SARS-CoV-2, la COVID-19 et les mesures de protection et de prévention vaccinale

100 questions clefs





Jean SIBILIA

Samira FAFI-KREMER, Philippe DERUELLE, Jean-Luc IMLER, Yves HANSMANN, Arnaud SAUER, Francis SCHNEIDER, Marc SCHERLINGER

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Université de Strasbourg

C4S
COMITE SCIENCE SANTE & SOCIETE DE STRASBOURG

L'épidémie à SARS-CoV-2 est un événement hors norme qui marquera notre histoire, comme l'ont fait d'autres grandes épidémies. Cependant, ce virus a la particularité d'être à l'origine de la première pandémie d'un monde aussi dépendant et connecté, fort de ses certitudes, mais fragile dans l'épreuve.

La COVID-19 aura révélé les faiblesses de nos systèmes socio-économiques et sanitaires, mais elle a été le catalyseur d'un élan scientifique, mais aussi sociologique sans précédents … Cette crise syndémique accélère l'agenda des grandes questions que nous nous posons sur notre modèle de société, mais aussi sur nos interférences avec notre environnement. A nous d'agir pour sortir de cette épreuve avec clairvoyance et sérénité. A nous de reconstruire quelque chose d'autre, respectueux de nos différences et de nos fragilités, mais toujours émerveillés par notre destin collectif.

SARS-CoV-2 a été l'objet d'une incroyable créativité scientifique, mais aussi organisationnelle. Des connaissances de tout ordre ont été produites par d'innombrables équipes, de tous les continents. En mai 2021, un plus d'un an après la découverte de ce virus pandémique, plus de 140.000 articles sont publiés, sans compter les articles en prépublication, alors que le VIH, dernier grand virus vedette, a donné lieu à 380.000 publications… en 40 années. Ces chiffres montrent l'immense engagement des chercheurs, des médecins, des soignants dans cette aventure extraordinaire qui constellera le destin humain.

Ce document a comme objectif de faire une synthèse – flash sur les principales questions que nous nous posons. Nous n'aborderons volontairement pas les questions concernant les traitements antiviraux qui sont un sujet nécessitant des réponses médico-scientifiques documentées disponibles dans d'autres documents.

Les réponses seront sans aucun doute rapidement incomplètes voire remises en cause par des éléments nouveaux. L'obsolescence programmée de ce document est incontournable mais il permet une information simple mais rigoureuse reposant sur des connaissances médicales et scientifiques. Il sera le témoin d'un moment d'histoire que nous avons eu la chance aussi de vivre, conscients des souffrances et des peurs que nous avons affrontées ensemble. Gardons foi dans un destin que le chaos peut rendre plus beau.

Strasbourg, le 14 juillet 2021

Jean SIBILIA

SOMMAIRE

I. Le virus SARS-CoV-2 9

1. Qu'est-ce qu'un virus ?.....9
2. Le SARS-CoV-2 : comment caractériser ce virus nouveau ?.....11
3. Comment se fait le cycle viral de SARS-CoV-2 ?.....16
4. Quels sont les effets du virus quand il infecte les cellules ?.....17
5. Comment le système immunitaire répond à l'agression par SARS-CoV-2 ? Comment s'expliquent les effets de cette infection ?.....20
6. Quelle est l'origine du virus SARS-CoV-2 ?.....28
7. Quel est le réservoir animal de SARS-CoV-2 ? Y-a-t-il un risque de contamination par les animaux domestiques ?.....31
8. Le SARS-CoV-2 est-il un virus saisonnier comme la grippe ?.....32
9. Comment faire le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 ?.....33
10. A-t-on tous le même risque de faire une infection à SARS-CoV-2 ?.....38
11. Comment mute un virus et quelles sont les conséquences de ces mutations ?.....43
12. Que sont les variants et les recombinants du SARS-CoV-2 ?.....46
13. L'apparition quasi simultanée d'autant de variants (anglais, sud-africain, brésilien, californien, indien et d'autres) est-elle étonnante ?.....60
14. Quel est l'impact des variants sur la contagiosité et la sévérité de la maladie ?.....62
15. Quel est l'impact des variants sur la sévérité de la maladie ?.....63
16. Comment détecter les variants du SARS-CoV-2 ?.....65
17. Les tests virologiques actuels (RT-PCR) et les tests antigéniques détectent-ils les nouveaux variants ?.....66
18. La contagiosité des nouveaux variants justifie-t-elle de modifier les mesures de protection (distanciation, caractéristiques des masques, …) ?.....67
19. Peut-il y avoir des interférences entre l'épidémie à SARS-CoV-2 et les autres infections virales endémiques ou saisonnières ?.....68

II. L'épidémie à SARS-CoV-2 70

20. COVID-19 : pandémie ou syndémie ? 70
21. Qu'est-ce que la COVID-19 ? 71
22. Comment se contamine-t-on et comment s'explique la COVID-19 ? 72
23. Comment se manifeste la COVID-19 ? 76
24. Quelle est l'histoire naturelle de la COVID-19 ? 83
25. Quels sont les risques de mortalité de la COVID-19 ? 86
26. Quelles sont les complications liées à SARS-CoV-2 ? Qu'appelle-t-on « syndrome Covid long » ou « post Covid » ? 88
27. Evaluation et recommandations de prise en charge du syndrome post-Covid 108
28. Pourquoi l'âge, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies pulmonaires et d'autres maladies chroniques sont-ils des facteurs de sévérité de la COVID-19 ? 116
29. Combien de Français ont été infectés par le virus SARS-CoV-2 depuis le début de l'épidémie ? 118
30. Pourquoi y-a-t-il autant de variations épidémiologiques aussi différentes entre les régions avec des risques d'infection à SARS-CoV-2 ? 119
31. En cas d'infection par le virus SARS-CoV-2, a-t-on un risque de se réinfecter ? 121
32. En cas d'infection par le virus SARS-CoV-2 garde-t-on une protection immunitaire ? 124
33. L'acquisition d'une immunité collective permet-elle d'éradiquer le virus SARS-CoV-2 ? 127
34. Quelles sont les grandes stratégies sanitaires envisagées pour contrôler la pandémie à SARS-CoV-2 ? 129
35. Les mesures de protection appelées mesures barrières sont-elles importantes ? 132
36. Pourquoi la stratégie « Tester, Alerter, Protéger » ne permet-elle pas de contenir l'épidémie quand la circulation du virus s'accélère ? 134
37. Quel est l'impact de la stratégie qui vise à réduire par des couvre-feux et des confinements la circulation virale ? 135
38. Comment construire la stratégie sanitaire pour lutter contre l'épidémie ? 137
39. Comment mettre en œuvre les mesures de contrôle de l'épidémie « Tester, Tracer, Isoler » ? 139
40. Pourquoi l'épidémie a-t-elle repris dans de nombreux pays et pourquoi existe-t-il un risque de réponse épidémique avec les variants plus contagieux ? 141
41. Pourquoi l'Alsace semble avoir été partiellement protégée lors de la reprise épidémique dans le Grand Est en décembre 2020 ? 144
42. Pourquoi le continent africain semble avoir « échappé » en partie à cette pandémie ? 145
43. Pourquoi certains pays d'Asie et d'Océanie ont mieux contrôlé l'épidémie à SARS-CoV-2 ? 146
44. Quel est l'impact de cette épidémie à SARS-CoV-2 sur notre système de santé ? 148

45. Quelles conséquences de l'épidémie à SARS-COV-2 sur la prise en charge des autres maladies ?.....151
46. Quand peut-on opérer un patient après une COVID-19 ?.....152
47. Peut-on envisager des modalités de télésurveillance ambulatoires des patients atteints de la COVID-19 ?.....153
48. Peut-on utiliser des anticorps anti-SARS-CoV-2 pour prévenir ou traiter la COVID-19 ?.....154
49. Quelle est la place des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 dans la prise en charge ? 156
50. Quand pourra-t-on revivre normalement ?.....159
51. Quelles leçons peut-on déjà tirer de cette pandémie à SARS-CoV-2 ?.....160

III. La vaccination 161

52. Faut-il vacciner pour éliminer cette pandémie ? 161
53. Pourquoi tant de défiance anti-vaccinale ? 165
54. Quels sont les effets immunitaires des vaccins et quelles perspectives d'avenir ? 167
55. Quels vaccins pour lutter l'infection à SARS-CoV-2 ? 170
56. Quelles sont les modalités d'action des différents vaccins contre SARS-CoV-2 ? 172
57. Comment a-t-on pu produire aussi rapidement des vaccins anti-COVID-19 à ARN messager ? 176
58. L'ARN messager de BioNTech - Pfizer : un exemple de technologie moléculaire avancée ? 179
59. La technique du vaccin à ARN messager est-elle au point ? 180
60. Que contient une seringue du vaccin à ARN messager ? 182
61. L'ARN messager vaccinal peut-il s'intégrer dans le code génétique de nos cellules ? 183
62. L'ARN messager vaccinal injecté peut-il avoir des conséquences graves sur nos cellules ? 185
63. L'ARN messager du vaccin (ou du virus SARS-CoV-2) pourrait-il se combiner à l'ARN d'un autre virus présent dans la cellule pour former un nouveau virus « chimère » ? 186
64. Comment sont organisées les campagnes vaccinales en France ? 187
65. L'efficacité des vaccins est-elle vraiment démontrée notamment pour les formes les plus sévères de la Covid-19 ? 188
66. Les vaccins sont-ils efficaces et bien supportés chez les sujets âgés ? 194
67. Y-a-t-il des données vaccinales chez la femme enceinte ? 196
68. Quel est le rôle des enfants dans la chaîne de contamination et y-a-t-il des données vaccinales chez l'enfant ? 198
69. Y-a-t-il des données vaccinales dans des situations particulières comme chez les patients avec une maladie auto-immune ? 203
70. Y-a-t-il des données vaccinales dans des situations particulières comme chez les immunodéprimés et les patients atteints de cancer ? 205
71. Est-on protégé immédiatement d'une infection à SARS-CoV-2 après la vaccination ? 208
72. La vaccination peut-elle empêcher la transmission SARS-CoV-2 en évitant de s'infecter ? 210
73. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:495–500. 73. La vaccination anti-SARS-CoV-2 peut-elle à elle seule faire disparaître cette épidémie ? 212
74. Comment va-t-on vérifier que les vaccins de la COVID-19 sont bien supportés ? 214
75. Quels sont les effets indésirables des vaccins ? 215
76. Quels sont les complications vaccinales décrites dans la pharmacovigilance ? 217
77. Quel est le risque des nouveaux vaccins à adénovirus ? 220

78. Comment gérer la 2ème dose avec un autre vaccin chez les sujets qui ont eu une première dose de vaccin à adénovirus (ChAdOx1) ? 223
79. Quel est le risque de thrombose et/ou de thrombopénie observé avec les vaccins à adénovirus en particulier le ChAdOx1 ? 224
80. Un risque d'allergie grave est-il possible avec les nouveaux vaccins à ARN messager ? 228
81. Y-a-t-il eu des morts dans les premières études publiées et peut-on craindre des morts pendant la campagne vaccinale ? 229
82. Est-il possible que l'infection à SARS-CoV-2 ou le vaccin contre la Covid-19 entraînent une infertilité chez les femmes et chez les hommes ? 230
83. Les anticorps induits par le vaccin peuvent-ils entraîner une aggravation de la maladie COVID-19 ? 231
84. Faut-il vacciner les patients qui ont déjà fait une infection à SARS-CoV-2 ? 232
85. Peut-on vacciner les patients qui ont des symptômes post-Covid (Covid long) ? 234
86. Pourquoi faut-il vacciner une population la plus large possible et le plus vite possible ? ... 235
87. La vaccination justifie-t-elle un passeport vaccinal qui permettra de voyager et d'assister à certains événements ? Comment renforcer la responsabilisation « empowerment » de chacun ? 238
88. Puis-je me faire vacciner contre la COVID-19 si je fais une autre vaccination préalable ? Y-a-t-il d'autres vaccinations utiles ? 241
89. Dans le cadre de la surveillance des vaccins, comment mes données personnelles seront conservées ? 242
90. Y-a-t-il des vaccins meilleurs que d'autres ? 243
91. Peut-on envisager de ne faire qu'une dose du vaccin lors de la primovaccination ? 247
92. Peut-on allonger le délai entre les deux injections de vaccin ? 249
93. Peut-on consommer de l'alcool après avoir été vacciné contre la COVID-19 ? 250
94. Les variants vont-ils rendre les vaccins inefficaces ? 251
95. Quand et comment faire un « rappel » de 3ème injection du vaccin ? 255
96. Les sujets vaccinés contre la COVID-19 peuvent-ils être volontaires pour le don du sang, d'organes et de tissus ? 257
97. Quel plan d'action est proposé par l'Europe (UE) pour répondre à l'évolution de l'épidémie, notamment à l'apparition des variants ? 258
98. Pourquoi la France n'a pas pu mettre au point un vaccin anti-SARS-CoV-2 ? 259
99. Comment adapter la stratégie vaccinale pour réduire les inégalités de santé, sociales et territoriales ? 260
100. Comment est développé, produit et distribué un vaccin ? Qu'est-ce qui peut expliquer une pénurie ? 261

En conclusion, ...264

I. Le virus SARS-CoV-2

1. Qu'est-ce qu'un virus ?

- **Un virus est un petit organisme primitif formé essentiellement d'un matériel génétique qui peut être de l'ADN ou de l'ARN.** Sa taille et sa structure sont extrêmement variables, mais un virus ne peut se multiplier et survivre seul. Pour cela, il doit « infecter » une cellule pour « parasiter » la machinerie de son hôte cellulaire afin de se reproduire.
- **Un virus est programmé pour survivre le plus longtemps possible.** Pour cela il doit assurer sa descendance en se multipliant, si possible massivement, dans les cellules qu'il infecte.
- **Les virus, dont il existe des milliards d'espèces différentes sur notre planète, ne sont, pour la plupart, pas dangereux pour l'homme.** Certains peuvent infecter l'homme. Ils sont soit spécifiques de l'espèce humaine, soit transmis par les animaux ou d'autres êtres vivants.
- **Un virus n'a pas véritablement d'intelligence, mais il « évolue » grâce à différentes mutations qui surviennent de façon aléatoire au gré de sa multiplication.**
  Ces mutations sont comparables à des fautes d'orthographe qui surviendraient dans son code génétique chaque fois que le virus se réplique.
- **Pour entrer dans une cellule, le virus a besoin d'une clé ou d'un sésame pour ouvrir les serrures de la cellule.** Cette clé est toujours située à la surface du virus.
- **Une fois dans la cellule, le virus libère son ADN ou son ARN qui va être traduit en protéines virales par la machinerie de la cellule (ribosomes).** Parallèlement, le virus réplique son ADN ou son ARN avec ses propres enzymes (réplicase - transcriptase) pour pouvoir reconstruire de nouvelles petites particules virales.
- **Une fois que toutes les parties nécessaires sont produites, elles sont assemblées pour faire de nouveaux virus.** Ces nouvelles particules virales sont libérées pour infecter plein d'autres cellules, et le cycle continue.
- **La cellule « mère » est souvent détruite parce qu'elle est infectée par ce virus qui perturbe son fonctionnement, mais aussi parce qu'elle est reconnue comme « malade » donc détruite par le système immunitaire.**

La cible d'un virus est une cellule : quelles en sont les structures élémentaires ?

- Une cellule est composée d'un grand nombre de molécules chimiques « organiques » càd constituées de CHNOPS (Carbone, Hydrogène, (N)Azote, Oxygène, Phosphore et Souffre) qui forment son enveloppe (membrane cytoplasique), son noyau (chromosomes) et son cytoplasme avec tout l'arsenal de « survie ».
- Certaines molécules sont « grandes » formant des macromolécules longues et parfois repliées sur elles-mêmes. Parmi ces macromolécules, il y a essentiellement les acides nucléiques (qui portent le matériel génétique) et les protéines que produit la cellule (à partir de ces acides nucléiques).

(1) **L'ADN (Acide Désoxyribonucléique) est le composant essentiel de notre code génétique (càd de nos chromosomes).** Cet ADN est une double hélice (2 chaînes) qui est compactée dans le noyau sous la forme de petites pelotes. L'ADN est fait d'un code à 4 lettres qui sont 4 nucléotides (A : Adénine, T : Thymine, G : Guanine, C : Cytosine). Ce code à 4 lettres forme des gènes qui sont au nombre de 30.000 chez l'homme. L'empaquetage et le désempaquetage des gènes est très régulé par des mécanismes qu'on appelle épigénétiques. Ces mécanismes, influencés par l'environnement, sont fondamentaux pour réguler la traduction de ces gènes ce qui a de nombreuses conséquences pour la cellule.

(2) **L'ARN (Acide Ribonucléique) est la traduction de l'ADN qui est transformé dans le noyau en ARN messager.** L'ARN est une chaîne formée de 4 lettres qui sont aussi des nucléotides (A : Adénine, G : Guanine, C : Cytosine, U : Uracile). Ces ARN messagers vont migrer dans le cytoplasme de la cellule pour rencontrer une machinerie cellulaire complexe (système des ribosomes) qui traduit les ARN en acides aminés qui sont de petites briques constituant les protéines.

(3) **Pour former des protéines, les nucléotides par groupe de 4 lettres sont donc transformés en un acide aminé dont il existe 22 formes chez l'homme.** C'est l'assemblage des acides aminés, comme un jeu de Lego, qui forme les nombreuses protéines que produisent les cellules. Ces protéines sont modifiées et améliorées par la cellule pour leur donner une structure et des caractéristiques (par exemple par « l'accrochage de sucres » appelé glycosylation) ce qui a d'importantes conséquences.

(4) **La cellule contient aussi différentes petites structures dont les mitochondries qui sont de très anciennes bactéries (procaryotes) que la cellule (eucaryote) a intégré en elle au cours de l'évolution du vivant.** Cette mitochondrie qui comprend un ADN (mitochondrial) a la capacité de produire le carburant énergétique de la cellule que l'on appelle l'ATP (Adénosine triphosphate). Ce carburant est formé de phosphates qui sont des molécules élémentaires capables de faire fonctionner les enzymes de la cellule (appelées kinases). Ce sont ces kinases qui régulent de nombreuses fonctions de la cellule.

Un virus entre dans la cellule en s'accrochant à un récepteur particulier de cette cellule, puis s'y multiplie, puis la quitte pour reprendre son cycle de contamination vers d'autres cellules. Ainsi, quand un virus entre dans une cellule, il utilise sa machinerie et celle de la cellule pour traduire son ADN (virus à ADN) ou son ARN (virus à ARN). Ainsi, c'est la cellule qui va synthétiser les éléments de base qui constituent le virus.

2. Le SARS-CoV-2 : comment caractériser ce virus nouveau ?

- **Tout a commencé officiellement le 9 janvier 2020, quand l'OMS et les autorités sanitaires chinoises ont annoncé un nouveau coronavirus appelé initialement 2019-nCoV puis baptisé SARS-CoV-2.** Ce virus est un nouveau beta coronavirus (Tableau : les différents coronavirus) isolé « officiellement » le 7 janvier 2020. Chez l'homme, plusieurs autres coronavirus ont été décrits dont 4 virus endémiques (229E, NL63, OC43, HKU1) qui sont responsables depuis longtemps de près de 30% des infections respiratoires bénignes. Il est possible que ces coronavirus humains aient pu être initialement plus virulents lors de leur premier contact avec l'homme, puis ils se sont « installés » dans l'écosystème du virome humain en trouvant une forme de « compromis » avec l'espèce humaine. En sera-t-il ainsi avec le SARS-CoV-2 ? Il est trop tôt pour le dire.
- **Récemment, 2 autres coronavirus capables d'infecter l'homme ont été décrits. Le SARS-CoV-1 a été responsable en 2003 d'infections respiratoires sévères en Asie et le MERS-CoV a déclenché des tableaux encore plus sévères dans la péninsule arabique en 2012.** SARS-CoV1 a disparu, mais MERS-CoV existe toujours, responsable de rares infections sporadiques. SARS signifie Severe Acute Respiratory Syndrome (ou syndrome respiratoire aigu) ce qui traduit bien l'atteinte respiratoire qui est la principale complication de ces coronavirus (CoV).
- **Le matériel génétique de ces virus est de l'ARN. SARS-CoV-2 un « grand » virus nettement plus grand que celui de la grippe.** Ce génome (ARN) de grande taille est l'objet d'erreurs quand il est « recopié » lors de la multiplication du virus. Tous les cycles viraux, ce sont des milliers de mutations qui surviennent comme si des lettres du code étaient remplacées par une autre dans l'incroyable alphabet AGCU de l'ARN. Ainsi, de nombreuses mutations aléatoires sont possibles, mais ce virus est capable de repérer une partie de ces erreurs et surtout il est capable de les réparer par une enzyme qui gère le contrôle qualité appelé exonucléase. Cela explique une certaine stabilité du génome de SARS-CoV-2, mais une multiplication massive finit par aboutir à des modifications de ce grand ARN par des mutations ou la perte de petits bouts (délétions).
- **Ce coronavirus est formé d'un ARN (code génétique) et de plusieurs protéines qui structurent la particule virale (Figure 1).** Parmi, ces protéines, la protéine S (Spike) joue un rôle majeur. Elle se dresse comme des picots à la surface du virus lui donnant le nom de Coronavirus (virus couronné). Il existe d'autres protéines qui forment la membrane et la nucléocapside ou des protéines non structurelles qui ont diverses fonctions enzymatiques indispensables pour la réplication virale.
- **Cette protéine S est la clé que le virus utilise pour entrer dans les cellules humaines. Pour cela la protéine S se fixe à des récepteurs qui sont surtout l'ACE_2 et la neuropiline 1.** Le récepteur ACE_2 est le récepteur principal présent sur les cellules des muqueuses respiratoires et buccales, des vaisseaux, de l'intestin, du rein et de quelques autres tissus. Il existe certainement d'autres récepteurs « annexes » (comme les héparan sulfates) mais ils ne permettent pas l'entrée du virus dans la cellule, mais simplement sa fixation à la surface cellulaire notamment dans les voies respiratoires.
- **L'ACE_2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) est une enzyme liée à la face externe de la membrane des cellules qui sert ainsi de « serrure » pour la protéine S.** ACE_2 est une enzyme importante impliquée dans la régulation de certaines fonctions cardiovasculaires, pulmonaires et rénales. En se fixant sur ce récepteur, SARS-CoV-2 peut moduler des phénomènes très importants comme ceux de la tension artérielle (régulée par système rénine – angiotensine). L'expression de ce récepteur ACE_2 varie selon la génétique des individus mais aussi selon d'autres facteurs comme les hormones (œstrogènes), le tabac et des molécules comme

l'Interféron. Le gène de l'ACE_2 qui est porté par le chromosome X a un polymorphisme individuel qui a certainement une importance.

- **La protéine S est un trimère dont chacune des 3 sous-unités est formée de S1 et S2.** C'est la liaison de S1 avec ACE_2 qui entraîne une modification de la conformatisation, ce qui permet à la sous-unité S2 de créer la fusion entre le virus et la cellule. Cette fusion nécessite optimalement un clivage de la jonction S1/S2 et d'un site de S2 qui se fait par une protéase. Le site de liaison de S1 appelé RBD (Receptor Binding Domain) comporte 14 acides aminés qui forment le RBM (Receptor Binding Motif) cible de différents anticorps neutralisants. C'est ce processus « subtil » de fusion du virus avec la cellule hôte qui permet l'entrée (par endocytose) du virus dans cette cellule.
- **Une particularité originale de ce virus est d'utiliser des protéases (enzymes) de l'hôte (càd de la cellule infectée) pour « améliorer » (apprêter) la protéine S.** Ces protéases sont les TMPRSS2 (protéases à serine transmembranaire 2) et la furine qui sont produites par certaines de nos cellules (muqueuses, cellules endothéliales, …) (Bestle et al., 2020). Cette originalité de SARS-CoV-2 mérite d'être étudiée et comprise.

Tableau : les différents Coronavirus humains

Les Coronavirus humains appartiennent à la sous-famille des orthocoronavirinae de la famille des Coronaviridae qui comporte 4 genres (selon leur séquence protéique)

☆ Alpha CoV ⇨ avec 11 sous-genres incluant 2 virus isolés chez l'homme
- NCoV-229F
- NCoV-NL-63

☆ Beta CoV ⇨ avec 5 sous-genres incluant les virus isolés chez l'homme
- HCoV-OC43
- HCoV-HKU1
- SARS-CoV
- MESR-CoV
- SARS-CoV-2 (initialement appelé 2019-nCoV)

☆ Gamma CoV

☆ Delta CoV

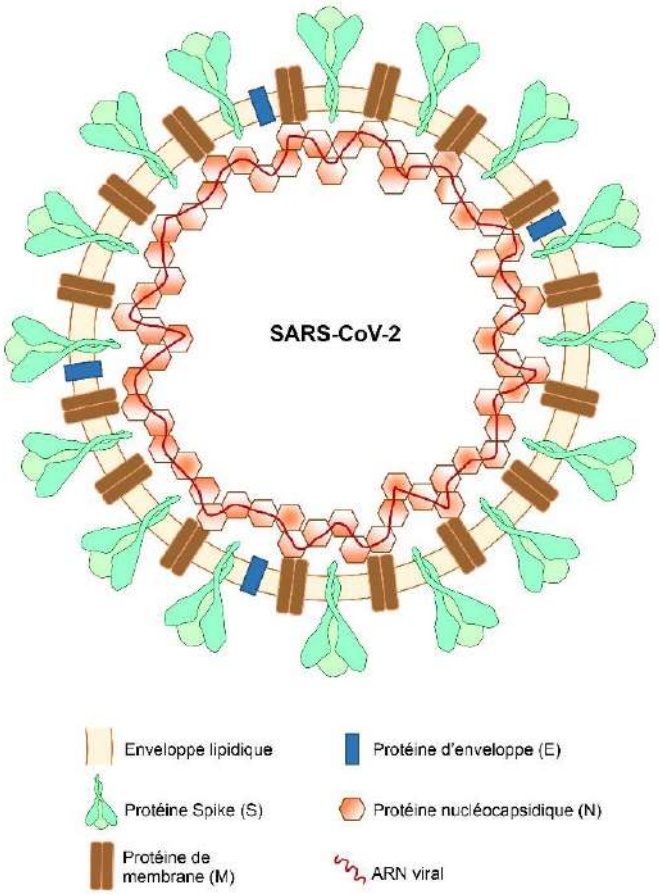
Référence : Virus Taxonomy : 2018 release, ICtV

△ Il existe plus de 5.000 types de coronavirus dont plus de 500 isolés chez la chauve-souris

△ 7 principaux coronavirus sont considérés comme pouvant contaminer l'homme. Un 8ème, le B814 CoV (premier coronavirus humain identifié) ne semble plus exister.

La Neuropiline 1 (NRP-1), un corécepteur de SARS-CoV-2 (Cantuti-Castelvetri, Ojha et al. 2020) :
Ÿ La Neuropiline (1 et 2) est exprimée par différentes cellules dont les neurones, mais aussi les cellules endothéliales. La Neuropiline 1 interagit avec les sémaphorines de classe 3 et le VEGF. Elle est aussi un corécepteur des leptines.

- **La Neuropiline 1 sert de corécepteur à SARS-CoV-2 en particulier dans les neuroépthéliums.**
- **Les Neuropilines ont différentes fonctions cellulaires importantes qui les impliquent dans la neurogénèse, l'embryogénèse, l'oncogénèse et la réponse immunitaire. Elles interviennent dans la croissance cellulaire, l'angiogénèse, l'hématopoïèse, la croissance axonale et la régulation de la tolérance immune. En conséquence, elles peuvent avoir un rôle dans de nombreuses situations pathologiques notamment en oncologie.**

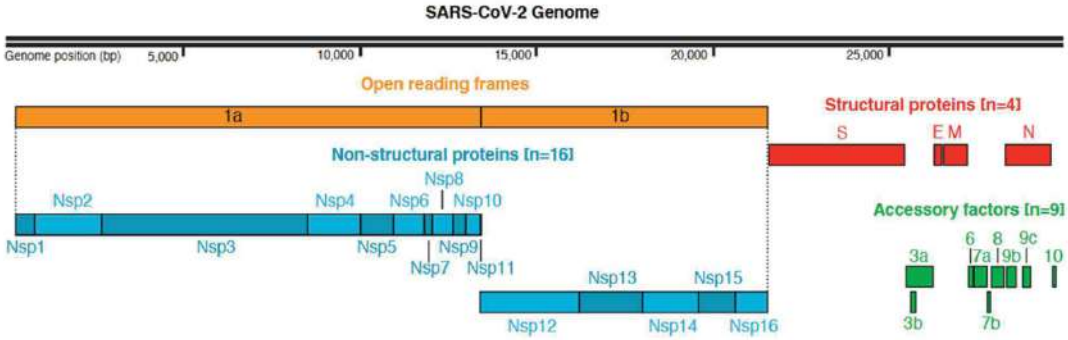


L'ARN de ce virus fait de 29.903 nucléotides codés au total par 27 protéines virales

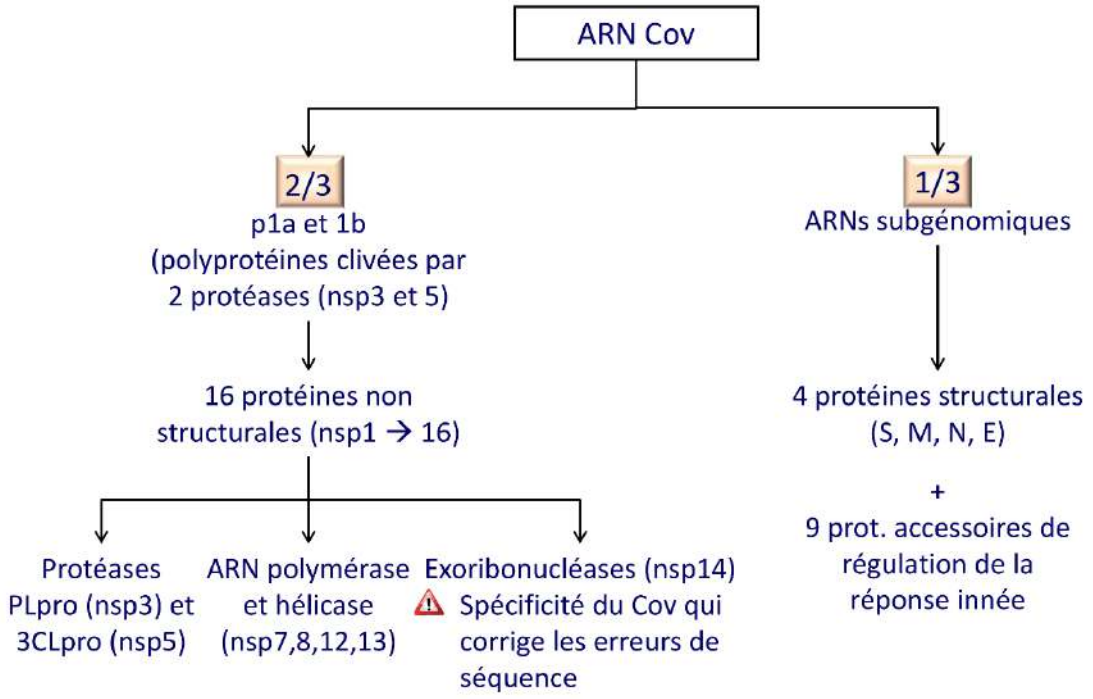
(1) SARS-CoV-2 est un virus sphérique à ARN avec 3 protéines de structures dans la membrane lipidique périphérique et 1 protéine de la nucléocapside
• La protéine Spike (glycoprotein) S fixe le récepteur cellulaire ACE2 par la séquence RBD (Receptor Binding Domain)
• La protéine de membrane M
• La protéine d'enveloppe E
• La protéine de la nucléocapside N
△ Les protéines nucléocapsidiques (N) sont associées à la membrane (M) et liées à l'ARN viral simple brin qui mesure de 29.8 à 29.9 Kb (celui de la grippe mesure 13.5 Kb)
(2) SARS-CoV-2 comporte aussi des protéines non structurelles qui forment le complexe de réplicase – transcriptase (qui réplique l'ARN viral) indispensable à sa multiplication

La structure du virus SARS-Cov-2

- Virus enveloppe à ARN monocathénaire
  Génome (30kb) avec 14 open reading frames (Orfs) (5' → 3')
  - En 5' : Orf1a/b → 16 protéines non structurales (nsp1-16)
  - En 3' : → 4 protéines structurales S (spike), E (Envelope), M (membrane), N (nucleocapsid)
    → 9 protéines accessoires



⚠ Les virus SARS-Cov et SARS-Cov2 ont en commun Orf1 a/b (16 nsp) et ceux qui codent pour les 4 protéines structurales S, E, M, N mais diffèrent par Orf3b Orf8 (qui est Orf 8a et b pour SARS-Cov) et Orf10



Localisations cellulaires du récepteur ACE_2 chez l'homme

Ce récepteur est présent sur de nombreuses cellules le plus souvent épithéliales, mais aussi endothéliales, glandulaires et certaines cellules plus spécifiques comme les neurones. Ce récepteur est plus intensément exprimé par les cellules du système respiratoire, du système cardiovasculaire, des intestins et des reins.

1. **Voies aériennes supérieures ou nasopharynx (cellules épithéliales)**
2. **Cavité buccale et langue (cellules épithéliales)**
3. **Voies aériennes broncho-pulmonaires (cellules épithéliales bronchiques et alvéolaires surtout pneumocytes de type 2)**
4. **Vaisseaux (cellules endothéliales)**
5. **Myocarde (cellules myocardiques et cellules endothéliales)**
6. **Œsophage, estomac et intestin grêle (entérocytes)**
7. **Foie et vésicule biliaire (cellules épithéliales et hépatocytes)**
8. **Pancréas (cellules épithéliales et pancréatiques)**
9. **Cerveau (vaisseaux et certaines cellules (neurones))**
10. **Œil (cellules épithéliales et rétine)**
11. **Testicules (cellules de Leydig) et vésicules séminales**
12. **Ovaires, utérus et vagin (muqueuses)**
13. **Peau (épiderme / derme) et glandes sébacées**
14. **Thyroïde (cellules glandulaires et épithéliales)**
15. **Placenta**

Références :

Bestle, D., Heindl, M.R., Limburg, H., Van Lam van, T., Pilgram, O., Moulton, H., Stein, D.A., Hardes, K., Eickmann, M., Dolnik, O., et al. (2020). TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. Life Sci. Alliance 3, e202000786.

Berthelot JM, Liote F (2020). COVID-19 as a STING disorder with delayed over expression of IFN beta. EBIO Medecine 56:102 801

Berthelot, J.-M., Lioté, F., Maugars, Y., and Sibilia, J. (2020). Lymphocyte Changes in Severe COVID-19: Delayed Over-Activation of STING? Front. Immunol. *11*.

Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L.D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., Meer, F. van der, Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., et al. (2020). Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. Science 370, 856–860.

