'épidémie, est de pouvoir prévenir l'infection ou la maladie chez ces patients particuliers lorsqu'ils ont été exposés au SARS-CoV-2, c'est-à-dire chez les « cas-contacts » à haut risque de développer une forme sévère.

En prophylaxie pré-exposition, ce sont les vaccins qui sont recommandés en première intention. Ils sont recommandés car en 2021, ils représentaient l'outil le plus efficace contre les formes

graves de la Covid-19. Cette efficacité est de l'ordre de 90 %, ce qui signifie que les personnes vaccinées ont 9 fois moins de risque d'être hospitalisées ou de décéder de la Covid-19 que les personnes non vaccinées[97].

A la date du 14 mars 2023, la commission européenne a autorisé les sept vaccins suivants (Tableau 5)[98] :

- Comirnaty® adulte à diluer (Pfizer & BioNTech)
- Comirnaty® pédiatrique (5-11 ans) (Pfizer & BioNTech)
- Jcovden ex Covid-19 Vaccine Janssen®
- Spikevax® (Moderna)
- Vaxzevria® (AstraZeneca)
- Nuvaxovid (Novavax)
- VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)

Il est à noter que les deux vaccins basés sur la technologie adénovirus (Vaxzevria et Jcovden) ne sont plus administrés à ce jour en France. Un 8^{ème} vaccin du laboratoire Valvena nommé VLA2001 (Tableau 5) a été autorisé le 24 juin 2022. Il s'agit d'un vaccin à virus entier inactivé associé à un adjuvant. Au cours de la fin de l'année 2022, la HAS a évalué la place du vaccin dans la stratégie vaccinale. L'absence de données d'efficacité clinique ne permet pas à la HAS de recommander ce vaccin dans la stratégie de primovaccination[99].

A la fin de l'année 2020, la commission européenne octroya une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin Comirnaty. Il s'agit d'un vaccin à ARN messenger codant la protéine S dont l'intention est de déclencher une production forte et relativement durable d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 pouvant bloquer l'infection en ciblant la protéine S et son interaction avec les récepteurs de la cellule hôte, mais aussi en éliminant le virus par opsonisation. Ce vaccin possède 95 % d'efficacité sur la souche historique (Wuhan)[100].

Le vaccin Spikevax, développé par le laboratoire Moderna, est un vaccin à ARNm qui partage la même indication que le Comirnaty. Ce sont des vaccins indiqués chez les plus de 12 ans. Le vaccin Spikevax possède une efficacité proche de 94 % sur la souche historique (Wuhan) [101].

Ces deux vaccins sont aussi connus pour développer de très rares cas de myocardite et de péricardite dans les 14 jours suivant la vaccination, majoritairement après la deuxième dose et chez des hommes jeunes[102]. La spécialité Comirnaty possède également une présentation spécifique destinée à la population pédiatrique âgée de 5 à 11 ans.

La commission européenne a également autorisé deux vaccins à adénovirus codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2. Il s'agit des vaccins Vaxzevria® du laboratoire AstraZeneca et du vaccin Covid-19 Vaccine du laboratoire Janssen. Ces vaccins ont la particularité d'induire dans de très rare cas, des thrombocytopénies et des troubles de la coagulation. C'est ce qui a conduit la haute autorité de santé (HAS) à réévaluer la cible vaccinale de ces deux vaccins et à restreindre leur utilisation aux personnes âgées de 55 ans et plus dans un premier temps avant de ne plus les utiliser en partie à cause de la réticence de la population [103].

Tableau 5: Traitement prophylactique pré-exposition de la Covid-19 par Antiviraux[104] [105] [101] [106] [107] [108] [109]

Vaccins	Principe actif	Indication	Posologie	Pourcentage d'efficacité	Date d'autorisation
Comirnaty pédiatrique (5-11 ans) (Pfizer & BioNTech)	<p>Le tozinaméran est le principe actif.</p> <p>Ce principe actif est un ARN messager (ARNm) dont les nucléosides ont été modifiés, simple brin, coiffé en 5' et produit par transcription <i>in vitro</i> à partir d'une matrice d'ADN codant pour la protéine Spike (S) virale de la souche originelle du SARS-CoV-2.</p> <p>L'ARNm est encapsulé dans une nanoparticule lipidique.</p>	Comirnaty est indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 5 à 11 ans.	Comirnaty 10 µg/dose doit être administré par voie intramusculaire, après dilution, selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,2 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la seconde dose 3 semaines après la première.	Environ 90,7 % d'efficacité globale sur les variants	15/12/2021
Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech)		Ces vaccins sont indiqués pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les	2 doses, 21 jours d'intervalle, en intramusculaire	Environ 95 % d'efficacité sur la souche historique (Wuhan)	21/12/2020

Spikevax (Moderna)	L'élazoméran est un ARNm simple brin dont les nucléosides ont été modifiés, coiffé en 5', produit par transcription <i>in vitro</i> à partir d'une matrice d'ADN codant la protéine Spike (S) virale de la souche originelle du SARS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans une nanoparticule lipidique.	personnes âgées de 12 ans et plus.	2 doses, 28 jours d'intervalle, en intramusculaire	Environ 94 % d'efficacité sur la souche historique (Wuhan)	06/01/2021
Jcovden ex COVID-19 Vaccine Janssen®	Adénovirus type 26 codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (Ad26.COV2-S)	Ce vaccin est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2	1 dose, en intramusculaire	Environ 67 % d'efficacité sur la souche historique (Wuhan)	11/03/2021
Vaxzevria (AstraZeneca)	Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)	chez les personnes âgées de 18 ans et plus.	2 doses (de 28 jours à 84 jours d'intervalle)	Environ 60 % d'efficacité sur la souche historique (Wuhan)	29/01/2021
Covid-19 Vaccine (inactivated,	Antigène (UAg) du virus SARS-CoV-2 inactivé, adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg	Le Covid-19 Vaccine Valneva est indiqué pour l'immunisation active afin	2 doses, 28 jours d'intervalle, en intramusculaire	Pas d'information à ce sujet.	24/06/2022

adjuvanted) Valneva	A13 + au total) et avec 1 mg d'adjuvant CpG 1018 (cytosine phospho-guanine) au total	de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 à 50 ans.			
VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur)	Protéine Spike du SARS-CoV-2 (souche B.1.351) produite par la technologie de l'ADN recombinant utilisant un système d'expression de baculovirus dans une lignée cellulaire d'insectes issue de cellules Sf9 de la chenille légionnaire d'automne, Spodoptera frugiperda. L'adjuvant AS03 est composé de squalène, de DL-alpha-tocophérol et de polysorbate 80.	VidPrevtyn Beta est indiqué en rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19.	1 dose unique de 0,5 mL par voie intramusculaire, au moins 4 mois après une précédente vaccination contre la Covid-19	Pas d'information à ce sujet.	10/11/2022

Avec l'émergence des nouveaux variants, des études ont démontré une baisse au cours du temps de l'efficacité vaccinale. La prophylaxie pré- ou post-exposition par les anticorps monoclonaux est actuellement proposée aux personnes n'ayant pas développé, du fait d'une immunodépression, une réponse vaccinale satisfaisante à un schéma complet de vaccination (patients séronégatifs ou titre d'anticorps anti-Spike inférieur à un certain seuil) ou non éligibles à la vaccination.

En conséquence, de nombreux laboratoires ont tenté de développer un médicament permettant de répondre à cette problématique. Parmi les molécules proposées, on retrouve des anticorps monoclonaux autorisés à être utilisés en prophylaxie pré-exposition.

Il s'agit de la spécialité Evusheld® distribuée par AstraZeneca. C'est une spécialité composée de deux anticorps monoclonaux à longue durée d'action : le tixagévimab et le cilgavimab. Elle est indiquée chez les personnes de 18 ans et plus faiblement ou non répondeurs à la vaccination, et appartenant à l'un des sous-groupes à très haut risque de forme sévère de la Covid-19 tels que définis par l'ANRS-MIE (patients ayant reçu une greffe d'organe solide, patients atteints d'hémopathie lymphoïde, patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20...) ou non éligibles à la vaccination et qui sont à haut risque de forme sévère de la Covid-19[110]. Ce médicament n'est pas un substitut à la vaccination contre la Covid-19.

Cette bithérapie démontre une efficacité principalement sur les variants Delta et Omicron. Les conditions de délivrance et d'administration rendent son usage moins répandu pour plusieurs raisons. Les conditions de prescription représentent une charge d'activité supplémentaire pour les médecins de ville. En effet, le médecin traitant a un double rôle, celui d'identifier au plus tôt les patients concernés et celui de vérifier leur taux d'anticorps afin de déterminer si ces patients correspondent à la population ciblée par le traitement. Et cela doit être fait avant tout risque d'exposition au virus.

Comme il s'agit d'un médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) et qu'il ne peut être administré qu'en hôpital de jour, en consultation externe ou rétrocedé et administré au domicile du patient. Cette condition exclut les médecins de ville de la prescription de ce médicament. Sachant que le médecin généraliste est le premier point de contact des patients, ceci diminue les possibilités de prescription de ce médicament. Toutefois il conserve une activité sur le variant Omicron ce qui augmente fortement son intérêt[111].

En prophylaxie post-exposition, le Ronapreve® du laboratoire Roche est une bithérapie composée de deux anticorps monoclonaux (casirivimab/imdevimab) recommandée uniquement chez les patients exposés au variant Delta. Par conséquent, il est nécessaire de disposer du résultat du criblage du patient index (= la personne ayant contracté la Covid-19 et avec laquelle la personne concernée a été en contact). Il ne doit pas être administré en présence du variant Omicron car le Ronapreve® présente une perte totale de son activité neutralisante sur Omicron [112]. Le remplacement du variant Delta par les variants Omicron limite fortement l'intérêt de ce traitement.

Le bamlanivimab et l'etesevimab sont des anticorps monoclonaux neutralisants qui ciblent spécifiquement la protéine Spike du SARS-CoV-2. L'ANSM a octroyé au laboratoire Lilly une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte le 8 mars 2021 pour leur utilisation en association[113]. Elle est indiqués dans le traitement des formes symptomatiques légères à modérées de la Covid-19 chez les patients âgés de 12 ans ou plus et testés positif à la Covid-19 (symptômes \leq 5 jours) et à risque élevé d'évoluer vers une forme grave[114]. Cette bithérapie présente une activité non optimale sur le variant Delta et est inactive sur le variant Omicron. Par conséquent, le bamlanivimab et l'etesevimab ont été retirés de la stratégie thérapeutique de lutte contre la Covid-19 en traitement préventif et en curatif. L'ATU a été suspendue le 31 décembre 2021[115].

Le Xevudy® (sotrovimab) est un anticorps monoclonal à double action : il empêche le virus d'infecter de nouvelles cellules et il favorise l'élimination des cellules déjà infectées. A cet effet, il peut être utilisé en prophylaxie et au stade précoce de la maladie. Il est disponible pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la Covid-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une Covid-19 sévère (patients âgés, immunodéprimés ou à risque très élevé de complications). Il doit être administré, de façon précoce, dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la Covid-19. Il peut constituer une alternative au Paxlovid®[116].

2. Prise en charge au stade de la phase précoce de la maladie

Les premières mesures prises pour un cas contact consistant, comme le montre la figure 22 à prescrire un test de dépistage (test antigénique ou RT-PCR). Dans le cas d'un résultat positif, le patient est mis en isolement pendant un certain nombre de jours et cela qu'il soit vacciné ou non. Le but est de l'isoler afin que sa charge virale diminue et de l'empêcher de transmettre le virus à une tierce personne. L'isolement systématique pour les personnes testées positives n'est plus obligatoire depuis le 1er février 2023[117]. Dans le cas d'un résultat négatif et de l'absence de tout symptôme, il est recommandé à l'individu d'appliquer les gestes barrières et de limiter le contact avec les personnes à risque de forme grave de Covid-19. La phase contagieuse de la Covid-19 est de 8 jours en moyenne, après un résultat positif au SARS-CoV-2[118]. Pour le variant Omicron, chez des personnes vaccinées, la contagion serait maximale de 3 et 6 jours après un test diagnostic positif ou après le début des symptômes. Ceci est la raison expliquant la prise de décision du nombre de jours d'isolement.

Dans la majorité des cas, les formes asymptomatiques et paucisymptomatiques restent les formes les plus fréquentes. D'après une synthèse de Santé publique France publiée le 8 juillet 2022, il en ressort que près d'un quart des infections par le SARS-CoV-2 restent asymptomatiques.