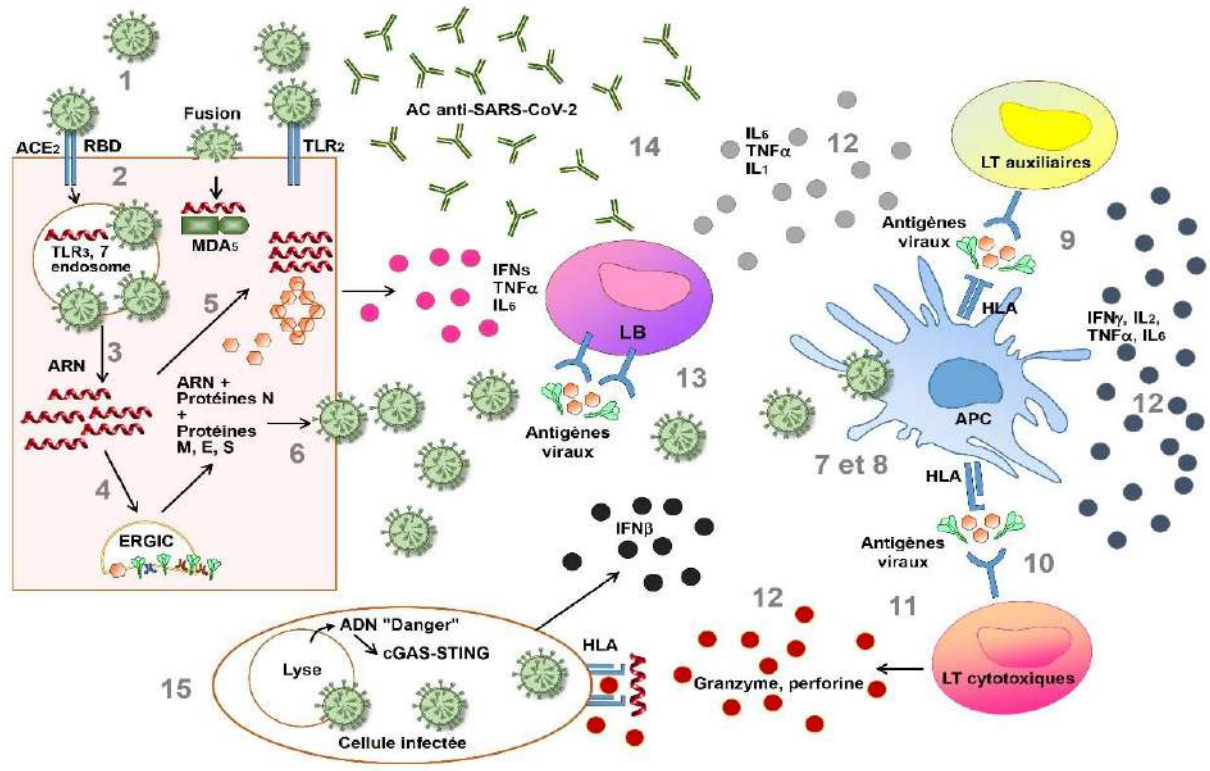
Land, W.G. (2021). Role of DAMPs in respiratory virus-induced acute respiratory distress syndrome—with a preliminary reference to SARS-CoV-2 pneumonia. Genes Immun. 1–20.

Sariol A, Perlmal S (2021), Nature Immunology 22, 801-802. SARS-CoV-2 takes its Toll.

Zheng H, Karki R, Williams E.P, Yang, D, Fitzpatrick, E., Vogel P, Jonsson, CB, Kanneganti; T.D, (2021) TLR2 senses the SARS-CoV-2 enveloppe protein to produce inflammatory cytokins.

Sampaio, N.G., Chauveau, L., Hertzog, J., Bridgeman, A., Fowler, G., Moonen, J.P., Dupont, M., Russell, R.A., Noerenberg, M., and Rehwinkel, J. (2021). The RNA sensor MDA5 detects SARS-CoV-2 infection. Sci. Rep. *11*, 13638.

3. Comment se fait le cycle viral de SARS-CoV-2 ?



Le cycle viral de SARS-CoV-2

1. L'accrochage » du virus SARS-CoV-2 à la surface de la cellule par le récepteur ACE2 (ou accessoirement par d'autres récepteurs) lui permet de pénétrer dans la cellule par endocytose pour être « chargé » dans les endosomes, lieu de rencontre avec des récepteurs de l'immunité innée (TLR). Le virus peut aussi pénétrer par fusion avec la membrane cellulaire et ainsi se retrouver directement dans le cytosol où il rencontre d'autres récepteurs (MDA5) capables de capter aussi son ARN.

SARS-CoV-2 par la protéine E (enveloppe) et peut-être la protéine S peut aussi s'accrocher à un récepteur extracellulaire (TLR2) pour déclencher une réponse inflammatoire (IL6, TNF) intense sans pénétrer dans la cellule.

2. Dans la cellule, il active les voies de la réponse immunitaire innée en se fixant par son ARN sur les récepteurs TLR 3 et 7 surtout et d'autres récepteurs d'activation comme MDA5. L'activation de ces récepteurs induit la réponse immunitaire innée notamment la synthèse d'IFN (type 1,3).

3. Le virus libère aussi une partie de son ARN dans la cellule.

4. L'ARN est alors transcrit par le complexe réplicase – transcriptase du virus en petits transcrits viraux subgénomiques utilisés par la machinerie (ribosomes) de la cellule pour produire des protéines de structure (M, E, S, N). Les protéines M, E et S sont insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique (RE) cellulaire dès qu'elles émergent des ribosomes. La protéine N (ribonucléoprotéine) reconnaît puis empacte l'ARN viral qui vient d'être répliqué pour former la nucléocapside. Cette nucléocapside va interagir avec la protéine M pour former les nouvelles particules virales. Ces nouvelles particules virales bourgeonnent dans un compartiment du golgi appelé ERGIC (Endoplasmic-reticulum-golgi-intermediate-compartment). C'est à ce stade que la protéine S est incorporée à la particule virale.

5. L'ARN du virus qui est répliqué par le complexe réplicase - transcriptase du virus du RE va s'attacher aux protéines nucléocapsidiques (N) produites pour reformer de nouvelles particules virales.

6. Les nouvelles particules virales sont assemblées et libérées de la cellule « mère » en suivant la voie de sécrétion (appareil de Golgi) qui les libère par exocytose.

7. Les virus sont capturés par des cellules « professionnelles » de l'immunité appelées cellules dendritiques (APC : Antigen-presenting Cells ou cellules présentatrices de l'antigène).

8. Ces cellules, après avoir digéré le virus qu'elles découpent en petits morceaux (épitopes), présentent ces différents épitopes du virus aux lymphocytes T (Th Cells).

9-10. Ces épitopes activent les LT auxiliaires (LTCD4), qui vont collaborer avec les lymphocytes B (LB) et les LT cytotoxiques (LTCD8) (CTL : cytotoxic lymphocytes).

11-12. Ces LT cytotoxiques vont détruire directement les cellules infectées par les virus par des substances cytotoxiques (granozyme, perforine). Ces LT produisent des cytokines (IFN Y, IL-2, TNFa…) qui amplifient la réponse immunitaire.

13. Les protéines de surface S et les protéines de la nucléocapside (structure) sont reconnues par les récepteurs des lymphocytes B.

14. Les LB produisent rapidement des AC surtout contre la protéine S en particulier contre la partie de cette protéine (Site RBD) qui se fixe sur le récepteur ACE2.

15. Les cellules détruites vont libérer des substances « danger » (DAMPS : Damage Associated Molecular Pattern) et de l'ADN. Cet ADN est susceptible d'activer des voies comme TLR9 mais surtout C-gas-STING ce qui induit une production d'IFN beta et d'autres cytokines de l'inflammation par la voie NF-KB.

4. Quels sont les effets du virus quand il infecte les cellules ?

- **Quand un virus infecte une cellule, il fait des dégâts en se multipliant dans cette cellule. Le virus colonise la cellule pour utiliser ses ressources afin de se multiplier ce qui finit par « épuiser » la cellule qui meurt. Cette infection cellulaire déclenche une réponse immunitaire d'intensité variable de notre système de défense**. (Arkhipova-Jenkins et al., 2021).

(1) Le virus induit une réponse immunitaire anti-infectieuse

☆ **Les défenses reposent en premier lieu sur un système immunitaire « local » caractérisé par des substances antivirales comme l'interféron (dans les muqueuses par exemple). L'activation des voies de l'immunité innée (TLR2,4,3,7) et MDA5 permet l'induction d'une réponse inflammatoire antivirale incluant les interferons et d'autres cytokines (TNF, IL6, IL1…). Différentes cellules de l'immunité innée interviennent dont certaines qui « digèrent » les débris de virus comme les macrophages et les polynucléaires. Parmi ces polynucléaires, les éosinophiles et les basophiles jouent un rôle important.**

☆ **Le virus déclenche aussi « instantanément » un système immunitaire fait de différents globules blancs spécialisés.** (McMahan et al., 2021)

Certains de ces globules blancs, appelés lymphocytes, produisent des anticorps ou « s'arment » pour détruire les cellules infectées. La réponse anticorps est précoce. Elle est dirigée contre des parties importantes du virus surtout la protéine S, mais aussi les protéines de structure et la nucléocapside N. Les anticorps neutralisants qui sont déterminants pour neutraliser le virus sont dirigés dans près de 85% des cas contre le domaine RBD de la protéine S. Ces anticorps se retrouvent dans le sang, les tissus (muqueuses) mais aussi dans certains liquides biologiques comme la salive.

Cette réponse immunitaire dépend de nombreux facteurs individuels dont l'âge, le sexe, l'état de santé, mais aussi du type d'agression virale (quantité et type de virus).

Cette réponse immunitaire repose sur la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2, particulièrement d'anticorps neutralisants dont la quantité n'est pas strictement corrélée avec la gravité de l'infection. Les taux d'anticorps neutralisants nécessaires pour être protecteurs ne sont pas connus. Cette réponse immunitaire est complétée par une réponse immunitaire cellulaire qui repose sur différents lymphocytes T « tueurs de virus ».

☆ **Cette réponse immunitaire est nécessaire pour éliminer les virus**. Elle se traduit normalement par des symptômes comme la fièvre et des signes pseudo-grippaux (maux de tête, douleurs musculaires), mais quand elle s'emballe, elle explique l'apparition de lésions graves des organes infectés comme le poumon.

(2) Le virus utilise des stratégies de leurres pour empêcher d'être éliminé par le système immunitaire.

☆ **Le virus SARS-CoV-2 fait tout pour « leurrer » le système immunitaire de l'hôte afin qu'il ne l'élimine pas.** Il a été démontré que le SARS-CoV-2 utilise différentes stratégies pour réduire la réponse Interféron antivirale. Le virus agit de différentes manières comme par exemple une inhibition de la voie STING par les protéines nsp3 et nsp16, ce qui aboutit à une réduction de la production d'IFN beta (Berthelot et al., 2020 Berthelot et al., 2020). Ainsi, le virus réduit globalement l'activité translationnelle de la cellule, mais surtout il facilite la dégradation cytosolique des ARN messagers de la cellule hôte en particulier ceux qui permettent la réponse immunitaire innée (notamment la synthèse d'IFN) (Finkel et al., 2021).

(3) Le virus, en particulier par sa protéine S, interagit avec le récepteur ACE qui est porté par de nombreuses cellules, ce qui a différentes conséquences pathogènes qui expliquent la COVID-19.

☆ Les particules virales interfèrent notamment avec les cellules endothéliales, les plaquettes, les facteurs de la coagulation et la voie du complément ce qui favorise un état pro-coagulant assez particulier à l'infection à SARS-CoV-2 (Yu et al., 2020).

☆ SARS-CoV-2 peut aussi pénétrer la cellule à l'aide d'autres récepteurs (Neuropiline 1) ou par fusion directe avec la membrane cellulaire. Selon le mode d'entrée dans la cellule, les conséquences sont différentes avec une réponse immunitaire qui peut être modifiée. SARS-CoV-2 peut aussi activer des récepteurs extracellulaires comme TLR2 sans pénétrer dans la cellule et ainsi déclencher une réponse inflammatoire. (SARIO et al., 2021 ZHENG et al., 2021).

☆ L'effet de SARS-CoV-2 sur les cellules qu'il infecte va avoir différentes conséquences. Ces cellules infectées qui meurent libèrent des substances et des signaux « danger » (DAMPS). Ainsi, l'ADN peut être capté par des systèmes de récepteurs comme TLR9 et c-GAS-STING ce qui peut favoriser la production d'IFN et d'autres cytokines pro inflammatoires.

- **Un virus qui « réussit dans la vie »**, est un virus qui arrive à disséminer de manière très importante sans être trop virulent, c'est-à-dire sans tuer son hôte. Il peut alors facilement se transmettre d'une personne à une autre et ainsi assurer sa survie et celle de sa descendance faite de multiples nouveaux « petits » virus. C'est ce processus qui explique l'évolution du virus qui va se transformer progressivement au gré de ces innombrables multiplications. Cette transformation peut aboutir à des « impasses » menant à la disparition du virus qui perd sa virulence pour les cellules humaines ou au contraire faire apparaître de nouveaux « variants » parfois plus contagieux et plus virulents.

Références :

Arkhipova-Jenkins, I., Helfand, M., Armstrong, C., Gean, E., Anderson, J., Paynter, R.A., and Mackey, K. (2021). Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity: A Rapid Living Review. Ann Intern Med 174(6):811-821.

Finkel, Y., Gluck, A., Nachshon, A., Winkler, R., Fisher, T., Rozman, B., Mizrahi, O., Lubelsky, Y., Zuckerman, B., Slobodin, B., et al. (2021). SARS-CoV-2 uses a multipronged strategy to impede host protein synthesis. Nature *594*, 240–245.

McMahan, K., Yu, J., Mercado, N.B., Loos, C., Tostanoski, L.H., Chandrashekar, A., Liu, J., Peter, L., Atyeo, C., Zhu, A., et al. (2021). Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature *590*, 630–634.

Yu, J., Yuan, X., Chen, H., Chaturvedi, S., Braunstein, E.M., and Brodsky, R.A. (2020). Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. Blood *136*, 2080–2089.

Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G., and Kennedy, R.B. (2020). SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet 396, 1595–1606.

Stephens, D.S., and McElrath, M.J. (2020). COVID-19 and the Path to Immunity. JAMA 324, 1279–1281.

Les modèles murins pour étudier l'infection à SARS-CoV-2

- **Les souris et les autres modèles murins ont des récepteurs ACE2 insuffisamment sensibles à SARS-CoV-2 ce qui ne permet pas d'étudier facilement le modèle d'infection humaine (COVID-19).**
- **Des modèles « spéciaux » de souris transgénique à qui l'on a transfecté le gène humain de ACE2 ont une grande sensibilité à SARS-CoV-2, ce qui rend ce modèle un peu fragile car ces souris ont une survie très courte quand elles sont infectées. Ainsi, différents modèles murins avec des niveaux et des spécifités tissulaires d'expression d'ACE2 ont été concus pour mieux mimer la COVID-19.**
- **Différents projets sont en cours dont la « Covid DIversity Mouse Initiative ». Ces projets ont pour objectif de créer différents modèles de souris pour explorer toutes les variations de la COVID-19, mais aussi des manifestations chroniques « post-Covid ». Ces modèles sont générés en explorant toute la diversité génétique qu'il est possible de créer.**

5. Comment le système immunitaire répond à l'agression par SARS-CoV-2 ? Comment s'expliquent les effets de cette infection ?

(1) Comprendre comment s'organise nos défenses contre un « agresseur » viral est un point clef pour décripter la défense anti-SARS-CoV-2 : le système immunitaire : l'alliance de 2 barrières de défense

- **Une 1ère barrière : l'immunité innée pour une action immédiate**
  - ☆ Des substances antibactériennes et antivirales naturelles sont présentes dans les muqueuses pour neutraliser l'intrus.
  - ☆ Des globules blancs (monocytes, macrophages, polynucléaires) répondent immédiatement en agressant et digérant le microbe agresseur.
  - ☆ Des anticorps « naturels » (IgA et autres) et d'autres substances (compléments, lectines) présents dans les muqueuses peuvent accrocher le microbe afin de le rendre plus vulnérable.
  - ☆ Des cellules de l'immunité « sentinelle » comme les cellules dendritiques qui produisent de l'IFN, ont une puissante efficacité virale. Ce signal « inné » apporte un effet adjuvant très important pour la mise en action de la 2ème barrière.

☆ Une 2ème barrière : l'immunité lymphocytaire pour une action raisonnée qui est mémorisée

- ☆ **Des cellules immunitaires appelées cellules présentatrices de l'antigène ou CPA (cellules dendritiques, macrophages)** travaillent pour « digérer » le virus et le présenter aux lymphocytes T pour les stimuler.
- ☆ **Ces lymphocytes T (LT) sont donc activés par les CPA qui leur présentent les antigènes viraux en les costimulant par des molécules de surface et des médiateurs solubles (cytokines).** Les lymphocytes T (de différents types) vont alors participer à l'élimination du virus en « tuant » les cellules infectées (LTCD8= lymphocyte « tueurs »). Des lymphocytes T (LTCD4 « auxiliaires) produisent aussi différentes substances (cytokines) qui permettent une meilleure collaboration entre les cellules de l'immunité pour les rendre plus « antivirales ». Ces LT, notamment des sous-populations spécifiques comme les LT follicular helpers, coopèrent avec les LB pour mieux organiser la « rébellion immunitaire ».
- ☆ **Les lymphocytes B (LB) peuvent aussi reconnaître des petits bouts de virus qui ont agressé nos cellules.** Les LB, en collaboration avec d'autres cellules qui apportent des substances de « soutien » (cytokines), vont alors produire de petites molécules appelées anticorps (5 à 15 jours après le contact avec le virus). Ces anticorps sont des immunoprotéines surtout de type G et M qui sont capables de reconnaître très spécifiquement des « bouts » (antigènes) du virus. Ces anticorps sont souvent neutralisants, càd qu'ils accrochent le virus pour faciliter sa destruction par d'autres globules blancs. Ces LB vont garder (parfois très longtemps) la mémoire de ces antigènes du virus.
- ☆ **En s'activant, toute cette armée de globules blancs produit une inflammation qui vise à détruire le virus mais qui peut aussi entraîner une inflammation des organes infectés (poumons, cœur). Dans la COVID-19, si cette inflammation est trop forte et mal régulée, elle peut détruire certains organes sous l'effet d'acteurs cellulaires (monocytes, macrophages, lymphocytes, …) mais aussi de cytokines (IL6, TNF, IL1, …). Cet état hyper inflammatoire décrit parfois avec un peu d'excès comme un « ouragan » ou un « orage » cytokinique survient souvent chez des sujets prédisposés par différents facteurs de risque, principalement l'âge et l'obésité.**

(2) Comprendre la réponse immunitaire contre SARS-CoV-2 permet d'expliquer comment ce virus peut être éliminé mais aussi comment il déclenche une maladie appelée COVID-19 :

- **La réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2**

  La réponse immunitaire contre SARS-CoV-2 dépend des caractéristiques du système immunitaire de chacun et qui varie avec l'âge, le sexe, l'ethnie et différents autres facteurs génétiques. Cette réponse dépend aussi de l'importance de l'agression virale (charge virale et typologie du variant). De nombreux facteurs comme une maladie associée mais aussi la prise d'un médicament, une carence vitaminique, un tabagisme, un état de fatigue ou de stress chronique peuvent réduire la qualité de la réponse immunitaire.

  Cette réponse immunitaire naturelle induite par l'infection permet, à l'échelle d'une population, la constitution d'une immunité collective protectrice. Cette protection dépend de la contagiosité et de l'agressivité des différents variants. Elle varie aussi avec le temps, car chez certains sujets notamment ceux qui ont fait une infection peu ou asymptomatique, la réponse immunitaire n'est pas forcément robuste et durable.

  Dans l'infection à SARS-CoV-2, le cycle cellulaire du virus (càd les modalités d'infection des cellules) détermine une réponse immunitaire qui a pour objectif d'éliminer le virus. Cette réponse peut être insuffisante permettant au virus de poursuivre son cycle d'infection ou au contraire elle est excessive entraînant des manifestations inflammatoires plus ou moins sévères. Ces phénomènes ne sont pas propres à SARS-CoV-2 mais correspondent aux mécanismes généraux mis en jeu pour éliminer un virus ou plus globalement un microbe « agressif ».

- **La réponse immunitaire innée « immédiate »**
  - ☆ Le virus pénètre par les voies respiratoires (nasopharynx) et/ou éventuellement par la bouche. Les muqueuses sont une barrière importante, car elles produisent de nombreuses substances antivirales comme les Interférons et contiennent des cellules (globules blancs) capables de neutraliser très vite le virus notamment en les digérant. Lors de cette phase aigüe, la réponse par les polynucléaires neutrophiles est importante mais les éosinophiles et les basophiles interviennent aussi selon des mécanismes qui doivent encore être étudiés.
  - ☆ Ce sont des cellules de l'immunité innée appelées CPA (Cellule présentatrices d'antigènes) qui « capturent » le virus, le digèrent et présentent des petites séquences (antigènes) pour stimuler les lymphocytes T.
  - ☆ Dans cette première barrière, il existe d'autres cellules de l'immunité innée comme les lymphocytes NK ou des populations particulières comme les ILCs (Innate Lymphoid cells) et les lymphocytes MAIT (Mucosal Associated Invariant T Cell) qui ont certainement une importance dans la Covid-19.

  Une ou des déficiences de cette 1ère barrière permet au virus de disséminer dans l'organisme, échappant au contrôle de l'immunité.

- **La réponse immunitaire lymphocytaire « retardée »**

  Cette réponse repose sur des lymphocytes qui vont reconnaître des débris (antigènes) du virus qui leur sont présentés par des cellules professionnelles présentatrices d'antigènes (CPA).

  ☆ **La réponse immunitaire humorale liée aux anticorps**

  Les lymphocytes B (plasmablastes puis plasmocytes) produisent des anticorps d'isotype IgG (dans 95% des cas), IgM (dans 80% des cas) et IgA (dans 80% des cas). Le pic d'IgG est généralement produit 25 à 45 jours après le début des symptômes. Après 3 mois en moyenne,

le taux d'anticorps décline mais la durée de leur présence et les taux résiduels sont très variables selon les individus et dépendent de l'âge, du sexe, des comorbidités et des traitements (Lumley et al., 2021; Marot et al., 2021). Généralement, la sévérité de la maladie, l'âge et la présence de symptômes sont associés à des taux d'anticorps plus élevés. Certains adultes (5 à 10%), souvent peu ou asymptomatiques, ne développent pas d'anticorps pour des raisons encore inconnues (Gudbjartsson et al., 2020; Ibarrondo et al., 2020; Robbiani et al., 2020). Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont détectés dans le sang, mais aussi dans la salive et dans d'autres liquides biologiques (Isho et al., 2020). Il s'agit dans près de 99% des cas d'anticorps neutralisants dirigés très majoritairement (pour 90% des anticorps neutralisants) contre la portion RBD de la protéine S. D'autres protéines comme la protéine N sont également reconnues et utilisées dans des tests diagnostiques (Algaissi et al., 2020; Arkhipova-Jenkins et al., 2021; Aziz et al., 2021; Voss et al., 2021; Wajnberg et al., 2020). Ces anticorps anti-SARS-CoV-2 agissent aussi par différents mécanismes anti-infectieux classiques comme l'ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) et la CDC (complement dependent cytotoxicity) pour détruire les cellules infectées. Ces mécanismes antiviraux sont décrits dans des infections de gravité variable notamment dans les formes asymptomatiques même si la réponse anticorps polyfonctionnelle est plus « robuste » en cas d'infection plus sévère (Dufloo et al., 2021).
Des données récentes montrent que malgré la disparition progressive des anticorps, il peut persister plusieurs mois (ou certainement plusieurs années) des lymphocytes B mémoires qui confèrent une immunité durable dont il va falloir déterminer l'efficacité (surtout après vaccination) (Dagan et al., 2021; Mishra et al., 2021; Sokal et al., 2021).

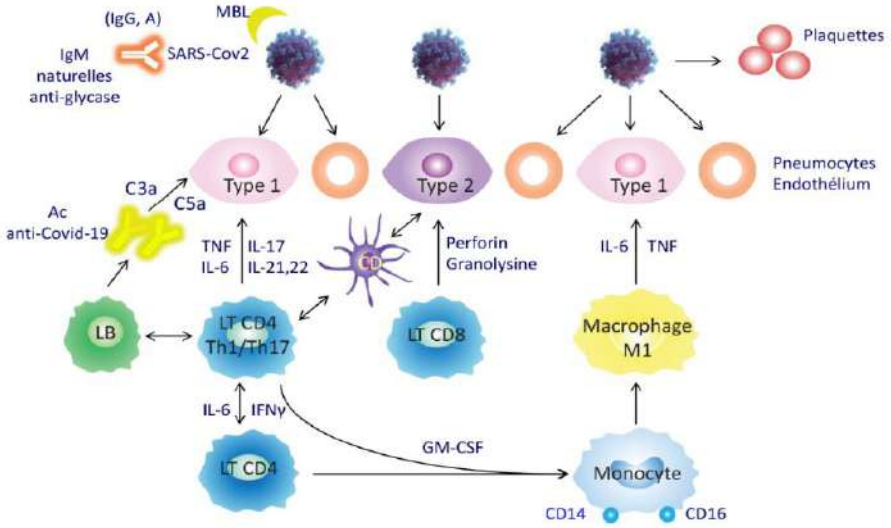
☆ **La réponse cellulaire lymphocytaire T**

Comme pour la majorité des infections virales, c'est la réponse immunitaire cellulaire (lymphocytaire) qui assure une grande partie de l'immunité antivirale en particulier sa mémoire. Ainsi, chez l'homme, en cas de déficit génétique de la production d'anticorps (agammaglobulinémie) le risque d'infection bactérienne est très élevé alors qu'il y a très peu d'infection virale. Seuls les entérovirus semblent avoir un pouvoir pathogène bien identifié en cas d'hypo ou d'agammaglobulinémie. L'immunité cellulaire lymphocytaire anti-SARS-CoV2 est très importante, mais pour l'instant elle ne s'explore pas en routine (Gallais et al., 2021; Schwarzkopf et al., 2021). La réponse T pourrait se développer sans séroconversion chez certains sujets non ou paucisymptomatiques. Cette réponse lymphocytaire T est dirigée contre les protéines S, M, N et les protéines ORF1ab. Ces lymphocytes T sont des lymphocytes LTCD8 « tueurs » et des LTCD4 cellules « auxiliaires » (notamment des LT follicular helper) (Juno et al., 2020), qui collaborent pour faciliter la réponse antivirale par la production de différentes cytokines qui activent notamment les lymphocytes B (Karlsson et al., 2020; Sattler et al., 2020; Sekine et al., 2020; Wise, 2020). Cette réponse lymphocytaire T a un effet global puissant et durable. Un travail récent a montré que les lymphocytes LTCD8 anti-SARS-CoV-2 étaient efficaces contre les 3 variants principaux actuels (B.1.1.7, B.1.351 et B.1.1.248) (Redd et al., 2021). Cette réponse immunitaire cellulaire qui est induite par la vaccination pourra avoir une mémoire durable (plusieurs années) comme cela a été démontré pour SARS-CoV-1 avec des LTCD8 anti-S et anti-N détectés jusqu'à 17 ans après l'infection initiale (Dan et al., 2021; Federico, 2021).
Récemment, un nouveau test fondé sur la détection de LT « longue vie » anti-SARS-CoV-2 a été mis au point. Il pourrait permettre d'identifier en routine une réponse cellulaire mémoire contre ce virus (Sheridan, 2021).

- **L'étude de la réponse immunitaire est particulièrement importante et complexe car il y a des interactions dynamiques entre de nombreux facteurs.** Cette analyse (immunoprofiling) pose toujours l'éternelle question qui est de savoir si ce que l'on observe est l'un des facteurs inducteurs ou la conséquence de la maladie virale (« œuf ou poule » d'Aristote). Cela souligne l'importance de connaître les facteurs de prédisposition immunogénétique importants. Pour cela, il a été mis en place un consortium international « HUman COvid Genetic Effect » incluant aussi l'étude du syndrome post-Covid.

- **La compréhension de la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2 est fondamentale, car cela permet de comprendre comment nous sommes capables d'éliminer ce virus.** Ces connaissances permettront certainement de développer de nouveaux traitements antiviraux comme des interferons mais aussi d'autres stratégies. Cette dissection de la réponse immunitaire permet aussi de comprendre comment le virus peut déclencher un « orage » inflammatoire qui va provoquer des lésions (comme l'atteinte pulmonaire) mais aussi des troubles de la coagulation. Il est très important d'analyser tous ces phénomènes souvent complexes et intriqués pour mieux prendre en charge les patients avec une COVID-19 sévère.

Pathogénie de l'infection COVID-19



Les étapes de la pathogénie de la COVID-19

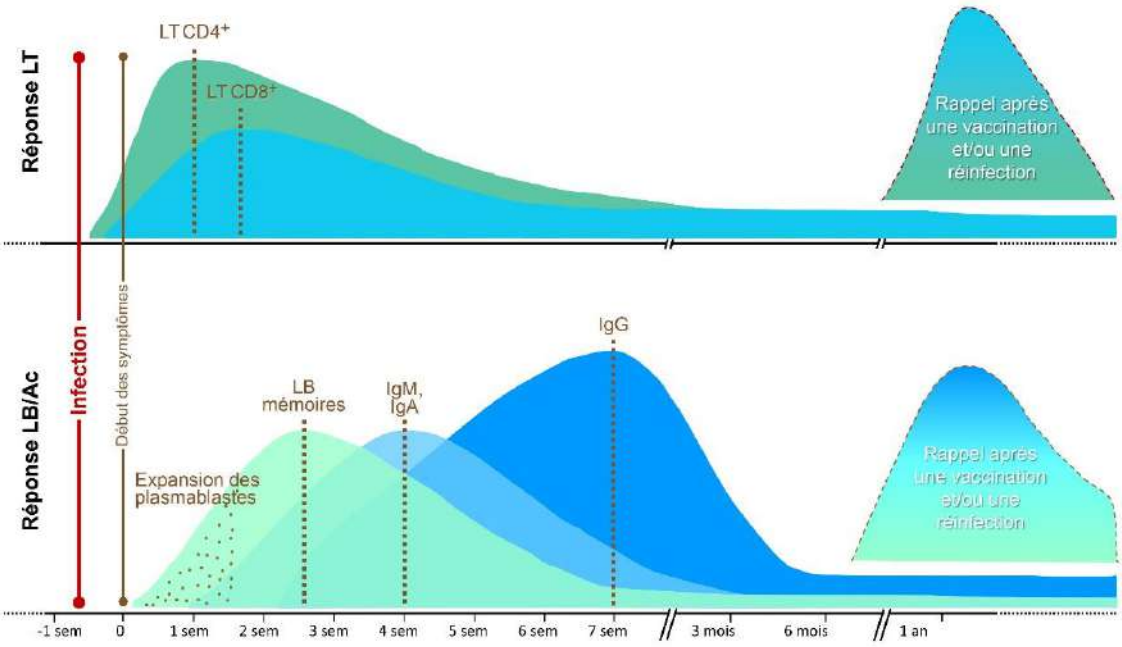
1) Défaut de réponse de l'immunité innée induite par le Covid-19 et des facteurs immunogénétiques
   - → Défaut de synthèse d'IFN (notamment de type 3 (λ)
   - → Déficit cellulaire des mono/macrophages (défaut d'expression des HLA DR), NK, ILC1,2,3, MAIT)
   - → Déficit en IgM (A, G) naturelles anti-glucans et en MBL (mannose-binding lectine)
2) Persistance de virus dans les pneumocytes, l'endothélium et peut-être les macrophages ?
3) Activation de l'endothélium avec une hypercoagulabilité liée à l'infection virale et/ou au syndrome cytokynique
4) Activation des plaquettes infectées par le Covid-19
5) Activation différée (5-13 jours) d'un nombre assez réduit de
   LT CD4 >> LT CD8 avec un état d'hyperstimulation qui active les mono/macrophages par le GM-CSF et les cellules épithéliales et endothéliales par l'IL-6 et l'IL-17 (et l'IL-21 et 22)
   - → L'IL-17A peut favoriser la fibrose
6) Déficit en LT reg et excès de LTh2 dans le sang (avec la présence de LTh1/LTh17 dans le poumon)
   - → Lymphopénie périphérique surtout LT CD8 et NK → critères de sévérité
7) Synthèse d'Ac anti-Covid-19 (J8-J15) qui activent le complément (C3a, C5a), ce qui peut aggraver les lésions pulmonaires (par CDC, ADCC), active les macrophages (par les FcγR) et modulent la coagulation

L'infection COVID-19 : un déficit de l'immunité innée et excès d'inflammation

- L'aggravation s'associe à une activation des voies de l'inflammation et de l'immunité innée, corrélée à une activité de la voie NF-KB
  - ⚠ Sauf pour l'IFN de type 1 → déficit de l'élimination virale

SARS-Cov-2 (Covid-19) induit moins de réponse IFN de l'hôte que SARS-Cov-1, par différents mécanismes d'évasion
Chu et al. Clin Infect Dis. 2020 (Online ahead of print).

- L'aggravation corrélée à l'élévation de cytokines comme l'IL-6 mais pas de l'IL-1β (même si IL-1 RA ↗)
  - ⚠ Les taux sériques d'IL-6 sont élevés mais il n'y a pas de signature transcription (ARN) de l'IL-6 mais de l'IL-6R, SOC3 et STAT3
  - ⚠ Les taux sériques ne reflètent pas forcément l'état pulmonaire et endothélial
  - ⚠ La lymphopénie (surtout LT CD8 et NK) est corrélée avec la sévérité associée à une activation et une apoptose excessive (annexine V)
  - ⚠ Cette lymphopénie est inversement corrélée à l'élévation de LB CD19+ et plasmablastes



La réponse immunitaire humorale (IgG, IgM, IgA) et cellulaire (LTCD4, LTCD8, LT et LB mémoires) anti-SARS-CoV-2

(1) La réponse LT est précoce, déclenchée dès la 1ère semaine pour les LTCD4 (auxiliaires) puis les LTCD8 ce qui génère des LT mémoires susceptibles de persister plusieurs années (mémoire immunitaire). Les LT sont dirigées contre différents antigènes de SARS-CoV-2 (S, N, M, …).

(2) La réponse LB débute aussi très vite par l'apparition de plasmablastes spécifiques de différents antigènes de SARS-CoV-2 (surtout de la protéine S). Ces plasmablastes deviennent plasmocytes pour produire des IgM, IgA, IgG dès la 1ère semaine avec un pic d'IgG vers la 7ème semaine. Ces anticorps reconnaissent différentes constitutions du virus et plus particulièrement la protéine S (dont la séquence RBD). Ces anticorps sont très souvent neutralisants, mais leurs taux varient selon les individus et fluctuent avec le temps. Des LB mémoires (longue vie) apparaissent très tôt et peuvent persister longtemps, peut-être plusieurs années sans produire d'anticorps anti-SARS-CoV-2.
Dans un travail sur 130 patients infectés par SARS-CoV-2, incluant toutes les formes de la maladie, les réponses LT et LB ont été étudiées.

- Dans les formes sévères, il y a un déficit relatif en IgA dans les muqueuses, mais aussi une expansion incontrôlable des monocytes sanguins (précurseurs de macrophages) et des lymphocytes T cytotoxiques qui favorisent l'inflammation tissulaire. Il existe aussi un excès de précurseurs plaquettaires (mégacaryocyte), ce qui peut expliquer le risque de thrombose.
- Des différences entre la réponse immunitaire des femmes et des hommes peuvent expliquer une forme de protection chez les femmes
  (Stephenson et al., 2021)

Références :

Algaissi, A., Alfaleh, M.A., Hala, S., Abujamel, T.S., Alamri, S.S., Almahboub, S.A., Alluhaybi, K.A., Hobani, H.I., Alsulaiman, R.M., AlHarbi, R.H., et al. (2020). SARS-CoV-2 S1 and N-based serological assays reveal rapid seroconversion and induction of specific antibody response in COVID-19 patients. Sci Rep *10*, 16561.

Arkhipova-Jenkins, I., Helfand, M., Armstrong, C., Gean, E., Anderson, J., Paynter, R.A., and Mackey, K. (2021). Antibody Response After SARS-CoV-2 Infection and Implications for Immunity: A Rapid Living Review. Ann Intern Med 174(6):811-821.

Aziz, N.A., Corman, V.M., Echterhoff, A.K.C., Muller, M.A., Richter, A., Schmandke, A., Schmidt, M.L., Schmidt, T.H., de Vries, F.M., Drosten, C., et al. (2021). Seroprevalence and correlates of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies from a population-based study in Bonn, Germany. Nat Commun 12, 2117.

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M.A., Hernan, M.A., Lipsitch, M., Reis, B., and Balicer, R.D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med 384, 1412–1423.

Dan, J.M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K.M., Yu, E.D., Faliti, C.E., Grifoni, A., Ramirez, S.I., Haupt, S., Frazier, A., et al. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science 371.

Dufloo, J., Grzelak, L., Staropoli, I., Madec, Y., Tondeur, L., Anna, F., Pelleau, S., Wiedemann, A., Planchais, C., Buchrieser, J., et al. (2021). Asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infections elicit polyfunctional antibodies. Cell Rep Med 100275.

Federico, M. (2021). The conundrum of current anti-SARS-CoV-2 vaccines. Cytokine Growth Factor Rev 60,46-51.

Gallais, F., Velay, A., Nazon, C., Wendling, M.-J., Partisani, M., Sibilia, J., Candon, S., and Fafi-Kremer, S. (2021). Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. Emerg. Infect. Dis. 27, 113–121.

Gudbjartsson, D.F., Norddahl, G.L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., Arnthorsson, A.O., Helgason, D., Bjarnadottir, K., Ingvarsson, R.F., et al. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. N Engl J Med 383, 1724–1734.

Ibarrondo, F.J., Fulcher, J.A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M.A., Ferbas, K.G., Tobin, N.H., Aldrovandi, G.M., and Yang, O.O. (2020). Rapid Decay of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. N. Engl. J. Med. 383, 1085–1087.

Isho, B., Abe, K.T., Zuo, M., Jamal, A.J., Rathod, B., Wang, J.H., Li, Z., Chao, G., Rojas, O.L., Bang, Y.M., et al. (2020). Persistence of serum and saliva antibody responses to SARS-CoV-2 spike antigens in patients with COVID-19. Sci Immunol 5, 52.

Juno, J.A., Tan, H.X., Lee, W.S., Reynaldi, A., Kelly, H.G., Wragg, K., Esterbauer, R., Kent, H.E., Batten, C.J., Mordant, F.L., et al. (2020). Humoral and circulating follicular helper T cell responses in recovered patients with COVID-19. Nat Med 26, 1428–1434.

Karlsson, A.C., Humbert, M., and Buggert, M. (2020). The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. Sci Immunol *5* (83) eabe8063.

Lumley, S.F., O'Donnell, D., Stoesser, N.E., Matthews, P.C., Howarth, A., Hatch, S.B., Marsden, B.D., Cox, S., James, T., Warren, F., et al. (2021). Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. N Engl J Med 384, 533–540.

Marot, S., Malet, I., Leducq, V., Zafilaza, K., Sterlin, D., Planas, D., Gothland, A., Jary, A., Dorgham, K., Bruel, T., et al. (2021). Rapid decline of neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 among infected healthcare workers. Nat Commun 12, 844.

Mishra, P.K., Bruiners, N., Ukey, R., Datta, P., Onyuka, A., Handler, D., Hussain, S., Honnen, W., Singh, S., Guerrini, V., et al. (2021). Vaccination boosts protective responses and counters SARS-CoV-2-induced pathogenic memory B cells. MedRxiv 2021.04.11.21255153.

Redd, A.D., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E.M., Pekosz, A., Laeyendecker, O., Abel, B., Fehlings, M., Quinn, T.C., and Tobian, A.A.R. (2021). CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. Open Forum Infect. Dis ofab143.

Robbiani, D.F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J.C.C., Wang, Z., Cho, A., Agudelo, M., Barnes, C.O., Gazumyan, A., Finkin, S., et al. (2020). Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature 584, 437–442.

Sattler, A., Angermair, S., Stockmann, H., Heim, K.M., Khadzhynov, D., Treskatsch, S., Halleck, F., Kreis, M.E., and Kotsch, K. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. J Clin Invest 130, 6477–6489.

Schwarzkopf, S., Krawczyk, A., Knop, D., Klump, H., Heinold, A., Heinemann, F.M., Thummler, L., Temme, C., Breyer, M., Witzke, O., et al. (2021). Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG. Emerg Infect Dis. 2021;27(1):122-129.

Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Stralin, K., Gorin, J.B., Olsson, A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., et al. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell 183, 158-168 e14.

Sheridan, C. (2021). COVID-19 testing turns to T cells. Nat. Biotechnol. 39, 533–534.

Sokal, A., Chappert, P., Barba-Spaeth, G., Roeser, A., Fourati, S., Azzaoui, I., Vandenberghe, A., Fernandez, I., Meola, A., Bouvier-Alias, M., et al. (2021). Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. Cell 184, 1201-1213 e14.

Stephenson, E., Reynolds, G., Botting, R.A., Calero-Nieto, F.J., Morgan, M.D., Tuong, Z.K., Bach, K., Sungnak, W., Worlock, K.B., Yoshida, M., et al. (2021). Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. Nat. Med. 27, 904–916.

Voss, W.N., Hou, Y.J., Johnson, N.V., Delidakis, G., Kim, J.E., Javanmardi, K., Horton, A.P., Bartzoka, F., Paresi, C.J., Tanno, Y., et al. (2021). Prevalent, protective, and convergent IgG recognition of SARS-CoV-2 non-RBD spike epitopes. Science 372, 6546 (1108-1112).

Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D.R., Bailey, M.J., Mansour, M., McMahon, M., Meade, P., Mendu, D.R., Muellers, K., et al. (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science 370, 1227–1230.

Wise, J. (2020). COVID-19: T cell response lasts for at least six months after infection, study shows. BMJ 371, m4257.

6. Quelle est l'origine du virus SARS-CoV-2 ?

- **Pour l'instant l'origine de SARS-CoV-2 reste inconnue.**
  Les coronavirus sont hébergés par des animaux dont le principal réservoir sont des chauves-souris qui vivent sur toute la planète en particulier en Asie dans les grottes du Yunnan dans le sud-ouest de la Chine (Sallard et al., 2021). Normalement ces virus « animaux » ne sont pas capables d'infecter les hommes, mais ils peuvent infecter d'autres animaux qui peuvent être des hôtes « intermédiaires ». Deux modes de transmission de l'animal à l'homme sont décrits
  - Par débordement : une épidémie au sein d'une seule espèce entraînant suffisamment de modifications du virus pour qu'il devienne capable de se transmettre à l'homme.
  - Par circulation : le virus passe d'une espèce à l'autre jusqu'à ce que l'accumulation de différentes mutations le rende transmissible à l'homme.
- **Selon des événements souvent difficiles à déterminer, plusieurs coronavirus ont acquis des caractéristiques leur permettant d'infecter les cellules humaines comme le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et maintenant SARS-CoV-2.** Ce passage de l'animal à l'homme (généralement en passant par un hôte animal intermédiaire) s'explique par des modifications génétiques que le virus acquiert « par hasard » en se multipliant de façon aléatoire pendant une longue période. Ces maladies virales capables de passer de l'animal à l'homme sont appelées des zoonoses (zôon=animal, nósos=maladie). L'interaction croissante entre les hommes et les écosystèmes sauvages (notamment forestiers) explique ces ruptures de barrière d'espèces qui mènent à des zoonoses.
- **En 2013 et 2018 dans la revue Nature, l'homologie entre des coronavirus de chauve-souris et les coronavirus responsables des épidémies de SARS-CoV-1 (2003) et MERS-CoV (2012) a été bien décrite.** Les auteurs annonçaient la forte probabilité d'une réémergence d'un coronavirus capable de provoquer une pandémie (Ge et al., 2013; Zhou et al., 2018). (**Le réservoir naturel du SARS-CoV-2 est bien une espèce de chauve-souris du sud de la Chine ou de l'Inde.** Des analyses très précises (phylogénétiques) ont montré que ce nouveau virus est très proche (avec une homologie de 96%) du virus *Bat*-SARS-*CoV* RaTG13 qui est un virus de chauve-souris (Rhinolophus affinis) découvert dans la province de Yunnan dès 2013. Cependant, l'hôte intermédiaire qui a transmis ce virus de chauve-souris à l'homme n'est pas connu. L'hypothèse d'un rôle du pangolin (manis javanica) n'est pas crédible car le coronavirus détecté chez cet animal n'a que 90% de similitude avec le virus *Bat*-SARS-*CoV* RaTG13. A titre d'exemple, le virus SARS-CoV-1 a une homologie de 98% avec un coronavirus identifié chez la civette qui est certainement l'hôte intermédiaire qui a permis sa transmission à l'homme. En réalité, on pense actuellement que le virus *Bat*-SARS-*CoV* RaTG13 et le Coronavirus du pangolin sont 2 virus différents qui ont eu une évolution assez similaire avec notamment des modifications de la protéine S qui ont rendu ces deux virus contagieux pour l'homme. Il est aussi intéressant d'observer que la chauve-souris et le pangolin ne partagent pas les mêmes écosystèmes naturels.
- **L'origine du passage à l'homme de *Bat*-SARS-*CoV* RaTG13 reste donc énigmatique** comme cela a été très bien décrit dans l'excellent article de Stéphane FOUCART et Chloé HECKETSWEILER (Foucart, 2020). La récente mission de l'OMS en Chine n'a pas permis de conclusion définitive même si elle estime que la fuite du virus d'un laboratoire était « improbable ». Dans ce contexte, il faut néanmoins observer que le laboratoire (classé P4) de Wuhan possédait les séquences de 8 autres coronavirus de type SARS, non publiées, dont certains identifiés en 2013 dans une mine à Tongguan dans le canton de Mojiang de la province

du Yunnan à 1500 kms de Wuhan. Dans cette mine, 6 mineurs avaient contracté une infection respiratoire sévère sans que l'on puisse affirmer qu'il s'agissait d'une infection à coronavirus. Cependant, le fameux virus Bat-SARS-CoV RaTG13 semble avoir été identifié à partir de prélèvement (excréments de chauve-souris) dans cette fameuse mine de cuivre de Moijang. Cette mine est interdite d'accès depuis plusieurs années. Depuis 2013, l'étude de ces coronavirus « à risque » pour l'homme a été certainement une préoccupation pour les chercheurs chinois. Il est possible que ces virus aient pu être modifiés en laboratoire pour mieux infecter les cellules humaines afin de mieux les étudier. Cela n'est pas prouvé mais c'est une hypothèse envisageable. Cependant, KG ANDERSEN dans la célèbre revue Nature Medicine, signale que SARS-CoV-2 ne présente aucune trace de manipulation génétique (notamment de séquence du virus VIH) ce qui plaide pour une origine « naturelle » de ce virus (Andersen et al., 2020). La possibilité d'une fuite « accidentelle » de SARS-CoV-2 du laboratoire de Wuhan (situé près du marché de la ville) n'est pas impossible car cela a déjà été évoqué pour d'autres laboratoires, à plusieurs reprises, après l'épidémie de SARS-CoV-1 mais sans aucune conséquence connue. L'histoire reste à écrire mais il est vraisemblable que le virus SARS-CoV-2 circulait déjà en Chine bien avant l'épidémie de fin 2019. Le marché de Wuhan, initialement incriminé, n'est probablement pas l'épicentre originel de l'épidémie mais a certainement joué un rôle dans la propagation du virus. Il est intéressant d'étudier si des modifications écologiques naturelles dans les années ou les mois précédents l'épidémie ont eu lieu dans cette région du monde pour essayer de comprendre l'émergence de cette zoonose. Quoiqu'il en soit après l'émergence de ce virus transmissibles à l'homme ce sont bien les innombrables moyens de transport (notamment aériens) qui ont permis cette pandémie à partir d'un ou plusieurs foyers chinois.

En juin 2021, 31 scientifiques internationaux ont « durci » le ton pour demander des investigations plus poussées notamment en collaboration avec le gouvernement chinois. Ce souhait a aussi été affirmé par le directeur général de l'OMS et par les dirigeants du G7 qui ont publié une déclaration commune demandant une nouvelle enquête d'experts pour déterminer les origines de la Covid-19.

- **En France, la date de début de l'épidémie vient aussi d'être revue grâce à l'analyse d'une grande cohorte de population générale appelée CONSTANCES qui a inclus en 2012 215.000 sujets de 18 à 69 ans.** Ainsi, 9.144 prélèvements de sang de sujets collectés en France du 4 novembre 2019 au 16 mars 2020 ont été examinés. La recherche d'anticorps (IgG) anti-SARS-CoV2 était positive dans 1.9% des échantillons prélevés en novembre 2019 (Carrat et al., 2021). Ces données sont renforcées par l'observation de patients avec des pneumopathies évoquant une COVID-19 en octobre-novembre en Italie et en France. Il faut pourtant rester prudent car les anticorps observés peuvent aussi être la conséquence d'une réactivité croisée avec d'autres coronavirus. Le virus circulait peut-être déjà dans le monde en 2019. Des données complémentaires nous apporteront certainement d'autres éléments.
- **L'expérience « extraordinaire » de cette pandémie doit nous interroger sur notre rôle sur la planète.** Nous devons prendre conscience de notre interdépendance avec tout ce qui nous entoure. Ainsi, notre influence sur l'environnement est majeure avec des conséquences sur la biodiversité des écosystèmes. Nous avons créé une nouvelle ère, appelée anthropocène, qui a déjà des implications sanitaires. Près de 70% des émergences épidémiques virales sont liées à des contacts avec des animaux sauvages dont on détruit les environnements. Cette pandémie doit nous faire comprendre qu'il faut modifier notre relation au monde pour éviter

ces crises sanitaires, qui, si elles se reproduisent, vont déstructurer profondément notre société.

Références :

Andersen, K.G., Rambaut, A., Lipkin, W.I., Holmes, E.C., and Garry, R.F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat. Med. *26*, 450–452.

Carrat, F., Figoni, J., Henny, J., Desenclos, J.-C., Kab, S., de Lamballerie, X., and Zins, M. (2021). Evidence of early circulation of SARS-CoV-2 in France: findings from the population-based "CONSTANCES" cohort. Eur. J. Epidemiol. 1–4.

Foucart, S. (2020). Les silences de la Chine, un virus repéré dès 2013, la fausse piste du pangolin... Enquête sur les origines du SARS-CoV-2. Le Monde, 22 décembre 2020.

Ge, X.-Y., Li, J.-L., Yang, X.-L., Chmura, A.A., Zhu, G., Epstein, J.H., Mazet, J.K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., et al. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature *503*, 535–538.

Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., Decroly, E., and van Helden, J. (2021). Tracing the origins of SARS-COV-2 in coronavirus phylogenies: a review. Env. Chem Lett 1–17.

Zhou, P., Fan, H., Lan, T., Yang, X.-L., Shi, W.-F., Zhang, W., Zhu, Y., Zhang, Y.-W., Xie, Q.-M., Mani, S., et al. (2018). Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. Nature *556*, 255–258.

7. Quel est le réservoir animal de SARS-CoV-2 ? Y-a-t-il un risque de contamination par les animaux domestiques ?

- **Le réservoir originel de différents coronavirus humains est la chauve-souris, mais d'autres espèces (oiseaux et mammifères) peuvent porter des coronavirus qui ne sont pas transmissibles à l'homme.** Une des questions majeures est de savoir comment un coronavirus « animal » peut devenir contagieux pour l'homme. Pour SARS-CoV-1, la transmission s'est faite par la civette qui a servi d'hôte intermédiaire. En revanche, l'animal qui a permis le passage à l'homme de SARS-CoV-2 n'est pas connu. L'hypothèse du pangolin n'est pas confirmée.
- **Différents animaux sauvages sont infectables.** Parmi ces animaux, les mustélidés (dont les loutres, visons, putois, belettes, martres, blaireaux, …) mais aussi différents félins (tigres, lions et autres félins sauvages) peuvent porter le SARS-CoV-2 avec ou sans symptômes. D'autres animaux sauvages, comme le chien viverrin, présent de l'Europe de l'Est, au Japon (appelé Tanouki) peuvent être porteur de ce virus mais sans argument en faveur d'un rôle vecteur pour l'homme. En fait des études sont nécessaires car il y a de nombreux animaux sauvages qui cohabitent avec les humains comme les singes qui pourraient aussi servir de réservoir viral (Zhai et al., 2020).

  Le commerce de ces animaux est interdit, mais le trafic d'organes destinés à la médecine traditionnelle pourrait contribuer à la dissémination de ces virus. Néanmoins, il n'y a aucune preuve viro-épidémiologique actuellement.
- **Des animaux domestiques (chats, chiens, hamsters, furets, cochons d'Inde) et les animaux d'élevage (vison) peuvent aussi porter le virus avec ou sans symptôme.** Il est probable que ces animaux soient contaminés par l'homme mais cela reste extrêmement rare. Un passage du virus des animaux domestiques à l'homme semble improbable. Il est recommandé aux personnes atteintes de COVID-19 qui ont des animaux de compagnie d'appliquer des mesures d'hygiène sans mesures spécifiques pour l'animal. Pour l'instant, seule la transmission de l'homme au vison est considérée à risque avec la possible constitution d'un réservoir animal qui pourrait générer des variants nouveaux. Ainsi, des mesures spécifiques ont été prises avec notamment l'abattage massif de ces élevages (Danemark, Pays-Bas, Espagne, France). En revanche, d'autres pays (USA, Suède) n'ont pas abattu les animaux.
- **Récemment, il a été montré que le variant anglais pouvait infecter des chats et des chiens avec un risque éventuel de myocardite qui doit être confirmé (Ferasin et al., 2021).** Les variants sud-africain et brésilien pourraient infecter les rongeurs ce qui pourraient en faire un réservoir (Montagutelli et al., 2021). Affaire à suivre ...
- **Ainsi, à ce jour, les animaux domestiques et sauvages ne jouent pas un rôle épidémiologique déterminant dans le maintien et la diffusion du SARS-CoV-2.** Les animaux domestiques peuvent être considérés comme un cul-de-sac épidémique dans l'état actuel des connaissances (recommandations de l'ANSEP).

Références :

Ferasin, L., Fritz, M., Ferasin, H., Becquart, P., Legros, V., and Leroy, E.M. (2021). Myocarditis in naturally infected pets with the British variant of COVID-19. BioRxiv 2021.03.18.435945.

Montagutelli, X., Prot, M., Levillayer, L., Salazar, E.B., Jouvion, G., Conquet, L., Donati, F., Albert, M., Gambaro, F., Behillil, S., et al. (2021). The B1.351 and P.1 variants extend SARS-CoV-2 host range to mice. BioRxiv 2021.03.18.436013.

Zhai, X., Sun, J., Yan, Z., Zhang, J., Zhao, J., Zhao, Z., Gao, Q., He, W.T., Veit, M., and Su, S. (2020). Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. J Virol 94(15):e00831-20.

8. Le SARS-CoV-2 est-il un virus saisonnier comme la grippe ?

- **Depuis plus d'un an d'épidémie, il n'y a pas de fluctuation saisonnière significative.** Le virus a circulé dans l'Hémisphère Sud notamment en Amérique et en Afrique du Sud, et dans l'Hémisphère Nord malgré les modifications climatiques saisonnières. Ainsi, l'épidémie s'est aggravée malgré l'été en Israël, en Russie ou au Mexique par exemple. En avril 2021, l'épidémie flambe en Inde malgré les fortes chaleurs avant la mousson. Ce virus ne se comporte donc pas comme le virus de la grippe c'est un virus qui s'adapte à différentes conditions, même s'il préfère globalement le froid et l'humidité. Il prolifère dans des conditions très variables même en altitude et même en pleine jungle (Amérique du Sud) (Moriyama et al., 2020).
- **Concrètement les moments de fluctuation de l'épidémie ont surtout été induites par des confinements drastiques comme celui en France de mars à mai 2020**. L'impact du climat saisonnier existe, mais il est certainement moins important avec les nouveaux variants plus contagieux comme le suggèrent des simulations faites par des chercheurs de l'Institut Pasteur (APM, 2021).
  Récemment, une modélisation de la saisonnalité de SARS-CoV-2 a été proposée montrant que le virus avait une capacité à se transmettre plus importante (R0>1) à partir d'octobre puis moins importante avec l'arrivée du printemps (R0<1) dans l'hémisphère nord. Cette saisonnalité influence l'évolution de l'épidémie indépendamment des mesures barrières mais des résultats complémentaires sont nécessaires (Gavenčiak et al., 2021).

Références :

APM (2021). L'effet favorable du climat pour freiner la circulation virale semble "insuffisant" pour éviter un rebond épidémique d'ici l'été. https://www.sfmu.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/l-effet-favorable-du-climat-a-priori-insuffisant-pour-eviter-un-rebond-epidemique-d-ici-l-ete-institut-pasteur-/new_id/67356

Gavenčiak, T., Monrad, J.T., Leech, G., Sharma, M., Mindermann, S., Brauner, J.M., Bhatt, S., and Kulveit, J. (2021). Seasonal variation in SARS-CoV-2 transmission in temperate climates. MedRxiv 2021.06.10.21258647.

Moriyama, M., Hugentobler, W.J., and Iwasaki, A. (2020). Seasonality of Respiratory Viral Infections. Annu Rev Virol *7*, 83–101.

9. Comment faire le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 ?

- **Le diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 peut être direct en recherchant un des constituants du virus (ARN ou protéines) ou indirect en recherchant la réponse anticorps développée par notre organisme.**

(1) Les tests de détection directs

- **Le virus peut être détecté directement par des méthodes virologiques par des prélèvements dans les fosses nasales, de la salive et d'autres sites.** Ces méthodes sont basées sur la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel (Corman et al., 2020) :

☆ Le prélèvement réalisé dans les fosses nasales est mis en contact avec un produit qui désactive le virus (tampon de lyse) pour le rendre non infectieux (non dangereux pour le manipulateur). Grâce à une technique dite d'extraction utilisant différents tampons, le matériel génétique (l'ARN) du virus est isolé des autres composants du virus. On parle d'ARN purifié. Cet ARN propre est ensuite mis dans une solution qui contient une enzyme qui va le transformer en ADN (reverse transcriptase RT), des amorces qui reconnaissent spécifiquement les 2 extrémités d'une petite région de l'ADN complémentaire produit, une enzyme qui polymérise l'ADN avec l'aide des amorces et des nucléotides. Ce mélange subit jusqu'à 45 cycles de température qui permettent d'amplifier l'ADN complémentaire. Cette technique est appelée RT-PCR car elle inclut une étape utilisant une reverse transcriptase. A chaque amplification, une sonde marquée par un fluorophore qui reconnait spécifiquement le milieu de la région amplifiée, se fixe et provoque un signal qui est comptabilisé par l'appareil PCR. A la fin du 45ème cycle, l'appareil PCR comptabilise le nombre de cycles à partir duquel l'ADN complémentaire a été amplifié. On parle de « Cycle threshold » ou Ct. Plus le Ct est bas plus la la quantité de l'ADN complémentaire est importante. Grâce à une gamme de quantification, l'appareil PCR utilise le Ct pour calculer la charge virale (la quantité de virus) contenue dans le prélèvement.

☆ La PCR est une technique très sensible capable de détecter jusqu'à 10 copies d'ARN/réaction et très spécifique (>99%). Ces deux paramètres sont liés à la cible virale choisie. En règle générale, la cible d'une PCR doit être choisie dans une région conservée et spécifique du virus qu'on veut détecter. Pour pallier à une éventuelle variabilité du SARS-CoV-2 au cours du temps pouvant « influencer » la cible PCR choisie, 2 à 3 cibles différentes sont utilisées pour détecter le SARS-CoV-2.

☆ La sensibilité de la RT-PCR SARS-CoV-2 est liée non pas à la technique elle-même mais à la qualité du prélèvement et à la localisation du virus. Pendant la phase aigüe de l'infection, le virus est présent en quantité importante dans le nasopharynx. Sa présence dans la salive peut varier en fonction du moment du prélèvement. Ainsi, on estime que le prélèvement nasopharyngé est plus sensible qu'un prélèvement salivaire. Ce dernier peut s'avérer utile si le prélèvement nasopharyngé n'est pas faisable ou si des prélèvements itératifs sont nécessaires car le prélèvement salivaire est moins traumatisant.

- **Le virus peut aussi être détecté par ses antigènes (notamment la protéine N qui est très abondante ou la protéine S) par des méthodes dites « antigéniques » (Pekosz et al., 2021) :**

☆ Il s'agit d'une bandelette « tapissée » d'anticorps spécifiques des protéines du SARS-CoV-2. Le prélèvement nasopharyngé censé contenir le virus est mélangé avec un réactif qui

inactive et lyse le virus pour libérer ses protéines (antigènes). Quelques gouttes de ce mélange sont déposées dans le puits de la bandelette. Le mélange migre alors jusqu'aux anticorps qui interagissent avec les antigènes viraux présents dans le prélèvement des fosses nasales. La rencontre entre l'antigène et l'anticorps forme un complexe anticorps-antigène qui est détecté grâce à un marquage coloré.

☆ Les tests antigéniques validés par le centre national de référence (CNR) ont une très bonne spécificité jusqu'à 99% avec une sensibilité qui varie avec la quantité de virus (charge virale) présente dans le prélèvement. On estime que les tests antigéniques détectent jusqu'à 100% des prélèvements avec un Ct inférieur ou égale à 30 mesuré par la PCR. Cette limite de Ct fait la distinction entre les personnes contagieuses et non contagieuses. Ainsi, un test antigénique positif suggère la contagiosité.

☆ L'intérêt des tests antigéniques est leur rapidité d'exécution qui est entre 5 et 20 minutes et leur capacité d'identifier les personnes contagieuses.

☆ Les tests antigéniques ont été déclinés en autotests. Ces derniers sont basés sur le même principe de détection. Seule la méthode de prélèvement est différente puisqu'elle est réalisée dans les fosses nasales uniquement et non dans le nasopharynx par souci de simplicité.

(2) Les tests de détection indirects (sérologie)

- **Le contact avec le virus peut être identifié par d'autres méthodes comme la recherche d'anticorps.** Ces méthodes, appelées sérologies, utilisent des antigènes viraux qui au contact du sérum d'une personne infectée par SARS-CoV-2 forment un complexe avec les anticorps présents dans le sérum. La détection de ce complexe peut se faire par l'utilisation d'anticorps marqués ou par chemoluminescence. Les principales antigènes cibles des tests sérologiques sont la nucléocapside (N) et la protéine Spike (S) (Fafi-Kremer et al., 2020; Gallais et al., 2021; Velay et al., 2020) :

☆ Les tests basés sur la protéine N ont été beaucoup utilisés au début de la pandémie. Ils présentent une très bonne spécificité (>98%) et très bonne sensibilité clinique (>95%) surtout pendant la phase aigüe de l'infection. En effet, le titre de ces anticorps baisse significativement avec le temps. Certaines études ont montré que les anticorps anti-N ne sont détectables que chez 20% des individus un an après l'infection.

☆ Les tests sérologiques actuels sont basés sur la quantification des anticorps dirigés contre la protéine S. La majorité des tests commercialisés ont une sensibilité et une spécificité proche de 100%. Le titres des anticorps anti-S baisse avec le temps mais ils restent détectables au moins jusqu'à 13 mois après l'infection. Cette sérologie est utilisée pour évaluer la réponse vaccinale.

☆ Les vaccins utilisés en Europe sont basés sur la protéine S, donc seule la sérologie anti-S peut évaluer la réponse au vaccin car les vaccins actuels immunisent contre la protéine S. En revanche, la présence d'anticorps anti-N signe une infection ancienne, mais ces anticorps déclinent et disparaissent plus vite que les anticorps anti-S.

Comment analyser une sérologie COVID-19 :

1. **Vérifier la cible de la technique** utilisée qui peut-être :
    a. La **nucléocapside (N)** virale : Les anticorps dirigés contre cette protéine sont **présents après une infection,** mais **absents chez les personnes vaccinés** (à l'exception des vaccins à base de virus inactivé comme Sinovac ou Sinopharm) et qui n'ont jamais rencontré le virus.
    b. La **spike (S)** virale : Les anticorps dirigés contre cette protéine sont **présents après une infection et après un vaccin.**
2. **Vérifier l'unité de mesure** : depuis l'arrivée des vaccins, la plupart des techniques sérologiques ont évolué vers des techniques qui quantifient le titre des anticorps de la protéine S. Afin de standardiser les techniques entre elles et permettre la comparaison des résultats des différentes techniques. L'organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place un standard OMS que chaque fournisseur de technique utilise pour calibrer ses valeurs et déterminer un facteur de conversion qui permet d'obtenir les titres d'anticorps en Binding Antibody Unit (BAU)/mL.
   Pour pouvoir interpréter une sérologie anti-S quantitative**,** prendre en compte le **résultat en BAU /mL.**
3. **Y'a-t-il un titre anti-S protecteur ?** A ce jour, aucun titre n'est considéré comme protecteur car cela dépend de l'âge de l'individu et de son état immunitaire. Néanmoins, un titre arbitraire est considéré par certains praticiens afin d'évaluer la nécessité de la 3ème dose. Cette décision est basée en partie sur des données ex-vivo qui montraient qu'un titre ≥ 150 BAU/mL était capable de neutraliser tous les variants y compris le Béta (Gallais et al, En révision). Ce titre est à prendre avec réserve car il a été déterminé chez des individus jeunes immunocompétents. Plus récemment, une analyse des données de la phase 2/3 du vaccin AstraZeneca a indiqué que le titre de 264 BAU/ml était associé à 80% d'efficacité vaccinale contre une infection symptomatique (Feng et al., MedRxiv 2021).
4. **Faut-il faire une sérologie systématique pour vérifier l'efficacité du vaccin ?** A ce jour, l'HAS ne recommande pas la réalisation de sérologie dans le cadre d'un vaccin. Néanmoins, selon les données observées en vie réelle et en attendant les recommandations officielles, la sérologie pourrait aider à optimiser la prise en charge des patients en particulier ceux à risque d'infection grave :
    a. **Les patients immunodéprimés :** plusieurs études ont montré que le taux de réponse vaccinale chez les personnes immunodéprimées est significativement plus faible en comparaison aux individus immunocompétents. Cela est illustré par les données obtenues par la cohorte de greffés rénaux du CHU de Strasbourg où seuls 48% ont répondu au vaccin. Seule la sérologie peut identifier les patients non répondeurs pour leur proposer une 3ème dose (Benotmane et al. Kidney International 2021).
    b. **Les personnes ayant eu la COVID avec ou sans preuve :** les données de la littérature montrent que les personnes ayant eu la COVID et quel que soit leur titre d'anticorps n'ont besoin que d'une dose de vaccin pour booster leur réponse immunitaire contre les variants (Gallais et al, en révision ; Ebinger et al, Nat Med 2021). La réponse vaccinale est observée dès le 7éme jour après le vaccin. Ainsi, une sérologie réalisée entre **7 et 10 jours après la première dose** pourrait identifier les personnes ayant eu le COVID-19. La réalisation de la sérologie après la première dose (et non avant) permettrait d'identifier les personnes qui ont fait la COVID-19 et qui ont perdu leur anticorps.
    c. **Les long COVID sans preuve immunitaire :** Un certain nombre de personnes souffrent du long COVID sans qu'aucun examen ne puisse démontrer la trace d'une infection. Une alternative de rattrapage diagnostique serait de leur proposer le vaccin et réaliser une sérologie réalisée entre 7 et 10 jours après la première dose de vaccin.

Recommandations de l'HAS (juin 2021) pour l'indication des tests sérologiques :

(1) Le diagnostic initial de patients symptomatiques graves hospitalisés, en cas de tableau clinique ou scanographique évocateur d'infection par le SARS-CoV-2 et de test RT-PCR négatif

(2) Le diagnostic de rattrapage de patients symptomatiques graves hospitalisés mais n'ayant pas pu faire l'objet d'un test RT-PCR avant sept jour

(3) Le diagnostic initial de patients symptomatiques sans signe de gravité suivis en ville en cas de tableau clinique évocateur d'infection par le SARS-CoV-2 et de test RT-PCR négatif

(4) Le diagnostic de rattrapage de patients présentant des symptômes évocateurs d'une infection par le SARS-CoV-2 (y compris des symptômes prolongés de COVID-19) sans signe de gravité pour lesquels un diagnostic biologique initial n'a pas été établi

Situation dans lesquelles les tests sérologiques ne sont pas pertinents :

- Le diagnostic initial d'un patient symptomatique présentant ou non des signes de gravité pour lequel l'examen clinique et la RT-PCR ont été réalisés lors de la première semaine après apparition des symptômes et sont concordants
- Tester des personnes-contacts d'un patient confirmé ou suspecté
- Le suivi des patients atteints de COVID-19 à l'entrée ou la sortie hospitalière
- Le dépistage systématique des groupes professionnels
- Le dépistage chez les patients à risque de forme grave de COVID-19
- L'obtention du pass sanitaire (ce dernier ne pouvant être obtenu sur la base d'une sérologie sans vaccination)
- Le suivi de la séropositivité par des tests itératifs.

(3) Les autres méthodes diagnostiques

- **Des tests innovants ont vu le jour avec la pandémie de COVID-19 : COVIDAIR et les tests olfactifs canins**

☆ **COVIDAIR** : Ce système de dépistage rapide est basé sur l'analyse de l'air expiré par nos poumons. L'air expiré reflète le métabolisme cellulaire avec une composition qui change en fonction de notre état de santé. Quand le virus infecte nos cellules, il détourne la machinerie cellulaire pour produire ses propres protéines. Ainsi, le métabolisme cellulaire change ce qui explique que les molécules expirées par les poumons d'une personne malade peuvent être différentes de celles d'un sujet sain. Grâce à l'analyse des molécules présentes dans le souffle de patients COVID-19 hospitalisés, Une équipe de chercheurs lyonnais a pu établir la signature spécifique d'infection par le SARS-CoV-2. En intégrant cette signature dans un logiciel approprié, ils ont développé un test qui peut analyser l'expiration pour déceler la COVID-19 en quelques dizaines de secondes. Ce test utilise un instrument, grand comme un frigo, capable de détecter des molécules présentes en quantité infinitésimale (une molécule parmi 10^{14} molécules) ce qui lui confère une très bonne sensibilité. Ce test est en cours de validation clinique pour cet été.