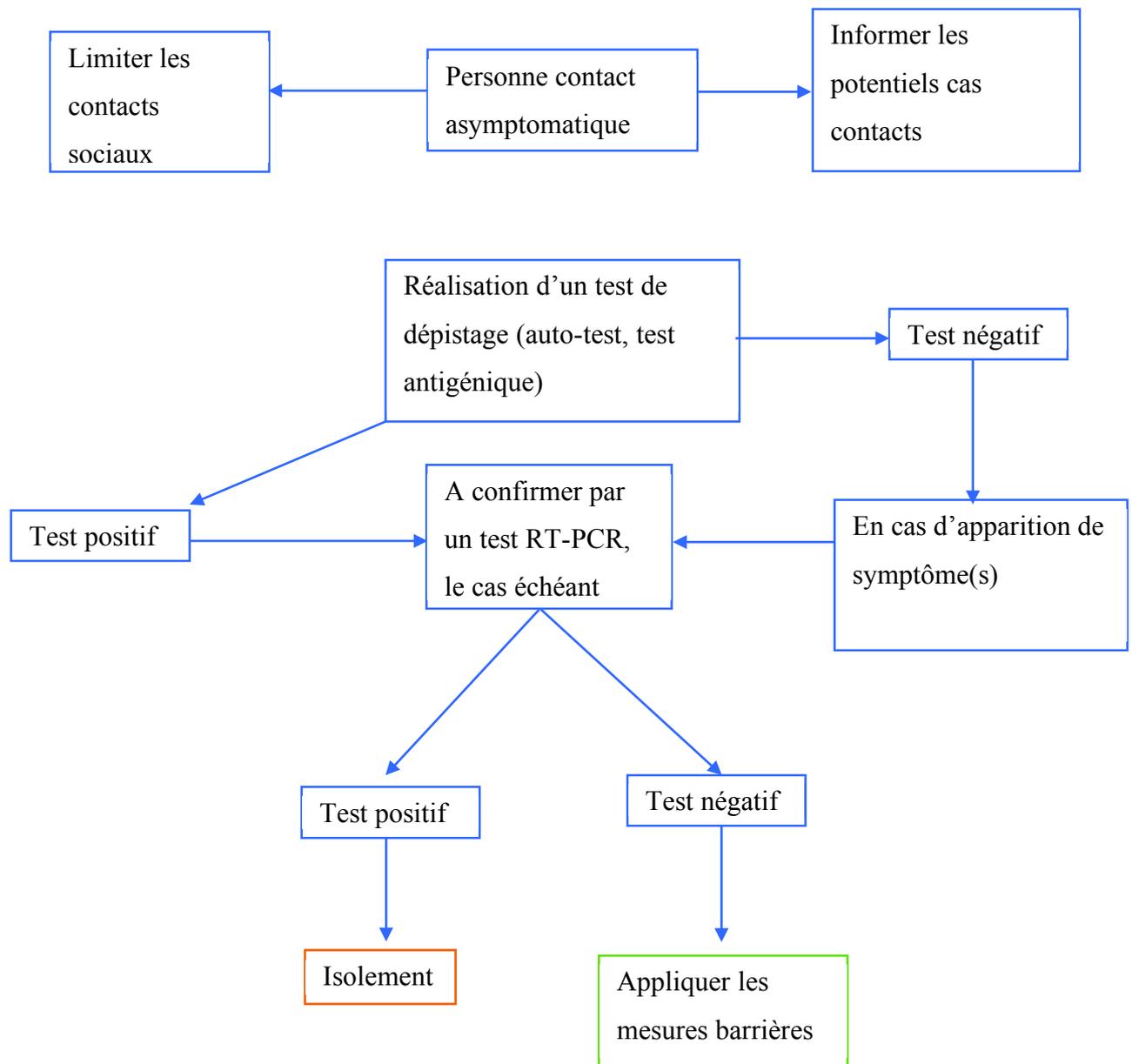


Figure 22 : Présentation des mesures à suivre lorsqu'une personne devient cas contact [119]

Ce protocole a été mis en place à la date du 01/07/2022.

*l'isolement n'est plus obligatoire depuis le 01/02/2023.

L'enjeu de la prise en charge à cette phase de la maladie est donc de proposer un traitement permettant de prévenir l'évolution vers une forme grave, en particulier chez certains patients à haut risque de forme sévère (âge avancé, maladies chroniques sévères - comme par exemple une insuffisance rénale chronique sévère, une insuffisance respiratoire chronique, une insuffisance cardiaque). 95 % des patients atteints de la Covid-19 présentent une forme bénigne.

Les personnes présentant des symptômes se voient prescrire un traitement adapté aux signes cliniques présents. En cas de fièvre ou de douleur, le paracétamol est le traitement de première intention. Il est recommandé de ne pas avoir recours aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) compte tenu du risque d'aggravation en cas d'infection virale et bactérienne. Même s'il n'existe pas de lien de causalité entre l'utilisation d'AINS et l'aggravation des symptômes de la Covid-19, des signalements d'aggravation de symptômes en cas de viroses ont été formulés auprès des autorités de pharmacovigilance[120].

Les trois mécanismes des AINS qui expliqueraient ces aggravations de symptômes sont les suivants :

- 1/ Un effet inhibiteur sur la fonction phagocytaire.
- 2/ Une augmentation de la production des cytokines inflammatoires.
- 3/ L'existence d'endocannabinoïdes qui jouent un rôle dans l'aggravation de l'infection bactérienne.

Durant le stade précoce de la maladie, l'usage des corticoïdes peut accroître le risque de décès chez les patients ayant une forme de Covid-19 non grave qu'ils soient hospitalisés ou non. Bien que le degré de certitude soit faible, l'étude RECOVERY suggère une augmentation potentielle de 3,9 % de la mortalité à 28 jours des patients atteints d'une forme de la Covid-19 légère et moyenne avec une corticothérapie[121]. En conséquence, l'utilisation des corticoïdes systémiques est contre-indiquée chez les patients ayant une forme non sévère de Covid-19 et ne nécessitant pas une oxygénothérapie.

Le Paxlovid[®] est une bithérapie (Nirmatrelvir/ Ritonavir) recommandée au stade précoce de la maladie. Son mécanisme d'action vise à inhiber la protéase virale 3CL^{Pro} des coronavirus. Le nirmatrelvir est un inhibiteur covalent se liant à une cystéine de la protéase virale 3CL^{Pro}. Le ritonavir est un antiviral habituellement utilisé dans le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et qui est, comme pour le VIH, utilisé ici pour sa capacité à inhiber les cytochrome P450 (CYP450) CYP3A4 et CYP2D6 afin de diminuer la clairance hépatique du nirmatrelvir. Il est indiqué pour les adultes infectés par le SARS-CoV-2 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque élevé d'évolution de leur infection vers une forme grave de la maladie. Il est recommandé de l'administrer dès que possible après le diagnostic positif à la Covid-19 et au maximum dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes. En effet, cette bithérapie vise à bloquer la réplication du SARS-

CoV-2 après contamination et doit donc être rapidement administrée après l'apparition des premiers symptômes.

C'est un traitement curatif actif sur les variants Delta et Omicron. La posologie de ce traitement est de 2 comprimés de nirmatrelvir (soit 300 mg) avec 1 comprimé de ritonavir (100 mg) pris ensemble par voie orale, toutes les 12 heures, pendant 5 jours. Sachant que le ritonavir possède des propriétés inhibitrice de CYP450, de nombreux médicaments sont contre-indiqués en concomitance avec la prise du Paxlovid® [122]. Ces contre-indications sont détaillées dans la partie III.C.

Comme signalé précédemment, le Xevudy® est aussi un traitement curatif indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la Covid-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui risquent d'évoluer vers une Covid-19 sévère. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Xevudy ne précise pas les patients susceptibles de recevoir ce traitement. Cependant, l'étude testant l'efficacité clinique du Xevudy® a inclus des patients possédant au moins l'un des critères suivants :

- Diabète,
- Obésité (IMC > 30),
- Maladie rénale chronique,
- Insuffisance cardiaque congestive,
- Bronchopneumopathie chronique obstructive,
- Asthme modéré à sévère,
- Patients âgés de 55 ans et plus

Le Xevudy® possède comme principe actif du Sotrovimab qui est un anticorps monoclonal neutralisant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant et dirigé contre le RBD du récepteur de la protéine Spike. Une AMM centralisée lui a été octroyé le 17 décembre 2021 par l'agence européenne du médicament (EMA)[123]. Il a été autorisé en accès précoce par l'ANSM le 6 janvier 2022. Et à contrario du Paxlovid®, il s'agit d'une solution à diluer pour une perfusion intraveineuse de 500 mg à administrer dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes de la Covid-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de Xevudy [116].

Son activité sur le variant Omicron varie en fonction du sous-variant concerné. Il conserve ses propriétés neutralisantes sur le sous-lignage BA.1 mais des données *in vitro* montrent une réduction presque totale de son activité contre les sous-lignages BA.2, BA.4, BA.5, et BA.2.12.1[124].

3. Prise en charge au stade de la phase tardive de la maladie

Cette phase correspond à la phase inflammatoire de la maladie. En effet, certaines personnes infectées par le SARS-CoV-2 développent des formes grave de la maladie.

Les signes d'alertes sont représentés dans la figure 23 :

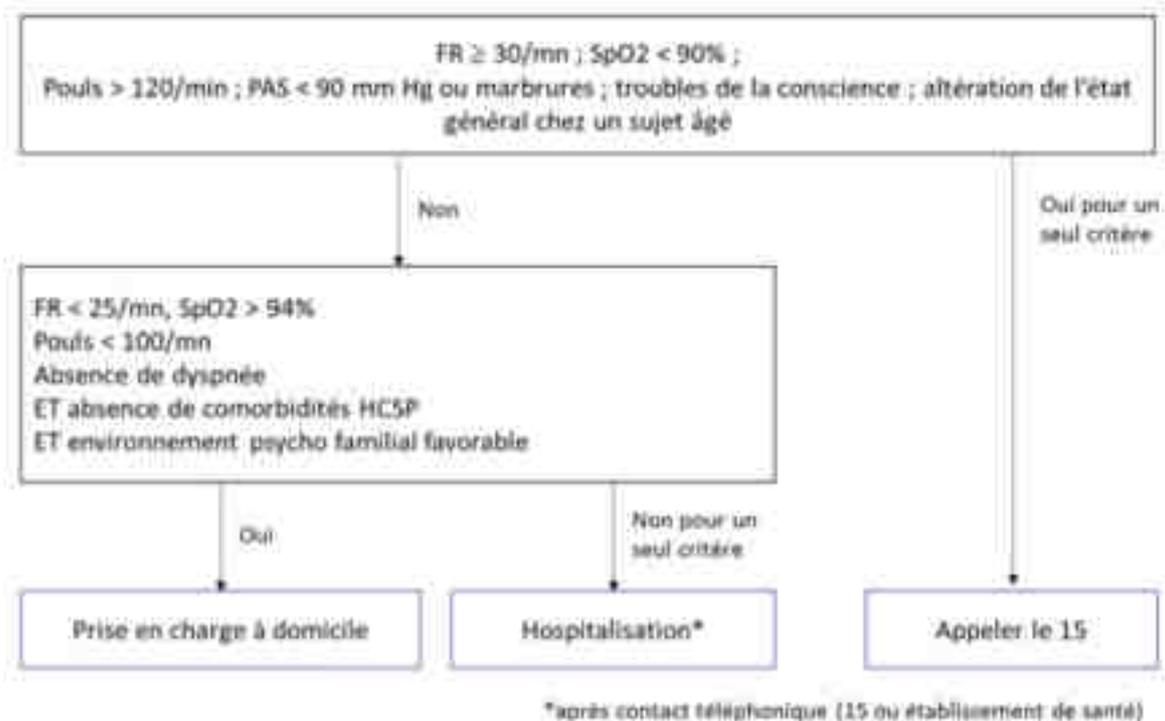


Figure 23 : Diagramme décisionnel de la prise en charge d'un patient atteint de la Covid-19 en fonction de ses paramètres pulmonaires[125]

Protocole applicable de juin 2020 à avril 2022.

FR= Fréquence respiratoire, SpO2= saturation de l'hémoglobine en oxygène, PAS = Pression artérielle systolique, HCSP= Haut Conseil de la santé publique

Les paramètres évaluant la fonction respiratoire (FR, SpO₂, pouls, PAS) et l'état général du patient permettent de déterminer si l'état du patient atteint de la Covid-19 tend à s'aggraver vers une forme grave et si le patient nécessite une hospitalisation ou non.

Les personnes à très haut risque de développer une forme grave sont :

- Les personnes atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie ;
- Les personnes atteintes de maladies rénales chroniques sévères, dont les patients dialysés ; transplantés d'organes solides ; transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- Les personnes atteintes de polyopathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes ;
- Les personnes atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et les filières de santé maladies rares)
- Les personnes atteintes de trisomie 21.

Les patients hospitalisés représentent moins de 3 % des patients infectés par le virus SARS-CoV-2. La prise en charge hospitalière à ce stade s'appuie principalement sur deux stratégies éventuellement associées :

1/ La diminution de la réplication virale

2/ La lutte contre une exacerbation de la réponse inflammatoire.

Durant ce stade, les recommandations médicales consistent à la prescription d'une corticothérapie à base de dexaméthasone. Les résultats de l'essai clinique RECOVERY ont démontré une réduction significative de la mortalité avec un traitement à base de dexaméthasone au bout de 28 jours par rapport aux soins standards[126].

La corticothérapie systémique est le premier traitement à avoir démontré un bénéfice sur la mortalité chez les patients nécessitant un support en oxygène.

Un traitement de soutien est prescrit pour prévenir de la détérioration de la fonction respiratoire des patients symptomatiques avec des formes graves de la Covid-19. Il peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), des stratégies de ventilation protectrice du poumon, l'utilisation de drogues inotropes, d'un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et l'hémodialyse.