☆ **Tests olfactifs canins** (Grandjean et al., 2020; Jendrny et al., 2020) : Ces tests sont basés sur la capacité des chiens à détecter le SARS-CoV-2 dans la sueur humaine. Du fait de l'infection, les composants olfactifs qui sont présents dans la sueur permettent de déterminer la présence ou l'absence du virus. Ce test développé par l'école nationale vétérinaire d'Alfort a été testé sur 300 volontaires en collaboration avec l'unité de recherche clinique de l'AP-HP. Le principe consiste à mettre une compresse sous les aisselles pendant 2 minutes. Ces compresses ont ensuite été enfermées dans des bocaux puis reniflées par au moins deux chiens différents, qui n'ont pas été en contact avec les volontaires. Les résultats comparés à ceux obtenus par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé ont montré une sensibilité de 97% et une spécificité de 91%.

Références :

Corman, V.M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D.K., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M.L., et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Eurosurveillance 25, 2000045.

Fafi-Kremer, S., Bruel, T., Madec, Y., Grant, R., Tondeur, L., Grzelak, L., Staropoli, I., Anna, F., Souque, P., Fernandes-Pellerin, S., et al. (2020). Serologic responses to SARS-CoV-2 infection among hospital staff with mild disease in eastern France. EBioMedicine 59, 102915.

Feng S, Philipps D.J, White T, Sayal H, Aley PY, Bidi S, Dold C, Fuskova M, Gilbert S.C, Hirsch I, Humphries ME, Jepson B, Kelly E, Plested E, Shoemaker K, Thomas KM
Vekemans J, Villafana T.L, Lambe T, Pollard A.J, Voysey M and the Oxford COVID vaccine Trial Gross Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. MedRxiv June 24, 2021.
Gallais, F., Velay, A., Nazon, C., Wendling, M.-J., Partisani, M., Sibilia, J., Candon, S., and Fafi-Kremer, S. (2021). Intrafamilial Exposure to SARS-CoV-2 Associated with Cellular Immune Response without Seroconversion, France. Emerg. Infect. Dis. 27, 113–121.

Grandjean, D., Sarkis, R., Lecoq-Julien, C., Benard, A., Roger, V., Levesque, E., Bernes-Luciani, E., Maestracci, B., Morvan, P., Gully, E., et al. (2020). Can the detection dog alert on COVID-19 positive persons by sniffing axillary sweat samples? A proof-of-concept study. PLoS One 15, e0243122.

Jendrny, P., Schulz, C., Twele, F., Meller, S., von Köckritz-Blickwede, M., Osterhaus, A.D.M.E., Ebbers, J., Pilchová, V., Pink, I., Welte, T., et al. (2020). Scent dog identification of samples from COVID-19 patients – a pilot study. BMC Infect. Dis. 20, 536.

Pekosz, A., Parvu, V., Li, M., Andrews, J.C., Manabe, Y.C., Kodsi, S., Gary, D.S., Roger-Dalbert, C., Leitch, J., and Cooper, C.K. (2021). Antigen-Based Testing but Not Real-Time Polymerase Chain Reaction Correlates With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Culture. Clinical Infectious Diseases, 2021; ciaa1706.

Velay, A., Gallais, F., Benotmane, I., Wendling, M.J., Danion, F., Collange, O., De Sèze, J., Schmidt-Mutter, C., Schneider, F., Bilbault, P., et al. (2020). Evaluation of the performance of SARS-CoV-2 serological tools and their positioning in COVID-19 diagnostic strategies. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 98, 115181.

10. A-t-on tous le même risque de faire une infection à SARS-CoV-2 ?

- **Ce risque dépend des caractéristiques de chaque individu, en particulier de ses défenses immunitaires.** C'est pour cette raison que nous répondons de façon différente aux agressions microbiennes, ce qui fait que l'humanité a survécu à des agressions majeures comme la peste (bactérie) ou la variole (virus). La réponse immunitaire contre le SARS-CoV-2 est étudiée de façon détaillée mais il reste des choses importantes à découvrir notamment comment évolue cette immunité avec le temps (Rydyznski Moderbacher et al., 2020; Sattler et al., 2020; Stephens and McElrath, 2020; Stephenson et al., 2021). C'est une question cruciale pour savoir si l'immunité vaccinale anti-SARS-CoV-2 peut assurer une protection durable (Poland et al., 2020).
- **Chacun d'entre nous dispose de mécanismes de défense qui nous sont propres.** Ces mécanismes dépendent de notre patrimoine génétique, mais aussi d'autres éléments comme notre hygiène de vie (tabac, alcool, activité physique) et de nombreux autres facteurs comme la prise de médicaments ou de vitamines par exemple. A titre d'exemple, il a été montré que des gènes ancestraux (néandertaliens) portés par le chromosome 12 pourraient réduire de 22% le risque d'infection grave à SARS-CoV-2. Cette région génétique comporte des gènes qui régulent la réponse immunitaire aux virus à ARN (Zeberg and Pääbo, 2021). Par ailleurs, une autre région présente chez 50% des individus en Asie du Sud et 16% en Europe prédisposerait à des formes plus sévères (Zeberg and Pääbo, 2020).
  Dans un travail récent, il a été démontré des mécanismes d'adaptation de gènes humains susceptibles d'interagir avec les coronavirus (dont SARS-CoV-2) qui débutent il y a 25.000 ans dans les populations asiatiques. Ces modifications suggèrent fortement l'existence d'anciennes épidémies à coronavirus ou à des virus apparents dans ces populations qui sont « adaptées » pour mieux répondre à ce risque. (Souilmi et al., 2021)
- **Des règles d'hygiène alimentaire pourraient permettre de réduire le risque de COVID-19 sévère.**
  Des études suggèrent qu'une alimentation pesco-végétarienne (à base de poissons et de crustacés, et de légumes, légumineuses et noix) réduit le risque de forme modérée à sévère de COVID-19.
  Dans une étude cas-témoins menée dans 6 pays (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni et USA) chez des soignants exposés à SARS-CoV-2, les régimes pesco-végétariens ou végétariens ont réduit le risque de forme modérée à sévère de l'ordre de 60 à 70% après ajustement pour les caractéristiques démographiques et des comportements à risque sanitaire (tabac, activité). Inversement, ce bénéfice n'était pas observé pour des régimes pauvres en glucides et riches en protéines.
  Il n'a pas été observé de corrélation entre le type de régime et le risque de COVID-19 et la durée de la maladie. Les régimes considérés comme protecteurs apportent des composés phytochimiques (polyphénols, caroténoïdes) et des taux élevés en vitamines A, C, E et folates et en minéraux. Le poisson apporte de la vitamine D et des acides oméga-3 (acides éicosapentaénoïques et docosahexaénoïques) qui ont des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices (Kim et al., 2021).

- **Différents facteurs conditionnent l'élimination du virus**

  (1) Certains sujets, surtout des femmes éliminent mieux le virus, notamment par la synthèse d'IFNs

  Certains sujets sont probablement capables d'éliminer rapidement le virus mieux que d'autres. Certains ont des défenses immunitaires très efficaces marquées par la production de substances antivirales comme les Interférons.

  ☆ Les femmes, qui produisent mieux les interférons, ont des défenses antivirales plus fortes que les hommes, mais pour l'instant cela doit être encore confirmé pour SARS-CoV-2. Cela peut expliquer que les femmes font moins de COVID-19 graves que les hommes. Un travail chez 308 professionnels de santé avec une Covid-19 modérée connue (RT-PCR +) montre que la réponse anticorps (anti S) décline moins vite chez les femmes indépendamment de l'âge et du BMI (Grzelak et al., 2021). De plus, les femmes répondent mieux aux vaccins mais cela devra être prouvé avec les vaccins anti-SARS-CoV-2.

  ☆ **Une observation extrêmement intéressante est la description « d'orteils Covid » qui sont des pseudos-engelures qui surviennent chez des sujets jeunes (surtout des femmes) qui seraient résistants à l'infection par SARS-CoV-2.** Une forte réponse interféron pourrait être capable d'éliminer précocement et rapidement le virus, évitant à la fois la maladie mais aussi la séroconversion. Comme dans des maladies comme le lupus, ces pseudos-engelures sont liées à l'excès d'IFN. Ces phénomènes observés dans des clusters familiaux évoquent des facteurs génétiques qu'il faut déterminer (Yatim and Gilliet, 2021).

  ☆ **Une excellente réponse antivirale pourrait être influencée par le contact préalable avec d'autres microbes.** Certains pourraient aussi induire une réponse immunitaire « non spécifique » plutôt protectrice (comme la tuberculose) et d'autres une réponse immunitaire qui pourrait être peut-être « facilitatrice ». Des épidémies de dengue et de Zika qui sévissent dans les mêmes aires géographiques que SARS-CoV-2 pourraient avoir un effet sur la réponse immunitaire antivirale (Ridwan, 2020).

  (2) Certains sujets éliminent moins bien le virus et/ou déclenchent une réponse inflammatoire inadaptée pour différentes raisons

  Globalement, on ne connaît pas précisément ce qui fait qu'une réponse immunitaire ne soient pas suffisante pour éliminer SARS-CoV-2.

  ☆ **Un dérèglement de l'immunité innée et/ou de la réponse lymphocytaire (par exemple avec l'âge) a certainement un rôle.** Il a été démontré que certaines anomalies immunitaires pourraient aussi favoriser une infection plus sévère comme par exemple une forte diminution de production d'interféron ou la production d'anticorps anti-Interféron (Hadjadj et al., 2020). Ces anticorps expliquent près de 15% des formes sévères chez des sujets jeunes le plus souvent masculins. Dans un travail complémentaire, il a été démontré que, dans une maladie génétique appelées APS-1 (auto-immune polyendocrinie syndrome de type 1) liée à des mutations « perte de fonction » du gène AIM2), une très grande majorité de patients (86%) développent une infection à SARS-CoV-2 très sévère avec une mortalité de 18% malgré un âge moyen de 24 ans, sans autre facteur de risque. Ce syndrome très rare est caractérisé par des auto-anticorps anticytokines dirigés en particulier contre les IFNα et IFNω plus rarement contre les IFNβ et ε. Ces auto-anticorps anti-IFN sont donc un facteur de risque majeur de forme grave en cas d'infection à SARS-CoV-2 (Bastard et al., 2021). De nombreuses autres études sont en cours pour mieux comprendre les spécificités de la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2.

☆ **Il y a des médicaments qui gênent la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2.** Ce phénomène a été peu étudié mais les médicaments immunosuppresseurs utilisés dans les maladies inflammatoires et auto-immunes mais aussi les chimiothérapies et la radiothérapie des cancers peut réduire, voire empêcher la réponse immunitaire anti-SARS-CoV-2. Les médicaments immunomodulateurs qui semblent géner le plus la réponse anticorps sont les traitements antilymphocytes B (rituximab, ocrelizumab) et des immunosuppresseurs puissants (acide mycophénolique, cyclosphosphamide). Récemment, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, Rectocolite) l'utilisation de l'Infliximab (anti-TNF) a été responsable d'une réduction de la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2 de l'ordre de 30 à 40% dans une population de patients symptomatiques infectés par SARS-CoV-2 (Kennedy et al., 2021).

☆ **Pour expliquer les formes sévères, notamment chez les sujets jeunes sans facteurs de risque « classiques », d'autres facteurs génétiques interviennent certainement notamment ceux qui favorisent un excès d'inflammation ou un défaut d'élimination du virus.**

Ces mécanismes sont importants à étudier (Carapito et al., 2021; Gavriilaki and Brodsky, 2020; Liu et al., 2021; Mudd et al., 2020). Le COVID-19 Host Genetics Initiative a analysé les données de 49.562 patients (issus de 61 biobanques de 19 pays de tous les continents) comparés à 2 millions de contrôles. Les patients ont été classés en 3 catégories : formes critiques (assistance respiratoire et/ou décès), formes modérées ou sévères et formes sans sévérité. Cette analyse a permis d'identifier 13 régions (Loci) du génome associé à une sensibilité accrue à l'infection à SARS-CoV-2 et/ou une forme sévère de la maladie. Ainsi, par exemple un locus situé à proximité du gène Foxp-4 est associé à la sévérité de la COVID-19 chez 32% des patients d'Asie du Sud-Est mais seulement chez 2 à 3% des Européens. Le rôle de ces loci associés à d'autres maladies (cancer, fibrose, maladies auto-immunes) suggère l'importance de la réponse immunitaire dans la COVID-19. Ces mécanismes de susceptibilité génétique vont permettre d'autres travaux et surtout l'identification des cibles thérapeutiques nouvelles (COVID-19 Host Genetics Initiative 2021).

☆ **Il y a aussi des facteurs qui favorisent le risque d'autres manières comme par exemple ceux qui modulent l'expression de la « serrure » du virus : le récepteur ACE_2.** L'expression d'ACE_2 dépend de facteurs génétiques, de facteurs toxiques comme le tabac, mais aussi de médicaments qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes de l'angiotensine 2 (ARA_2) Beaucoup de travaux vont étudier ces facteurs, mais il faut encore confirmer certains résultats.

☆ **Un des mécanismes de susceptibilité qui a été le plus évoqué est la prédisposition à SARS-CoV-2 selon le groupe sanguin ABO.** Il a été montré que les sujets avec les groupes B mais surtout A (et AB) sont plus exposés, avec des formes plus sévères, alors que les sujets O sont partiellement protégés. Ce risque a été identifié dans des études italiennes, espagnoles et chinoises. Ce niveau de protection n'est pas majeur, mais significatif. A un degré moindre, le fait d'être Rhésus + pourrait être aussi protecteur. Récemment, cette susceptibilité évoquée dans plusieurs études a été remise en cause dans une étude récente (Anderson et al., 2021). Dans une analyse de 107.796 patients d'un réseau de santé américain (Intermountain Healthcare Utah – Idaho – Nevada /USA) qui ont été testés (RT-PCR à SARS-CoV-2), 11.468 patients étaient positifs (Mars à Nov 2020). Aucune relation n'a pu être établie entre le groupe ABO et la susceptibilité et/ou la sévérité d'une COVID-19. Ce travail suggère, avec quelques autres, que la corrélation observée pourrait être liée à d'autres facteurs et/ou à des biais de méthode.

Comment expliquer cette « susceptibilité » aux groupes sanguins ? Une première hypothèse est que les anticorps anti-A et anti-B qui existent naturellement chez tous les sujets qui ont un groupe O participent à la neutralisation de SARS-CoV-2. Le virus pourrait avoir à sa surface des structures qui ressemblent aux antigènes de groupes sanguins humains A (et B) ce qui le rendrait « sensible » aux anticorps anti A (et B). Cette hypothèse intéressante n'explique pas complètement les choses. Ainsi, il a été démontré que la séquence RBD de la protéine S de SARS-CoV-2 a des similitudes avec une famille de lectine capable de fixer les antigènes des groupes sanguins, surtout A. Dans ces conditions, il a été mis en évidence que SARS-CoV-2, par sa séquence RBD de la protéine S fixe l'antigène du groupe A qui est exprimé par les cellules épithéliales respiratoires. Ce mécanisme très particulier pourrait aussi participer au risque d'hyper coagulation observé avec SARS-CoV-2 car les antigènes ABO interfèrent avec les facteurs de la coagulation comme le facteur Von Willebrand (Wu et al., 2021).
Cet effet des groupes ABO, déjà évoqué pour le SARS en 2003, est passionnant… C'est une « première » établissant une relation entre des groupes sanguins et une susceptibilité virale mais c'est à confirmer car les études ne sont pas toutes concordantes. Affaire à suivre.

Références :

Anderson, J.L., May, H.T., Knight, S., Bair, T.L., Muhlestein, J.B., Knowlton, K.U., and Horne, B.D. (2021). Association of Sociodemographic Factors and Blood Group Type With Risk of COVID-19 in a US Population. JAMA Netw Open 4, e217429.

Bastard, P., Orlova, E., Sozaeva, L., Levy, R., James, A., Schmitt, M.M., Ochoa, S., Kareva, M., Rodina, Y., Gervais, A., et al. (2021). Preexisting autoantibodies to type I IFNs underlie critical COVID-19 pneumonia in patients with APS-1. J Exp Med 218.

Carapito, R., Li, R., Helms, J., Carapito, C., Gujja, S., Véronique, R., Guimaraes, R., Spinnhirny, P., Mohseninia, R., Hirschler, A., et al. (2021). Drivers genes in severe forms of COVID-19. (in submission).

Covid-19 Host Genetics Initiative (2021) Mapping the human genetic architecture of Covid-19 Nature (online 8 july 2021).

Gavriilaki, E., and Brodsky, R.A. (2020). Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. Br J Haematol 189, e227–e230.

Grzelak, L., Velay, A., Madec, Y., Gallais, F., Staropoli, I., Schmidt-Mutter, C., Wendling, M.J., Meyer, N., Planchais, C., Rey, D., et al. (2021). Sex differences in the evolution of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2. J Infect Dis.

Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., et al. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. Science 369, 718–724.

Kennedy, N.A., Goodhand, J.R., Bewshea, C., Nice, R., Chee, D., Lin, S., Chanchlani, N., Butterworth, J., Cooney, R., Croft, N.M., et al. (2021). Anti-SARS-CoV-2 antibody responses are attenuated in patients with IBD treated with infliximab. Gut.

Kim, H., Rebholz, C.M., Hegde, S., LaFiura, C., Raghavan, M., Lloyd, J.F., Cheng, S., and Seidelmann, S.B. (2021). Plant-based diets, pescatarian diets and COVID-19 severity: a population-based case–control study in six countries. BMJ Nutr. Prev. Health bmjnph.

Liu, D., Yang, J., Feng, B., Lu, W., Zhao, C., and Li, L. (2021). Mendelian randomization analysis identified genes pleiotropically associated with the risk and prognosis of COVID-19. J Infect 82, 126–132.

Mudd, P.A., Crawford, J.C., Turner, J.S., Souquette, A., Reynolds, D., Bender, D., Bosanquet, J.P., Anand, N.J., Striker, D.A., Martin, R.S., et al. (2020). Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. Sci Adv 6.

Poland, G.A., Ovsyannikova, I.G., and Kennedy, R.B. (2020). SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet 396, 1595–1606.

Ridwan, R. (2020). COVID-19 and dengue: a deadly duo. Trop Doct 50, 270–272.

Rydyznski Moderbacher, C., Ramirez, S.I., Dan, J.M., Grifoni, A., Hastie, K.M., Weiskopf, D., Belanger, S., Abbott, R.K., Kim, C., Choi, J., et al. (2020). Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell 183, 996-1012 e19.

Sattler, A., Angermair, S., Stockmann, H., Heim, K.M., Khadzhynov, D., Treskatsch, S., Halleck, F., Kreis, M.E., and Kotsch, K. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. J Clin Invest 130, 6477–6489.

Souilmi, Y, Lauterbur, M.E, Tobler, R., Krogan, N., Alexandrov, K., Enard D., (2021). An ancient viral epidemic involving host coronavirus interacting genes more than 20.000 years ago in East Asia, Current Biology 31, 1-11.

Stephens, D.S., and McElrath, M.J. (2020). COVID-19 and the Path to Immunity. JAMA 324, 1279–1281.

Stephenson, E., Reynolds, G., Botting, R.A., Calero-Nieto, F.J., Morgan, M.D., Tuong, Z.K., Bach, K., Sungnak, W., Worlock, K.B., Yoshida, M., et al. (2021). Single-cell multi-omics analysis of the immune response in COVID-19. Nat. Med. 27, 904–916.

Wu, S.C., Arthur, C.M., Wang, J., Verkerke, H., Josephson, C.D., Kalman, D., Roback, J.D., Cummings, R.D., and Stowell, S.R. (2021). The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. Blood Adv 5, 1305–1309.

Yatim, A., and Gilliet, M. (2021). [COVID-toes, a cutaneous sign of innate resistance to SARS-CoV-2]. Rev Med Suisse 17, 646–652.

Zeberg, H., and Pääbo, S. (2020). The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. Nature *587*, 610–612.

Zeberg, H., and Pääbo, S. (2021). A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. Proc. Natl. Acad. Sci. 118 (9) e2026309118.

11. Comment mute un virus et quelles sont les conséquences de ces mutations ?

- **Tous les virus mutent en particulier les virus à ARN comme les coronavirus.**
  Le code génétique des virus (ARN ou ADN) est l'objet de « petites » erreurs de « recopiage » chaque fois que le virus se réplique. Ces erreurs sont plus fréquentes pour les virus à ARN que pour les virus à ADN car la structure en double hélice de cet ADN le protège un peu. De plus, la taille de l'ARN de SARS-CoV-2 (près de 30.000 nucléotides) est trois fois plus grand que celui de l'Hépatite C (10.000 nucléotides) par exemple.
- **Une mutation est donc un phénomène lié mathématiquement aux erreurs qui surviennent dans le code génétique des virus au gré d'une multiplication massive.** Au cours d'une pandémie, ce sont des milliards de milliards de virus qui sont produits. Ainsi, plus la multiplication est grande, plus il y a de « risques » de mutation.
- **Le SARS-CoV-2 mute 4 fois moins que le virus de la grippe**, mais la multiplication virale est telle pendant une pandémie que les mutations se comptent déjà en milliers.
- **Certaines mutations sont réparées par le SARS-CoV-2 qui a la particularité d'avoir un système de correction des erreurs (par une enzyme appelée exonucléase) qui surviennent dans son code génétique (ARN).** Certaines mutations provoquent des anomalies du virus qui le font disparaître car il est devenu moins transmissible et moins agressif pour nos cellules. D'autres encore, les plus graves, le rendent plus contagieux ou parfois plus virulent, ce qui peut favoriser encore sa multiplication. Certaines mutations vont lui permettre d'échapper au système de défense en se rendant insensible à la réponse immunitaire. Les mutations surviennent « par hasard » mais certaines semblent sélectionnées pour faire émerger des « variants » sous la pression du système immunitaire.
  Il faut préciser que de nombreuses mutations n'ont pas d'impact et que beaucoup d'entre elles identifiées en séquençant des variants n'ont pas de signification connue pour le moment.
- **Pendant une épidémie virale, plusieurs facteurs vont exercer une pression qui mène à une « évolution » du virus favorisant sa transmission et donc sa multiplication.**
  - L'échappement du virus aux mesures de contrôle augmente la transmission, en particulier quand ces mesures se relâchent pour différentes raisons ;
  - La pression d'une réponse immunitaire émergente exerce une forme de sélection Darwinienne menant à l'apparition de nouvelles formes virales (variants) ;
  - Les variants qui apparaissent et prolifèrent sont souvent plus contagieux, ce qui augmente encore la transmission / multiplication virale.

  C'est la combinaison de ces facteurs qui explique la réponse épidémiologique en 2021 dans de nombreux pays.
- **La pression du système immunitaire exerce une forme de sélection Darwinienne qui permet la prolifération de nouveaux virus (variants) plus adaptés par plusieurs mutations « avantageuses ».** Comme Charles Darwin l'a démontré, une part de l'évolution des espèces est liée à un avantage « sélectif » obtenu par des mutations survenues par hasard ou sous la pression d'un facteur de l'environnement. Le système immunitaire élimine facilement les virus qui sont « sensibles », ce qui laisse la place à des virus dont les mutations leur ont permis de résister à la réponse immunitaire. Il n'y a donc pas « d'intelligence » propre à chaque virus, mais une forme de déterminisme biologique collectif qui pousse le virus à survivre en étant plus contagieux et moins sensible aux défenses immunitaires. Cela explique bien l'histoire naturelle de SARS-CoV-2 comme celle d'autres virus.
  ✯ Il est intéressant d'observer que l'on peut induire ces mutations expérimentalement en incubant le virus SARS-CoV-2 dans un tube à essai avec des anticorps de patients qui ont fait une COVID-19. Ainsi, ces anticorps « forcent » le virus à s'adapter pour « résister » par des

mutations qui sont celles des variants détectés chez l'homme. Il est intéressant d'observer que plusieurs variants récents ont des mutations identiques dans le gène de la protéine S ce qui démontre l'importance de cette protéine dans l'interaction avec les cellules humaines.

☆ Ce phénomène a été conforté par la description d'un patient immunodéprimé âgé de 70 ans traité par chimiothérapie pour un lymphome atteint d'une forme grave de COVID-19. L'infection prolongée à SARS-CoV-2 s'est traduite par l'apparition d'un mutant avec une délétion △H69/△v70 et une mutation D 796H dans le gène de la protéine S sous l'effet de la perfusion de sérums de patients convalescents administrés pour les traiter. Ces anticorps thérapeutiques ont « poussé » le virus à muter ce qui a rendu ce virus deux fois plus infectieux que la souche initialec (Kemp et al., 2021).

- Pour SARS-CoV-2, un des meilleurs marqueurs de cette pression de sélection est l'apparition de la mutation E484 K/Q qui favorise l'échappement au système immunitaire. Cette mutation est partagée par différents nouveaux variants. Cette évolution convergente des variants explique que cette mutation est apparue de façon presque simultanée, à plusieurs endroits du monde. A titre d'exemple, en Ile-de-France, l'incidence de l'infection est la plus élevée avec de nombreux patients infectés par les premiers variants notamment anglais, ce qui est corrélé à une progression significative des variants avec la mutation E484 K/Q qui « viennent occuper » la place car ils sont moins sensibles au système immunitaire.
- En synthèse, la signification biologique des variants génétiques est importante, mais elle n'est pas toujours connue. Ces variants peuvent être classés en 3 groupes de différences qui peuvent se combiner :
  - Variant de transmissibilité (variant plus ou moins contagieux)
  - Variant de pathogénicité (variant plus ou moins agressif avec des formes graves)
  - Variant d'échappement immunitaire (variant capable de réinfecter).
- En théorie, seuls les variants qui présentent une variation génétique (càd pouvant entraîner une recirculation virale massive malgré une immunité collective de l'ordre de >70%) entraînant un échappement immunitaire significatif sont d'authentiques lignées génétiques organisés. Ainsi, l'appellation « variant » est utilisée par usage pédagogique. Seuls les variants avec une mutation en position 484 entraînent un échappement immunitaire que l'on ne peut pas considérer comme « significatif » dans l'état.

Les différents variants émergents
Les nombreux variants sont schématiquement classés en 3 catégories

(1) Les variants préoccupants (variant of concern / VOC).
Ce sont des variants pour lesquels il a été démontré, comparé à un ou des variants de référence,

- Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémie comme par exemple un échappement à l'immunité naturelle post-infection
- Une augmentation de la gravité ou une présentation clinique différente
- Une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention (test, traitement, vaccination).

L'OMS détermine le classement en VOC. Ainsi, différents VOC ont été identifiés : les variants anglais ou 2OI / 501Y.V1 (Lignée B.1.1.7), sud-africains ou 2OH / 501 Y.V2 (Lignée B.1.351), brésiliens ou 2OJ / 501 Y.V3 (Lignée P1) et le variant 2OI / 501 Y V.1 qui a acquis la mutation E484K (VOC 202102/02). Le dernier VOC est le variant indien delta (lignée B.1.617.2).

(2) Les variants à suivre (variant under investigation ou variant of interest / VOI).
Ce sont des variants qui sont des variations induites par des mutations avec une transmission communautaire ou multiple dans plusieurs pays. L'OMS détermine le classement VOI. Pour l'instant, 8 VOI sont identifiés : il s'agit du variant 2OC/H655Y (B.1.616) du cluster de Lannion, du variant A27 (19B/501Y) détecté en France, des variants B.1.427 et B.1.429 identifiés aux USA (appelés variant californien, considéré comme VOC aux USA), du variant B.152 détecté au Nigéria et aux USA, du variant B.1.526 + E484K ou 5477N détecté initialement aux USA (appelé variant new-yorkais), du variant P2 détecté au Brésil et du variant P3 qui aurait émergé aux Philippines. Différents variants ont déjà été retirés de cette liste comme les variants A 23.1 + E484K et le B.1.1.318 car leur « impact » n'a pas été démontré.

(3) Les variants en cours d'évaluation (variant under monitoring / VUM).
Ce sont des variants détectés, mais sans élément virologique, épidémiologique ou clinique avec un impact sur l'épidémie (en France ou à l'étranger), et cela malgré la présence de mutations partagées avec des VOC et VOI. L'OMS et les états déterminent le classement VUM. Pour l'instant, 5 VUM sont à l'étude. Il s'agit du variant B.1.214.2 décrit en Belgique, du variant A.28 (19B/501T), du variant N.9 détecté au Brésil, du variant B.1.526.1 (sous lignée du VOI B.1.526).

Données Santé Publique France

Référence :

Kemp, S.A., Collier, D.A., Datir, R.P., Ferreira, I., Gayed, S., Jahun, A., Hosmillo, M., Rees-Spear, C., Mlcochova, P., Lumb, I.U., et al. (2021). SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature *592*, 277–282.

12. Que sont les variants et les recombinants du SARS-CoV-2 ?

1) Les variants

- **Qu'est-ce qu'un variant viral ?**
  Lors de sa réplication, un virus évolue naturellement. Son génome (ARN) subit des changements aléatoires qui sont des mutations. Les virus d'origine, appelés également virus sauvages, donnent naissance à des variants. Chacun de ces variants ont souvent accumulé une 20aine de mutations qui s'additionnent pour lui donner différents avantages. Ces mutations sont réparties sur l'ensemble du génome mais elles prédominent nettement sur le gène de la protéine S. Parfois, un nouveau variant est aussi caractérisé par la perte d'un bout de son ARN. Ce phénomène « de perte » appelé délétion peut aussi modifier le virus comme cela a été observé avec le variant anglais (délétion △H69/△AV70 dans le gène de la protéine S). Actuellement, il y a plus de 4.000 variants décrits mais la grande majorité ne modifie pas significativement les caractéristiques « cliniques » du virus. Des sites académiques répertorient de façon détaillée tous les variants identifiés (par exemple cov-lineages.org base GISAID). En mai 2021, on considère qu'une vingtaine de lignées différentes circulent en France.
- **Quels sont les variants du SARS-CoV-2 ?**

☆ Depuis son émergence, le génome SARS-CoV-2 a « subit » des milliers de mutations. Chaque mutation est caractérisée par un code (lettre et numéro) correspondant précisément aux changements d'acides aminés (lettre = AA – numéro = position) liés à la mutation de l'ARN. Par exemple la « fameuse » mutation N501Y, commune aux différents variants, signifie que le 501ème acide aminé de la protéine S a une asparagine (N) remplacée par une tyrosine (Y).

☆ Les mutations les plus fréquentes peuvent être silencieuses car elles n'induisent pas de changement significatif. On parle de mutations synonymes. Elles peuvent être non-synonymes càd que cette mutation modifie l'acide aminé codé ce qui a un effet sur la structure de la protéine. Ainsi, certaines mutations de la protéine S de SARS-CoV-2 font qu'elle peut avoir une « forme » qui lui permet de mieux se fixer sur son récepteur (ACE2).

☆ L'analyse génomique de 182.000 SARS-CoV-2 a permis d'identifier des zones du gène de la protéine S caractérisées par un « balayage sélectif » (selective sweep). Ce balayage sélectif traduit l'existence de mutations « avantageuses » qui caractérisent des variants de plus en plus contagieux. Deux mutations non synonymes (A1114G, T372A) de la séquence RBD rendent SARS-CoV-2 plus affin pour ACE2, ce qui n'est pas observé pour les SARS des chauves-souris et des pangolins. Ces mutations expliquent donc l'émergence du SARS-CoV-2 de réservoirs animaux avec une capacité de transmission interhumaine (Kang et al., Cell 2021).

- Les variants sont classés (par les états et l'OMS) en VOC (variant of concern), en VOI (variant of interest) et en VUM (variant under monitoring) (Tableau des variants émergents). Ces variants ont des mutations partagées dont l'effet est connu, mais aussi différentes mutations et/ou délétions dont la signification n'est pas connue.

  ☆ **Le variant princeps (19B) ou lignée « Wuhan »**, qui est apparu dès le début de l'épidémie, s'est propagé dans le monde entier. Ce variant a acquis rapidement une mutation de la position 614 de la protéine S (spike) qui est la cible principale de la réponse immunitaire. Cette mutation induit le changement d'un acide aspartique (D) en une glycine (G) appelée D614G confère un avantage au virus car elle augmente sa transmissibilité, le rendant ainsi plus contagieux mais jusqu'en septembre – octobre 2020 aucune autre transformation significative du virus n'avait été observée. Cette lignée B1 a sévi de façon prépondérante en Europe et en Amérique pendant presqu'un an.

  ☆ **Depuis septembre 2020, d'autres variants sont apparus quasi simultanément dans différentes autres régions du monde.** Les 3 principaux, qui ont un réel potentiel de diffusion,

sont les variants dits « anglais, sud-africains et brésiliens ». Cette appellation géographique correspond simplement à l'endroit où il a été identifié en premier, sans autre spécificité.

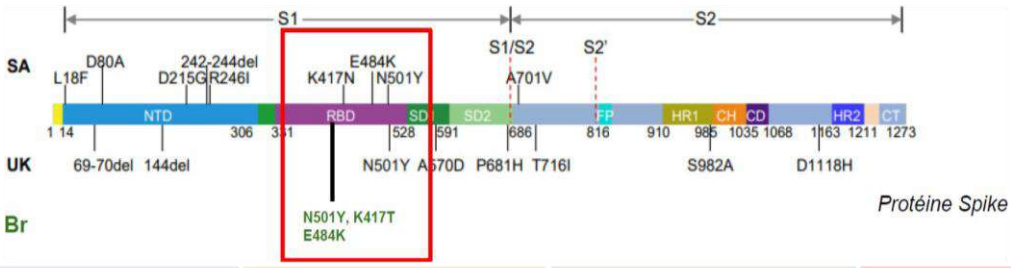
☆ **Schématiquement, les variants « significatifs » (VOC et VOI) identifiés pour l'instant ont des points communs (Fontanet et al., 2021) :**

(1) **La mutation N501Y de la protéine S** est commune aux 3 premiers variants (anglais, sud-africain et brésilien), leur donnant une plus grande contagiosité de l'ordre de 30 à 70% en raison d'une meilleure fixation de la protéine S modifiée sur son récepteur ACE_2.

(2) **La mutation E484K/Q mais aussi la mutation K417N/T (N : sud-africain / T : brésilien) et la délétion N terminale du gène de la protéine S** des variants sud-africain et brésilien facilitent l'échappement aux anticorps neutralisants produits après une infection avec le variant initial. Ces mutations, en particulier E484K/Q, sont de très bons marqueurs de la pression de sélection qui fait émerger de nouveaux variants.

A ce jour, aucune mutation modifiant réellement la virulence / pathogénicité n'a été identifiée et aucune mutation n'entraînerait d'échappement immunitaire significatif (càd pouvant induire une recirculation virale massive malgré une immunité collective >70%). Néanmoins, les variants sud-africain, brésilien et à un degré moindre indien doivent être surveillés. Des travaux très importants sont faits pour comprendre les mécanismes d'échappement immunitaire des variants en étudiant de façon détaillée des mutations. Ces données seront fondamentales pour adapter la stratégie vaccinale (Harvey et al., 2021).

Caractéristiques génomiques des variants de SARS-CoV-2



Variant UK dit « britannique »	**Variant SA** dit « sud-africain »	**Variant BR-P1** dit « brésilien »	**Variants** dits « Indiens »
Lignée : B.1.1.7 Variant : 20I/501Y.V1 Substitutions RBD : **N501Y**	Lignée : B.1.351 Variant : 20H/501Y.V2 Substitutions RBD : **N501Y, K417N, E484K**	Lignée : B.1.1.248 Variant : 20J/501Y.V3 Substitutions RBD : **N501Y, K417T, E484K**	Lignée : B.1.617.[**1, 2, 3**] Substitutions RBD : **L452R, E484Q (1 et 3) ou T478K (2)**

(1) Le variant anglais (UK) ou VOC-202012/01 ou 20I/501Y.V1, est la lignée B.1.1.7. Il est appelé alpha par l'OMS.

☆ Ce variant a accumulé 19 mutations dont 8 uniquement sur la protéine S.

☆ Ce variant a été détecté pour la première fois en septembre 2020. Il est maintenant très répandu en Angleterre et dans de nombreux pays du monde (plus de 100) car c'est le variant le plus contagieux. Le R0 de ce variant est de l'ordre de 4. Cette forte contagiosité explique qu'il existe une forme d'inhibition de la propagation des autres variants dans les pays où ils dominent. Les derniers chiffres en France considèrent qu'il représente de 70 à 90% des variants identifiés selon les régions (01/05/2021).

☆ Une étude anglaise a suggéré que les patients infectés par le variant anglais avaient plus de toux, de fièvre, de courbatures et d'odynophagie que ceux infectés par la souche historique mais ils auraient moins d'anosmie et d'agueusie.

☆ Ce variant est caractérisé par un risque de transmission augmenté (+50 à 70%) mais aussi un risque de létalité qui pourrait être accru (35 à 65%) par rapport aux variants initiaux. Des travaux anglais ont remis en cause cette « agressivité ». L'analyse de 341 patients hospitalisés à Londres du 9 novembre au 20 décembre 2020 a montré que 58% étaient infectés par le variant B.1.1.7. Chez ces patients, 36% ont fait une forme grave ou sont décédés contre 38% chez ceux qui étaient infectés par un autre variant. Attention, cette étude décrit des sujets déjà hospitalisés pour une Covid-19 ce qui n'élimine pas la possibilité que le variant B.1.1.7 soit globalement associée à un risque de forme plus grave dans la population générale. Même s'il n'y a pas de surmortalité chez les patients infectés par le variant B.1.1.7, les charges virales sont plus élevées, ce qui est un indice de transmissibilité. Dans un autre travail, l'analyse de 37.000 patients britanniques infectés par SARS-CoV-2 (28 sept au 27 déc 2020) collectés par une application a permis de montrer que le variant B.1.1.7 avait un Rt 1.35 fois plus élevé (càd que ce variant contamine 35% de personnes de plus que les variants « classiques ») mais il n'était pas responsable de plus de formes graves ou de formes prolongées (Covid long). Ces 2 études sont rassurantes mais doivent être confirmées par des études de plus grande ampleur (Frampton et al., 2021; Graham et al., 2021).
☆ Ce variant anglais reste sensible aux anticorps neutralisants et aux anticorps vaccinaux, ce qui est un point majeur car ce variant est actuellement dominant dans de très nombreux pays (Wang et al., 2021).
☆ En mars 2021, le variant anglais B.1.1.7 a été identifié sous une nouvelle forme ayant acquis la mutation E484K/Q. Ce VOC 202102/02 ou 2OI/484K ou 484Q), initialement détecté en Angleterre, est considéré comme un 4ème VOC. Pour l'instant, il ne semble pas diffuser de façon importante, mais il a été détecté en France en particulier dans le sud-ouest.

(2) Le variant sud-africain (SA) 20H/501Y.V2 est la lignée 1.351. Il est appelé beta par l'OMS.
☆ Ce variant est apparu en octobre en Afrique du Sud indépendamment du variant détecté au Royaume-Uni.
☆ Ce variant a accumulé 13 mutations principales dont 8 sur la protéine S.
☆ Il a peut-être une capacité de transmission un peu moins élevée que le variant anglais mais supérieur aux variants initiaux.
☆ Sa fréquence augmente assez faiblement en France, mais il a représenté près de 30% des infections en Lorraine et plus de 50% dans les îles de l'Océan indien (01/03/2021). Il est intéressant de noter qu'il a régressé en Lorraine au profit du variant anglais. En revanche, il semble progresser dans les régions comme l'Ile-de-France qui a déjà été confrontée à l'épidémie aux variants « classiques » et anglais avec près de 40% de sujets présumés déjà infectés (mai 2021).
☆ Ce variant peut échapper à la réponse immunitaire observée après une première infection à SARS-CoV-2 (variant initial) avec globalement une sensibilité vaccinale réduite de l'ordre de 30 à 60% selon le vaccin. Les vaccins à ARN messager et à un degré moindre les autres vaccins sont efficaces, surtout pour protéger des formes graves, à fortiori chez ceux qui ont des taux élevés d'anticorps neutralisants.

(3) Le variant Brésilien (BR) 20J/501Y.V3 appelé P.1 (ou BR-P1) est la lignée B.1.1.248. Il est appelé gamma par l'OMS.
☆ Ce variant a été identifié chez des voyageurs venant du Brésil, qui ont été testés lors d'un dépistage de routine à l'aéroport de Tokyo. Un variant comparable issue d'une lignée appelée B.1.1.28 a été identifié dans la ville de Manaus (Brésil).

☆ Ce variant, assez proche du sud-africain, contient un ensemble de mutations supplémentaires (12 sur la protéine S), ce qui peut modifier la structure reconnue par les anticorps.
☆ Sa fréquence augmente aussi progressivement, surtout en Amérique du Sud, mais beaucoup moins que les 2 autres variants (avec seulement 50 pays touchés) même si sa circulation est nettement plus élevée dans certaines régions. Ce variant reste très rare, en France métropolitaine (<1% des variants détectés) mais il est dominant en Guyane (76% des prélèvements positifs) (15/03/2021).
☆ Sa contagiosité serait 1.4 à 2.2 fois supérieure selon des études brésiliennes encore non publiées. Ce variant serait aussi plus virulent (de 1.1 à 1.8 fois) avec un risque de mortalité accru chez des sujets plus jeunes (<50 ans) mais cela doit être confirmé.
☆ Ce variant, comme le sud-africain, a des mutations (surtout E484K) qui facilitent l'échappement à la réponse immunitaire. **Le variant brésilien identifié à Manaus** aurait réinfecté une population locale avec une immunité collective dont on ne connaît pas réellement le niveau. A Manaus, 28% des recontaminations observées de décembre 2020 à février 2021 seraient dues à ce variant P.1. Néanmoins, il faut analyser cette situation en intégrant toute les spécificités de cette ville amazonienne un peu particulière. Ce risque explique les nouvelles règles de sécurité et d'isolement pour des sujets venant de zones à risque.
☆ Les vaccins à ARN messager et le ChAdOx1 ont une efficacité s'il y a des anticorps à titre élevé, mais beaucoup moins pour les titres faibles d'AC neutralisants. D'autres vaccins comme le Coronavac auraient seulement une efficacité de l'ordre de 50%. Il faut signaler que l'institut Butantan de Sao Paulo a présenté fin mars 2021 un nouveau vaccin appelé BuntaVac dirigé contre le variant P.1. Ce vaccin a été conçu comme le vaccin de la grippe.

(4) Le variant indien correspondant aux lignées B.1.617 et B.1.618 incluant le variant delta B.1.617.2.

☆ Ce variant découvert en octobre 2020 près de Nagpur est très étudié.
Il est caractérisé par une 15aine de mutations mais ne possède pas la mutation N501Y. Le variant B.1.617, combine essentiellement les mutations de la protéine S L452R du variant californien et E484Q (proche de la mutation E484K) des variants brésilien et sud-africain mais aussi les mutations D614G et P681R du gène de la protéine S. Les mutations L452R et peut-être T478K favorisent l'affinité de la protéine S pour son récepteur et la mutation P681R favorise une entrée plus rapide dans la cellule ce qui augmente la contagiosité. Les mutations E484Q (variant kappa), P681R et la délétion 156-157 (variant delta) favorisent l'échappement immunitaire.
☆ Ce variant B.1.617 existe sous la forme de 3 sous-lignées B.1.617 / 1.2.3 qui ont des mutations communes (en particulier L452R) et spécifiques. La lignée B.1.617.1 (appelée kappa) est minoritaire. La lignée majeur B.1.617.2 appelé delta par l'OMS ne porte pas la mutation E484Q mais une délétion 156-157. Ce variant a un profil génétique qui lui donne un avantage de transmission par rapport aux variants B.1.617 1 et 3.
☆ En avril 2021, en Inde, il a été identifié un nouveau variant appelé delta plus ou AY.1 qui se caractérise notamment par la mutation K417N (aussi identifiée pour le variant beta / sud-africain). Ce variant pourrait avoir un profil encore plus contagieux et pourrait être plus capable d'échapper à la réponse immunitaire. Pour l'instant, le risque de sévérité et l'efficacité des vaccins sont étudiés. Il est probable que d'autres variants vont émerger de l'évolution du variant delta qui est en train de remplacer presque partout le variant anglais.
☆ Le variant B.1.618 caractérisé par les mutations △ 145-146 (délétion) E484K et D614G ne semble pas avoir l'impact du B.1.617.

✯ En avril 2021, le variant indien représentait autour de 10% des variants détectés en Inde mais déjà de 50% des variants de l'état de Maharashtra (où se trouvent Nagpur et Bombay) (30/04/2021). Ce virus est identifié en Europe (Allemagne, Angleterre, Irlande, Belgique et en France) mais aussi aux USA, Australie, Canada, Nouvelle-Zélande et en Afrique. Mi-mai 2021, il a été détecté dans 49 pays sur tous les continents ce qui l'a fait classer comme variant préoccupant par l'OMS (VOC).

Le rapport hebdomadaire de l'Agence de Santé publique anglaise (Public Health England PHE) montre le 2 juin que le variant indien delta représente 73% des cas de Covid-19 recensés au Royaume-Uni alors qu'il ne représentait que 25% début mai. En juillet, la progression est marquée par une augmentation de 70% des cas par semaine avec une augmentation de 20% des hospitalisations en Angleterre. Une progression analogue est observée dans de nombreux pays dont la France.

A titre d'exemple, dans les Landes, le variant delta représentait 30% des contaminations après être apparu début mai (16/06/2021). Parmi les personnes contaminées par ce variant, 66% n'étaient pas vaccinées, 24% avaient reçu une dose et 9% deux doses. Cette population infectée est plutôt jeune avec 63% des sujets de moins de 50 ans. Cette situation a justifié des campagnes de dépistage et de vaccination notamment en entreprise et en centre d'hébergement pour personnes vulnérables.

L'évaluation actuelle montre que ce variant diffuse massivement et remplace partout le variant anglais. L'émergence de variants issus de cette lignée delta sont attendus avec déjà la propagation d'un variant delta plus en Inde mais aussi sur tous les continents.

✯ Dans une étude anglaise du King's College de Londres, l'équipe de Tim Spector signale que le variant delta pourrait se manifester par une rhinite et des signes ORL non spécifiques avec peut-être moins de fièvre, de signes pulmonaires et de perte de goût et de l'odorat.

✯ Ce variant indien delta est 40 à 70% plus transmissible que le variant anglais qui est lui-même 50% plus contagieux que les souches classiques de SARS-CoV-2. Il est caractérisé par une excrétion virale plus importante. Il pourrait aussi être plus sévère comme le suggère une étude écossaise qui montre un risque accru d'hospitalisation de 85% comparé au variant anglais (Sheikh et al., 2021). D'autres études ne suggèrent pas de risque de sévérité accrue mais il faut être attentif car ce sont des données issues de populations non vaccinées de fait plus jeunes et moins à risque de formes sévères.

✯ Il est probable que l'immunité contre le variant « principal » et le variant anglais ne protège pas complètement contre le variant delta. L'étude de l'effet d'anticorps de sujets infectés par le variant alpha montre une efficacité 4 à 6 fois inférieure contre le variant delta. Une infection préalable par les variants sud-africain et brésilien protège très mal contre le variant delta. De même, les anticorps monoclonaux thérapeutiques comme le Bamlanivimab ne sont pas efficaces alors que l'etesevimab, le casirivimab et l'imdevimab conservent une efficacité. (Planas D et al., 2021).

✯ L'efficacité des vaccins pourrait être réduite surtout avec les vaccins à adénovirus. Les premières données sur des virions naturels et des virus « artificiels » avec les mutations principales de B.1.617 et B.1.618 montrent que la capacité neutralisante des anticorps de sujets infectés ou vaccinés (ARN messager) est diminuée d'un facteur 3 à 7, mais les vaccins à ARN messager restent efficaces (notamment sur les formes graves) à condition d'avoir un taux élevé d'anticorps neutralisants. L'étude de sérum de sujets vaccinés avec 2 doses (ARN messager et ChAdOx1) montre des titres d'anticorps neutralisants 3 à 5 fois inférieurs contre le variant delta comparé à la réponse contre le variant alpha. En revanche, chez des sujets déjà infectés dans l'année, une seule dose suffit à induire des anticorps neutralisants à taux

suffisant contre les variants alpha, beta et delta. (Planas D et al., 2021). Pour l'instant, il y a moins d'informations avec les vaccins à adénovirus mais des données suggèrent une efficacité de ChAdOx1 contre le variant delta, mais la protection après une dose de ChAdOx1 est insuffisante (Tada et al., 2021).
Le PHE britannique a signalé initialement que l'efficacité d'une dose de vaccin (quel que soit le vaccin) n'est que de 30% contre le variant indien delta alors que l'efficacité est de l'ordre 50% pour les autres variants. L'agence britannique a précisé les choses en calculant que l'efficacité pour prévenir une hospitalisation après 2 doses de l'ordre de 96% avec les vaccins à ARN messager et de 65 à 92% avec le ChAdOx1. Un point important apporté par le PHE britannique est que 73% des infections avec le variant indien delta concernent des personnes non vaccinées et seulement 3.7% des cas sont vaccinés avec 2 doses. Des résultats un peu moins optimistes ont été publiés par les Ecossais avec une efficacité contre l'infection par le variant delta de 79% 2 semaines après la 2ème dose de BNT162b2 et de 60% avec le ChAdOx1 (Sheikh et al., 2021). Dans un avis de l'EMA (01/07/2021), l'Agence européenne a annoncé que 2 doses des vaccins commercialisés sont efficaces contre ce variant delta mais il faut un taux élevé d'anticorps neutralisants. L'HAS dans ses recommandations (08/07/2021) pour contrôler la diffusion du variant delta, préconise l'utilisation des vaccins à ARN messager qui disposent du meilleur niveau d'efficacité pour la prévention des formes graves et symptomatiques mais de la transmission avec un espacement minimal entre les 2 doses (3 à 4 semaines).
☆ Ce variant delta doit être surveillé de près car il semble progresser très vite notamment en Angleterre. La principale source de contamination pour la France a été liée aux voyages en provenance du Royaume-Uni (10.000 entrées/jour) ce qui doit inciter à renforcer les mesures de contrôle voire de quarantaine.

(5) D'autres variants d'intérêt (VOI) :
☆ Un variant californien CAL. 20C / L452R est la lignée B.1.1.427 / B.1.1.429. Il est apparu en juin-juillet 2020 avant les variants anglais et sud-africains. Il est appelé variant epsilon par l'OMS. Ce variant, qui n'a probablement pas le même impact que les variants anglais, sud-africain et brésilien, existe sous deux formes (B.1.1.427 et B.1.1.429). Ce virus a un trio de mutations (S13I, W152C et L 452R) dans le gène de la protéine S qui n'existe pas pour les 3 autres variants. L'une de ces mutations (L 452R) stabilise l'interaction entre la protéine S et son récepteur ACE2, ce qui augmente l'infectivité de ce virus, le rendant ainsi plus contagieux comme le variant delta. CAL. 20C représente en janvier 2021 plus de 50% des variants qui circulent en Californie. Il a été identifié dans de nombreux pays dont la France (Alsace) et le Canada qui est un modèle particulier car les variants anglais, brésiliens et californiens y co-existent. Depuis fin mars 2021, ce variant n'a plus été identifié en France. Des données préliminaires suggéraient qu'il était aussi plus agressif (plus de formes graves) mais cela n'a pas été confirmé. Ce virus serait 2.5 à 3 fois moins sensible aux anticorps neutralisants induits par une infection antérieure ou par les vaccins à ARN messager et à adénovirus. L'effet des anticorps monoclonaux est nettement réduit aussi (MC Callum et al., 2021).
Une évolution du variant californien caractérisée par une résistance aux anticorps vaccinaux a été identifiée récemment et doit être étudiée de près.
☆ Un variant new-yorkais (B-1 526), identifié en 2020, se caractérise par les mutations E484K et S477N et d'autres mutations (Annavajhala et al., 2021). Le B-1 526 correspond à plus de 25% des variants identifiés à New-York (20/03/2021). La mutation E484K pourrait expliquer une moindre sensibilité aux vaccins actuels.
☆ En août 2020, le variant C.37 ou variant andin a été identifié au Pérou. En juin 2021, il est détecté dans 29 pays. Ce variant appelé lambda par l'OMS. Il a certainement une contagiosité

élevée car il représente en mai 2021 80% des cas au Pérou et 37% des cas en Argentine, ce qui explique que c'est un variant à suivre même si rien ne permet d'affirmer qu'il est plus agressif. Il est caractérisé par les mutations L452Q proche de la mutation L452R du variant delta, F490S et D614G mais sans les mutations E484Q/K ou N501Y. Il devrait être sensible à la vaccination.
☆ **En mai 2021, un nouveau variant avec d'importantes caractéristiques de contagiosité a été identifié au Vietnam.** Ce variant, qui doit encore être étudié, possède des mutations des variants indien et anglais. C'est probablement ce caractère hautement contagieux qui explique une réponse épidémique dans des pays du sud-est asiatique (Vietnam, Cambodge, …) qui avaient été préservés lors de la première phase épidémique.

(6) En France, différents variants ont été découverts ces derniers mois.
En mai 2021, on estime qu'il existe une vingtaine de lignées en circulation dont certaines sont des VOC et des VUM.
☆ Un variant « français » isolé en mars 2020 à l'Hôpital Henri Mondor (A27) est caractérisé par la mutation N501Y et une mutation en position 452 (L452R) du gène de la protéine S associé à une 15aine d'autres mutations. Depuis, il est en nette régression probablement remplacé par le variant anglais. Ce variant a représenté 1.8% des variants détectés en mars 2021 en France. Il s'agit d'un variant dérivé de la souche virale initiale (Clade 19B).
☆ Un variant « breton » (20C/H665Y) correspondant à la lignée B.1.616 a été identifié en mars 2021 sans argument pour une plus grande contagiosité ou une plus grande virulence. Ce variant pourrait être plus difficile à détecter avec la RT-PCR nasopharyngée pour des raisons à préciser mais qui pourraient être liées au fait qu'il diffuse plus rapidement vers les muqueuses pulmonaires Il n'y a pas d'arguments pour dire qu'il échappe à la vaccination. Ce variant compte plus de mutations avec une dizaine de spécificités qui sont réparties sur l'ensemble du génome et pas seulement dans le gène de la protéine S. Deux mois après son identification, ce variant ne semble pas avoir été identifié en dehors du cluster breton d'origine.
☆ Un variant « belge », en réalité originaire de la République démocratique du Congo, a circulé en France et une 20aine d'autres pays. Ce variant issu de la lignée B.1.214 a inquiété car il avait des caractéristiques inédites avec une insertion de 9 nucléotides dans la séquence originelle de la protéine S. Fin mars 2021, il représentait 1.2% des contaminations en France mais depuis il est en perte de vitesse, détecté sporadiquement mais sans impact réel démontré pour l'instant.

2) Les recombinants

- **Début 2021, l'équipe du Los Alamos National Laboratory a détecté un premier variant « hybride » càd un nouveau virus né de la recombinaison d'un variant britannique (B1.1.9) et californien (B1.429) (16/02/2021).**
  De nouveaux variants appelés « recombinants » se forment donc par la recombinaison de 2 variants présents dans les cellules au même moment ce qui n'est donc possible que si plusieurs variants circulent en même temps dans la population comme en Angleterre. Le consortium CDG-UK a révélé la découverte de 11 variants recombinés de SARS-CoV-2 impliquant le variant anglais. Pour l'instant, rien n'indique que ces variants recombinants seraient plus contagieux et plus virulents, mais cela dépendra de la diversité des recombinaisons. L'hypothèse d'un variant recombinant qui aurait une contagiosité renforcée et une capacité à échapper au système immunitaire est théoriquement possible mais restons optimistes (Jackson, 2021).

- **Cette liste de variants et de recombinants va « s'enrichir » au gré de la multiplication de ce virus.** Ces nouveaux variants n'auront pas, pour leur grande majorité, une plus grande contagiosité et/ou une plus grande agressivité. Il faudra définir les variants qui exposent à un

risque réel pour l'homme par des études d'épidémiologie moléculaire (càd une étude très précise des virus identifiés). Cette surveillance est majeure car l'écologie virale est très « réactive ». Dans les stratégies de criblage actuelles, il existe toujours un pourcentage variable de variants indéterminés de l'ordre de 10 à 15% selon les systèmes, ce qui incite à la vigilance. Pour l'instant, il n'y a pas eu de « transformation » majeure de SARS-CoV-2 mais des évolutions attendues. Il est intéressant aussi de suivre l'évolution épidémiologique de ces variants notamment de la coexistence des variants dont certains ont des avantages compétitifs. Cette écologie des variants va certainement être modifiée par la vaccination, ce qui doit être modélisé. Affaire à suivre.

	Appellation OMS	Transmissibilité	Echappement immunitaire	Efficacité vaccinale*
Variant initial		+	-	Oui
B.1.1.7 (GB)	**Alpha**	+++	-	Oui
B.1.351 (Afrique du Sud)	**Beta**	+	++++	Oui
P.1 (Brésil – Manaus)	**Gamma**	++	++	Oui
B.1.429 (Californie)	**Epsilon**	+	+	Oui
B.1.526 (New-York)	**Iota**	+	+	Oui
B.1.617.2 (Inde)	**Delta**	++++	++	Oui
C.37 (Andes)	**Lambda**	+++	- (?)	Non Précisé

* L'efficacité vaccinale est démontrée surtout pour la prévention des formes graves chez les sujets avec des titres élevés d'anticorps anti-S (neutralisants)
△ L'efficacité des vaccins de 1ère génération (ARN messager et vaccins à adénovirus) est réduite pour les variants sud-africain, brésilien et indien, mais la vaccination garde une certaine efficacité notamment sur les formes graves

Les priorités de la surveillance des variants

- Poursuivre l'effort (mondial) de la vaccination (Rolling Out) pour réduire massivement la réplication virale
- Renforcer la surveillance par un séquençage organisé et représentatif des virus détectés, le cas échéant avec des RT-PCR adaptés aux nouveaux variants
- Créer une bio-banque de sérum et de cellules de patients infectés ou vaccinés pour tester le pouvoir de séroneutralisation de ces anticorps et d'inhibiteurs cellulaires contre les nouveaux variants
- Créer de nouveaux vaccins plus efficaces contre les nouveaux variants
- Faciliter la vaccination pour tous les pays quel que soit leur niveau économique et sanitaire (initiative COVAX de l'OMS)

(Fontanet et al., 2021)

Les différents variants émergents
Les nombreux variants sont schématiquement classés en 3 catégories

(1) Les variants préoccupants (variant of concern / VOC).
Ce sont des variants pour lesquels il a été démontré, comparé à un ou des variants de référence,

- Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémie comme par exemple un échappement à l'immunité naturelle post-infection
- Une augmentation de la gravité ou une présentation clinique différente
- Une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle et de prévention (test, traitement, vaccination).

L'OMS détermine le classement en VOC. Ainsi, différents VOC ont été identifiés : les variants anglais ou 20I / 501Y.V1 (Lignée B.1.1.7), sud-africains ou 20H / 501 Y.V2 (Lignée B.1.351), brésiliens ou 20J / 501 Y.V3 (Lignée P1) et le variant 20I / 501 Y V.1 qui a acquis la mutation E484K (VOC 202102/02). Le dernier VOC est le variant indien delta (lignée B.1.617.2).

(2) Les variants à suivre (variant under investigation ou variant of interest / VOI).
Ce sont des variants qui sont des variations induites par des mutations avec une transmission communautaire ou multiple dans plusieurs pays. L'OMS détermine le classement VOI. Pour l'instant, 8 VOI sont identifiés : il s'agit du variant 20C/H655Y (B.1.616) du cluster de Lannion, du variant A27 (19B/501Y) détecté en France, des variants B.1.427 et B.1.429 identifiés aux USA (appelés variant californien, considéré comme VOC aux USA), du variant B.152 détecté au Nigéria et aux USA, du variant B.1.526 + E484K ou 5477N détecté initialement aux USA (appelé variant new-yorkais), du variant P2 détecté au Brésil et du variant P3 qui aurait émergé aux Philippines. Différents variants ont déjà été retirés de cette liste comme les variants A 23.1 + E484K et le B.1.1.318 car leur « impact » n'a pas été démontré.

(3) Les variants en cours d'évaluation (variant under monitoring / VUM).
Ce sont des variants détectés, mais sans élément virologique, épidémiologique ou clinique avec un impact sur l'épidémie (en France ou à l'étranger), et cela malgré la présence de mutations partagées avec des VOC et VOI. L'OMS et les états déterminent le classement VUM. Pour l'instant, 5 VUM sont à l'étude. Il s'agit du variant B.1.214.2 décrit en Belgique, du variant A.28 (19B/501T), du variant N.9 détecté au Brésil, du variant B.1.526.1 (sous lignée du VOI B.1.526).

Données Santé Publique France

Classement des variants du SARS-CoV-2 en France, 21/04/2021		
Variants préoccupants (VOC)	**Variants à suivre (VOI)**	**Variants en cours d'évaluation (VUM)**
20I/501Y.V1 (B.1.1.7) 82,8% des séquences (Flash #6)	19B/501Y (A.27) 1% des séquences (Flash #6)	19B/501T (A.28 ou B.1.160) Cas sporadiques
20H/501Y.V2 (B.1.351) 6,6% des séquences (Flash #6) Majoritaire à Mayotte et à la Réunion	20C/655Y (B.1.616) Clusters en Bretagne	20C/452R (B.1.526.1) Un foyer de 3 cas aux Antilles françaises
20J/501Y.V3 (P.1) 0,4% des séquences (Flash #6) Majoritaire en Guyane	20A/484K (B.1.525) 1,3% des séquences (Flash #6)	20A/214Ins (B.1.214.2) 1,4% des séquences (Flash #6)
20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q) 0,1% des séquences (Flash #6) Cluster en Bretagne (Finistère)	20B/484K (P.2) 0,05% des séquences (Flash #6)	N.9 (B.1.1.33) Non détecté en France
	20B/501Y (P.3) Non détecté en France	20A/484K (B.1) 0,3% des séquences (Flash #6)
	20C/452R (B.1.427 / B.1.429) 4 cas détecté en France	20A/484K (B.1.177) 0,2% des séquences (Flash #6)
	20C/484K ou 20C/477N (B.1.526) 2 cas détectés en France avec S477N	
	20A/484Q (B.1.617) 2 cas importés aux Antilles françaises	

Classement des variants du SARS-CoV-2 en France, 02/06/2021		
Variants préoccupants (VOC)	**Variants à suivre (VOI)**	**Variants en cours d'évaluation (VUM)**
20I/501Y.V1 (B.1.1.7, Alpha) 84,9% des séquences (Flash #9)	20C/484K ou 20C/477N (B.1.526, Iota) Cas sporadiques	20C/452R (B.1.526.1) Cas sporadiques
sporadiques20H/501Y.V2 (B.1.351, Beta) 8,8% des séquences (Flash #9)	20C/655Y (B.1.616) Clusters en Bretagne (Côte d'Armor)	20A/214Ins (B.1.214.2) 0,1% des séquences (Flash #9)
20J/501Y.V3 (P.1, Gamma) 0,5% des séquences (Flash #9)	20A/484K (B.1.525, Eta) 1,1% des séquences (Flash #9)	20A/440K (B.1.619) 0,3% des séquences (Flash #9)
20I/484K ou 484Q (B.1.1.7 + E484K/Q)* 20I/484K : 2,6% des séquences20I/484Q : 0,1% des séquences (Flash #9)	20B/681H (B.1.1.318) Non détecté lors de Flash #9	20A/477N (B.1.620) 0,6% des séquences (Flash #9)
21A/478K (B.1.617.2, Delta)** 0,1% des séquences (Flash #9) Majorité de cas importés d'Inde	21A/154K (B.1.617.1, Kappa)** Non détecté lors de Flash #9	20I/452R (B.1.1.7 + L452R) Cas sporadiques
		20A/145Ins (B.1.621) 1 cas détecté en IDF
		IDF20C/452R (B.1.427 / B.1.429, Epsilon) Cas sporadiques
		19B/501Y (A.27) 0,1% des séquences (Flash #9)
		20B/484K (P.2, Zeta) Non détecté lors de Flash #9

Variants préoccupants du SARS-CoV-2 au 18/06/2021 – Centre européen de prévention et de contrôle des maladies

(https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern)

Variants préoccupants (COV)

Label OMS	Lignée + mutations supplémentaires	Pays de 1ère détection	Spike mutations d'intérêt	Année et mois détection	Preuve de l'impact sur la transmissibilité	Preuve de l'impact sur l'immunité	Preuve de l'impact sur la gravité	Transmission dans l'UE/EEE
Alpha	**B.1.1.7**	Royaume-Uni	N501Y, D614G, P681H	Septembre 2020	Oui (v)	Non	Oui (v)	Dominateur
	B.1.1.7+E484K	Royaume-Uni	E484K, N501Y, D614G, P681H	Décembre 2020	Oui (v)	Neutralisation (v)	Oui (v)	Foyers
Beta	**B.1.351**	Afrique du Sud	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Septembre 2020	Oui (v)	Echappement (v)	Oui (v)	Communauté
Gamma	**P.1**	Brésil	K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y	Décembre 2020	Oui (v)	Neutralisation (v)	Oui (v)	Communauté
Delta	**B.1.617.2**	Inde	L452R, T487K, D614G, P681R	Décembre 2020	Oui (v)	Echappement (v)		Communauté

Variants d'intérêt (VOI)

Label OMS	Lignée + mutations supplémentaires	Pays de 1ère détection	Spike mutations d'intérêt	Année et mois détection	Preuve de l'impact sur la transmissibilité	Preuve de l'impact sur l'immunité	Preuve de l'impact sur la gravité	Transmission dans l'UE/EEE
Eta	**B.1.525**	Nigéria	E484K, D614G, Q677H	Décembre 2020		Neutralisation (m)		Communauté
Epsilon	**B.1.427/B.1.429**	Etats-Unis	L452R, D614G	Septembre 2020	NP	Neutralisation (v)		Sporadique / Voyage
Thêta	**P.3**	Les Philippines	E484K, N501Y, D614G, P681H	Janvier 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)		Sporadique / Voyage
	B.1.616	France	V483A, D614G, H655Y, G669S	Février 2021	Détection (c)			Epidémie unique
Kappa	**B.1.617.1**	Inde	L452R, E484Q, D614G, P681R	Décembre 2020		Neutralisation (v)		Foyers
	B.1.620	Pas clair	S477N, E484K, D614G, P681H	Février 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)		Foyers
	B.1.621	Colombie	R346K, E484K, N501Y, D614G, P681H	Janvier 2021		Neutralisation (m)		Sporadique / Voyage

(c) La propriété préoccupante de cette variante est le fait qu'il y a des rapports de difficultés associées à sa détection dans des échantillons des voies respiratoires supérieures. Ces difficultés ne sont pas causées par une inadéquation amorce-matrice mais plutôt par le virus n'étant pas présent en quantité suffisante dans les voies respiratoires supérieures.

Variants sous surveillance

Label OMS	Lignée + mutations supplémentaires	Pays de 1ère détection	Spike mutations d'intérêt	Année et mois détection	Preuve de l'impact sur la transmissibilité	Preuve de l'impact sur l'immunité	Preuve de l'impact sur la gravité	Transmission dans l'UE/EEE
	B.1.617.3	Inde	L452R, E484Q, D614G, P681R	Février 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)		Non détecté
	B.1.214.2	NP	Q414K, N450K, ins214TDR, D614G	Décembre 2020				Détecté (a)
	A.23.1+E484K	Royaume-Uni	V367F, E484K, Q613H	Décembre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	A.27	NP	L452R, N501Y, A653V, H655Y	Décembre 2020	Oui (m)	Neutralisation (m)		Détecté (a)
	A.28	NP	E484K, N501T, H655Y	Décembre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	C.16	NP	L452R, D614G	Octobre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
Lambda	**C.37**	Pérou	L452Q, F490S, D614G	Décembre 2020				Détecté (a)
	B.1.351+P384L	Afrique du Sud	P384L, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	Décembre 2020	Oui (m)	Neutralisation (m)	NP	Détecté (a)
	B.1.651+E516Q	NP	K417N, E484K, N501Y, E516Q, D614G, A701V	Janvier 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)	NP	Détecté (a)
	B.1.1.7+L452R	Royaume-Uni	L452R, N501Y, D614G, P681H	Janvier 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)	Oui (v)	Détecté (a)
	B.1.1.7+S494P	Royaume-Uni	S494P, N501Y, D614G, P681H	Janvier 2021	Oui (m)	Neutralisation (m)	Oui (m)	Détecté (a)
	C.36+L452R	Egypte	L452R, D614G, Q677H	Décembre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	A 1	Russie	E484K, D614G, N679K, ins679GIAL	Janvier 2021		Neutralisation (m)		Détecté (a)
Iota	**B.1.526**	Etats-Unis	E484K, D614G, A701V	Décembre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	B.1.526.1	Etats-Unis	L452R, D614G	Octobre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	B.1.526.2	Etats-Unis	S477N, D614G	Décembre 2020				Détecté (a)
	B.1.1.318	NP	E484K, D614G, P681H	Janvier 2021		Neutralisation (m)		Détecté (a)
Zêta	**P.2**	Brésil	E484K, D614G	Janvier 2021		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	B.1.1.519	Mexique	T478K, D614G	Novembre 2020		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	AV.1	Royaume-Uni	N439K, E484K, D614G, P681H	Mars 2021		Neutralisation (m)		Détecté (a)
	P.1+P681H	Italie	D614G, E484K, H655Y, K417T, N501Y, P681H	Février 221		Pas clair		

(a) Aucune évaluation de la transmission n'est donnée pour les variants de la catégorie de surveillance, uniquement détectés/non détectés
NP : non précisé

- Ce travail conjoint de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) et du bureau régional de l'OMS pour l'Europe recense par un système multi sources (algorithme open source) les variants (VOC, VOI, VUM). Ces tableaux ne sont pas exhaustifs.

  ☆Les mutations recensées sont prioritairement celles du gène de la protéine S.

  ☆L'évaluation de l'impact du variant sur la transmissibilité, l'immunité et la gravité est répertoriée.

  ☆La preuve est déterminée pour le variant lui-même (v) ou les mutations de ce variant (m).