B. Les anticorps monoclonaux utilisés dans la prise en charge des infections au SARS-CoV-2

1. Caractéristique d'un anticorps monoclonal

Les anticorps (ou immunoglobulines) sont des protéines de défense produites par certains types de globules blancs et qui reconnaissent de façon spécifique des cibles appelées antigènes (microbes, toxines, protéines cellulaires)[127]. Il existe plusieurs types d'immunoglobulines (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE). Chaque classe d'immunoglobuline est définie par le type de chaînes lourdes qu'elle porte. Les IgG sont les seules immunoglobulines utilisées en thérapeutiques. Il s'agit de macromolécules protéiques caractérisées par un poids moléculaire d'environ 150 kD[128].

Une immunoglobuline est composée de :

- ↳ 2 chaînes légères identiques. Chacune liée à une chaîne lourde par un pont disulfure. On nomme CL, les régions constantes des chaînes légères et VL, les régions variables des chaînes légères.
- ↳ 2 chaînes lourdes identiques, reliées entre elles par des ponts disulfures. Ces ponts disulfure confèrent à la structure peptidique tridimensionnelle une forme de Y. On nomme CH, les régions constantes des chaînes lourdes et VH, les régions variable des chaînes lourdes (Figure 24).

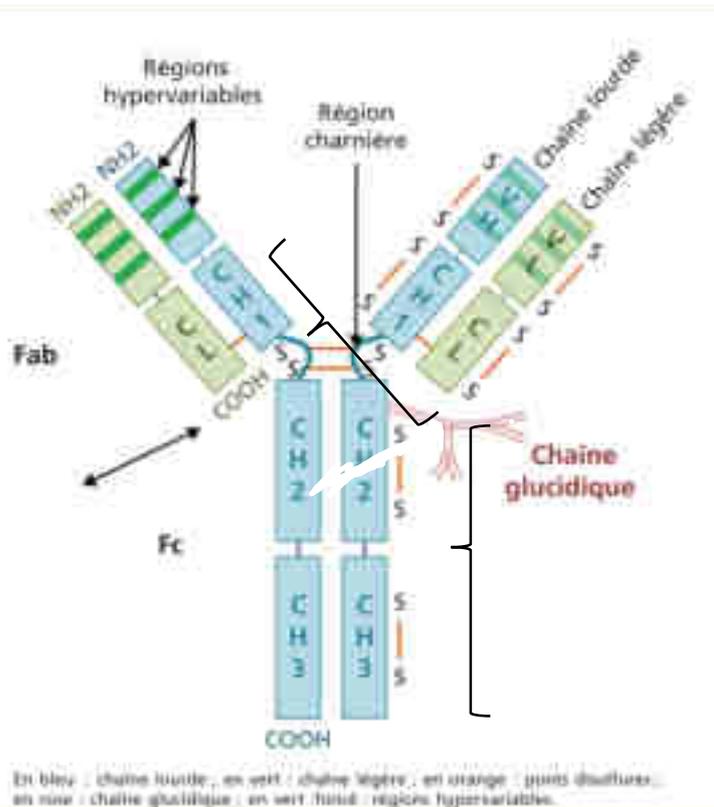


Figure 24 : Structure d'une immunoglobuline[129]

Fab = fragment de liaison de l'antigène, Fc = fragment cristallisable, CH = région constante de la chaîne lourde, CL = région constante de la chaîne légère, VH = régions variables de la chaîne lourde, VL = régions variables de la chaîne légère

Du côté de l'extrémité aminoterminal de l'anticorps figure le fragment de liaison de l'antigène (Fab). Il est constitué d'une chaîne légère, d'une partie de la chaîne lourde et de régions hypervariables. Ces régions hypervariables déterminent la spécificité de l'Ig. Le domaine Fab fixe la cible antigénique et permet ainsi de former le complexe antigène-anticorps (Figure 24). Le fragment Fc correspond au fragment cristallisable. Il possède des propriétés immunologiques. Il est situé au niveau des régions constantes CH2 et CH3 des chaînes lourdes. Il permet d'assurer la liaison de l'anticorps à son récepteur et ainsi d'activer la réponse immunitaire, soit par la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) ou soit par la cytotoxicité dépendante du complément (CDC)[129].

Les anticorps dits « monoclonaux » sont des immunoglobulines (Ig) d'une spécificité définie provenant d'une lignée cellulaire de lymphocytes B monoclonale. Leurs activités biologiques sont caractérisées par une liaison spécifique à un même ligand unique (communément appelé antigène), et peuvent dépendre d'une fonction effectrice immunitaire telle que la cytotoxicité à

médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) et la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) [130]. Ils sont parfois appelés les “mAb”, ce qui vient de l’anglais monoclonal anti-bodies. Nous utiliserons cet acronyme dans la suite du texte lorsqu’on citera les anticorps monoclonaux.

La découverte des anticorps monoclonaux découle de travaux de recherches réalisés par Köhler et Milstein en 1975. Leur expérience consistait à faire fusionner des lymphocytes B (issus de splénocytes de souris) avec des cellules de myélome murin via un agent de fusion membranaire. Des hybridomes étaient ainsi obtenus. Un clonage de ces hybridomes suivi d’un criblage était ensuite effectué. Une fois les clones spécifiques obtenus, ceux-ci étaient stockés grâce à une technique de cryopréservation. Enfin pour produire les anticorps monoclonaux, il suffit de placer les hybridomes dans des incubateurs spéciaux appelés cytotculteurs. Ainsi est obtenu un surnageant cellulaire à partir duquel sont purifiés les anticorps monoclonaux recherchés.

Les premiers mAbs développés étaient des mAb murins dérivés de souris. Ils sont connus pour présenter plusieurs inconvénients lorsqu'ils sont utilisés *in vivo* chez l'Homme. Les patients traités avec des mAb murins les reconnaissent comme des protéines étrangères et développent une réponse immunitaire à base d'anticorps humains anti-souris. Ceux-ci provoquent une élimination rapide de mAb, ainsi que des réactions d'hypersensibilité. Pour diminuer l’immunogénicité, des composants de l’immunoglobuline humaine furent intégrés dans des anticorps murins par des outils de biotechnologies afin d’obtenir des anticorps recombinants (Figure 25).

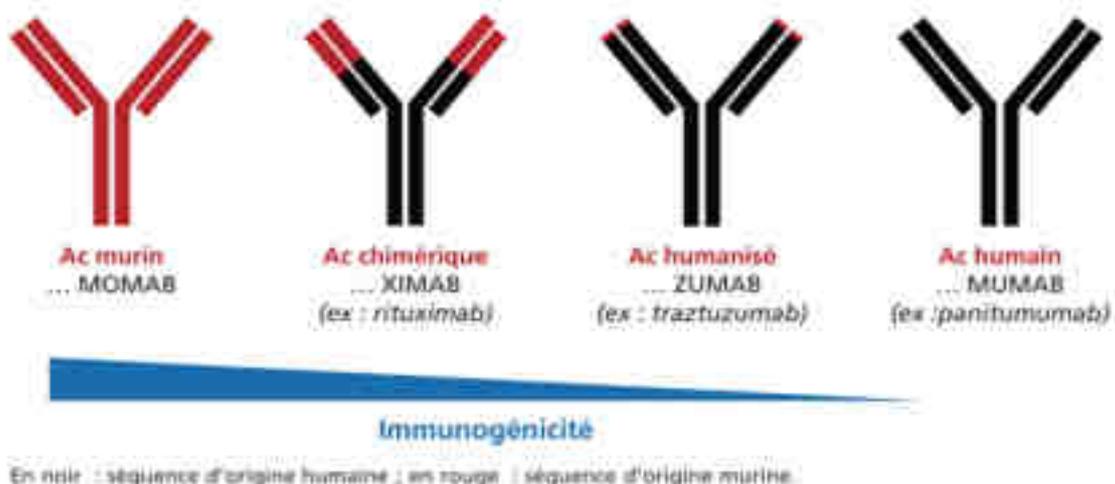


Figure 25 : Présentation des différents types d'anticorps monoclonaux[129]

Conformément aux règles de l'OMS sur les dénominations commune internationale (DCI), chaque classe d'anticorps monoclonaux possède ses propres règles d'écritures. Le suffixe mab, commun à chaque classe, tient compte des premières lettres de la dénomination anglaise Monoclonal AntiBody. Ce suffixe est précédé d'un infixé correspondant au degré d'humanisation de l'anticorps.

Parmi les anticorps recombinants, on retrouve des anticorps dits chimériques qui sont composés d'environ 60 à 70 % de séquences humaines et des anticorps dits humanisés qui comportent environ 90 % de séquences humaines. Pour les anticorps chimériques, des parties variables des chaînes lourdes et légères murines sont greffées sur les parties constantes humaines. Les anticorps chimériques induisent toujours des réponses immunitaires à base d'anticorps humains anti-souris. Pour les anticorps humanisés seules les parties ultra-variables murines sont greffées sur des anticorps humains. La région constante est celle d'IgG1 humain, ce qui permet une activation fonctionnelle du complément et une ADCC chez l'Homme.

Quant aux mAbs totalement humains, ils sont composés uniquement de séquences humaines.

2. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans la Covid-19

Les vaccins contre la Covid-19 utilisés en France ont fourni une très bonne protection contre les formes graves de la maladie et les décès, mais également contre les infections symptomatiques et asymptomatiques. Bien que l'efficacité de la vaccination contre les formes graves ne soit plus à démontrer, une diminution de l'efficacité des vaccins contre l'infection sur les variants actuels est observée dans la plupart des études en comparaison à la période où le variant Alpha était majoritaire. Cette diminution est encore plus forte avec le variant Omicron. Six mois après la vaccination, cette efficacité varie entre 30 à 70 % selon les études. La protection vaccinale contre les infections asymptomatiques et les maladies symptomatiques bénignes diminue plus rapidement avec le temps, comparativement à la protection contre les formes graves et les décès.

D'après la physiopathologie du SARS-CoV-2, nous savons que le virus se réplique au niveau des voies aériennes respiratoires supérieures (VARS) en premier lieu, avant de s'étendre dans le parenchyme pulmonaire. Ce qui induit une réponse humorale systémique (IgG) assez basse en début d'infection. Dans ce cas là, les anticorps spécifiques de l'antigène ne sont pas capables de prévenir systématiquement une infection chez l'hôte. Cette protection immunitaire incomplète pouvant permettre des réinfections.

Sachant que les vaccins autorisés contre la Covid-19 sont administrés par voie intra-musculaire (IM), leur action au niveau systémique permet de modérer la sévérité de la maladie mais ne permet pas de contrôler la multiplication du virus au niveau des VARS. En effet, c'est l'immunité muqueuse qui joue un rôle fondamental dans le contrôle des infections à ce niveau[131]. En développant des anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2, le but est d'apporter une aide au système immunitaire.

Au cours des deux dernières années, 6 mAbs indiqués contre la Covid-19 ont été autorisés en Europe et 7 mAbs aux États-Unis grâce aux procédures d'autorisation en urgence (Tableau 6).

Le Sotrovimab, le Regdanvimab, le Tixagévimab associé au Cilgavimab et le Casirivimab associé à l'Imdevimab partagent le même mécanisme d'action. Ces IgG recombinants humains se lient à des épitopes du domaine de fixation au récepteur (RBD) de la protéine de spike du

SARS-CoV-2. Cette liaison permet de bloquer l'interaction du virus avec le récepteur et ainsi empêcher son entrée dans la cellule hôte.

Tableau 6 : Présentation du statut des mAbs indiqués dans la prise en charge de la Covid-19 en Europe et aux États-Unis[132][133]

Dénomination commerciale	DCI	Sous-type d'Ig	Statut du médicament en Europe	Statut du médicament au États-Unis
Nom applicable	Bebtelovimab	IgG1	Pas d'AMM en Europe	Autorisation d'utilisation en urgence retirée le 30/11/2022 car inactif sur le variant Omicron
Evusheld®	Tixagevimab + Cilgavimab	IgG1κ	AMM centralisée octroyée le 25/03/2022	Autorisation d'utilisation en urgence octroyée le 08/12/2021
Nom applicable	Bamlanivimab + Etesevimab	IgG1κ	Retrait de la demande d'autorisation le 29/10/2021	Autorisation d'utilisation en urgence retirée le 24/01/2022
Ronapreve®	Casirivimab + Imdevimab	IgG1λ	AMM centralisée octroyée le 12/11/2021	Autorisation d'utilisation en urgence retirée le 24/01/2022
Xevudy®	Sotrovimab	IgG1κ	AMM centralisée octroyée le 17/12/2021	Autorisation d'utilisation en urgence retirée le 05/04/2022 car inactif sur le variant Omicron
Nom applicable	Bamlanivimab	IgG1κ	Pas d'AMM en Europe	Autorisation d'utilisation en urgence retirée le 05/04/2022

Regkirona[®]	Regdanvimab	IgG1 λ	AMM centralisée octroyée le 12/11/2021	Pas d'AMM au États- Unis
RoActemra[®] Actemra[®]	Tocilizumab	IgG1	AMM centralisée octroyée le 12/2021 pour le Covid-19	Autorisation d'utilisation en urgence octroyée le 24/06/2021

Malgré un mécanisme d'action commun, les IgG présentées dans le tableau 6 sont caractérisées par leurs régions hypervariables. Les laboratoires titulaires de ces spécialités ont utilisé une technique spécifique pour fabriquer ces anticorps thérapeutiques. On distingue quatre techniques :

- L'**immunisation des souris humanisée** est la technique utilisée pour isoler l'Imdevimab, l'un des composants du Ronapreve[®]. Dans cette technique, une souris a été immunisée par injection d'un vecteur ADN permettant l'expression de la protéine Spike du SARS-CoV-2. Après l'immunisation, le prélèvement de la rate de la souris a été réalisé afin de recueillir les lymphocytes B. Seuls les anticorps reconnaissant des épitopes non chevauchant sont sélectionnés[134].