  ☆La sensibilité à la réponse immunitaire est déterminée par la mesure de l'effet des anticorps neutralisants (neutralisation) ou par la mesure de l'efficacité vaccinale (évasion / échappement).

  ☆Les champs vides indiquent qu'il n'y a pas de données.

  ☆L'évaluation de la transmissibilité au sein de l'UE (Union Européenne) et de l'EEE (Espace Economique Européen) est classé comme dominante, communautaire, en foyer(s) et sporadique / voyage.

Références :

Annavajhala, M.K., Mohri, H., Zucker, J.E., Sheng, Z., Wang, P., Gomez-Simmonds, A., Ho, D.D., and Uhlemann, A.C. (2021). A Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern, B.1.526, Identified in New York. medRxiv 2021.02.23.21252259.

Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M.P., Karim, S.S.A., and Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. Lancet 397, 952–954.

Frampton, D., Rampling, T., Cross, A., Bailey, H., Heaney, J., Byott, M., Scott, R., Sconza, R., Price, J., Margaritis, M., et al. (2021). Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis (online first April 12 2021), doi: 10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

Graham, M.S., Sudre, C.H., May, A., Antonelli, M., Murray, B., Varsavsky, T., Klaser, K., Canas, L.S., Molteni, E., Modat, M., et al. (2021). Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health 6, e335–e345.

Harvey, W.T., Carabelli, A.M., Jackson, B., Gupta, R.K., Thomson, E.C., Harrison, E.M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S.J., et al. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat. Rev. Microbiol. 19, 409–424.

Jackson, B. (2021). Recombinant SARS-CoV-2 genomes involving lineage B.1.1.7 in the UK - SARS-CoV-2 coronavirus / SARS-CoV-2 Molecular Evolution. https://virological.org/t/recombinant-sars-cov-2-genomes-involving-lineage-b-1-1-7-in-the-uk/658.

Kang, L, HF, Sharp, AK, Wang, X, Brown, AM, Michalak, P, Weger-Lucarelli, J, (2021) A selective sweep in the spike gene has driven SARS-CoV-2 human adaptation. Cell (online 02/07/2021) doi: 10.1016/j.cell.2021.07.007.

Mc Callum, M, Bassi, J, Demarto, A, Chen, A, Walls, AC, Di Julio, J, Tortorisi, MA, Navarro, M,-J, Silacci-Fregni, Z et al., (2021) SARS-CoV-2 immune evasion by the B.1.427 / B.1.429 variant of concern, Science (online first July 1st, 2021), doi: 10.1126/science.abi7994.

Planas, D, Veyer D, Baidaliuk, A, Staropoli, I, Guivel-Benhassine, F, Rajah, MM, Planchais, C, Poprot, F, Robillard, N, Pueca, J, Prot, H, Garaij, F, Gantner, P, Velay, A, Le Guen, J, Fafi-Kremer, S, Simon-Loriere, E, Rey, FA, Schwartz; O, (2021). Reduced sensibility of SARS-CoV-2 variant delta to antibody neutralizator. Nature (online first, July 8, 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03777-9.

Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., and Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet 397, 2461–2462.

Tada, T., Dcosta, B.M., Samanovic-Golden, M., Herati, R.S., Cornelius, A., Mulligan, M.J., and Landau, N.R. (2021). Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. BioRxiv 2021.02.05.430003.

Wadman M. California coronavirus strain may be more infectious—and lethal. Science News; doi: 10.1126/science.abh2101.

Wang, P., Nair, M.S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P.D., et al. (2021). Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. Nature 593(7857):130-135.

Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, Meng QC, Jiang MD, Cao J, Yao L, Zhu KL, Cao WC, Ma MJ. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2354-2356 Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn GM, Shi W, Korber B, Montefiori DC. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. N Engl J Med. 2021 Jun 17;384(24):2352-2354.

Supasa P, Zhou D, Dejnirattisai W, Liu C, Mentzer AJ, Ginn HM, Zhao Y, Duyvesteyn HME, Nutalai R, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. Cell. 2021 Apr 15;184(8):2201-2211.e7.

13. L'apparition quasi simultanée d'autant de variants (anglais, sud-africain, brésilien, californien, indien et d'autres) est-elle étonnante ?

- **Le virus survit en se multipliant par milliards dans un organisme infecté.** Cette multiplication s'accompagne immanquablement d'erreurs qui surviennent dans le code génétique (ARN) du virus. Certaines sont défavorables (ce qui mène à la disparition du virus), certaines sont sans impact (« neutres ») et d'autres augmentent sa contagiosité et parfois son agressivité. Ces mutations aléatoires du code génétique virales sont donc proportionnelles au taux de multiplication de ce virus. Ainsi, l'appellation géographique d'un virus n'a pas de sens car des variants identiques ou proches de ceux décrits (anglais, sud-africain, brésilien, californien et d'autres) émergent et vont émerger partout où le virus se multiplie massivement. Un exemple historique est celui de la grippe « espagnole » qui n'a rien d'espagnol car les premiers cas de ce virus ont été détectés dans un campement militaire du Kansas en Amérique du Nord. En fait, l'appellation « espagnole » est liée au fait que l'Espagne, seule nation non impliquée dans la 1ère guerre mondiale, fut le seul pays à publier librement des informations concernant cette épidémie.
- **Plus un virus circule, plus le nombre de personnes touchées augmente et plus le risque de mutation est important.**

  ☆ Pendant une pandémie virale, tous les facteurs qui facilitent la transmission favorisent la multiplication virale. Cela peut être lié à 3 facteurs :
  - L'échappement du virus aux mesures de protection, qui peuvent se relâcher pour différentes raisons,
  - La pression d'un système immunitaire qui ne peut pas éliminer le virus totalement favorise une forme de sélection avec l'apparition de « variants »,
  - Les variants qui apparaissent sont souvent plus contagieux donc plus transmissibles.

  ☆ Notre système immunitaire essaie alors de contrôler le virus en produisant différentes substances antivirales, dont l'interféron mais aussi des anticorps et des globules blancs « tueurs » dirigés contre les cellules infectées. Tous ces phénomènes sélectionnent des virus qui ont trouvé des parades grâce à des mutations surtout de la protéine S en subissant ce qu'on appelle une pression de sélection immunitaire « Darwinienne ». Ce phénomène fait émerger de nouveaux variants partout dans le monde, car cette pandémie a déjà infecté plusieurs centaines de millions d'individus. C'est un mécanisme fondamental de survie du virus qui est paradoxalement favorisé par une réponse immunitaire qui est censée nous défendre. Ce phénomène est démontré car si l'on expose le virus dans un tube à essai à des anticorps de sujets convalescents, des mutations (surtout du gène de la protéine S) vont apparaître. Ces virus modifiés expérimentalement ressemblent aux nouveaux variants apparus récemment. Ainsi, la pression immunitaire induit des mutations « partagées » mais aussi de nouvelles mutations, qui pourraient être en théorie aussi plus graves. Ce n'est qu'une spéculation mais elle doit être évoquée justifiant une surveillance stricte.
- **Il est intéressant d'observer que la plupart des variants, apparus de façon quasi simultanée dans différentes régions de la planète, ont des mutations identiques ou très proches surtout dans le gène de la protéine S.** Ces mutations sont concentrées dans certaines zones « points chauds » qui sont ceux qui codent pour le contact du virus avec le récepteur ACE_2. Tous les variants « développent » la même stratégie évolutive pour optimiser leur potentiel de diffusion en augmentant leur contagiosité et/ou en échappant à la réponse immunitaire. Ainsi, les mutations E484 K/Q et K417 N/T sont des marqueurs de la pression de sélection. Ce nombre

assez restreint de mutations peut signifier que les possibilités d'évolution de SARS-CoV-2 sont limitées. Cette observation importante peut faire espérer une « stabilisation » du virus qui finira par s'épuiser persistant sous une forme assez stable ou disparaître! C'est l'hypothèse la plus optimiste que nous souhaitons tous ! L'hypothèse d'un renforcement de sa capacité d'évolution dans le temps est moins crédible pour un coronavirus mais elle ne peut pas être exclue pour le moment. Dans cette hypothèse, il pourrait avoir une capacité à évoluer par des nœuds évolutifs (évolution épistatique) avec des modifications régulières un peu comme le virus de la grippe.

- **Le but de la vaccination est de renforcer de façon massive, et si possible durable, la réponse immunitaire.** L'objectif est d'ébranler le virus en provoquant un « front » de défense antivirale puissant. Il faut que ce front de défense immunitaire soit très efficace pour détruire les virus, sinon une vaccination inefficace ou incomplète peut favoriser un échappement avec l'apparition de nouveaux variants résistants. C'est un point qu'il faudra surveiller de près notamment dans les pays (Angleterre, Canada) qui ont fait le pari d'une vaccination massive avec une seule injection vaccinale (contrairement aux 2 injections préconisées).

14. Quel est l'impact des variants sur la contagiosité et la sévérité de la maladie ?

- **Un virus qui se fixe plus facilement, et parfois plus longuement sur son récepteur, est plus contagieux.** Cette contagiosité est déterminée par la charge virale (càd la quantité de virus que porte le sujet) mais aussi par la durée du portage du virus dans les voies respiratoires.
  Une augmentation de la contagiosité n'est pas facile à mesurer, car elle dépend du virus, mais aussi du comportement des populations qui appliquent plus ou moins bien les mesures de protection. C'est un point très important qui explique la difficulté que l'on a confirmé une modification significative du virus. L'exemple récent en Inde le démontre car il est difficile de savoir si l'explosion épidémique d'avril 2021 est liée à la contagiosité de ce variant et/ou aux brassages de population lors des fêtes et/ou à un relâchement de la pression publique et de chacun pour appliquer les mesures barrières.
- **Les variants sont responsables d'une forte augmentation de l'incidence (càd du nombre de nouveaux cas) ce qui explique en grande partie la reprise de l'épidémie fin 2020 dans de nombreux pays.**
  ☆ La plupart des variants sont plus contagieux car ils ont des mutations du gène de la protéine S, en particulier de la région qui permet la fixation au récepteur ACE_2 de nos cellules. A titre d'exemple, les mutations du gène de la protéine S du variant anglais lui donnent une affinité 2.5 fois plus forte avec un R0 de l'ordre de 4 alors que le R0 des premiers variants était de l'ordre de 2 à 3. Le variant anglais est plus contagieux de l'ordre de 60 à 70% que les autres variants (sud-africain, brésilien, …). Cette contagiosité explique que partout où il a émergé, le variant anglais a remplacé les variants précédents. Des hypothèses de recombinaison entre les variants anglais et brésilien pourraient augmenter cette affinité de 13.5 fois mais pour l'instant ces variants n'ont pas été isolés. En théorie, il pourrait apparâitre des variants bien plus contagieux car il existe des virus comme ceux de la rougeole, ou autrefois de la variole, avec des R0 très supérieurs à ceux des variants actuels de SARS-CoV-2.
  ☆ L'explosion de la contamination par le variant indien delta dans de nombreux pays s'explique par une contagiosité de 40 à 60% plus élevée que le variant anglais. La compétition entre ce variant et le variant anglais en Inde et maintenant dans de très nombreux pays est importante à analyser car depuis début juin il remplace progressivement le variant anglais partout où il a émergé. Affaire à suivre.

15. Quel est l'impact des variants sur la sévérité de la maladie ?

- **Certains variants pourraient provoquer une maladie plus grave avec un risque accru de décès mais pour l'instant ce n'est pas formellement démontré.** Les SARS-CoV1 et le MERS-CoV avaient des conséquences respiratoires avec un risque de mortalité beaucoup plus élevé que SARS-CoV-2.

☆ **Un travail récent a suggéré que le variant B.1.1.7 pourrait avoir un risque de mortalité plus élevée.** L'étude de 54906 patients infectés par SARS-CoV-2 en Angleterre d'octobre 2020 à janvier 2021 suggère que le variant anglais pourrait être associé à une surmortalité de 64% (Mortality Hazard Ratio 1.64 (IC95 : 1.32 – 2.04) comparé aux sujets infectés par le variant « historique » (Challen et al., 2021).

Des travaux anglais ont remis en cause cette « agressivité » plus importante. L'analyse de 341 patients hospitalisés à Londres du 9 novembre au 20 décembre 2020 a montré que 58% étaient infectés par le variant B.1.1.7. Chez ces patients, 36% ont fait une forme grave ou sont décédés contre 38% chez ceux qui étaient infectés par un autre variant (Davies et al., 2021). Attention, cette étude décrit des sujets déjà hospitalisés pour une COVID-19 ce qui n'élimine pas la possibilité que le variant B.1.1.7 soit globalement associée à un risque de forme plus grave. Ainsi, il n'y a pas de surmortalité chez les patients infectés par le variant B.1.1.7 mais ces patients avaient des charges virales plus élevées, ce qui est un indice de transmissibilité plus élevé.

Dans un autre travail, l'analyse de 37.000 patients britanniques infectés par SARS-CoV-2 (du 28 septembre au 27 décembre 2020) par une application a permis de montrer que le variant B.1.1.7 avait une Rt 1.35 fois plus élevée (càd que ce variant contamine 35% de personnes en plus que les variants « classiques ») mais il n'était pas responsable de plus de formes graves ou de formes prolongées (Covid long). Ces 2 études sont rassurantes mais doivent être confirmées par des études de plus grande ampleur (Frampton et al., 2021; Graham et al., 2021). Cependant, ces données sont déjà des données « historiques » puisque le variant anglais est remplacé par de nouveaux variants plus contagieux comme le variant delta.

☆ **L'étude du variant californien a aussi suggéré qu'il pourrait induire des formes plus sévères avec une mortalité élevée mais sans certitudes.** Ces résultats préliminaires sur un nombre trop restreint de patients doivent être confirmés (Wadman, 2021).

☆ **Le risque d'une Covid-19 plus sévère a été évoquée avec le variant brésilien mais sans pouvoir l'affirmer pour l'instant.** L'épidémie au Brésil, en particulier à Manaus, et en Amérique du Sud (Chili, Mexique) semble toucher des sujets jeunes avec des taux de mortalité élevés mais cela pourrait être lié surtout à des conditions socio-économiques et sanitaires très difficiles. Affaire à suivre.

☆ **Le variant indien qui a participé en mars-avril 2021 à une explosion épidémique en Inde semble aussi toucher une population plus jeune avec un risque de sévérité accrue mais cela doit être précisé par des études plus rigoureuses.** Les premiers éléments suggèrent que ce variant particulièrement contagieux ne donne pas de formes plus graves, mais il faut rester prudent car il contamine des populations jeunes non vaccinées qui sont moins à risque de formes sévères. Affaire à suivre.

- **La 3ème vague de l'épidémie début 2021, surtout en Europe, est liée à une augmentation de contagiosité qui touche toutes les populations, notamment les jeunes.**

En mars 2021 en France, on a observé une augmentation du nombre de sujets de moins de 50 ans hospitalisés en réanimation. La moyenne d'âge des sujets nécessitant une assistance respiratoire a baissé avec 25% des sujets hospitalisés de moins de 60 ans. Cette évolution s'explique par 5 raisons :

☆ les nouveaux variants, en particulier le variant anglais dominant au printemps 2021, sont plus contagieux et peut-être plus à risque de formes graves.

☆ les sujets fragiles et âgés se protègent mieux et certains s'autoconfinent pour limiter le risque.

✫ la vaccination protège surtout les sujets âgés qui ont été vaccinés en priorité.
✫la lassitude de la population surtout jeune et active qui supporte de moins en moins la limitation de la vie sociale explique une part de la circulation virale.
✫ les mesures de limitation des activités, par le couvre-feu et les confinements « localisés », laissent persister la circulation virale, ce qui n'est peut-être pas suffisant pour « bloquer » des variants qui sont plus contagieux.

- **La 4ème vague qui émerge en juin 2021 avec l'apparition d'un variant delta encore plus contagieux s'explique par des mécanismes analogues.** On observe, une dissémination de l'infection dans les populations non vaccinées à fortiori moins bien protégées par les mesures barrières moins efficaces pour un variant aussi contagieux. L'état des lieux (juillet 2021) montre aussi qu'il y a en France encore trop de sujets fragiles non vaccinés.

Références :

Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J.M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., and Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ *372*, n579.

Davies, N.G., Jarvis, C.I., Edmunds, W.J., Jewell, N.P., Diaz-Ordaz, K., and Keogh, R.H. (2021). Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. Nature *593*, 270–274.

Frampton, D., Rampling, T., Cross, A., Bailey, H., Heaney, J., Byott, M., Scott, R., Sconza, R., Price, J., Margaritis, M., et al. (2021). Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis (online first April 12 2021), doi: 10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

Graham, M.S., Sudre, C.H., May, A., Antonelli, M., Murray, B., Varsavsky, T., Klaser, K., Canas, L.S., Molteni, E., Modat, M., et al. (2021). Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health *6*, e335–e345.

Wadman, M. (2021). California coronavirus strain may be more infectious—and lethal. Science News. https://www.sciencemag.org/news/2021/02/coronavirus-strain-first-identified-california-may-be-more-infectious-and-cause-more.

16. Comment détecter les variants du SARS-CoV-2 ?

- **La détection des variants se fait par séquençage du génome viral.**
  Ce séquençage permet de déterminer l'enchainement des nucléotides du génome à ARN du virus et ainsi de détecter les mutations caractéristiques de chaque variant (Harvey et al., 2021; Janik et al., 2021).
- **Il existe une RT-PCR qui permet de détecter spécifiquement le variant anglais : la technique TaqPath de Thermofischer.** Cette RT-PCR amplifie 3 cibles différentes dont la protéine S. Le fragment amplifié de la protéine S est caractérisé chez le variant anglais par une délétion qui empêche aux amorces de la RT-PCR de se fixer. Par conséquent, quand nous sommes en présence d'un variant anglais, deux cibles au lieu de 3 sont amplifiées. Cette technique est plus rapide que le séquençage mais ne peut détecter que le variant anglais.
- **De nouvelles RT-PCR dites de ciblage ont été développées ces dernières semaines pour détecter les mutations spécifiques du variant sud-africain ou brésilien.** Ces RT-PCR amplifient spécifiquement la zone mutée.
- **La détection des autres variants justifie des stratégies spécifiques incluant un séquençage partiel ou complet.** Ce séquençage doit être organisé avec suffisamment de plateformes de séquençage et des enquêtes régulières pour analyser l'évolution de la fréquence des différents variants voire détecter des variants nouveaux.
- **Une stratégie nouvelle se met en place en France (juin 2021) avec des tests de criblage qui cibleraient trois mutations principales d'intérêt (E484K, E484Q, L452R). Cette nouvelle approche remplacera celle de la recherche des variants. Elle est plus pragmatique car le nombre de variant se multiplient ce qui explique qu'il est de plus en plus difficile de cribler variant par variant.**

Références :

Harvey, W.T., Carabelli, A.M., Jackson, B., Gupta, R.K., Thomson, E.C., Harrison, E.M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S.J., et al. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. Nat. Rev. Microbiol. *19*, 409–424.

Janik, E., Bartos, M., Niemcewicz, M., Gorniak, L., and Bijak, M. (2021). SARS-CoV-2: Outline, Prevention, and Decontamination. Pathogens *10*, 114.

17. Les tests virologiques actuels (RT-PCR) et les tests antigéniques détectent-ils les nouveaux variants ?

- **Les tests RT-PCR COVID-19 sont généralement basés sur l'amplification de zones conservées (càd de zones de l'ARN viral ne subissant pas de mutations) du génome viral avec au minimum 2 cibles.** Ce test utilise au moins 2 « outils » moléculaires appelés amorces pour détecter avec une grande sensibilité l'ARN de ce virus avec un risque d'erreur très limité. Ces zones « détectables » sont souvent situées dans les gènes de la nucléocapside, de l'enveloppe ou la polymérase virale et rarement sur la protéine S. Ainsi, même si une mutation survient sur une cible, il reste très peu probable que les RT-PCR restent capables de détecter les variants mais des exceptions seront possibles comme cela a été évoqué récemment avec un variant « breton ».
- **Les tests antigéniques (qui détectent directement les protéines du virus) sont pour la plupart fondés sur la détection de la nucléocapside ce qui explique qu'ils détectent bien les variants qui sont surtout caractérisés par des mutations du gène de la protéine S.** Ainsi, les tests basés sur la détection de la protéine S peuvent donner des tests faussement négatifs. Sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS), figure la liste des tests antigéniques qui peuvent présenter un défaut de détection des variants.

18. La contagiosité des nouveaux variants justifie-t-elle de modifier les mesures de protection (distanciation, caractéristiques des masques, …) ?

- **Ces nouveaux variants plus contagieux justifient de renforcer les mesures de protection comme le précise le message de la DGS (n°2021-20) à compter du 22/02/2021.** Ainsi, ces différentes propositions sont faites pour lutter contre la contamination pour les nouveaux variants :

☆ La durée d'isolement doit être de 10 jours pour tous les cas confirmés ou probables pour tous les variants. En cas d'apparition de symptômes évocateurs de la COVID-19 la période d'isolement devra être rallongée de 10 jours à partir de la date d'apparition des symptômes. La fin de l'isolement n'est pas conditionnée par la réalisation d'un test de sortie d'isolement même pour les variants.

☆ La durée de la « quarantaine » pour les contacts à risque reste de 7 jours après le dernier contact avec le cas confirmé ou probable quel que soit le variant. Le contact justifie immédiatement un test antigénique pour permettre le « contact tracing » mais un test négatif ne lève pas la mesure de « quarantaine ». La mesure de « quarantaine » prend fin en cas de test négatif (test antigénique ou virologique) réalisé 7 jours après le dernier contact avec le cas confirmé.

☆ La distance physique doit être augmentée à 2 mètres entre 2 personnes sans masque

☆ Les masques doivent être très filtrants (> 90%), ce qui est le cas des masques chirurgicaux et des masques en tissu de catégorie 1 (UNS1) selon les normes AFNOR.

☆ Les mesures de protection en particulier le lavage des mains et la désinfection des surfaces doit être extrêmement rigoureuse.

19. Peut-il y avoir des interférences entre l'épidémie à SARS-CoV-2 et les autres infections virales endémiques ou saisonnières ?

- **Pour l'instant, il est difficile d'avoir une analyse précise de l'interférence entre l'épidémie à SARS-CoV-2 et les autres infections virales.** Il sera très intéressant d'analyser l'épidémiologie 2020-2022 de la grippe, des autres virus respiratoires comme le virus respiratoire syncytial responsable des bronchiolites, mais aussi des virus de la gastro-entérite et dans les pays tropicaux celle de la dengue et des autres virus transmis par les moustiques. Des données préliminaires concernant des coinfections de dengue – COVID-19 responsables de difficultés diagnostiques et thérapeutiques ont été évoquées (Ridwan, 2020).
- **Des données préliminaires semblent montrer que les mesures barrières et la distanciation physique ont été un impact sur les épidémies de grippe et de Virus syncitial respiratoire (VRS) pendant l'hiver 2020-2021.** Les mesures barrières semblent aussi avoir un effet de réduction du risque de rougeole qui a été divisé par 10 en 2020 par rapport à 2019 en France et la majorité des pays européens (Santé publique France, 2021). D'autres explications sont possibles, comme une meilleure couverture vaccinale contre la grippe (55.1% en 2020 contre 47.8% l'année précédente) mais aussi l'existence d'un mécanisme de compétition écologique « gagné » par SARS-CoV-2 qui « efface » les autres virus respiratoires.
- **L'impact de cette réduction majeure de la circulation des autres virus en 2020 et 2021 doit être étudié.** Cela peut avoir des conséquences sur notre immunité naturelle, peut-être moins stimulée, mais aussi sur le risque que pose le « retour » de la grippe après l'épidémie à SARS-CoV-2. Non seulement, l'immunité antigrippale de la population sera réduite mais il sera difficile de sélectionner les prochaines souches du vaccin antigrippal du fait du petit nombre de virus en circulation. Cependant, le virus grippal aura aussi beaucoup moins d'opportunités de muter et de se recombiner. Un nouveau vaccin qui pourrait combattre la grippe (A et B) et la Covid-19 de façon combinée est en cours de développement (Novavax®). Affaire à suivre dès 2022 !
- **Un travail récent a montré que certains virus pouvaient avoir un effet bénéfique en réduisant directement le risque d'infection à SARS-CoV-2.** Il a été démontré in vitro sur des cellules épithéliales humaines que la réplication de SARS-CoV-2 était bloquée par une co-infection par un rhinovirus humain. Cet effet est probablement lié à l'induction par ces rhinovirus de la production d'interféron antiviral. Cette interaction virus-virus est intéressante pour imaginer des stratégies de prévention par des virus respiratoires inoculés par voie nasale à condition de démontrer l'absence d'interférence recombinatoire entre ces virus. Des stratégies vaccinales muqueuses de ce type ont déjà été évaluées chez l'animal avec une certaine efficacité (Dee et al., 2021).
- **Dans un travail sur une base de données (Réseau TriNetX) qui regroupe 70 millions d'américains, allemands, anglais et autres, une cohorte de patients atteints de COVID-19 vaccinés contre la grippe saisonnière a été comparée à une autre cohorte appariée (pour les facteurs de risque de COVID-19 sévère) non vaccinée.** Ainsi, les patients COVID-19 non vaccinés avaient plus de risque d'être hospitalisés en soins intensifs (+20%), de faire une autre infection (+45%), de faire une thrombose veineuse (+53%) et de faire un accident vasculaire cérébral (+58%). La vaccination anti-grippale en revanche n'a pas d'impact sur la mortalité (Dépêche APM 15/07/2021).

Références :

Dee, K., Goldfarb, D.M., Haney, J., Amat, J.A.R., Herder, V., Stewart, M., Szemiel, A.M., Baguelin, M., and Murcia, P.R. (2021). Human rhinovirus infection blocks SARS-CoV-2 replication within the respiratory epithelium: implications for COVID-19 epidemiology. J Infect Dis.

Ridwan, R. (2020). COVID-19 and dengue: a deadly duo. Trop Doct 50, 270–272.

Santé publique France (2021). Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance 2020. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-2020.

II. L'épidémie à SARS-CoV-2

20. COVID-19 : pandémie ou syndémie ?

- **La dissémination mondiale de ce nouveau coronavirus répond à la définition d'une pandémie par l'OMS.** C'est le 11 mars 2020 que l'OMS annonce cette pandémie qui marquera notre histoire. Après les pandémies grippales puis celles liées aux coronavirus et au virus Ebola, COVID-19 est un nouvel épisode d'une série qui s'accélère dangereusement ! Une prise de conscience avec un plan d'action pour anticiper le cycle infernal des pandémies virales est une urgence. La mondialisation, l'urbanisation, la facilité des transports et des échanges mais surtout l'altération profonde des écosystèmes et de la biodiversité par la pollution et la déforestation ont une responsabilité majeure. Un sursaut majeur est nécessaire avec une solidarité et une générosité qui doit être aussi pandémique que l'est cette épidémie.
- **Cette pandémie, qui va entraîner le décès de plusieurs millions d'humains, va paradoxalement dépasser, par ses impacts « multiples », d'autres épidémies plus anciennes qui ont été pourtant plus mortelles.** Cette épidémie, par ses conséquences sociales et économiques, et par l'atteinte de sujets fragiles et de populations en précarité, va laisser des traces durables. Notre monde interdépendant n'est plus apte à se cloisonner et se protéger comme le faisaient autrefois des cités et des provinces. Ce paradoxe nous ébranle car jamais l'homme n'a paru aussi fragile à l'échelle de la planète alors qu'il n'a jamais autant maîtrisé les technologies.
- **Cette pandémie à SARS-CoV-2 est une syndémie comme l'a décrit dans les années 1990 Merrill Singer qui est une anthropologue américaine.** Dans un article du Lancet en 2017, Singer et des collègues ont précisé les interactions biologiques et sociales qui caractérisent une syndémie. La maladie virale à SARS-CoV-2 rencontre d'autres pathologies comme l'obésité, le diabète, l'hypertension, le cancer qui touchent aussi des populations en précarité (Bambra et al., 2020). Dans ce contexte, les déterminants sociaux sont fondamentaux et les conséquences socio-économiques et psychosociales sont majeures. Il est important d'en saisir les conséquences pour essayer de les anticiper. Une lecture biomédicale de cette pandémie est indispensable, mais elle est trop étroite. Louis Pasteur, dans une forme d'intuition géniale, disait « le microbe n'est rien, le terrain est tout ». Il faut avoir aussi une lecture sociale et éthique, et donc politique. Seule cette approche intégrative permettra d'anticiper les immenses enjeux sanitaires de demain.

Référence :

Bambra, C., Riordan, R., Ford, J., and Matthews, F. (2020). The COVID-19 pandemic and health inequalities. J Epidemiol Community Health *74*, 964–968.

21. Qu'est-ce que la COVID-19 ?

- **Le virus SARS-CoV-2 induit une maladie qu'on appelle la COVID-19 (CoronaVirus Disease appeared in 2019).** C'est une infection virale qui a la particularité de débuter le plus souvent par une atteinte respiratoire, mais avec des signes qui varient selon les individus. La maladie COVID-19 ressemble à d'autres infections virales respiratoires comme la grippe mais avec différentes particularités à l'exemple de la perte de goût (ageusie) et de l'odorat (anosmie), de signes digestifs ou neurologiques. Cette infection est le plus souvent sans symptômes (asymptomatique) chez près de 2/3 des sujets, surtout jeunes mais elle peut être une maladie sévère chez près de 10% des sujets, surtout âgés et/ou atteints d'autres maladies. Ce chiffre de formes sévères peut être estimé faible mais il est nettement supérieur à celui de la grippe saisonnière. Pour comprendre l'impact de cette nouvelle pandémie, il faut surtout rapporter le risque à l'échelle d'une population car ce virus a infecté une population naïve ce qui correspond en France, à terme, à plusieurs millions de formes sévères dont des formes très graves nécessitant une prise en charge en réanimation.

COVID-19, Covid-19, covid-19, Covid 19, covid 19, … Quelle orthographe ?

COVID-19 signifie : CO=corona, VI=virus, D=disease (maladie) et 19= 2019 en anglais. C'est un acronyme hybride.

- L'OMS a proposé COVID-19 en majuscules avec un tiret pour éviter d'accoler ou de séparer par un espace. COVID-19 est la seule graphie mentionnée par l'office québécois de la langue française dans son Grand Dictionnaire terminologique.
- L'usage utilise souvent Covid-19 avec un C majuscule car c'est un mot anglophone. En réalité, il est conseillé de l'écrire covid-19 avec un C minuscule. Souvent les mots acronymiques fréquemment employés par la langue courante, finissant par s'écrire en minuscule (ex SIDA puis sida…).
- Le tiret utilisé dans l'appellation originelle de l'OMS n'est curieusement pas repris par l'Académie française.
- L'OMS qui est à l'origine du terme l'emploie au féminin. Le féminin en français est logique car Covid est une maladie (la) mais c'est l'usage, qui imposera sa loi. L'Académie française reconnaît que le masculin est répandu mais encourage l'emploi du féminin.
- La recommandation est d'utiliser l'invariable sans S comme des COVID-19 ou des covid-19, même pour la forme amputée du millésime càd des « COVID ». Il faut observer que l'on écrit parfois en minuscule des « covids ». Cela est habituel car la minusculisation intégrale se fait généralement au pluriel.

En pratique, la recommandation est d'utiliser COVID-19 comme l'appellation princeps de l'OMS.

22. Comment se contamine-t-on et comment s'explique la COVID-19 ?

(1) Les mécanismes de contamination virale

- **Cette infection virale est contagieuse, plus que la grippe, mais moins que d'autres virus comme celui de la rougeole.**
  Schématiquement, il y a 4 modes de transmission :
  ☆ la transmission directe par gouttelettes à courte distance
  ☆ le contact direct avec une personne infectée
  ☆ la transmission via une aérosolisation des particules virales
  ☆ la transmission indirecte via le contact avec une surface contaminée.

  La contagion se fait surtout par la dissémination par voie respiratoire de petites gouttelettes (postillons) mais aussi par une forme d'aérosolisation du virus dans des particules très fines diffusées notamment à l'effort (Azimi et al., 2021; Bi et al., 2020; Kasper et al., 2020; Thompson et al., 2021). Ces particules contaminent directement les voies respiratoires des sujets contacts, mais elles peuvent aussi se déposer sur des surfaces (avec un virus qui survit quelques heures à quelques jours). SARS-CoV-2 pourrait survivre 4 à 8 heures sur la peau mais avec une efficacité quasi instantanée de l'application de gel hydro-alcoolique. Ainsi, l'on peut se contaminer par les mains après avoir touché ces surfaces car « machinalement » nous mettons nos mains en contact avec notre visage, mais ce mécanisme indirect est assez difficile à démontrer. L'importance de la contamination par voies aériennes est suggérée par différentes données épidémiologiques en particulier par l'impact des super contaminants dans des clusters identifiés. Cette voie aérosols semble donc jouer un rôle prédominant dans la transmission du virus même s'il n'y a pas de consensus sur la voie de transmission principale (Greenhalgh et al., 2021).

Durée de « survie » du virus sur des surfaces et dans l'air (données expérimentales) :
- dans l'air : jusqu'à 3h
- sur du cuivre : jusqu'à 4h
- sur du carton : jusqu'à 24h
- sur du plastique : 2-3 jours
- sur de l'acier : 2-3 jours.

Le risque de contamination en extérieur est 20 fois moindre qu'à l'intérieur. Ainsi, moins de 10% des infections surviendraient à l'air libre, mais ce risque n'est pas nul. La densité des personnes et la distanciation sont déterminantes au même titre que les activités (par exemple parler, crier, chanter) qui favorisent l'aérosolisation du virus, même à l'extérieur, à fortiori s'il n'y a pas de ventilation naturelle par le vent. Cependant, très peu de clusters ont été identifiés après une contamination à l'extérieur. Le port du masque à l'extérieur en France n'est plus nécessaire depuis le 16/06/2021.

- **Il a été démontré que SARS-CoV-2 contamine les cellules épithéliales des glandes et des muqueuses buccales, ce qui explique que le virus est présent parfois en grande quantité dans la salive même chez des sujets asymptomatiques.** La quantité de virus dans la salive est corrélée à la charge virale nasopharyngée et à des symptômes dont l'agueusie (Huang et al., 2021). Dans un travail d'hypothèse, des chercheurs anglais en odontologie évoquent l'hypothèse d'une voie oro-vasculo-pulmonaire dans l'infection à SARS-CoV-2. Ainsi, le virus

présent dans la salive pourrait pénétrer la vascularisation gingivale et périodontale pour disséminer par la vascularisation cervicale puis par la microvascularisation artérielle pulmonaire. Ce mécanisme de dissémination pourrait expliquer les atteintes pulmonaires vasculaires. Cette hypothèse originale, qui mérite d'être vérifiée, suggère l'intérêt d'une hygiène buccale antivirale (Lloyd-Jones et al., 2021).

- **La contamination par voie digestive a été discuté car le virus peut pénétrer des cellules gastrointestinales qui expriment le récepteur ACE2, ce que confirme des modèles animaux d'innoculation par voie orale.** Certains patients se plaignent de symptomes exclusivement gastro-intestinaux parfois durables. Ainsi, l'absorption de virus détectables dans certains aliments et leurs emballages pourrait permettre une forme de contamination par voie orale (sous réserve d'une résistance suffisante du virus lors de son passage dans le tube digestif, notamment l'estomac). Cependant, l'impact réel de cette voie dans la dynamique de l'épidémie actuelle reste à déterminer. SARS-CoV-2 et les coronavirus sont avant tout des virus à transmission respiratoire, différents d'autres virus à transmission orofécale. (Wendling et al, 2021).