Les trois autres techniques partent du sérum de patients convalescents ayant développé une réponse neutralisante à base d'IgG. Parmi elles figurent :

- La **technique de production de clones cellulaires** qui consiste à immortaliser des lymphocytes B afin qu'ils puissent se diviser indéfiniment *in vitro* et produire des mAbs. Cette technique est réalisée soit par immortalisation par fusion cellulaire chez la souris soit par immortalisation par le virus d'Epstein–Barr des lymphocytes B d'un patient convalescent. Après une étape d'identification, les clones cellulaires de lymphocyte B produisant des mAbs sont cultivés à grande échelle[134]. C'est par cette dernière voie qu'a été isolé le Sotrovimab. Le Casirivimab, deuxième principe actif du Ronapreve[®] a été immortalisé par fusion cellulaire chez la souris[135].

- La **technique de la cellule unique** consiste d'abord en un criblage à haut débit des lymphocytes B dont l'Ig est spécifique d'un antigène de la Spike. Les anticorps produits à partir de ces lymphocytes B sont testés et criblés afin de ne conserver que ceux qui ont une affinité de liaison au RBD recombinant et qui présentent des propriétés neutralisantes. C'est la technique qui a été employée pour la découverte des principes actifs de la spécialité Evusheld® et pour le bamlanivimab et l'étésévimab[134].
- La **technique du phage display** consiste à créer des anticorps recombinants anti-Spike afin de constituer une banque de phages bactériens arborant à la surface des anticorps anti-Spike. Le Regdanvimab est le seul anticorps thérapeutique anti-Covid-19 à avoir été isolé par cette technique[134].

Bien qu'il soit répertorié dans la classe des immunosuppresseurs, le tocilizumab est un mAb qui ne partage pas le même mécanisme d'action que les mAbs précédemment cités. Il se lie de manière spécifique aux récepteurs solubles et membranaires de l'IL-6 et inhibe la transmission du signal médié par ces récepteurs. Le tocilizumab joue un rôle dans la réduction de l'inflammation. Parmi la liste des mAbs (Tableau 5), c'est le seul qui n'a pas été découvert spécialement pour le traitement de la Covid-19. En effet, il est initialement indiqué en association avec le méthotrexate, pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde[136].

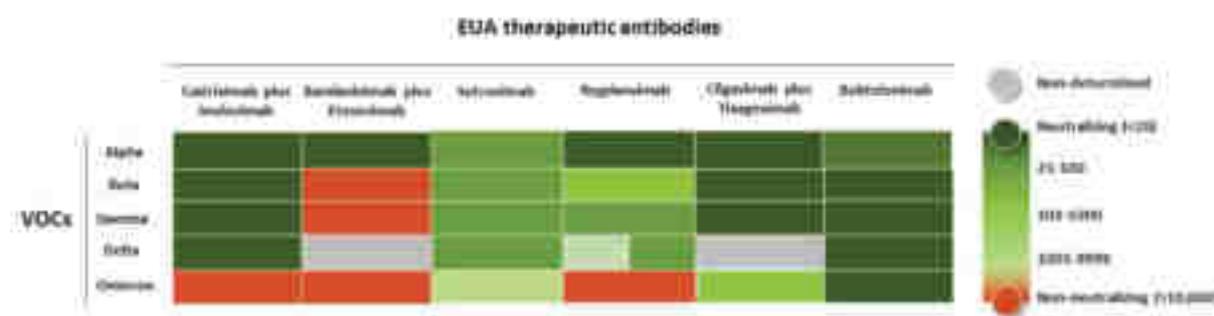


Figure 26 : Impact des VOCs sur le pouvoir neutralisant des mAbs[135]

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisants la protéine Spike du SARS-CoV-2 est challengée depuis l'arrivée des VOCs (Figure 26).

Au fur et à mesure de l'émergence des VOCs, nous observons une perte d'activité partielle du sotrovimab et du regdavimab notamment sur les variants Bêta, Gamma et Delta. La lutte contre cette résistance vis-à-vis des variants était l'un des objectifs visés lors de l'élaboration des

bithérapies comprenant 2 mAbs. Sur le variant Omicron, nous observons que le Ronapreve[®] et l'association Bamlanivimab + Etesevimab ont toutefois une perte totale de leur activité neutralisante tandis que le Bebtelovimab conserve toujours son pouvoir neutralisant.

3. Études des paramètres pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la Covid-19

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie constituent la pharmacologie d'un médicament. Les mécanismes d'action ont été présentés dans la partie précédente. Dans cette partie, nous analyserons l'action de ces mAbs dans l'organisme humain.

Les mAbs sont habituellement administrés par voie parentérale. Le développement d'anticorps thérapeutiques par voie orale est exclu car ils subissent une lyse en milieu acide. De plus, ils sont dégradés par des protéases au niveau gastrique et intestinal.

La grande majorité des mAbs sont administrés par voie intraveineuse (IV)[128]. Ce qui est le cas du Sotrovimab, du Regdanvimab, du Tocilizumab, du Bebtelovimab et de l'association Bamlanivimab et Etesevimab. La bithérapie à base de Casirivimab et d'Imdevimab peut être administrée soit par voie sous-cutanée (SC) soit par voie IV. Enfin, seule la bithérapie composée de Tixagevimab et de Cilgavimab est administrée par voie intra-musculaire (IM).

Dans notre contexte, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques (concentration maximales (C_{max}), temps d'atteinte de la concentration maximale (T_{max}) et biodisponibilités F) aurait été intéressante. Cependant, la non mise à disposition au public de certaines de ces données nous empêche d'en réaliser l'exercice.

Les volumes de distribution (V_d) des mAbs indiqués dans le traitement de la Covid-19 (Tableau 7) sont relativement proches du volume plasmatique (5 L). Ce qui démontre une faible distribution de ces mAbs en dehors du sérum.

Tableau 7 : Volume total de distribution des mAbs

Anticorps Monoclonal	Volume de distribution (Vd)	Volume à l'état d'équilibre (Vss)
Tixagévimab	5,36 L	/
Cilgavimab	5,05 L	/
Casirivimab	7,161 L	/
Imdevimab	7,425 L	/
Sotrovimab	8,1 L	/
Tocilizumab	8,75 L	/
Regdavimab	/	/
Bebtelovimab	/	4,55 L
Bamlanivimab	/	6,59 L
Etesevimab	/	5,78L

Les mAbs ne sont pas métabolisés par les enzymes de phase I (CYP), les enzymes de phase II (UGT). Ils ne sont ni excrétés par le rein et ni par la bile en l'absence de passage transmembranaire passif ou via les transporteurs d'efflux. Ce qui explique la rareté des interactions médicamenteuses.

Les mAbs ne subissant pas de métabolisation, sont dégradés en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les anticorps IgG endogènes.

4. Limites et perspectives d'utilisation des mAbs

Bien que les mAbs représentent une option non négligeable dans l'arsenal thérapeutique contre la Covid-19, ils présentent tous de même des limites à leur utilisation. Comme leurs prix de vente, la voie d'administration et enfin leurs inactivités sur certains variants. Néanmoins, des perspectives d'évolution pourraient remédier à ces limites et ainsi optimiser leurs utilisations.

Le prix des traitements à base de mAbs est un frein à l'accès au soin. Ils sont commercialisés en moyenne à des montants avoisinants 2000 € par injection[137]. Connaissant le statut déficitaire de la caisse nationale de la sécurité sociale, l'ANSM a publié un état des lieux sur les médicaments biosimilaires. Elle propose de recourir à l'interchangeabilité et à la substitution des médicaments biologiques de référence en primo-prescription ou en cours de traitement. Les produits biosimilaires sont en moyenne 20 à 30 % moins chers que les spécialités de référence[138]. Sachant que les médicaments biologiques sont des traitements chers et innovants, la sécurité sociale prend en charge une grande partie du remboursement de ces thérapies. L'application de ces recommandations permettrait de réduire les dépenses de la sécurité sociale sur ce versant.

Le choix de la voie d'administration peut également constituer une limite à l'utilisation des mAbs. Comme expliqué précédemment, la grande majorité des mAb sont administrés par voie IV. Cette voie pharmaceutique est connue pour être une voie onéreuse. L'injection d'un médicament sous cette voie ne peut être fait que par un personnel soignant, à l'exception des injections d'insuline que le patient diabétique peut se faire lui-même. Par conséquent, de plus en plus de mAb à administrer par voie SC sont développés et commercialisés. La voie SC permet une absorption lente des mAbs par rapport à une prise par voie IV. Elle permet de favoriser la prise du médicament par le patient et de diminuer les coûts liés à l'hospitalisation. La voie SC présente également des limites. Elle ne permet pas l'administration de grands volumes. Sachant que les mAbs sont des protéines de haut poids moléculaires, cela peut représenter un inconvénient. Elles favorisent l'augmentation du risque immunogène et l'augmentation de la variabilité pharmacocinétique[139].

D'autant plus que les modèles pharmacocinétiques confirment qu'une voie d'administration avec un effet systémique ne procure pas toute l'efficacité recherchée. Seulement 1 IgG sur 1000 atteint les muqueuses respiratoires lorsqu'un mAb est administré par voie IV. Les voies d'administration les plus efficaces contre un virus respiratoire sont les voies intra-nasale ou intra-trachéale. D'autant plus que la voie pulmonaire présente une grande surface d'échange et des cellules épithéliales qui surexpriment le récepteur FcRn (neonatal Fc receptor). Le fragment FcRn est une portion du fragment Fc. Elle protège les IgG de la dégradation en favorisant leurs recyclages vers le pôle vasculaire des cellules endothéliales[139]. La surexpression du fragment FcRn favorise une forte vascularisation. Ce qui pourrait avoir une influence sur la biodisponibilité du principe actif.

La résistance des variants du SARS-CoV-2 aux anticorps monoclonaux représente une autre limite à leur utilisation. Si on se base sur les nouveaux VOC dominants en France en novembre 2022, on observe une insensibilité du sous-lignage BA.5 d'Omicron aux mAbs autorisés en France. L'émergence de nouveaux variants du SARS-CoV-2 nous contraint donc à réévaluer sans cesse les options thérapeutiques offertes par les mAbs. Les acides aminés de la protéine Spike qui n'ont pas muté durant ces deux dernières années (~ 3,4 % de la séquence) pourraient constituer des cibles potentielles pour l'élaboration de nouveaux anticorps monoclonaux[86].

C. Les antiviraux utilisés dans la prise en charge du Covid-19

Depuis 60 ans, l'être humain utilise des médicaments antiviraux pour traiter des infections virales, lorsqu'elles ne guérissent pas spontanément. Actuellement, 100 antiviraux sont autorisés dans le monde et 1000 sont en cours de développement [140].

Les limites rencontrées par l'utilisation des vaccins anti-Covid-19 ont renforcé la nécessité de développer d'autres traitements, tels que les anticorps monoclonaux et les antiviraux. Dans cette partie, nous nous concentrerons sur les deux seuls antiviraux indiqués pour le traitement du Covid-19 et autorisé en Europe, à savoir le Veklury et le Paxlovid.

1. Mécanisme d'action du Paxlovid et du Veklury

Comme expliqué précédemment, le Paxlovid est une combinaison de deux molécules antivirales : le nirmatrelvir et le ritonavir, tandis que le Veklury est une monothérapie composée de remdesivir.

Le nirmatrelvir est un inhibiteur de protéase 3C-like de seconde génération administré par voie orale. A l'instar du ritonavir et du remdesivir, il a été découvert par le laboratoire Pfizer principalement pour son action contre le Covid-19. L'association nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) a obtenu, le 21 janvier 2022, une autorisation d'accès précoce dans le traitement de la Covid-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave. Tandis que le ritonavir et le remdesivir sont des molécules qui ont été découvertes initialement pour le traitement d'autres infections virales. Le ritonavir est également un inhibiteur de protéase. Il a été autorisé en 1996 par la FDA pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 en association avec deux autres antirétroviraux. Le remdesivir est une prodrogue analogue de l'adénosine triphosphate (ATP). Il a été développé par le laboratoire Gilead initialement pour traiter les infections causées par le virus Ebola et le virus Marburg. Il a également démontré une efficacité dans les tests *in vitro* contre le SARS-CoV et le MERS-CoV [141][142].