- **Les sujets infectés peuvent être peu ou très contagieux en fonction de la quantité de virus qu'ils produisent.** La quantité de virus est en général plus importante chez les sujets qui ont des symptômes mais les sujets sans symptômes peuvent aussi disséminer du virus. Le virus est présent et par conséquent transmissible jusqu'à 3 jours avant les symptômes (s'il y a des symptômes) ce qui est très différent de nombreux virus comme la grippe ou Ebola qui ne se transmettent que par les sujets avec des symptômes. Ce point est certainement une des raisons majeures pour expliquer l'épidémie à SARS-CoV-2. L'autre point important est que 90% des contaminations sont liées de 10 à 20% de sujets infectés appelés super-contaminateurs ou super-propagateurs. Quelques exemples de clusters « célèbres » l'ont démontré comme celui de l'état de Victoria (Australie). Ainsi, 4 sujets infectés, pourtant isolés, ont été à l'origine de 90% des contaminations (plus de 7000 cas) dans cet état, ce qui a été démontré par une stratégie d'épidémiologie moléculaire très précise (Lemieux et al., 2021).

(2) Les mécanismes d'atteinte cellulaire par SARS-CoV-2

- **La COVID-19 est liée à l'invasion des cellules de nos organes qui portent le récepteur pour ce virus.** Ce récepteur, appelé ACE2 (Enzyme de conversion de l'angiotensine 2), est une enzyme liée à la face externe des membranes, notamment à la surface des cellules des voies respiratoires (nez, sinus, poumon), des artères, du cœur, du rein, tube digestif et de certaines cellules du cerveau. L'ACE2 est une enzyme importante pour l'homme car elle régule différents mécanismes, comme ceux de la tension artérielle. Ce récepteur (et certains corécepteurs) permet la pénétration du virus dans ces cellules, ce qui peut entraîner des complications dominées par une atteinte inflammatoire du poumon et des vaisseaux avec parfois des anomalies de coagulation qui mènent à des thromboses parfois responsables d'embolies.
- **Il existe différents corécepteurs comme NRP-1** (Neuropiline 1) qui est une protéine transmembranaire qui sert de corécepteur à SARS-CoV-2 notamment à la surface des cellules neuronales. NRP-1 est impliquée dans de nombreux mécanismes de neurogénèse, d'angiogénèse, de prolifération cellulaire et de régulation de la tolérance immune.

(3) Mécanismes de la perte d'odorat induite par SARS-CoV-2 : une porte d'entrée vers le cerveau (de Melo et al., 2021)

- L'anosmie et les troubles du goût sont spécifiques de l'infection à SARS-CoV-2. Les mécanismes sont mieux précisés même s'il existe chez l'homme des questions à résoudre pour comprendre les formes chroniques.

(1) infection virale qui entraîne une perte des cils des cellules de l'olfaction présentes dans la partie profonde des fosses nasales
(2) destruction par apoptose viro-induite des cellules infectées du neuroépithélium olfactif
(3) invasion par le virus des bulbes olfactifs qui sont des structures du système nerveux olfactif avec l'infection des neurones sensoriels, des cellules de l'immunité et des cellules de soutien
(4) dissémination vers le cerveau du virus via le nerf olfactif avec la persistance de l'ARN viral qui pourrait provoquer une inflammation chronique du système olfactif et des structures nerveuses afférentes comme le système limbique et le tronc cérébral. Cependant cette hypothèse d'infection chronique neurologique démontrée chez l'animal ne l'est pas formellement chez l'homme notamment dans les formes chroniques.

- Dans un travail strasbourgeois, il a été démontré que 96% des sujets anosmiques retrouvent objectivement l'odorat 1 an après l'infection (Renaud M et al., 2021). Cette amélioration objective laisse néanmoins persister des symptômes « subjectifs » parfois gênants. Dans cette étude, 97 patients qui ont perdu l'odorat (anosmie) depuis plus de 7 jours ont été suivis un an. Parmi eux, 51 ont été testés « objectivement et subjectivement » et 46 uniquement « subjectivement ». Il a été demandé aux patients comment avait évolué leur odorat qui pouvait avoir récupéré ou non. Cela pouvait se traduire par la perception d'odeurs « phantomes » (phantosmie) ou d'odeurs déformées désagréables (parosmie). Après 12 mois, seuls 2 patients sur 51 n'avaient pas récupéré objectivement mais subjectivement plus de la moitié des patients estimaient ne pas avoir récupéré leur odorat alors que les tests objectifs étaient normaux. Cela traduit bien que l'odorat est un système très complexe faisant intervenir des composants émotionnels et de mémoire qui interfèrent avec le ressenti comme l'illustre parfaitement la madeleine de Proust. Cette évolution favorable est un point majeur car cela signifie que chez la majorité des sujets, il ne persiste pas de neuroinflammation chronique. Cela ne dit pas si le virus a diffusé vers les structures cérébrales. Différentes études à venir s'y intéressent.

Facteurs impactant la transmission de SARS-CoV-2

- Lieu de l'événement (intérieur / extérieur)
- La durée de l'événement
- L'aération du lieu
- Le type d'événement (avec ou sans manipulation de documents et/ou d'objets)
- La densité de la population pendant l'événement
- La mobilité de la population dans le lieu de l'événement
- Le niveau d'émission des « gouttelettes » selon l'activité : silence, parlé, chanté, crié, activité sportive…
- L'existence de moments de restauration « en groupe »
- La possibilité d'appliquer des mesures barrières strictes pendant tout l'événement (masque, gel, distanciation)
- L'existence d'autres rencontres après l'événement
- Les conditions atmosphériques

(Jones et al., 2020)

Références :

Azimi, P., Keshavarz, Z., Cedeno Laurent, J.G., Stephens, B., and Allen, J.G. (2021). Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission. Proc Natl Acad Sci U A 118.

Bi, Q., Wu, Y., Mei, S., Ye, C., Zou, X., Zhang, Z., Liu, X., Wei, L., Truelove, S.A., Zhang, T., et al. (2020). Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 20, 911–919.

Greenhalgh, T., Jimenez, J.L., Prather, K.A., Tufekci, Z., Fisman, D., and Schooley, R. (2021). Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. Lancet 397, 1603–1605.

Huang, N., Perez, P., Kato, T., Mikami, Y., Okuda, K., Gilmore, R.C., Conde, C.D., Gasmi, B., Stein, S., Beach, M., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nat Med 27(5):892-903.

Jones, N.R., Qureshi, Z.U., Temple, R.J., Larwood, J.P.J., Greenhalgh, T., and Bourouiba, L. (2020). Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? BMJ 370, m3223.

Kasper, M.R., Geibe, J.R., Sears, C.L., Riegodedios, A.J., Luse, T., Von Thun, A.M., McGinnis, M.B., Olson, N., Houskamp, D., Fenequito, R., et al. (2020). An Outbreak of Covid-19 on an Aircraft Carrier. N Engl J Med 383, 2417–2426.

Lemieux, J.E., Siddle, K.J., Shaw, B.M., Loreth, C., Schaffner, S.F., Gladden-Young, A., Adams, G., Fink, T., Tomkins-Tinch, C.H., Krasilnikova, L.A., et al. (2021). Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 in Boston highlights the impact of superspreading events. Science 371(6529):eabe3261.

Lloyd-Jones, G., Molayem, S., Cruvinel Pontes, C., and Chapple, I. (2021). The COVID-19 Pathway: A Proposed Oral-Vascular-Pulmonary Route of SARS-CoV-2 Infection and the Importance of Oral Healthcare Measures. J Oral Med Dent Res 2, S1.

de Melo, G.D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., et al. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021 Jun 2;13(596):eabf8396.

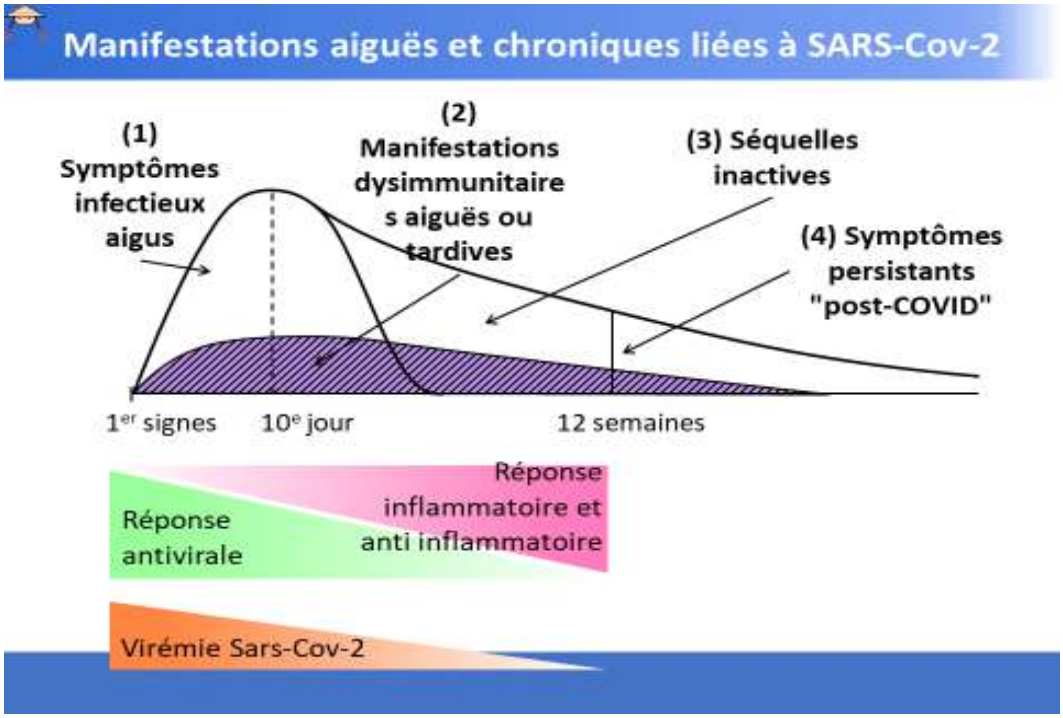
Renaud, M, Thibault, C, Le Normand, F, Mc Donald, FG, Gallix, B, Debry, C, Venkatasamy, A, (2021) Clinical outcomes for patients with anosmia one year after Covid-19 diagnosis. JAMA Network open 4(6):e2115352.

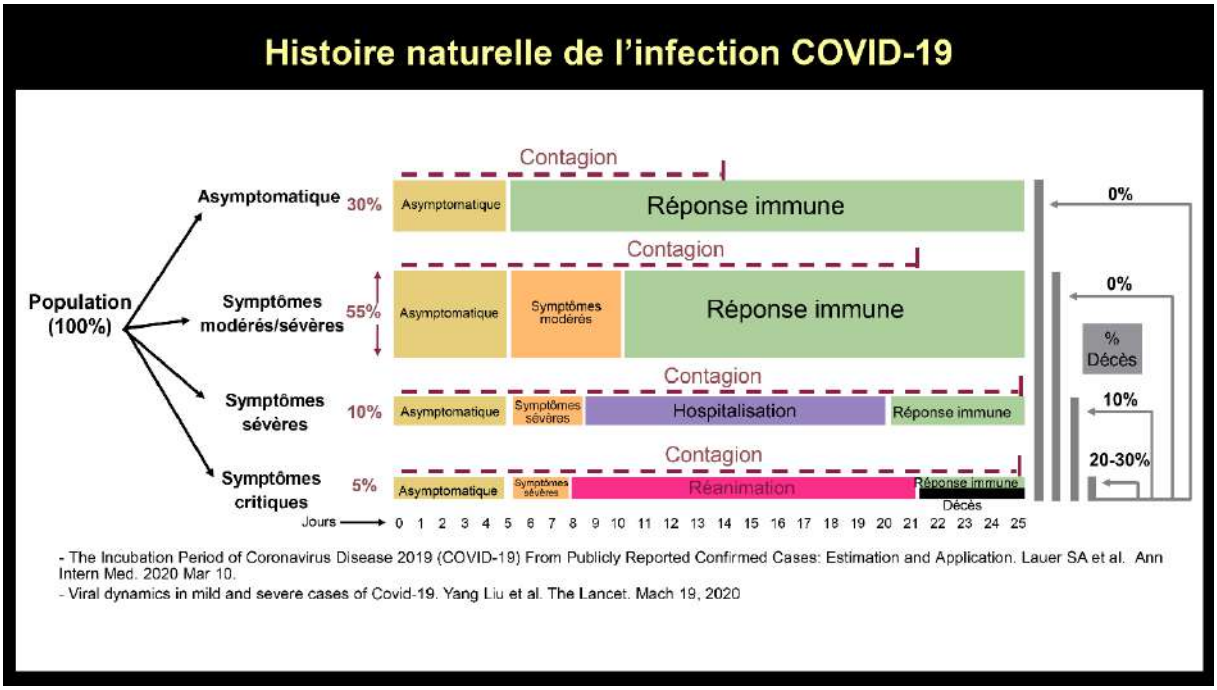
Thompson, H.A., Mousa, A., Dighe, A., Fu, H., Arnedo-Pena, A., Barrett, P., Bellido-Blasco, J., Bi, Q., Caputi, A., Chaw, L., et al. (2021). SARS-CoV-2 setting-specific transmission rates: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. (Online first February 2, 2021), doi: 10.1093/cid/ciab100.

Wendling JM, Saulnier A, Sabatier JR. (2021).

23. Comment se manifeste la COVID-19 ?

- **La COVID-19 est une affection complexe dont l'expression dépend de l'agression virale (mode de contamination, charge virale, caractéristique du variant) mais aussi de caractéristiques individuelles.** Cette susceptibilité individuelle est un champ majeur de la recherche, car il est extrêmement important de comprendre ce qui fait la particularité de chaque forme de COVID-19. A titre d'exemple, si 70 à 80% des formes sévères sont des hommes plutôt âgés (>65 ans), inversement 70 à 80% des syndromes Covid long sont des femmes plus jeunes (en moyenne 40 ans).





- **Le SARS-CoV-2 est un virus très particulier qui peut provoquer chez l'homme différentes manifestations.** Schématiquement, on peut distinguer différentes formes de la maladie :
  (1) La COVID-19 « classique » est la phase aigüe de la maladie virale qui guérit généralement entre 2 et 4 semaines, mais qui peut se manifester par une phase hyper-inflammatoire très sévère (vers le 10ème jour).
  (2) Chez un certain nombre de patients, pour des raisons dysimmunitaires à définir, des manifestations inflammatoires diverses (systémiques ou d'organes) peuvent apparaître rapidement (<4 semaines) ou plus tardivement (4 à 12 semaines) avec des conséquences variables.
  (3) L'infection peut aussi laisser des séquelles pulmonaires ou extra-pulmonaires qui se manifestent par des symptômes prolongés et invalidants chez les patients qui ont eu des formes sévères, à fortiori après un séjour en réanimation.
  (4) Un pourcentage variable (de 10 à 60% des patients), surtout après une COVID-19 sévère, développe des symptômes divers appelés « long-Covid » ou « post-Covid » qui peuvent durer au-delà de 12 semaines.

  Différents mécanismes liés à SARS-CoV-2 peuvent expliquer ces manifestations assez polymorphes :

  (1) Le risque de thrombose
- **Ce risque de thrombose, responsable d'une part importante de la mortalité en 2020 est maintenant mieux connu et pris en charge.** Ce risque de thrombose est multifactoriel. Le virus SARS-CoV-2 infecte les cellules endothéliales par le récepteur ACE_2. Cela provoque une véritable « endothélite » dans différents organes dont le poumon. Cette endothélite se combine d'une activation de la coagulation en particulier par des mécanismes inflammatoires et un effet direct du virus sur l'agrégation plaquettaire. Ces phénomènes, associés à d'autres facteurs de risque de thrombose, mènent à des complications sévères. Pour l'illustrer, il est intéressant d'étudier le risque de thromboses veineuses, cérébrales et digestives (portale). Une étude anglaise (Oxford) prépubliée sur osf.io (15/04/2021) a comparé des patients atteints de COVID-19 à des patients vaccinés. Ils ont montré que le risque de thrombose cérébrale était de 39 cas par million dans les 2 semaines après la Covid alors qu'il est de l'ordre de 5 cas par million par le vaccin ChAdOx1 et de 0.41 cas par million dans la population générale.
- **Une étude danoise d'une population de 8.983 sujets infectés par SARS-CoV-2 (RT-PCR positive) non hospitalisés appariés à 8.894 patients non infectés (RT-PCR négative) a montré que le risque de complications dans les 2 semaines après le début de l'infection était faible.** Le seul risque important observé est une augmentation de 77% du risque thromboembolique dans une population âgée en moyenne de 43 ans (Lund et al., 2021).

  (2) Le risque d'inflammation aigue et chronique
- **Le déclenchement d'une réaction inflammatoire inadaptée excessive vers le 10ème jour provoque des lésions importantes, le plus souvent pulmonaires.** D'autres atteintes sévères notamment de l'intestin, du rein et surtout du cerveau sont décrites. Ces manifestations sont provoquées par une réponse inflammatoire viro-induite trop intense et/ou prolongée.

- **Cet « excès » d'inflammation est souvent lié à des caractéristiques immunologiques individuelles ou à une maladie associée (obésité, diabète).** De nombreuses mécaniques immunologiques interviennent, probablement variables selon les individus et les comorbidités. A titre d'exemple, récemment, il a été démontré le rôle de cellules immunitaires particulières appelées cellules MAIT (Mucosal Association Invariant T Cells) associées aux muqueuses (Flament et al., 2021).
- **L'atteinte peut être systémique (càd généralisée) ou localisée à un ou quelques organes.** Beaucoup de ces manifestations sont rares ou très rares comme en particulier les « orages » inflammatoires chez l'enfant appelés PIMS (Pediatric Multisystemic Syndrom).
- **Ce syndrome PIMS est rare mais spécifique. Il se complique d'une atteinte myocardique qui ressemble sans être identique au syndrome de Kawasaki.** Les mécanismes qui favorisent cette inflammation agressive ont été analysés de façon détaillée.

  Dans ce syndrome, 75% des enfants ont la même signature immunologique marquée par l'activation d'un sous-groupe de lymphocytes T. Ainsi, l'on observe une expansion spécifique d'une sous-population de LT Vβ 21.3 + au sein des lymphocytes T (CD4+ et CD8-) avec une production accrue d'IL-18 et d'IL-R1. Ces lymphocytes expriment aussi des niveaux élevés de CX3CR1, un récepteur qui se lie à CX3CL1 qui est une chemokine des cellules endothéliales. Cette « signature » est spécifique du PIMS, différent des anomalies observées dans le syndrome de Kawasaki et dans le syndrome de choc toxique. Compte tenu de la rareté de ce syndrome, il est possible que les enfants atteints aient une susceptibilité génétique qui favorise une réaction hyper-inflammatoire en réponse au SARS-CoV-2 mais cela reste à démontrer (Moreews et al., 2021).

  L'efficacité des immunoglobulines intraveineuses associées aux corticoïdes est possible mais pas confirmée par des études observationnelles (DeBiasi, 2021).
- **Des manifestations inflammatoires considérées comme « dysimmunitaire » surviennent précocement (dans les 2 premières semaines après l'infection) ou plus tardivement.** Près de 70 affections inflammatoires systémiques ou d'organes ont été décrites par plus de 3.000 observations publiées ce qui suggère le rôle de SARS-CoV-2 (Tableau) (Ramos-Casals et al., 2021). Elles sont décrites dans toutes les formes de COVID-19, pour certaines peu symptomatiques. Les mécanismes sont certainement multiples mais il ne s'agit pas de mécanismes majoritairement auto-immuns même si certaines études font état de l'induction d'auto-anticorps notamment d'anti phospholipides (aggravant le risque thrombotique) ou d'anticorps anti-nucléaires ou anti-tissus. Dans un travail sur les atteintes pulmonaires induites par SARS-CoV-2, il a été décrit une atteinte interstitielle assez proche de celle observée dans les connectivités caractérisées par la présence d'auto-anticorps spécifiques comme des anti-PM-scl, anti J01 et anti scl70 associés à la sévérité de l'atteinte pulmonaire. Cette observation qui n'a pas été confirmée par d'autres mérite d'être étudiée. Affaire à suivre (Gagiannis et al., 2020).

  ☆ Le risque d'induction d'une maladie auto-immune / inflammatoire par SARS-CoV-2 a été étudiée sans pouvoir affirmer son rôle pour l'instant. Dans une étude cas-contrôle d'une base de données de santé (Boston, USA), 15.284 patients avec une infection (RT-PCR positive) ont été appariés (âge, sexe) à 15.284 patients avec une RT-PCR négative. Au total, 6 patients ont développé une maladie auto-immune après l'infection dont 3 dans la semaine qui suit l'identification du virus (1 polyarthrite associée à une infection par le virus de l'hépatite C, 1 maladie de Horton et 1 myopathie avec des autoanticorps anti-MI2 et anti-TiF1Y). Les 3 autres sont apparus au moins 2 mois après l'infection virale (1 syndrome des anti-phospholipides, 1

polyarthrite séronégative et 1 syndrome de Sjögren). Dans le groupe contrôle, 5 affections incidentes dont 4 pseudos-polyarthrites rhizoméliques ont été observées 30 à 129 jours après la RT-PCR négative (Hsu et al., 2021).

☆ Dans ce contexte, il est intéressant de décrire les pseudos-engelures (assez comparables à celles observes dans le lupus) qui surviennent après une COVID-19 presque toujours peu symptomatique mais qui persiste parfois plusieurs mois. Cette manifestation qui survient surtout chez les femmes jeunes pourrait traduire une réponse IFN particulièrement vigoureuse qui permet d'éliminer rapidement le virus, mais qui explique aussi que ces patients ne développent pas d'anticorps anti-SARS-CoV-2.

- **Certains patients, après une forme sévère, ont des séquelles (pulmonaires, cardiaques, cérébrales, …) d'une atteinte des mécanismes inflammatoires et/ou thromboemboliques.** Ces patients peuvent souffrir d'insuffisances respiratoires, cardiaques et d'atteintes neuropsychiatriques.
- **D'autres patients, qui n'ont pas fait de complications sévères peuvent aussi garder des symptômes prolongés dont les mécanismes sont en cours d'étude. Ces patients appelés « covid long » ou « post-covid » ont des particularités qu'il faut analyser de façon détaillée.**

(3) Le risque d'atteintes neurologiques et neuropsychiatriques

- L**es atteintes neurologiques semblent avoir une place particulière dans la COVID-19.**
Ces atteintes neurologiques surtout centrales sont des atteintes sensorielles (anosmie, atteinte rétinienne), des atteintes cérébrales (accidents vasculaires cérébraux, encéphalopathies), mais aussi d'autres manifestations comme des myélites, des polyradiculonévrites et des atteintes locales. Des épilepsies et peut-être des syndromes parkinsoniens sont aussi signalés (Del Brutto et al., 2021). Des symptômes neuropsychiatriques (asthénie, troubles de la mémoire, trouble de la concentration) et de signes de dysautonomie (hyperventilation, troubles tensionnels…) sont aussi décrits assez fréquemment notamment dans les syndromes post-Covid. Près de 50 à 80% des sujets hospitalisés pour une COVID-19 ont des manifestations neuropsychiatriques alors que cela n'avait été observé que chez moins de 5% des sujets infectés par SARS-CoV-1 et MERS-CoV-1 (Chou SH, 2021). Ces atteintes sont probablement liées à des mécanismes divers :

  (1) Par une infection des cellules nerveuses en particulier des neurones, mais surtout des astrocytes et des microglies.

  (2) Par une atteinte de la microcirculation des structures nerveuses.

  (3) Par une réponse inflammatoire et immunitaire dans le tissu nerveux.

• Le SARS-CoV-2 a un neurotropisme expliquant qu'il peut se localiser dans le système nerveux. SARS-CoV-2 est présent dans le système nerveux, probablement en assez faible quantité. Il est parfois détecté dans les vaisseaux ou autour des vaisseaux et dans différentes cellules mais sa présence est plus rare que dans d'autres organes.

☆ Des travaux ont montré que SARS-CoV-2 (comme c'était le cas pour SARS-CoV1 et MERS-COV) est capable de pénétrer les neurones (cellules nerveuses) par le récepteur ACE_2 et la neuropiline 1 (Song et al., 2021). Des travaux expérimentaux, effectués sur des cellules neuronales en culture issues de cellules souches pluripotentes humaines (hiPSC : human induced pluripotent sten cells), confirment la capacité de SARS-CoV-2 à infecter les neurones. Ces études montrent que c'est une infection abortive, qui ne permet pas une transmission du

virus aux autres cellules neuronales mais que cette infection provoque une inflammation avec la production d'IFN de type 3 et d'IL8 (Bauer et al. 2021) ce qui peut être neurotoxique.

☆ SARS-CoV-2 semble infecter plus facilement des cellules de « soutien », en particulier les astrocytes dont la fonction est de « nourrir » les neurones.

Dans des « Brain organoïds » (minis cerveaux expérimentaux construits avec des cellules souches) ce virus n'infecte que les astrocytes. Dans une série autopsique de 26 sujets décédés de Covid-19, 5 avaient une infection cérébrale avec plus de 2/3 (66%) des cellules infectées qui sont des astrocytes (Martins-De-Souza et al., 2021).

Dans une autre série autopsique de 8 sujets, les études virologiques et histologiques n'ont pas identifé de SARS-CoV-2 dans le tissu cérébral. En revanche, l'étude du cortex frontal et des plexus choroïdes montre une infiltration lymphocytaire T mais surtout des anomalies (transcriptomiques) de populations de microglies et d'astrocytes comparables à celles observées dans les maladies neurodégénératives. Dans cette étude, les neurones ne sont pas infectés mais ils ont des anomalies fonctionnelles comme observées dans la schizophrénie et la dépression (Yang, A. 2021).

☆ L'altération de microcirculation cérébrale réduit le flux vasculaire ce qui perturbe et détruit les neurones. SARS-CoV-2 infecte les péricytes (qui sont des cellules de capillaires sanguins) dans des modèles de « Brain organoids ». Dans un modèle de hamster, le virus bloque les récepteurs des péricytes ce qui entraîne une constriction capillaire.

☆ L'activation du système immunitaire produit des cytokines pro-inflammatoires (TNFα, IL6, IL8, IFNS …) dans les structures nerveuses ce qui a certainement des conséquences comme cela est évoqué dans d'autres maladies. L'activation de l'axe psycho-neuroimmunitaire provoque des manifestations neuropsychiatriques comme dans les maladies auto-immunes (neurolupus, neurosjögren).

L'infection à SARS-CoV-2 peut induire des anticorps dont certains peuvent se fixer sur des antigènes neuronaux mais aussi interférer avec des récepteurs (béta 2 adrénergique, muscarinique). Ces anticorps, avec une activité auto-anticorps, peuvent avoir des conséquences neuropsychiatriques. (Prüss et al 2021) (Kreye J, 2020) (Franke, C ; 2021).

• SARS-CoV-2 peut infecter les neuro-épithéliums, provoquant une inflammation aigue puis chronique du système nerveux olfactif. Il a été démontré que les sujets qui ont une anosmie durable ont une inflammation chronique marquée par la persistance du virus dans le neuroépithélium olfactif. Cette présence intra tissulaire n'est souvent pas détectable par un écouvillonnage standard. En revanche, une technique de brossage intranasal peut permettre la détection. Chez l'animal (hamster), il a été démontré que le virus infecte la muqueuse épithéliale olfactive puis dissémine vers les organes nerveux olfactifs en provoquant une inflammation chronique par l'infection de cellules diverses (neurones sensoriels, cellules de l'immunité, microglies). A partir de ces centres olfactifs, le virus peut diffuser vers d'autres centres cérébraux (cortex, cervelet, tronc cérébral) en y déclenchant une réaction inflammatoire peut-être à l'origine d'autres symptômes. Dans le tronc cérébral et le système limbique, il y a de nombreuses structures régulant l'humeur, l'émotion, la mémoire, l'état de veille mais aussi la douleur et le système cardiorespiratoire ce qui peut expliquer la diversité des symptômes observés chez certains patients notamment ceux atteints de formes persistantes (Meinhardt et al., 2021; Reza-Zaldívar et al., 2021; Yong, 2021).

Les études humaines qui démontrent la présence d'ARN viral dans les structures neurologiques ont été faites par des prélèvements de forme aigue disséminée (prélèvements post mortem). En revanche, il n'y a pas d'éléments actuels pour prouver la présence / persistance du virus ou

de débris viral dans le système nerveux de forme chronique neuropsychiatrique de COVID-19. L'entrée vers le cerveau par les voies olfactives pose de nombreuses questions, notamment sur l'apparition d'éventuelles complications neurodégénératives chroniques (de Melo et al., 2021).

• Pour expliquer les troubles sensoriels, il a aussi été démontré que le SARS-CoV-2 pourrait modifier la chimiosensibilité du nerf trijumeau qui intervient dans la perception de substances chimiques notamment. Il est possible que cette atteinte soit aussi liée à une inflammation chronique viro-induite.

- **La COVID-19 est une maladie sévère avec un risque de mortalité nettement supérieur à la grippe par exemple. Cette infection virale peut entraîner des complications pendant la phase aigue mais aussi des séquelles et parfois des manifestations prolongées (post-Covid).**

  Au cours de l'hospitalisation, un patient sur 2 (50%) développe une complication comme le démontre une étude observationnelle anglaise qui a inclus plus de 73.000 patients de janvier à avril 2020 dans 302 hôpitaux.

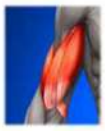
  L'âge moyen était de 71 ans, avec 56% d'hommes et 81% des sujets qui avaient une maladie associée. Les complications les plus fréquentes ont été rénales (24%), respiratoires (18%), systémiques (16%) ; cardiovasculaires (12%), digestives et gastro-intestinales (11%) et neurologiques (4%). Les pathologies les plus fréquentes ont été des insuffisances rénales, des atteintes hépatiques et des atteintes cardiovasculaires. Au cours de l'étude, 32% des patients sont décédés. Le risque de complications augmente avec l'âge touchant 39% de 19 à 49 ans et 51% de plus de 50 ans, ce qui traduit le risque de complication chez des sujets jeunes, même sans comorbidités. Le risque reste néanmoins plus élevé chez les patients avec 1 ou plusieurs pathologies associées notamment chez les obèses (quel que soit l'âge) qui ont un risque de complications respiratoires (28.6%) et rénales (30.1%) très élevé. Le handicap lié à ces complications est majeur puisque 27% des patients n'étaient pas capables de s'occuper d'eux à la sortie de l'hôpital même chez les plus jeunes avec un handicap important chez 13% des 19-29 ans et 17% des 30-39 ans (Drake et al., Lancet).

Les manifestations inflammatoires systémiques et d'organes induites par SARS-CoV-2 (Systemic and Organ-Specific Immune-Related Manifestations of COVID-19)

(1) Manifestations systémiques :
- PIMS : Pediatric multisystemic syndrome
- Syndrome d'activation macrophagique
- Vascularites (diverses)
- Myosites (inflammatoires et nécrosantes)
- Arthropathies inflammatoires
- Syndrome des antiphospholipides
- Lupus Like
- Syndrome sec, parotidites
- Granulomatoses
- Autres

(2) Manifestations d'organes :
- Pulmonaires : Pneumopathies interstitielles, Pneumopathies organisées, pleurésie, autres
- Cutanées : engelures, érythèmes, pustulose, sweet…
- Hématologiques : cytopénies
- Neurologiques : AVC, encéphalomyélites, méningo-encéphalites, myélites, atteintes des nerfs craniens, plexopathies, syndrome de Guillain Barré, autres
- Oculaires : conjonctivites, uvéïtes, …
- Cardiaques : myocardites, péricardites
- Rénales : atteintes tubulaires et glomérulaires
- Digestives : pancréatites, atteintes hépatobiliaires
- Endocriniennes : atteintes thyroïdiennes et surrénales

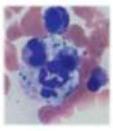
Manifestations systémiques et d'organes précoces (< 4ème semaine) liées à Sars-Cov-2



Myosites



Vascularites



Syndrome d'hémophagocytose



Pancréatites



Myélites encéphalites



Myocardites péricardites



Glomérulonéphrites



Dermatoses



PINS (pneumopathies interstitielles)

Manifestations systémiques et d'organes plus tardives (> 4ème semaine) liées à Sars-Cov-2



PIMS (Pediatric Inflammtory Multisystem Syndrome)



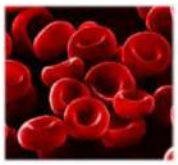
Arthrites



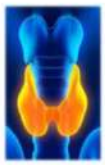
Engelures



Syndrome de Guillain-Barré et autres syndromes



Anémie hémolytique



Thyroïdites



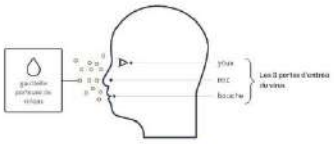
Pneumopathies organisées

24. Quelle est l'histoire naturelle de la COVID-19 ?

L'histoire « naturelle » de la Covid-19

Etape 1

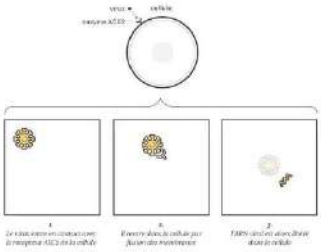
Une gouttelette expulsée par une personne infectée et contenant des milliers de virions de SARS-CoV-2 entre par la bouche, le nez ou les yeux, les trois portes d'entrées de l'organisme.



Etape 2

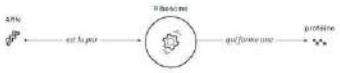
Le virus se rend rapidement au contact des muqueuses, notamment celles des fosses nasales où il s'y répliquera le mieux. Lors du contact, la protéine S (spicule) du virus réagit avec l'enzyme ACE 2, un récepteur présent à la surface de certaines cellules humaines qui permet au virus de s'y fixer solidement et de pénétrer la cellule en moins de quinze minutes.

Sa membrane va alors fusionner avec la membrane de la cellule, libérant dans celle-ci le contenu du virus : quelques protéines mais surtout son génome, présent sous la forme d'ARN.



Etape 3

Le virus, incapable de se reproduire seul, va pour cela détourner la machinerie chimique de la cellule. Son génome, un brin d'ARN, est répliqué dans la cellule puis est transporté dans les ribosomes, les usines à protéine de la cellule.



Ces ribosomes « lisent » l'ARN viral (comme une notice de montage) puis fabriquent les protéines du virus qui y sont encodées.

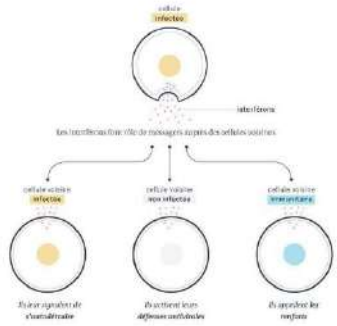
Celles-ci serviront principalement à fabriquer le « bouclier » de l'ARN (les capsides) puis à former la membrane du virus. Tous ces composants s'assemblent alors pour former de nouveaux virions, qui sont ensuite expulsés de la cellule hôte : le virus s'est répliqué.