Le Paxlovid et le Veklury sont deux antiviraux qui agissent sur différentes cibles. Le Paxlovid agit sur la protéase 3C-like. La protéase 3C-like est responsable du clivage de deux polyprotéines (pp1a et pp1ab) qui permettent de libérer seize protéines non-structurales,

indispensables au cycle viral. En inhibant la protéase 3C-like, la synthèse des protéines virales ne se produit pas ce qui empêche l'assemblage des constituant et bloque la réplication virale.

Étant métabolisé par des CYP3A4, le nirmatrelvir présente une demi-vie assez courte. Ce qui impacte la biodisponibilité du principe actif. Pour y remédier, le ritonavir a été associé au nirmatrelvir. Le ritonavir, étant un puissant inhibiteur du CYP3A4, qui permet d'augmenter la demi-vie du nirmatrelvir en réduisant son métabolisme. C'est ce qu'on appelle un potentialisateur pharmacologique [143].

Le remdesivir agit sur une cible différente du nirmatrelvir et du ritonavir (figure 27). Il inhibe de manière compétitive l'ARN polymérase ARN-dépendante du SARS-CoV-2 aboutissant à l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ARN viral au cours de la réplication [144].

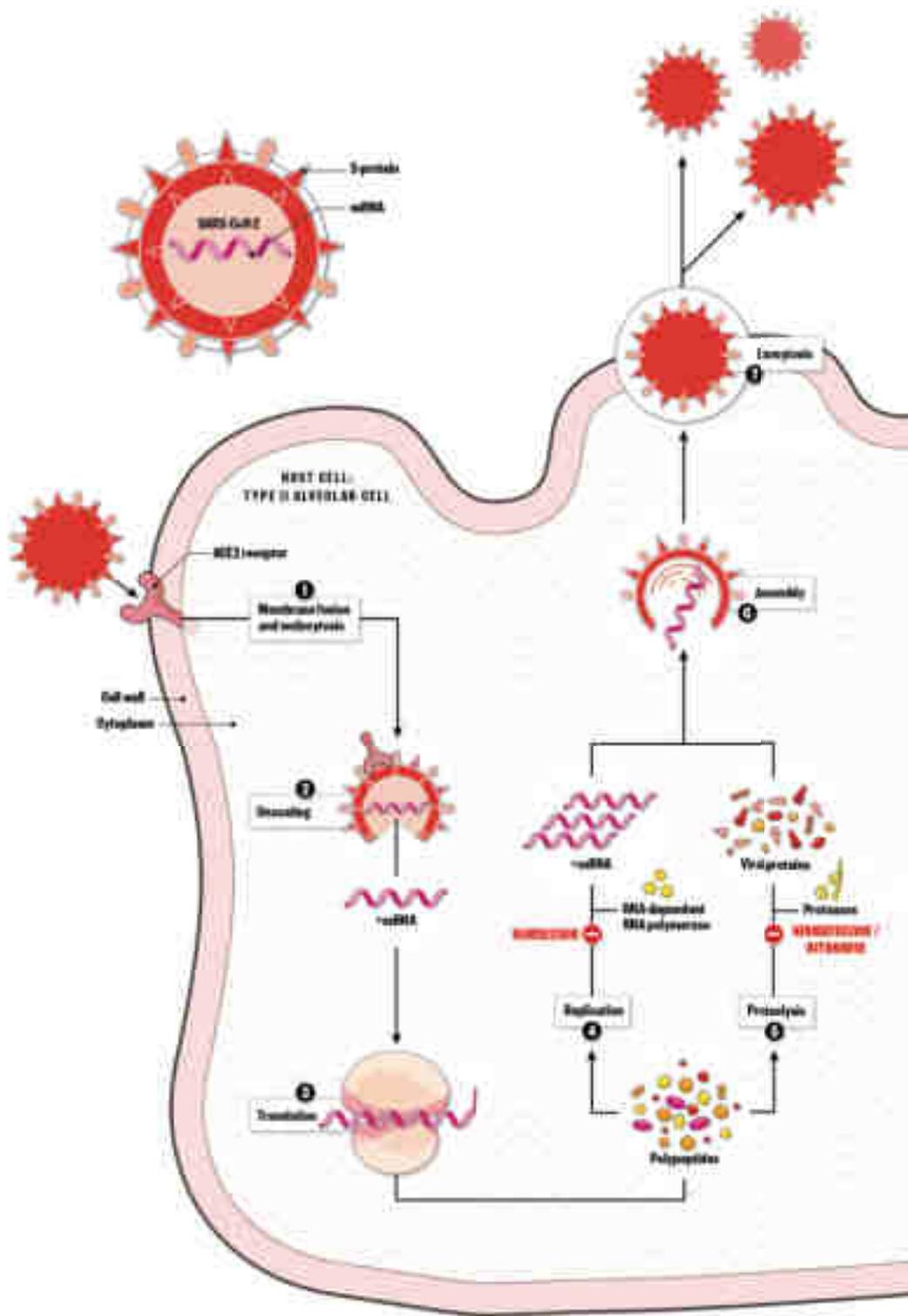


Figure 27 : Schéma du cycle viral avec représentation de l'étape ciblée par le Paxlovid® et le Veklury® [145]

L'illustration montre le rôle du remdesivir et de l'association nirmatrelvir/ ritonavir dans une cellule AT2 infectée par le SARS-CoV-2.

Le Paxlovid est indiqué dans le traitement du Covid-19 chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère. La priorité est accentuée chez :

- Les personnes à très haut risque de forme grave du Covid-19
- Les personnes immunodéprimées
- Les personnes présentant des comorbidités facteur de risque de forme grave du Covid-19[146]

L'annexe 2 donne plus de détail sur les pathologies concernées par ces 3 catégories.

Tandis que le Veklury possède une indication plus dense. En plus d'être indiqué chez l'adulte, il est également indiqué chez les patients pédiatriques. Il est indiqué chez les adultes et les patients pédiatriques (âgés d'au moins 4 semaines et pesant au moins 3 kg) présentant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie et chez les adultes et les patients pédiatriques (pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la Covid-19 [144].

2. Études des paramètres pharmacocinétiques

Le Veklury est administré par voie IV, tandis que le Paxlovid®, comme la totalité des inhibiteurs de protéases, est administré par voie orale. La simplification des conditions de prescription et de délivrance du paxlovid, depuis le 6 mai 2022, permet de faciliter le respect de la date butoir de prise du Paxlovid® qui est de 5 jours après l'apparition des symptômes [147]. En effet, il doit être administré dès que possible après le diagnostic de Covid-19 et dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

La forme galénique du Paxlovid® est constituée de comprimés de nirmatrelvir dosés à 150 mg et de comprimés de ritonavir dosés à 100 mg. La prise se fait toutes les 12 heures, pendant 5 jours. Une prise contient deux comprimés de nirmatrelvir et un comprimé de ritonavir pris ensemble par voie orale. La posologie est modifiée chez les insuffisants rénaux modérés et le médicament est contre-indiqué chez les insuffisants hépatiques sévères [148]. Quant au

Veklury, la posologie est définie dans le RCP en fonction de l'âge du patient, du poids du patient et de la nécessité ou non d'une oxygénothérapie.

La liaison protéique de nirmatrelvir dans le plasma humain est d'environ 69 %.

La liaison protéique du ritonavir dans le plasma humain est d'environ 98 à 99 %.

Le remdesivir est lié à environ 93 % aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) avec une fraction libre allant de 6,4 % à 7,4 %.

Le nirmatrelvir est métabolisé par oxydation par l'intermédiaire du CYP3A4. Le ritonavir permet de diminuer la métabolisation du nirmatrelvir. Le Paxlovid subit un métabolisme hépatique et une élimination rénale

Après l'administration orale de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg en dose unique, la moyenne géométrique de la C_{max} de nirmatrelvir (CV %) et de l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'infini (ASC_{inf}) était de 2,21 µg/mL et de 23,01 µg*h/mL, respectivement. Le temps médian (intervalle) jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,00 heures (1,02 – 6,00). La moyenne arithmétique (+ET) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 (1,8) heures.

Après l'administration orale de nirmatrelvir 300 mg/ritonavir 100 mg en dose unique, la moyenne géométrique (CV %) de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de ritonavir était de 0,36 µg/mL (46) et de 3,60 µg*h/mL (47), respectivement. Le temps médian (intervalle) jusqu'à la C_{max} (T_{max}) était de 3,98 heures (1,48 – 4,20). La moyenne arithmétique (+ET) de la demi-vie d'élimination terminale était de 6,1 (2,2) heures.

La prise du traitement durant le repas augmente la C_{max} moyenne du nirmatrelvir d'environ 15 % et l'ASCl_{ast} moyenne du nirmatrelvir de 1,6 %.

In vitro, le nirmatrelvir sans ritonavir est principalement métabolisé par le CYP3A4. Il n'inhibe pas de façon réversible les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8 ou CYP1A2 à des concentrations cliniquement pertinentes et ce n'est pas un inducteur ou un substrat d'autres enzymes CYP. L'administration de nirmatrelvir avec du ritonavir inhibe le métabolisme du nirmatrelvir.

La liaison protéique de nirmatrelvir dans le plasma humain est d'environ 69 %. La liaison protéique du ritonavir dans le plasma humain est d'environ 98 à 99 %. Le ritonavir est donc fortement lié aux protéines plasmatiques et sachant qu'il s'agit d'un inhibiteur de CYP3A. Il peut provoquer des interactions médicamenteuses.

Le remdesivir est lié à environ 93 % aux protéines plasmatiques humaines (données *ex vivo*) avec une fraction libre allant de 6,4 % à 7,4 %. Le remdesivir est donc fortement lié aux protéines plasmatiques et sachant qu'il s'agit également d'un inhibiteur de CYP3A. Il peut provoquer des interactions médicamenteuses. Notamment, l'administration concomitante du remdesivir avec des substrats de CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite pourra entraîner une perte de leur efficacité.

Dans le plasma, la seule entité liée au médicament observée était du nirmatrelvir inchangé. Des métabolites oxydatifs mineurs ont été observés dans les fèces et l'urine. Des études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ont démontré que le cytochrome P450 3A (CYP3A) est la principale isoforme impliquée dans le métabolisme du ritonavir, bien que le CYP2D6 contribue également à la formation du métabolite d'oxydation M-2.

La principale voie d'élimination de nirmatrelvir lorsqu'il est administré avec le ritonavir est l'excrétion rénale du médicament intact. Environ 49,6 % et 35,3 % de la dose administrée de nirmatrelvir 300 mg ont été retrouvés dans l'urine et les fèces, respectivement.

Les études menées chez l'être humain avec du ritonavir radiomarqué ont montré que l'élimination du ritonavir se faisait principalement par le système hépatobiliaire ; environ 86 % du radiomarquage a été retrouvé dans les selles, dont une partie devrait être du ritonavir non absorbé.

Le remdesivir (VEKLURY) n'est plus commercialisé en France depuis juillet 2021. Cependant les autorités sanitaires autorisent l'utilisation des stocks disponibles en établissements de santé aux seuls patients hospitalisés atteints de Covid-19 à variant Omicron et à risque élevé de forme grave, ayant des symptômes depuis moins de 5 jours.

3. L'innovation thérapeutique des antiviraux ciblés dans la lutte contre le SARS-CoV-2

Concernant l'apparition des variants ainsi que les potentiels impacts qu'ils peuvent présenter sur les antiviraux. Il a été démontré que le nirmatrelvir et le molnupiravir présentent une action inhibitrice sur le variant Omicron.

La forme galénique du Paxlovid[®] est une innovation dans la prise en charge de la Covid-19. En effet, la voie orale est la voie d'administration la plus utilisée car la plus physiologique, la plus facile d'accès, la plus pratique et la mieux acceptée. Sachant qu'il s'agit du premier traitement de la Covid-19 qui sera accessible en ville et qui pourra être prescrit par les médecins généralistes, ceci permettra d'avoir une bonne observance et une gestion de la pandémie. C'est un avantage que ne possède pas les anticorps monoclonaux.

L'innovation thérapeutique de ce traitement réside aussi dans le fait qu'il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge de la maladie. Cette nouveauté apporte un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité et de tolérance, de praticité d'emploi et de parcours de soin compte tenu de la capacité du Paxlovid[®] à réduire le risque de progression vers une forme grave de la Covid-19 (hospitalisation liée à la Covid-19 ou décès toutes causes à J28) de 85,2 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 5 jours avant la première dose. Des données virologiques suggérant de plus, une réduction importante de la charge virale à J5 par rapport au placebo (environ 1 log₁₀ copies/mL), des données *in vitro* suggèrent une activité conservée du Paxlovid[®] (PF-07321332/ritonavir) vis-à-vis des variants circulants préoccupants, notamment le variant Omicron.

Conclusion

Malgré l'absence de consensus scientifique sur l'origine de la pandémie de Covid-19, les laboratoires pharmaceutiques ont réussi à proposer des alternatives thérapeutiques en un temps record. Il aura fallu environ un an après le début de la pandémie pour obtenir les premiers vaccins contre la Covid-19 et à peu près 2 ans pour obtenir les premiers mAbs indiqués contre la Covid-19. Sachant qu'en règle générale, il faut 10 ans pour développer un vaccin. Cette rapidité a été rendue possible grâce aux connaissances historiques détenues sur les coronavirus et à l'investissement économique colossal des gouvernements et des laboratoires pharmaceutiques.

La compréhension du cycle viral du SARS-CoV-2 et la physiopathologie du Covid-19 ont permis de découvrir de nouvelles cibles moléculaires, permettant à la fois de développer des vaccins et des traitements conférant une certaine protection contre la Covid-19. Cependant, l'émergence de nouveaux variants est venue bouleverser cela et nous a contraint à réévaluer sans cesse les options thérapeutiques. Néanmoins, la collecte et l'analyse régulières des variants ont permis d'anticiper cela. Malgré les phénomènes de résistance, les antiviraux et les mAbs ont démontrés leurs efficacités sur certains variants du SARS-CoV-2 et ont donc eu un intérêt à un moment ou un autre dans la gestion de cette crise sanitaire.

Trois ans après le début de cette crise, de nouvelles sous-lignées du variant Omicron sont apparues en Chine. Ce qui nous montre que nous sommes encore loin de la fin.

Aujourd'hui, il est plus qu'indispensable de maintenir l'investigation épidémiologique et la surveillance de potentielles transmissions zoonotiques dans le but de prévenir des maladies infectieuses.

ANNEXE 1

**TABLEAU RECAPITULANT LES DIFFERENTS SCENARII POSSIBLES DE L'ORIGINE
DE TRANSMISSION DU SARS-COV-2 ETABLIS PAR L'OMS**

Tableau 8 : Tableau récapitulant les différents scénarii possibles de l'origine de transmission du SARS-CoV-2 établis par l'OMS

Source : WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part

	Scénario possible	Arguments en faveur de l'hypothèse	Arguments contre l'hypothèse	Conclusions de l'OMS
Hypothèse n°1	Transmission zoonotique directe (transmission d'une espèce-réservoir suivie d'une transmission directe de personne à personne)	<ul style="list-style-type: none"> - Existence de preuves solides prouvant que des coronavirus humains actuels sont issus d'animaux. - Présence de grandes similitudes génétiques entre le SARS-CoV-2 et des virus découverts chez des chauves-souris <i>Rhinolophus</i>. - Découverte de 2 types distincts de SARS-CoV chez le pangolin malais. - Les visons sont aussi des hôtes du virus → Possibilité que les visons 	<ul style="list-style-type: none"> - Identification de différences génétiques entre le SARS-CoV-2 et des virus isolés chez la chauve-souris ou le pangolin (Au niveau des résidus de contact permettant l'interaction entre le virus et le récepteur hACE2). - Manque d'échantillonnage chez les animaux → Trop de focalisation sur la chauve-souris. - Forte sensibilité du vison par rapport au virus → Possibilité que certains mustélidés soient des hôtes réservoir et donc que la 	Sur la base des arguments énumérés, le scénario d'introduction du virus par une transmission zoonotique a été classé comme <u>possible à probable</u> .

		<p><i>soient la source principale du SARS-CoV-2.</i></p>	<p><i>transmission ne viennent pas d'une seule espèce animale.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Les contacts entre l'homme et les chauves-souris ou les pangolins ne sont pas aussi fréquents que les contacts entre l'homme et le bétail ou les animaux sauvages.</i> - <i>La présence du virus dans l'animal hôte est probablement variable et saisonnière, ce qui diminue encore la probabilité d'un contact infectieux.</i> - <i>Aucune preuve de la présence de chauve-souris ou de pangolins sur</i> 	
--	--	--	--	--

			<i>le marché de fruits de mer, suite à une enquête de traçabilité.</i>	
Hypothèse n°2	Introduction par un hôte intermédiaire suivi par une transmission zoonotique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Existence d'une distance génétique considérable estimée à plusieurs décennies entre le SARS-CoV-2 et les coronavirus identifiés chez la chauve-souris → Évolution d'un virus progéniteur chez un hôte intermédiaire.</i> - <i>Contact inhabituel du pangolin et de la chauve-souris avec l'homme → Implication d'un hôte intermédiaire observé dans le cas de plusieurs autres virus émergents (Henipavirus, virus de la grippe, SARS-CoV et MERS-CoV).</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Identification de plusieurs espèces animales contaminée par le SARS-CoV-2 → Des études épidémiologiques et génétiques prouvent que ces infections proviennent de l'Homme.</i> - <i>Aucune preuve génétique ou sérologique de la présence du SARS-CoV-2 dans un large éventail d'animaux domestiques et sauvages testés jusqu'à la date de publication du rapport (mars 2021).</i> 	Sur la base des arguments ci-dessus, le scénario incluant l'introduction du virus par un hôte intermédiaire suivi par une transmission zoonotique a été considéré comme <u>probable à très probable.</u>

		<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité de voies de transmission complexes dans les élevages intensifs de bétail et d'animaux sauvage. 		
Hypothèse n°3	Introduction dans la chaîne alimentaire	<ul style="list-style-type: none"> - Présence du SARS-CoV-2 dans différents lots d'emballages extérieurs de produits congelés importés. - Persistance du SARS-CoV-2 dans des produits alimentaires conservés sous certaines conditions (temps/température/humidité) → Possibilité de la persistance du virus sur des produits congelés. - Le traitement des eaux usées n'élimine généralement pas tous les 	<ul style="list-style-type: none"> - Inexistence de preuve concluante de la transmission du SARS-CoV-2 par voie alimentaire. - La probabilité d'une contamination de la chaîne du froid par le virus à partir d'un réservoir est très faible. - La production alimentaire industrielle répond à des critères d'hygiène élevés et fait l'objet d'audits réguliers. 	Compte tenu du niveau de preuve, la potentielle introduction du SARS-CoV-2 par le biais de produits de la chaîne alimentaire ou de la chaîne du froid est considérée comme <u>possible</u> .

		<p><i>virus infectieux avant son rejet dans l'environnement.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Présence du SARS-CoV-2 dans les eaux usées → Contamination des aliments par des virus humains dispersés dans les zones de culture car irriguées par les eaux usées.</i> - <i>Le virus du SARS-CoV-2 présente un double tropisme respiratoire et entérique.</i> - <i>Excrétion du virus dans les selles → Possibilité d'une contamination oro-fécale.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Le risque de transmission du SARS-CoV-2 par voie orale est très faible par rapport à la transmission par voie aérienne.</i> 	
--	--	--	--	--

<p>Hypothèse n°4</p>	<p>Introduction par un incident de laboratoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité de risque d'infection dans des laboratoires travaillant avec des coronavirus de chauve-souris dû à un manquement au respect des bonnes pratique laboratoire. - La souche CoV RaTG13 a été détectée dans les prélèvements anaux de chauve-souris et elle a été séquencée à l'Institut de virologie de Wuhan. Il s'agit de la souche la plus proche de celle du SARS-CoV-2. - Il est aussi important de savoir que le laboratoire de type P4 de Wuhan a déménagé le 2 décembre 2019 dans un nouvel emplacement près du marché de Huanan. 	<ul style="list-style-type: none"> - Il n'existe aucune trace de virus étroitement apparentés au SARS-CoV-2 dans aucun laboratoire avant décembre 2019, ni de génomes qui, combinés, pourraient fournir un génome semblable au SARS-CoV-2. - Les trois laboratoires de Wuhan travaillant soit au diagnostic des CoVs et/ou à l'isolement des CoVs et au développement de vaccins disposaient tous d'installations de niveau de biosécurité de haute qualité et bien gérées, avec un programme de surveillance de la santé du personnel sans déclaration de maladie respiratoire compatible avec la Covid-19 au cours des 	<p>Compte tenu du niveau de preuve, l'hypothèse de l'accident de laboratoire qui serait à l'origine de la pandémie a été considérée comme <u>extrêmement improbable.</u></p>
-----------------------------	--	--	--	---

			<i>semaines/mois précédant décembre 2019, et sans preuve sérologique d'infection chez les travailleurs par le dépistage sérologique spécifique du SARS-CoV-2.</i>	
--	--	--	---	--

ANNEXE 2

TABLEAU RECAPITULANT LES PERSONNES A TRES HAUT RISQUE JUSTIFIANT
UN TRAITEMENT EN PRIORITE CONTRE LA COVID-19[125]

Personnes à très haut risque de forme grave du Covid-19
Atteintes de cancers et de maladies hématologiques malignes en cours de traitement par chimiothérapie
Atteintes de maladies rénales chroniques sévères dont les patients dialysés
Transplantés d'organes solides
Transplantés par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins deux insuffisances d'organes
Atteintes de certaines maladies rares et particulièrement à risque en cas d'infection (liste spécifique établie par le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et les filières de santé maladies rares)
Atteintes de trisomie 21.
Personnes immunodéprimées
Maladies rares et à très haut risque d'hospitalisation ou de décès
Angiopathie de moyamoya
APECED: ou polyendocrinopathie auto-immune de type 1
CADASIL et leucoencéphalopathies vasculaires familiales apparentées
Cardiopathies congénitales syndromiques cyanogènes avec insuffisance cardiaque instable
Cavernomes cérébraux héréditaires
Déficits du trafic intracellulaire chez les enfants (NBAS : neuroblastoma amplified sequence)
Déficits immunitaires héréditaires : - Patients avec déficits en AIRE, en NFBK2, et en interféron - Patients avec un défaut de production et/ou de réponse à l'interferon alpha (ce qui inclut les défauts IFNAR, UNC, TLR3) - SASH3 : une forme ultra exceptionnelle qui associe parfois une neutropénie à un déficit lymphocytaire.
Dissections des artères cervicales et cérébrales héréditaires
Epidermolyse bulleuse héréditaire sévère avec atteinte cardiaque ou rénale (formes syndromiques) ou type EBDR (formes multi-systémiques)
Fibrose pulmonaire associée aux connectivites (sclérodermie systémique, polyarthrite rhumatoïde, autres connectivites)
Fibrose pulmonaire idiopathique

Fibrose pulmonaire secondaire aux pneumoconioses (pathologies pulmonaires professionnelles)
Fibroses pulmonaires congénitales syndromiques ventilation dépendantes
Hernie de coupole diaphragmatique (uniquement pour les patients sous oxygène ou avec traitement anti HTAP)
Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP)
Hypertension Pulmonaire associée aux maladies respiratoires chroniques (HTP-MRC)
Hypertension Pulmonaire Thrombo-Embolique Chronique (HTP-TEC)
Incontinentia pigmenti
Maladies à risque de décompensation aiguë en cas de fièvre, uniquement pour les cas très instables : maladies d'intoxication, maladies énergétiques, handicap neurologique lourd
Maladies auto-immunes systémiques rares : - Patients sous corticothérapie à forte dose de manière prolongée - Patients recevant ou qui vont recevoir des immunosuppresseurs et du RITUXIMAB
Maladies bulleuses auto immunes (Pemphigus et Pemphigoides) nécessitant corticothérapie prolongée et/ou Rituximab
Maladies neurodégénératives avec troubles sévères de la déglutition conduisant à des fausses routes
Maladies rares digestives : Patients immunodéprimés ou sous immunosuppresseurs (au sens large incluant les biothérapies)
Maladies rares du foie sous immunosuppresseurs, en particulier les hépatites auto-immunes (avec ou sans greffe)
Malformations artério-veineuses cérébrales
Mucoviscidose
Neuropathies et myopathies associées à une insuffisance respiratoire avec CVF < 70% ou une insuffisance cardiaque
Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 1 (maladie à IgG4)
Pancréatites auto-immunes (sous immunosuppresseurs ou non) de type 2
Pancréatites chroniques compliquées de diabète (type 3, pancréatoprive) peu importe l'âge (toutes causes rares confondues de pancréatite chronique : génétique (PRSS1, SPINK1, CTRC, CFTR, CPA1, CaSR, Cel-Cyb), tryglycéridémie sur FCS ou MCS, idiopathique , malformations pancréatiques ...)

Pathologies osseuses constitutionnelles avec insuffisance respiratoire, avec syndromes restrictifs / déformation thoracique ou insuffisance rénale ou atteinte pluriorganes ou déficit immunitaires
Patients atteints de sclérose en plaques ou de rhumatismes inflammatoires chroniques ET sous traitement anti-CD20
Patients atteints de vascularites (vascularite à ANCA, néphropathie du purpura rhumatoïde etc) de glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux IgA, de glomérulonéphrite à dépôts de C3 et recevant à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère de Covid-19
Patients porteurs d'un lupus disséminés soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de Covid-19. (Vacciner de préférence en dehors de toute poussée)
Patients présentant un SNI (SNLGM ou HSF) actif ou une GEM active et/ou soumis à un traitement immunosuppresseur les exposant à un risque accru de forme sévère en cas de COVID-19 (corticothérapie prolongée, anti CD20, mycophénolate mofétil,, azathioprine, cyclophosphamide, anticalcineurines (Ciclosporine, Prograf))
Personnes ayant une complication immunitaire sous la forme d'anticorps dirigés contre leur principe thérapeutique habituellement utilisé (par exemple hémophilie avec anticorps anti-facteur VIII ou anti-facteur IX)
Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui utilisent un médicament en essai clinique
Personnes souffrant de maladies hémorragiques constitutionnelles qui ont une comorbidité identifiée (hépatite C, HTA, diabète...)
Scléroses latérales amyotrophiques (SLA)
Syndrome de Brugada
Thromboses veineuses cérébrales

Références bibliographiques

1. OMS. Commémoration de l'éradication de la variole – un héritage chargé d'espoir pour la Covid-19 et d'autres maladies [Internet]. [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/08-05-2020-commemorating-smallpox-eradication-a-legacy-of-hope-for-covid-19-and-other-diseases>
2. Dufour B. Les causes de l'émergence des maladies infectieuses. *Bull Acad Natl Med.* 2017 Sep-Dec;201(7):1189-1195
3. Nations Unies. L'évolution démographique [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.un.org/fr/un75/shifting-demographics>
4. Ministère chargé de la santé, Santé Publique France. Les maladies et leurs vaccins: Covid-19 [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Covid-19>
5. Ministère des Solidarités et de la Santé. Les traitements contre le Covid-19 [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/article/les-traitements-contre-le-covid-19>
6. Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire. Les zoonoses, ces maladies transmissibles entre l'homme et l'animal [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://agriculture.gouv.fr/les-zoonoses-ces-maladies-transmissibles-entre-lhomme-et-lanimal>
7. Gozlan M. Les chauves-souris chinoises, réservoirs de coronavirus émergents [Internet]. [cité 10 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/02/10/les-chauves-souris-reservoirs-de-coronavirus-emergents-en-chine/>
8. Segondy M. Les Coronavirus humains. *Rev Francoph Lab.* 2020 Nov;2020(526):32-39.
9. Santé Publique France. Le SRAS-CoV, un coronavirus à l'origine d'une épidémie mondiale d'une ampleur considérable [Internet]. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable>
10. OMS. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) - Arabie saoudite [Internet]. [cité 30 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/disease-outbreak-news/2012-DON333>

11. Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement. COVID-19 : comprendre une épidémie [Internet]. INRAE Institutionnel. [cité 4 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inrae.fr/covid-19/mieux-comprendre-epidemie>
12. Shi Z. Du SRAS et du MERS à la COVID-19 : un voyage pour comprendre les coronavirus des chauves. *Bull Acad Natl Med.* 2021 Aug;205(7):732-736
13. OMS. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
14. Perino J. Pangolin [Internet]. Dernières nouvelles de l'Homme. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <http://perinet.blogspot.com/archive/2020/02/10/pangolin.html>
15. Novel Coronavirus (2019-nCoV) SITUATION REPORT - 1 [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4
16. OMS. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur le 2019-nCoV du 11 février 2020 [Internet]. [cité 6 août 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
17. Sciences et Avenir avec AFP. Du rat ou du croco? L'étrange marché chinois au coeur du virus [Internet]. Sciences et Avenir. 2020 [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/du-rat-ou-du-croco-l-etrange-marche-chinois-au-coeur-du-virus_140762
18. SOIXANTE-TREIZIÈME ASSEMBLÉE MONDIALE DE LA SANTÉ / Point 3 de l'ordre du jour [Internet]. [cité 8 août 2022]. Disponible sur: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA73/A73_CONF1Rev1-fr.pdf
19. OMS. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
20. Low ZY, Yip AJW, Sharma A, Lal SK. SARS coronavirus outbreaks past and present- a comparative analysis of SARS-CoV-2 and its predecessors. *Virus Genes.* 2021 Aug;57(4):307-317
21. Ruy PÉ. Pourquoi les chauves-souris abritent autant de virus ? [Internet]. Espace des sciences. 2020 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.espace-sciences.org/sciences-ouest/381/actualite/pourquoi-les-chauves-souris-abritent-autant-de-virus>

22. Larcher G. Chauves-souris et virus ou comment cohabiter en harmonie [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2020 [cité 19 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/vivant/chauves-souris-virus-comment-cohabiter-en-harmonie/>
23. Sallard E, Halloy J, Casane D, Helden J van, Decroly É. Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *Med Sci (Paris)*. 1 août 2020;36(8-9):783-96.
24. Fenton MB. Les chauves-souris [Internet]. Faune et flore du pays. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: <https://www.hww.ca/fr/faune/mammiferes/les-chauves-souris.html>
25. Smith AT, Xie Y, Hoffmann RS, Lunde D, MacKinnon J, Wilson DE, et al. *A Guide to the Mammals of China*. Princeton University Press; 2010. 571 p.
26. Pigenet Y. « La question de l'origine du SARS-CoV-2 se pose sérieusement » [Internet]. CNRS Le journal. 2020 [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement>
27. Eclairage sur la réplication du SARS-CoV-2 dans des cellules de chauve-souris [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: https://www.cnrs.fr/sites/default/files/press_info/2022-07/CP_Jouvenet_Dacheux_The%20Journal%20of%20Virology_20220713.pdf
28. Yan LM, Kang S, Hu S. Unusual Features of the SARS-CoV-2 Genome Suggesting Sophisticated Laboratory Modification Rather Than Natural Evolution and Delineation of Its Probable Synthetic Route [Internet]. Zenodo; 2020 sept [cité 22 févr 2023]. Disponible sur: <https://zenodo.org/record/4028830>
29. Muhammad YA. Reconciling differences pertaining to the origin of SARS-CoV-2. *Bull Natl Res Cent*. 2022;46(1):28.
30. Le rôle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en particulier dans le contexte de crise sanitaire actuel [Internet]. [cité 17 mai 2022]. Disponible sur: https://emservice.fr/ems/wp-content/uploads/2020/05/Breve_TG_mai_2020.pdf
31. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425-434
32. Underner M, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. COVID-19 et épanchements pleuraux [COVID-19 and pleural effusions]. *Rev Mal Respir*. 2021 Feb;38(2):219-221.

33. Worobey M. Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. *Science*. 2021 Dec 3;374(6572):1202-1204
34. Sakay YN. Did SARS-CoV-2 hit Europe earlier than we thought? [Internet]. *Medical News Today*. 2021 [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/sars-cov-2s-spread-was-the-virus-circulating-in-europe-before-it-was-found-in-china>
35. OMS. COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
36. Worobey M, Levy JI, Malpica Serrano L, Crits-Christoph A, Pekar JE, Goldstein SA, Rasmussen AL, Kraemer MUG, Newman C, Koopmans MPG, Suchard MA, Wertheim JO, Lemey P, Robertson DL, Garry RF, Holmes EC, Rambaut A, Andersen KG. The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*. 2022 Aug 26;377(6609):951-959.
37. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, Atif SM, Hariprasad G, Hasan GM, Hassan MI. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165878.
38. Desenclos JC. La transmission aérienne des agents infectieux. *Med Mal Infect*. 2008 Aug;38(8):449-451.
39. Larousse Médical. Encyclopédie medical [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/incubation/13852>
40. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320
41. Collins S, Starkman E. Coronavirus Incubation Period [Internet]. *WebMD*. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.webmd.com/lung/coronavirus-incubation-period>
42. Santé publique Ontarion. Aperçu de la période de transmissibilité de la COVID-19 – Ce que nous savons jusqu'à présent. [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://www.publichealthontario.ca/>
43. Dagorn G. Qu'est-ce que le « R0 », le taux de reproduction du virus ? [Internet]. *Le Monde*. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/06/26/qu-est-ce-que-le-r0-le-taux-de-reproduction-du-virus_6044327_4355770.html

44. INSERM. La hausse du taux de reproduction du virus annonciatrice d'une deuxième vague, vraiment ? [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/la-hausse-taux-de-reproduction-du-virus-annonciatrice-dune-deuxieme-vague-vraiment/40442/>
45. Birgand G, Kerneis S, Lucet JC. Modes de transmission du SARS-CoV-2 : que sait-on actuellement ? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*. 2022 Jan;1(1):2–12.
46. Liu Y, Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med*. 2021 Oct;28(7):taab124.
47. Liu Y, Rocklöv J. The effective reproductive number of the Omicron variant of SARS-CoV-2 is several times relative to Delta. *J Travel Med*. 2022 May;29(3):taac037.
48. Sommerstein R, Fux CA, Vuichard-Gysin D, Abbas M, Marschall J, Balmelli C, Troillet N, Harbarth S, Schlegel M, Widmer A; Swissnoso. Risk of SARS-CoV-2 transmission by aerosols, the rational use of masks, and protection of healthcare workers from COVID-19. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020 Jul 6;9(1):100.
49. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
50. World Health Organization. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112656>
51. Tang JW, Li Y, Eames I, Chan PK, Ridgway GL. Factors involved in the aerosol transmission of infection and control of ventilation in healthcare premises. *J Hosp Infect*. 2006 Oct;64(2):100-114.
52. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
53. Préfet de la Moselle. La transmission [Internet]. Les services de l'État en Moselle. [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.moselle.gouv.fr/Politiques-publiques/Informations-Covid-19/Comprendre-le-Covid-19/La-transmission>

54. Duda-Chodak A, Lukaszewicz M, Zięć G, Florkiewicz A, Filipiak-Florkiewicz A. Covid-19 pandemic and food: Present knowledge, risks, consumers fears and safety. *Trends Food Sci Technol*. 2020 Nov;105:145-160.
55. INRS. Modes de transmission et effets sur la santé [Internet]. [cité 23 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/COVID19-prevention-entreprise/modes-transmission-effets-sante.html>
56. Louten J. *Essential Human Virology*. Academic Press. Elsevier; 2016. 340 p.
57. Ryu WS. *Molecular Virology of Human Pathogenic Viruses*. Elsevier. 2017. 411 p.
58. Coronavirus: Detailed taxonomy [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.avma.org/sites/default/files/2020-02/AVMA-Detailed-Coronoavirus-Taxonomy-2020-02-03.pdf>
59. ViralZone. Betacoronavirus [Internet]. [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: https://viralzone.expasy.org/764?outline=all_by_species
60. Burrell CJ, Murphy FA, Howard CR. *Fenner and White's Medical Virology*. Elsevier. Elsevier; 2017. 567 p.
61. Bai C, Zhong Q, Gao GF. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. *Sci China Life Sci*. 2022 Feb;65(2):280-294.
62. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. janv 2022;23(1):3-20.
63. Mistry P, Barmania F, Mellet J, Peta K, Strydom A, Viljoen IM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Front Immunol*. 3 jan 2022;12:809244.
64. Lemmin T, Kalbermatter D, Harder D, Plattet P, Fotiadis D. Structures and dynamics of the novel S1/S2 protease cleavage site loop of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Journal of Structural Biology: X*. 1 jan 2020;4:100038.
65. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol Cell*. 2020 May 21;78(4):779-784.e5.
66. Jaimes JA, Millet JK, Whittaker GR. Proteolytic Cleavage of the SARS-CoV-2 Spike Protein and the Role of the Novel S1/S2. *SSRN [Preprint]*. 2020 May 5:3581359
67. Zawilska JB, Lagodzinski A, Berezinska M. COVID-19: from the structure and replication cycle of SARS-CoV-2 to its disease symptoms and treatment. *J Physiol Pharmacol*. 2021 May 21;78(4):779-784.e5.

68. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):375-389.
69. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Mar;19(3):155-170.
70. INSERM. Le SARS-CoV-2 détériore les cellules ciliées et inhibe le mécanisme de clairance mucociliée dans les voies respiratoires [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2021 [cité 2 juin 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/le-sars-cov-2-deteriore-les-cellules-cillees-et-inhibe-le-mecanisme-de-clairance-mucocilee-dans-les-voies-respiratoires/43477/>
71. AFPIE. Le rôle et le fonctionnement des poumons [Internet]. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <http://www.pneumopathie-interstitielle.fr/role-et-fonctionnement-des-poumons/>
72. Histologie de l'appareil respiratoire - Voies aériennes profondes [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/Histologie_de_l_appareil_respiratoire_-_Voies_aeriennes_profondes.pdf
73. Guo Q, Zhao Y, Li J, Liu J, Yang X, Guo X, Kuang M, Xia H, Zhang Z, Cao L, Luo Y, Bao L, Wang X, Wei X, Deng W, Wang N, Chen L, Chen J, Zhu H, Gao R, Qin C, Wang X, You F. Induction of alarmin S100A8/A9 mediates activation of aberrant neutrophils in the pathogenesis of COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2021 Feb 10;29(2):222-235.e4.
74. Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis. *Sci Immunol*. 2022 Jan 7;7(67):eabm5505.
75. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320.
76. La revue du praticien. Pathogénèse de l'infection par le SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 22 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/pathogenese-de-linfection-par-le-sars-cov-2>
77. INSPQ. Revue rapide de la littérature scientifique : proportion de personnes asymptomatiques, leur réponse immunitaire et leur potentiel de transmission de la COVID-19 [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2989-asymptomatique-transmission-covid19>
78. Ma Q, Liu J, Liu Q, Kang L, Liu R, Jing W, Wu Y, Liu M. Global Percentage of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among the Tested Population and Individuals With

Confirmed COVID-19 Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Dec 1;4(12):e2137257

79. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021 May;97(1147):312-320.
80. Swartz S. Mutation Madness: How and why SARS-CoV-2 keeps changing - Science in the News [Internet]. Harvard University. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2021/mutation-madness-how-and-why-sars-cov-2-keeps-changing/>
81. Inserm. Divers et variants - C'est quoi un mutant ? [Internet]. [cité 26 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/divers-et-variants-c-est-quoi-mutant-%F0%9F%A7%AC-%F0%9F%91%BE/>
82. INSERM. Mutations virales et vaccins [Internet]. Covireivac. 2021 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.covireivac.fr/actualites/decryptage-des-vaccins/mutations-virales-et-vaccins/>
83. Bell SM, Bedford T, Hodcroft E, Müller N, Wagner C, Hadfield J, et al. Analyse génomique de la propagation de COVID-19 [Internet]. Nextstrain. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://nextstrain.org/narratives/ncov/sit-rep/fr/2020-05-15?n=5>
84. Nakagawa S, Miyazawa T. Genome evolution of SARS-CoV-2 and its virological characteristics. *Inflamm Regen*. 2020 Aug 10;40:17.
85. Banoun H. Evolution of SARS-CoV-2: Review of Mutations, Role of the Host Immune System. *Nephron*. 2021;145(4):392-403.
86. Guruprasad K. Mutations in human SARS-CoV-2 spike proteins, potential drug binding and epitope sites for COVID-19 therapeutics development. *Curr Res Struct Biol*. 2022;4:41-50.
87. NCBI Virus [Internet]. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/virus/vssi/#/>
88. Callaway E. The coronavirus is mutating — does it matter? *Nature*. 2020 Sep;585(7824):174-147.
89. Zhang L, Jackson CB, Mou H, Ojha A, Peng H, Quinlan BD, et al. SARS-CoV-2 spike-protein D614G mutation increases virion spike density and infectivity. *Nat Commun*. 2020 Nov;11(1):6013.
90. Wang C, Zheng Y, Niu Z, Jiang X, Sun Q. The virological impacts of SARS-CoV-2 D614G mutation. *J Mol Cell Biol*. 2021 Oct;13(10):712-720.

91. Thakur S, Sasi S, Pillai SG, Nag A, Shukla D, Singhal R, et al. SARS-CoV-2 Mutations and Their Impact on Diagnostics, Therapeutics and Vaccines. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Feb 22;9:815389.
92. OMS. Suivi des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-promotion/tracking-SARS-CoV-2-variants>
93. INSPQ. Synthèse sur les variants du SRAS-CoV-2 sous surveillance rehaussée : transmission, virulence, détection et réponse immunitaire [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3121-variants-sous-surveillance-rehausse-transmission-virulence-detection>
94. Tuekprakhon A, Nutalai R, Dijokaite-Guraliuc A, Zhou D, Ginn HM, Selvaraj M, Liu C, Mentzer AJ, Supasa P, Duyvesteyn HME, Das R, Skelly D, Ritter TG, Amini A, Bibi S, Adele S, Johnson SA, Constantinides B, Webster H, Temperton N, Klenerman P, Barnes E, Dunachie SJ, Crook D, Pollard AJ, Lambe T, Goulder P, Paterson NG, Williams MA, Hall DR; OPTIC Consortium; ISARIC4C Consortium; Fry EE, Huo J, Mongkolsapaya J, Ren J, Stuart DI, Screaton GR. Antibody escape of SARS-CoV-2 Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. *Cell*. 2022 Jul 7;185(14):2422-2433.e13.
95. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, Masi LN, Pithon-Curi TC, Covas DT, Curi R, Durigon EL. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 18;11:781429.
96. Santé Publique France. Construction d'indicateurs épidémiologiques à partir du Système d'information de dépistage [Internet]. [cité 23 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/variants-de-nouveaux-indicateurs-relatifs-aux-mutations-d-interet-en-open-data>
97. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 – Actualisation [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-demarche-medicale-pour-la-vaccination-contre-la-covid-19-actualisation
98. EMA. COVID-19 vaccines: authorised [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized>
99. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 [Internet]. 2022 [cité 14 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-12/strategie_vaccinale_de_rappel_contre_la_covid-19_-_place_du_vaccin_vla2001.pdf

100. ANSM. Vaccin - Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech) [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>

101. ANSM. Vaccin - Spikevax (Moderna) [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna>

102. ANSM. Vaccins à ARNm contre la COVID-19 Cominarty et Spikevax : risque de myocardite et de péricardite [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/vaccins-a-arnm-contre-la-covid-19-cominarty-et-spikevax-risque-de-myocardite-et-de-pericardite>

103. Haute Autorité de Santé. Vaccins contre la Covid-19 : la HAS maintient la limite d'âge de 55 ans pour Vaxzevria® [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3266654/fr/vaccins-contre-la-covid-19-la-has-maintient-la-limite-d-age-de-55-ans-pour-vaxzevria

104. ANSM. Vaccin - Comirnaty pédiatrique (5-11 ans) [Pfizer & BioNTech] [Internet]. [cité 13 mars 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pediatrique-5-11-ans-pfizer-biontech>

105. ANSM. Vaccin - Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech) [Internet]. [cité 5 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>

106. ANSM. Vaccin - Jcovden (Janssen) [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/jcovden-janssen>

107. ANSM. Vaccin - Vaxzevria (AstraZeneca) [Internet]. [cité 22 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vaxzevria-astrazeneca>

108. ANSM. Vaccin - Covid-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva>

109. VidPrevtyl Beta - product information.pdf [Internet]. [cité 16 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidprevtyl-beta-epar-product-information_fr.pdf

110. Avis de l'ANSM sur la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament [Internet]. [cité 27 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/avis_ansm_tixagevimab_et_cilgavimab_-_evusheld_07-03-2022.pdf

111. Mise à jour des informations relatives à l'utilisation des anticorps monoclonaux et des autres traitements en lien avec l'évolution de l'épidémie de COVID-19 liée au SARS-CoV-2 : impact de la diffusion du variant Omicron. [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent__2022-03_acm_.pdf
112. Paitraud D. Omicron et anticorps monoclonaux : un arsenal très réduit, mais des alternatives [Internet]. VIDAL. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28483-omicron-et-anticorps-monoclonaux-un-arsenal-tres-reduit-mais-des-alternatives.html>
113. ANSM. Bamlanivimab, Etesevimab [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/bamlanivimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-etesevimab-700-mg-20-ml-35-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion-en-association>
114. Fiche pratique – Bamlanivimab / Etesevimab [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/04/20210616_Fiche-pratique-Bamlanivimab-Etesevimab.pdf
115. ANSM. Actualité - Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants>
116. Fiche pratique Sotrovimab [Internet]. [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2022/01/20220113_Fiche-pratique-Sotrovimab-V1.pdf
117. l'Assurance maladie. Que faire en cas de test positif au Covid-19 ? [Internet]. [cité 16 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/covid-19/symptomes-gestes-barrieres-et-recommandations/que-faire-en-cas-de-test-positif-au-covid-19>
118. Radio-Canada. Les malades de la COVID-19 contagieux seulement les 8 premiers jours? | Coronavirus [Internet]. Radio-Canada.ca. Radio-Canada.ca; [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1706306/etude-scientifique-covid19-symptomes-contagion>
119. l'Assurance maladie. En cas de contact avec une personne malade du Covid-19 [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/bas-rhin/assure/covid-19/symptomes-gestes-barrieres-cas-contact-et-isolement/en-cas-de-contact-avec-une-personne-malade-du-covid-19>

120. ains et covid-19 [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/coronavirus/documents/ains-et-covid-19.pdf>
121. OMS. L'OMS ajoute à ses orientations cliniques des recommandations sur l'utilisation des corticostéroïdes [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-updates-clinical-care-guidance-with-corticosteroid-recommendations>
122. Ministère des affaires sociale et de la santé, Base de données publique des médicaments. PAXLOVID 150 mg + 100 mg, comprimé pelliculé [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65579730#>
123. Information produit Xevudy [Internet]. [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xevudy>. 2022.
124. Cox M, Peacock TP, Harvey WT, Hughes J, Wright DW, Willett BJ, et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol*. 2022 Oct;1-13.
125. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. HAS. 2020;42.
126. Atluri K, Aimlin I, Arora S. Current Effective Therapeutics in Management of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2022;11(13):3838.
127. État des lieux sur les médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 7 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/11/20220511-rs-biosimilaires-vf-06052022.pdf>
128. Chatelut E. Pharmacocinétique des protéines thérapeutiques, des anticorps thérapeutiques et des nanomédicaments. Dans: *Pharmacocinétique : Les fondamentaux*. Edimark santé; 2018 p. 284-291
129. Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. *Innovations & Thérapeutiques en Oncologie*. 1 sept 2019;5(5):255-66.
130. EMA. Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products. [Internet] [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/development-production-characterisation-specifications-monoclonal-antibodies-related-products>.
131. Gautheret-Dejean A, Petitprez K, Tchakamian S, Lelièvre JD. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. [Internet]. [cité 15 nov 2022]. 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
132. FDA. Coronavirus (COVID-19) | Drugs [Internet]. FDA; 2022 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/emergency-preparedness-drugs/coronavirus-covid-19-drugs>
133. EMA. COVID-19 treatments [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
134. Belkacem O, Lebeau HW, Watier JP, Dosset G. Les anticorps monoclonaux anti-Sars-CoV-2 et le rôle essentiel des médecins généralistes dans cette nouvelle approche thérapeutique. *exercer*. avr 2021;(172):166-72.
135. Almagro JC, Mellado-Sánchez G, Pedraza-Escalona M, Pérez-Tapia SM. Evolution of Anti-SARS-CoV-2 Therapeutic Antibodies. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 28;23(17):9763.
136. Roactemra - Information produit [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf
137. Du Brulle C. Valse à milliards pour les anticorps monoclonaux [Internet]. L’Echo. 2021 [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lecho.be/entreprises/pharmabiotechnologie/valse-a-milliards-pour-les-anticorps-monoclonaux/10316198.html>
138. ANSM. L’ANSM publie son état des lieux des médicaments biosimilaires [Internet]. [cité 19 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-publie-son-etat-des-lieux-des-medicaments-biosimilaires>
139. Ternant D, Chhun S. Variabilité pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques. *Med Sci (Paris)*. 2019 Dec;35(12):1130-6.
140. Ianevski A, Ahmad S, Anunnitipat K, Oksenysh V, Zusinaite E, Tenson T, et al. Seven classes of antiviral agents. *Cell Mol Life Sci*. 2022 Nov;79(12):605.
141. EMA. Norvir [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/norvir>
142. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan;35:20587384211002621.

143. Joyce RP, Hu VW, Wang J. The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations. *Med Chem Res.* 2022;31(10):1637-46.
144. Veklury - Information produit.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf
145. Connelly D. Targeting COVID-19: the drugs being fast-tracked through clinical trials and how they work [Internet]. *The Pharmaceutical Journal.* [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://pharmaceutical-journal.com/article/infographics/targeting-covid-19-the-drugs-being-fast-tracked-through-clinical-trials-and-how-they-work>
146. HAS. Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19 Traitement par Paxlovid® des patients à risque de forme grave de Covid-19. [Internet]. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-01/reco458_fiche_rr_paxlovid_mel.pdf
147. Paitraud D. PAXLOVID : simplification des modalités de mise à disposition dès le 6 mai 2022 [Internet]. VIDAL. [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29179-paxlovid-simplification-des-modalites-de-mise-a-disposition-des-le-6-mai-2022.html>
148. Buxeraud J, Faure S, Fougere É. Le nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid®), un traitement contre la Covid-19. *Actual Pharm.* 2022 Jun;61(617):10-12. French.

Fiche signalétique

Nom : OGIERAIKHI

Prénom : Odette

Nom d'usage : OGIERAIKHI

Née le 22 Avril 1993

à Strasbourg

TITRE DE LA THÈSE :

LE ROLE DES ANTICORPS MONOCLONAUX ET DES ANTIVIRAUX DANS LA PRISE EN CHARGE DU COVID-19

Date et lieu de la soutenance : XX mai 2023 à Strasbourg

N° d'ordre :

RÉSUMÉ :

Les maladies infectieuses ont toujours représenté un problème de santé publique majeur. En décembre 2019, ce fut le cas avec la crise sanitaire du Covid-19. Ce travail a pour objectif d'une part de comprendre les circonstances d'apparition du SARS-CoV-2, qui reste un sujet controversé pour lequel aucun consensus scientifique n'a encore été trouvé, dans le but de s'en prémunir à l'avenir et d'autre part de comprendre l'implication des antiviraux et des anticorps monoclonaux en réponse à cette crise sanitaire sans précédent.

La première partie de ce travail consiste à analyser les résultats d'études réalisées en vue de déterminer l'origine de la pandémie et les modes de transmission du Covid-19.

Dans un second temps, l'attention est portée sur la présentation du cycle viral, de la physiopathologie occasionnée par ce virus et enfin par les différents variants apparus de décembre 2020 à juillet 2022.

Pour finir, la dernière partie est consacrée à la présentation du schéma thérapeutique suivi en France pour traiter la Covid-19, en passant des vaccins préventifs aux anticorps monoclonaux et antiviraux utilisés dans le traitement de cette maladie.

MOTS-CLÉS :

COVID-19 | Antiviral | Anticorps monoclonal