Le nombre de virions qu'une seule cellule infectée peut fabriquer et libérer diffère selon les virus (de quelques dizaines à plusieurs dizaines de milliers). Ce chiffre est en moyenne de 6 000 pour le virus de la grippe A, mais demeure encore inconnu pour le SARS-CoV-2.

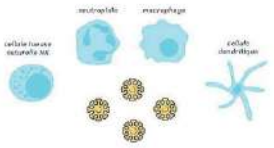
Etape 4

Le système immunitaire, qui a détecté la présence du microbe, réagit à l'infection avec son arme antivirale principale : les interférons de type I, des messagers chimiques qui permettent aux cellules qui les reçoivent d'activer leurs défenses afin qu'elles acquièrent une résistance au virus pour en bloquer la réplication.



Etape 5

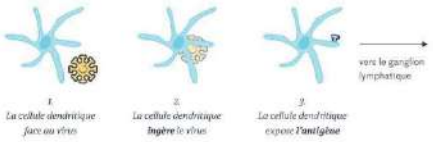
En complément, le système immunitaire dépêche « sur place » les premières défenses de l'organisme : les macrophages, les cellules tueuses naturelles (NK), les neutrophiles et les cellules dendritiques.



Etape 6

Les cellules dendritiques sont les premières à réagir et jouent un rôle central : elles digèrent les virions et migrent dans les ganglions lymphatiques où elles présentent la « carte d'identité » de l'agresseur au système immunitaire pour mieux le cibler par la suite.

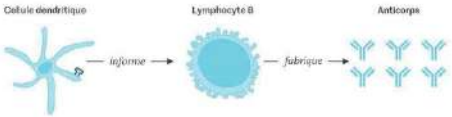
Pendant ce temps, les macrophages, cellules NK et neutrophiles combattent l'infection en ingérant à la fois les virus et les cellules infectées.



Chez la plupart des sujets infectés, la réaction immunitaire dite « adaptative » de l'organisme va se manifester rapidement (entre cinq et sept jours).

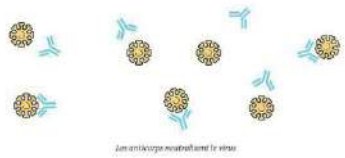
Informés dans les premières heures par les cellules dendritiques de l'identité du virus, les lymphocytes B vont fabriquer et libérer de nouvelles défenses plus performantes : les anticorps

Etape 7



Etape 8

Ces anticorps sont conçus pour se fixer spécifiquement et uniquement à des parties précises du virus afin de l'entourer et de le neutraliser. Immobilisé, le virus ne peut plus pénétrer dans les cellules, et va se faire digérer par les macrophages.

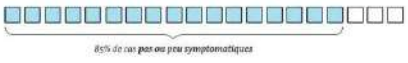


Les anticorps neutralisent le virus

Les cellules infectées sont, quant à elles, les cibles des lymphocytes T8 cytotoxiques ⊕. Ces lymphocytes « tueurs » vont libérer des protéines pour « perforer » la cellule et la détruire. Les virions contenus dans la cellule sont libérés puis « mangés » par les macrophages, qui les attendaient au tournant.

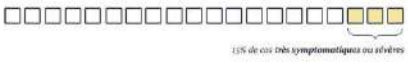
Etape 9

A ce stade, la réaction du système immunitaire adaptatif fait reculer l'infection chez environ 85 % des personnes infectées, qui resteront peu ou pas du tout symptomatiques.



*85% de cas **pas ou peu symptomatiques***

Mais l'infection va s'aggraver chez près de 15 % des patients : l'incapacité de leur système immunitaire à contrôler l'infection va conduire à une inflammation violente, qui se retourne contre l'organisme.

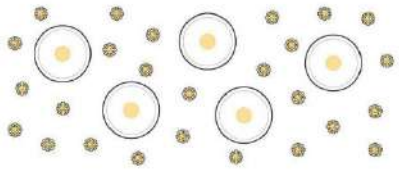


*15% de cas **très symptomatiques ou sévères***

Etape 10

Dans ces cas graves, l'infection au SARS-CoV-2 est parfois associée à l'inhibition des interférons de type I. Le virus leurre le système immunitaire et réduit ou bloque la production de ces protéines cruciales.

Privé de son arme antivirale numéro un, l'organisme ne peut empêcher l'invasion incontrôlée du virus.



Au bout de sept à dix jours, l'organisme commence à produire les tout premiers anticorps et lymphocytes « tueurs ». Mais le virus s'est répliqué si massivement dans les poumons et les vaisseaux sanguins que l'arrivée de ces défenses va faire l'effet d'une étincelle sur un baril de poudre. Car les lymphocytes et anticorps vont émettre des cytokines pour solliciter le renfort des macrophages, qui vont eux-mêmes produire massivement de nouvelles cytokines.

Etape 11

La réaction s'emballe alors complètement dans les cellules pulmonaires infectées par le virus (les pneumocytes), ce qui va noyer les alvéoles pulmonaires. C'est le fameux « orage cytokinique ».

Etape 12

Ces alvéoles sont les « sacs » jusqu'où l'air que l'on respire est transporté pour être transmis dans le sang et transporté dans tous nos tissus. Attaquées par le virus et les cytokines, ces alvéoles sont noyées, bloquant les échanges gazeux avec le sang. Leur paroi s'épaissit sous l'effet de l'inflammation. Les difficultés respiratoires deviennent alors critiques.



L'oxygène entre dans le sang, du dioxyde de carbone le quitte

Les échanges gazeux sont difficiles, voire bloqués

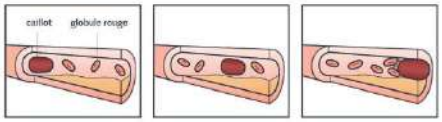
Etape 13

A ce stade critique, les patients sont généralement déjà admis en réanimation, mis sous oxygénothérapie (une intubation invasive ou une ventilation plus légère, selon leur état), placés sur le ventre pour faciliter la respiration et parfois mis dans un coma artificiel.

Etape 14

Pendant ce temps, le virus a utilisé son autre arme, celle qui le rend redoutable : sa capacité à infecter les vaisseaux sanguins, notamment leur paroi (dont les cellules sont dotées du récepteur ACE 2). En les attaquant et en les détruisant, le virus va favoriser la coagulation du sang ⊕.

Cercle vicieux : le phénomène est renforcé par le fait que le virus fait disparaître le récepteur ACE 2 de la surface des cellules infectées, une enzyme qui, justement... participe au contrôle de la coagulation.



Source: Le Monde, Gary Dagorn et Agathe Dahyot, Juin 2020
Jean Sibilia (Strasbourg)
Sophie Trouillet-Assant (Lyon)
Alexandre Belot (Lyon)
Frédéric Altau (Nantes/Angers)

Références :

Bauer, L., Lendemeijer, B., Leijten, L., Embregts, C.W.E., Rockx, B., Kushner, S.A., de Vrij, F.M.S., and van Riel, D., (2021), Replication Kinetics, Cell Tropism, and Associated Immune Responses in SARS-CoV-2- and H5N1 Virus-Infected Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Models. MSphere *0*, e00270-21.

Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, McNett M; GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2112131.

DeBiasi, R.L. (2021). Immunotherapy for MIS-C — IVIG, Glucocorticoids, and Biologics. N. Engl. J. Med. *385(1):74-75.*

Del Brutto, O.H., Wu, S., Mera, R.M., Costa, A.F., Recalde, B.Y., and Issa, N.P. (2021). Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. Eur J Neurol. (Online first February 11, 2021), doi: 10.1111/ene.14775.

Drake TM, Riad AM, Fairfield CJ, Kenneth J, Egan C,Knight SR, Pius R et al., Characterisation of in-hospital complications associated with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocl UK: a perspective, multicentre cohort study. The Lancet, 398: 10296-223-237).

Flament, H., Rouland, M., Beaudoin, L., Toubal, A., Bertrand, L., Lebourgeois, S., Rousseau, C., Soulard, P., Gouda, Z., Cagninacci, L., et al. (2021). Outcome of SARS-CoV-2 infection is linked to MAIT cell activation and cytotoxicity. Nat Immunol 22, 322–335.

Franke C, Ferse C, Kreye J, Reincke SM, Sanchez-Sendin E, Rocco A, Steinbrenner M, Angermair S, Treskatsch S, Zickler D, Eckardt KU, Dersch R, Hosp J, Audebert HJ, Endres M, Ploner JC, Prüß H. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. Brain Behav Immun. 2021 Mar;93:415-419.

Gagiannis, D., Steinestel, J., Hackenbroch, C., Schreiner, B., Hannemann, M., Bloch, W., Umathum, V.G., Gebauer, N., Rother, C., Stahl, M., et al. (2020). Clinical, Serological, and Histopathological Similarities Between Severe COVID-19 and Acute Exacerbation of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD). Front Immunol 11, 587517.

Hsu, T.Y.-T., D'Silva, K.M., Patel, N.J., Wang, J., Mueller, A.A., Fu, X., Prisco, L., Martin, L., Vanni, K.M.M., Zaccardelli, A., et al. (2021). Laboratory trends, hyperinflammation, and clinical outcomes for patients with a systemic rheumatic disease admitted to hospital for COVID-19: a retrospective, comparative cohort study. Lancet Rheumatol. (Online first May 28, 2021), doi: 10.1016/S2665-9913(21)00140-5.

Kreye J, Reincke SM, Kornau HC, Sánchez-Sendin E, Corman VM, Liu H, Yuan M, Wu NC, Zhu X, et al. A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model. Cell. 2020 Nov 12;183(4):1058-1069.e19.

Lund, L.C., Hallas, J., Nielsen, H., Koch, A., Mogensen, S.H., Brun, N.C., Christiansen, C.F., Thomsen, R.W., and Pottegård, A. (2021). Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. Lancet Infect. Dis. (Online first May 10, 2021), doi: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5.

Meinhardt, J., Radke, J., Dittmayer, C., Franz, J., Thomas, C., Mothes, R., Laue, M., Schneider, J., Brünink, S., Greuel, S., et al. (2021). Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. Nat. Neurosci. 24, 168–175.

de Melo, G.D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., et al. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021 Jun 2;13(596):eabf8396.

Moreews, M., Gouge, K.L., Khaldi-Plassart, S., Pescarmona, R., Mathieu, A.-L., Malcus, C., Djebali, S., Bellomo, A., Dauwalder, O., Perret, M., et al. (2021). Polyclonal expansion of TCR Vbeta 21.3+ CD4+ and CD8+ T cells is a hallmark of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. Sci. Immunol. 6.

Prüss H. Autoantibodies in neurological disease. Nat Rev Immunol. (Online first May 11, 2021) 2021, doi: 10.1038/s41577-021-00543-w.

Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., and Mariette, X. (2021). Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. Nat. Rev. Rheumatol. 17, 315–332.

Reza-Zaldívar, E.E., Hernández-Sapiéns, M.A., Minjarez, B., Gómez-Pinedo, U., Márquez-Aguirre, A.L., Mateos-Díaz, J.C., Matias-Guiu, J., and Canales-Aguirre, A.A. (2021). Infection Mechanism of SARS-COV-2 and Its Implication on the Nervous System. Front. Immunol. 11.

Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A.V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O.-E., Liu, F., Dai, Y., et al. (2021). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brainNeuroinvasion of SARS-CoV-2 in humans and mice. J. Exp. Med. 218(3):e20202135.

Yang, AC, Kern, F, Losada, PM, Agam, MR, Maat, CA, Schwartz, GP, Fehlmann, T, Stein, JA, Schaum, N, Leg, DP, Calcuttawala, K, Vest, RT, Berdnick, D, Lu, N, Hahn, O, Gate, D, Mc Nermey, MV, Charnappa, D, Cobos, T, Ludwig, N, Schultz-Schaeffer, MJ, Keller, A, Wyss-Coray, T, (2021). Dysregulation of Brain and choroid plexus cell types in severe Covid-19. Nature (online 21/06/2021).

Yong, S.J. (2021). Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. ACS Chem. Neurosci. 12, 573–580.

25. Quels sont les risques de mortalité de la COVID-19 ?

- **La mortalité liée à la COVID-19 varie d'un pays à l'autre, car elle est liée à :**

(1) Des caractéristiques individuelles (âge, sexe masculin, obésité et maladies associées comme le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies pulmonaires) qui sont des facteurs de risques qui varient selon les populations de chaque pays,

(2) L'état d'immunisation des populations qui peuvent être fragilisées par la dénutrition, mais aussi protégées partiellement par une immunité non spécifique induite par des infections bactériennes virales ou parasitaires endémiques,

(3) Des facteurs socio-économiques, en particulier la précarité qui est un facteur de risque sévère,

(4) La qualité du système de santé et de l'accès aux soins pour tous, en particulier des soins intensifs et de la réanimation, qui est un facteur majeur pour la prise en charge des formes sévères

- **Tous ces éléments expliquent qu'il est difficile de comparer des chiffres de mortalité qui dépendent aussi fondamentalement des systèmes de déclaration et d'analyse (Reilev et al., 2020; Rydyznski Moderbacher et al., 2020)**. Globalement, on observe aujourd'hui dans la population générale une mortalité estimée à 0.05 à 0.15% (0.1% en France) (31/01/2021). Mais attention, ce chiffre doit être bien analysé, car il correspond au nombre actuel de morts rapportés à l'ensemble de la population, qu'elle ait été infectée ou non par le virus. Ainsi, en mars 2021 en France, seuls 6 à 30% des sujets (selon les régions) ont été infectées grâce aux mesures qui ont permis de freiner la diffusion de l'épidémie (01/03/2021). Le % de mortalité varie d'un pays à l'autre en fonction des facteurs décrits précédemment. En tout premier lieu ils dépendent de la qualité du système de santé et de ses capacités de soins intensifs et de réanimation.
- **Le risque réel de mortalité est celui que l'on observe chez les patients infectés par le virus.** On parle aussi de létalité virale. Cette mortalité, qui est globalement de 0.2 à 1%, varie selon l'âge, les comorbidités (obésité, diabète, hypertension) et la prise en charge médicale. Elle est selon les études et le pays de 10 à 30% après 75 ans, de 1 à 10% de 50 à 70 ans et moins de 1% avant 50 ans. Aujourd'hui en France, la COVID-19 a déjà tué plus d'1 personne sur 1000 alors que l'épidémie est toujours très active avec moins de 20% de la population infectée (01/03/2021). Ce risque peut évoluer et mathématiquement s'aggraver avec l'apparition de variants plus contagieux (qui vont infecter plus de patients). Ce risque de mortalité peut aussi s'aggraver si la létalité des variants est plus grande ce qui a été suggéré par des données récentes qui montrent une surmortalité de près de 65% du variant anglais. Cependant, le risque accru n'a pas été confirmé par d'autres études qui n'ont pas observé d'augmentation des formes graves mais des études complémentaires de plus grande ampleur sont nécessaires (Challen et al., 2021; Frampton et al., 2021; Graham et al., 2021).
- **En France, après 15 mois d'épidémie, malgré les efforts majeurs acceptés par notre société, il y a plus de 100.000 morts liées à ce virus,** ce qui est considérable, comparé par exemple aux 150.000 décès annuels pour l'ensemble de tous les cancers (01/03/2021). La mortalité devra être analysée à distance en étudiant la surmortalité de différentes populations notamment par tranches d'âge, par catégories socio-économiques et par territoires. Une vigilance doit être de mise pendant les prochains mois pour s'assurer qu'il n'y ait pas d'éléments en faveur d'une surmortalité notamment cardiovasculaire et/ou neurologique à distance de l'infection initiale, ce que semblent indiquer de premières études.

- **L'évaluation réelle de la mortalité est encore difficile à préciser.** L'OMS considère que la surmortalité liée à la pandémie est 2 à 3 fois plus élevée que le nombre de décès attribués officiellement à ce virus. En juin 2021, le nombre de décès officiels dans le monde est de 3.4 millions. L'OMS estime que le nombre de morts liés directement et indirectement à la Covid-19 serait de 6 à 8 millions. Dans le même sens, l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) de Seattle estime le bilan de morts « directs » à 6.9 millions avec par exemple 912.000 morts aux USA contre 578.000 officiellement déclarés, 736.000 morts en Inde contre 248.000 officiels, 616.000 morts au Brésil contre 423.000 officiels et 600.000 morts en Russie contre 110.000 officiels. Ces chiffres, très importants pour comprendre la pandémie, devront être encore précisés. Affaire à suivre.

Références :

Challen, R., Brooks-Pollock, E., Read, J.M., Dyson, L., Tsaneva-Atanasova, K., and Danon, L. (2021). Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ *372*, n579.

Frampton, D., Rampling, T., Cross, A., Bailey, H., Heaney, J., Byott, M., Scott, R., Sconza, R., Price, J., Margaritis, M., et al. (2021). Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis (online first April 12 2021), doi: 10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

Graham, M.S., Sudre, C.H., May, A., Antonelli, M., Murray, B., Varsavsky, T., Klaser, K., Canas, L.S., Molteni, E., Modat, M., et al. (2021). Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health *6*, e335–e345.

Reilev, M., Kristensen, K.B., Pottegard, A., Lund, L.C., Hallas, J., Ernst, M.T., Christiansen, C.F., Sorensen, H.T., Johansen, N.B., Brun, N.C., et al. (2020). Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. Int J Epidemiol *49*, 1468–1481.

Rydyznski Moderbacher, C., Ramirez, S.I., Dan, J.M., Grifoni, A., Hastie, K.M., Weiskopf, D., Belanger, S., Abbott, R.K., Kim, C., Choi, J., et al. (2020). Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell *183*, 996-1012 e19.

26. Quelles sont les complications liées à SARS-CoV-2 ? Qu'appelle-t-on « syndrome Covid long » ou « post Covid » ?

- **Le syndrome « Covid long » n'est pas une maladie, càd une entité bien identifiée caractérisée par des manifestations et un ou des mécanismes précis.**
  Dans l'état actuel des connaissances, c'est une description assez hétérogène de symptômes et de signes qui peuvent persister ou apparaître après une COVID-19 aigue. Ce syndrome est multifactoriel comportant une facette virale et une facette immunogénétique propre à chaque individu issu de populations plus jeunes et plus féminines. Il implique aussi des déterminants psychosociaux importants observés dans d'autres syndromes fonctionnels post-infectieux.
  Il n'y a pas de corrélation évidente entre l'infection initiale et la survenue de symptômes persistants même si dans plusieurs études, le syndrome Covid long semble plus fréquent après une infection sévère.
- **Ce syndrome est un enjeu de santé publique majeur pour les prochains mois et années.** Ainsi, la projection au Royaume-Uni (Office for National Statistics) estime en mars 2021 que plus d'1 million de Britanniques (1.7%) souffrent de symptômes persistants (>1 mois) après une Covid-19. L'importance et la durée de cette 2ème épidémie est à déterminer. Ainsi, des organismes comme le NIH américain a investi plus de 1 milliard de dollars dans un projet de recherche « post-Covid » (NIH PASC (Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection) incluant des analyses cliniques, sérologiques et multiomiques détaillées.

1. La sémantique

- **La sémantique n'est pas définie pour l'instant car les symptômes persistants après une COVID-19 sont certainement liés à différents mécanismes impactés par des déterminants psychosociaux.** La symptomatologie post-Covid ne correspond pas à une entité unique mais correspond à des manifestations polymorphes d'une infection de gravité variable (Lambert et al., 2021). Différentes appellations sont utilisées comme « long term covid illness » ou « Long Covid » (UK) ou « Long Haulers » (US) ou « Post Acute Sequelee of SARS-CoV-2 » (NIH-US) ou « Post Covid-19 condition » (OMS-CIM-11). L'HAS propose « symptômes prolongés après une COVID-19 » (post-covid) (Nalbandian et al., 2021).
  Les associations de patients préfèrent les termes « long Covid » craignant que les termes « post » ou chroniques délégitiment les plaintes des patients.

Classification du National Institute for Health and Care Excellence (NICE « UK) du Royal College of General Practitioners (RCGP) et Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

- **COVID-19 aigüe (Acute COVID-19) : manifestation de la Covid pendant la 4ème semaine**
- **COVID-19 symptomatique prolongée (Ongoing Symptomatic Covid-19) : manifestation de la COVID-19 de 4 à 12 semaines**
- **Syndrome post-COVID-19 (Post-COVID-19 Syndrom) : manifestation de la COVID-19 au-delà de 12 semaines sans diagnostic alternatif**

△ Syndrome « Covid Long » (Long Covid) : syndrome incluant les patients avec une COVID-19 symptomatique prolongée et le syndrome post-Covid

△ Ces manifestations ne doivent pas être confondues avec une autre affection ou avec des séquelles de réanimation de type PICS (Post-Intensive Care Syndrom)

2. Description du syndrome post-Covid

- **La situation actuelle reste assez complexe en raison de la diversité des études qui pour la plupart ont été consacrées aux conséquences de la 1ère ou de la 2ème vague (càd liée au variant princeps ».** Actuellement, de 170 à 205 symptômes persistants (souvent intermittents) ont été décrits de 1 mois à plus d'un an après l'infection initiale. Beaucoup de ces symptômes sont non spécifiques et fréquents dans la population générale (comme la fatigue, les céphalées, l'essoufflement, …). A titre d'exemple, le syndrome de fatigue chronique toucherait 0.1 à 2% de la population générale. Ces symptômes, parfois difficiles à expliquer, sont décrits après différentes infections virales (notamment les infections à virus d'Epstein-Barr) mais aussi bactériennes comme la tuberculose, la brucellose ou la maladie de Lyme. Pour les décrire dans une littérature historique, on utilisait le terme de « patraquerie » post-infectieuse. Ainsi, 3 mois après une infection bactérienne pulmonaire, près de la moitié des patients signalent une fatigue et une altération de la qualité de vie qui se corrige habituellement en moins de 6 mois (El Moussaoui et al., 2021).
- **Des manifestations prolongées (au-delà de 3 mois) sont décrites chez plus de 10% des sujets infectés par SARS-CoV-2 (données UK, OMS, études spécifiques).** Ces manifestations polymorphes sont d'étiologies diverses. Certaines sont des séquelles de forme grave traitées en réanimation. Ces symptômes prolongés, au-delà de 4 semaines parfois au-delà de 12 semaines sont décrites dans tous les pays, dans toutes les populations et à tous les âges. Le lien direct avec l'infection COVID-19 n'est pas toujours établi notamment quand les manifestations se présentent comme un syndrome de stress chronique (post stress disease). Le délai d'apparition, la durée, le délai de stabilisation ou de non récupération et les mécanismes en cause doivent encore être précisés. Ce syndrome n'est pas « nouveau » car des manifestations assez comparables ont déjà été décrites après l'épidémie à SARS-CoV-1 et MERS-CoV (Lam, 2009) (NGAI et al., 2010) (CHAU, 2021).
- **Dans une des toutes premières études françaises, l'équipe de COCHIN-HOTEL DIEU a analysé 70 patients ambulatoires consécutifs vus pour une symptomatologie post-Covid en mai 2020.** Ces patients âgés en moyenne de 45 ans (23-75 ans) étaient essentiellement des femmes (78.1%) avec des formes peu sévères (8.6% de sujets hospitalisés). Tous les patients avaient une Covid-19 confirmée par RT-PCR et/ou sérologie. Parmi ces 70 patients, près de 50% avaient des symptômes persistants mais fluctuants et 50% des symptômes qui avaient disparus (en moyenne pendant 25 jours) mais qui étaient réapparus. Près des 2/3 (75.7%) avaient des symptômes nouveaux absents lors de l'infection initiale. La majorité (90%) avaient au moins 3 symptômes parmi 7 catégories de symptômes différents :

  (1) une fatigue (72.5%)

  (2) des signes neurologiques (77.1%) comportant des manifestations neurocognitives (troubles de la mémoire et de l'attention), des céphalées, des troubles sensitifs subjectifs (brulures et anomalies de la thermorégulation et douleurs neurogéniques)

  (3) des signes cardiothoraciques (71.4%) comportant des palpitations, des douleurs thoraciques, une toux et une dyspnée

  (4) des arthromyalgies (25.7%)

  (5) des signes à type d'anosmie, hyposmie et dysgueusie (30%)

  (6) des signes digestifs (24.3%) comportant des diarrhées, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales

  (7) des signes cutanés et vasculaires (14.4%).

A noter que pendant le suivi (dont la durée n'est pas précisée) 11/63 ont gardé une RT-PCR positive dont 3 plus de 3 mois.

- **De nombreuses autres études descriptives ont été menées dès la 1ère vague de l'épidémie, en particulier dans les pays européens (NEHMEM et al., 2021, GOERTZ YMJ et al., 2020). L'expérience de Bergen (Norvège) (Blomberg et al., 2021) est particulièrement intéressante.**
  ✯ Ce travail a été réalisé dans une population bien définie, dans un pays très organisé, avec un suivi détaillé clinique et biologique. Cette étude permet une description détaillée des facteurs qui favorisent des symptômes prolongés dans une population norvégienne.
  Lors de la 1ère vague de l'épidémie (février – avril 2020), les patients de la ville de Bergen (270.000 habitants) ont été testés dans un centre municipal unique (Bergen Municipality Emergency Clinic). Ainsi, 3.319 personnes ont été testées avec 222 citoyens de Bergen infectés (RT-PCR +). Parallèlement, 177 patients qui ne pouvaient pas se déplacer ont été testés à domicile dont 79 positifs. Ainsi, 301 patients infectés (Home – isolated) ont été suivis avec à l'issue de ce suivi 54 perdus de vue, soit au total 247 patients analysés à 6 mois.
  Ces patients « Home – isolated » ont été comparés aux 80 patients hospitalisés pour une COVID-19 à la même période dans les 2 hôpitaux de la ville. Parmi ces 80 patients, 6 sont décédés et 9 ont été perdus de vue, soit au total 65 patients analysés à 6 mois.
  ✯ L'analyse globale de ces 312 sujets COVID-19 (247 « Home – isolated » et 65 hospitalisés âgés en moyenne de 46 ans dont 51% de femmes) à 6 mois montre :
  (1) Les comorbidités sont fréquentes (44%) avec 12% de pathologies pulmonaires, 11% d'HTA, 7% d'atteintes cardiaques, 6% de rhumatismes et 4% de diabète.
  (2) Parmi les 312 patients, 272 ont eu des symptômes à la phase aigüe : asthénie (90%), toux (71%), céphalées (64%), myalgies (58%), dyspnée (55%). Seuls 21% signalent de la fièvre.
  (3) A 6 mois, 189/312 (61%) ont encore des symptômes : asthénie (38%), difficultés de la concentration (26%), anomalies du goût et/ou de l'odorat (25%), problèmes de mémoire (24%) et dyspnée (21%). Ces symptômes ont une fréquence plus élevée chez les sujets plus âgés sauf pour les troubles du goût et de l'odorat. Il n'y a pas de différences significatives entre la population « Home – isolated » et celle des sujets hospitalisés.
  (4) A 6 mois, seuls 2/16 (13%) des plus jeunes (0-15 ans) ont des symptômes persistants, mais 32/61 (52%) des jeunes adultes de 16 à 30 ans restent symptomatiques. Ces sujets jeunes ont surtout des troubles du goût et/ou de l'odorat (28%), une fatigue (21%), une dyspnée (17%), des troubles de la concentration (13%) et des troubles de la mémoire (11%). Chez ces jeunes patients, ces symptômes persistants ne sont pas corrélés aux comorbidités. Ces manifestations sont plus importantes que dans des populations témoins. A titre d'exemple, la prévalence de la fatigue chronique est de 11 à 14% dans la population norvégienne, corrélée au sexe féminin.
  (5) Dans une analyse multivariée, les anticorps IgG anti-Prot S et anticorps microneutralisants ont des taux plus élevés chez les patients hospitalisés. Ces taux sont corrélés à l'âge, le BMI élevé et la sévérité initiale de la COVID-19.
  (6) Une analyse multivariée du score de fatigue (Chalder Fatigue Score) et du score des symptômes à 6 mois montre des corrélations attendues. Le score de fatigue est plus élevé chez les femmes, corrélé à l'âge, le BMI, différentes comorbidités (asthme, HTA, insuffisance cardiaque, rhumatismes), la sévérité initiale de la COVID-19 et des taux élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 à 2 mois. Le score de symptômes est corrélé à l'âge, le BMI, l'asthme, la sévérité initiale de la COVID-19 et des taux élevés d'anticorps anti-SARS-CoV-2 à 2 mois.
  Ces symptômes persistants pourraient traduire l'effet immunostimulant du virus chez des sujets potentiellement prédisposés mais cela doit encore être étudié. Il est intéressant d'observer que la réponse immunitaire est corrélée à l'âge, traduisant certainement une maladie COVID-19 plus sévère chez les sujets âgés mais cette corrélation n'est pas observée pour la grippe.

3. L'épidémiologie

- **Les syndromes « Covid long » touchent globalement 10 à 30% des patients 3 mois après la COVID-19, mais ces chiffres restent approximatifs car ils sont très différents des conditions de recensement des populations analysées et de la sévérité initiale de la maladie.** Ces formes prolongées sont décrites dans tous les pays et toutes les populations. Elles touchent des sujets plus jeunes que la COVID sévère (en moyenne 49 ans) surtout des femmes sans facteurs de risque classiques de COVID-19 sévère mais ces caractéristiques varient parfois selon les études.
- **La nature des variants, dans l'état actuel des connaissances, ne semble pas influencer ce risque de symptôme post-covid mais très peu d'études s'y sont intéressées.** Une étude britannique n'a pas montré de corrélation entre l'infection par le variant anglais B.1.1.7 et le risque de « covid-long » (Frampton et al., 2021).

3.1. Chez les patients hospitalisés

- **Une étude chinoise a analysé 1.733 patients parmi 2.469 qui ont été hospitalisés pour une COVID-19 de janvier à mai 2020.** Ces patients, âgés en moyenne de 57 ans, ont été suivis en moyenne 186 jours. Après 6 mois, la fatigue et la faiblesse musculaire (63%) et les troubles du sommeil (26%) sont les manifestations les plus fréquentes. Une dépression et une anxiété sont observées dans 23% des cas. Les patients les plus sévères ont une atteinte pulmonaire fonctionnelle et/ou radiographique. Malgré une proportion importante de patients non suivis après la sortie de l'hospitalisation (n=730), cette étude montre l'impact persistant de cette infection (Huang et al., 2021a).
- **Une étude française de 1.137 patients âgés en moyenne de 61 ans (French COVID-19 / 26/01/2021) a montré que 60% des patients qui ont été hospitalisés (dont 288 en réanimation) ont eu au moins un symptôme persistant 6 mois après l'infection.** Parmi eux, 24% qui se plaignent d'au moins 3 symptômes. Les formes plus sévères sont liées au sexe féminin, à une hospitalisation en réanimation et à l'existence de plus de 3 symptômes initiaux. Les symptômes persistants les plus fréquents sont la fatigue, la dyspnée et les douleurs articulaires et musculaires. L'impact est notable car 30% d'entre eux qui avaient une profession n'ont pas repris le travail (Ghosn et al., 2021).
- **Une étude anglaise prospective de 327 patients d'une cohorte de 824 hospitalisés pour une COVID-19 entre février et octobre 2020 a permis d'établir que la majorité d'entre eux gardent des symptômes prolongés lors d'un suivi d'au moins 3 mois.** Ces patients ont répondu à un questionnaire en moyenne 222 jours après le début de leur infection : 179/327 (54.7%) déclarent avoir des symptômes chroniques. Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue (93.3%) et l'essoufflement (53.5%) surtout chez les femmes de moins de 50 ans (Sigfrid et al., 2021).
- **Un travail russe a inclus 2.649 patients (sur 4.751) âgés en moyenne de 56 ans, avec une COVID-19 confirmée (RT-PCR +) hospitalisés à Moscou d'avril à juillet 2020.** Il a été établi que 47.1% souffraient d'au moins un symptôme persistant après 6 à 8 mois de suivi (en moyenne 217.5 jours). Ce suivi a été assuré par des entretiens téléphoniques et un questionnaire post-Covid OMS. Ces patients étaient atteints majoritairement de formes peu sévères avec 2.6% de forme réanimatoire et 34% de patients ayant nécessité une oxygénothérapie.
  Les symptômes les plus fréquents au cours du suivi sont l'asthénie (21.2%), l'essoufflement (14.5%) et les troubles de la concentration mais différentes autres manifestations habituelles (neuropsychiatriques, digestives, squelettiques) ont été décrites. Le sexe féminin est associé à

un risque accru, en analyse multivariée, d'asthénie, de signes neuropsychologiques, de signes dermatologiques et de signes cardio-respiratoires (Munblit et al., 2021).

- **Une étude espagnole a analysé 969 patients hospitalisés avec une COVID-19 confirmée (de mars à avril 2020).** Après 6 mois de suivi, 63.9% ont des « séquelles » avec 20.1% qui ont été ré-hospitalisés en urgence. Il s'agissait de signes respiratoires (42%), de manifestations systémiques (36.1%) dont une asthénie (22%), des signes neurologiques (20.8%) et des problèmes neuropsychologiques (12.2%). Cette population âgée en moyenne de 63 ans est caractérisée surtout par des séquelles de COVID-19 sévère plus que par des manifestations comme dans d'autres séries de patients avec un syndrome post-Covid (Logue et al., 2021; Romero-Duarte et al., 2021).
- **En synthèse, pour les patients hospitalisés, le risque d'avoir des symptômes persistants après 2 mois est de l'ordre de 30 à 60% selon les études. Les chiffres sont difficiles à comparer car les populations étudiées sont très différentes. Dans certaines études, il s'agit surtout de séquelles sévères et dans d'autres ce sont uniquement des symptômes non spécifiques.**
  Les symptômes les plus rapportés sont l'asthénie, la fatigue musculaire, les troubles du sommeil, l'essoufflement, les douleurs thoraciques et les palpitations, les arthromyalgies, l'anxiété, la dépression et les troubles du goût et de l'odorat.
  Les facteurs prédisposant sont selon les études :
  - **la sévérité initiale notamment une hospitalisation en réanimation**
  - **le nombre de symptômes initiaux**
  - **le sexe féminin**
  - **l'âge**
  - **un BMI élevé**
  - **l'origine ethnique (africaine, asiatique), dans certaines études**

  En revanche, l'impact des comorbidités (HTA, diabète, insuffisance rénale) n'est pas identifié.

3.2. Chez les patients non hospitalisés

- **Une cohorte observationnelle de 4.182 sujets âgés en moyenne de 43 ans avec une infection à SARS-CoV-2 documentée (RT-PCR +) non hospitalisés (UK, US, Suède) a permis d'étudier les symptômes (auto)rapportés par une application smartphone (Covid Symptom Study) du 24 mars au 12 septembre 2020.** Ainsi, 13.3% (n=558) sujets décrivent au moins 1 symptôme après le 28ème jour, 4.5% (n=189) après 8 semaines et 2.3% (n=95) après 12 semaines. Les symptômes persistants les plus fréquents sont la fatigue, les céphalées, la dyspnée et l'anosmie corrélée à l'âge au BMI et au sexe féminin. La présence de plus de 5 symptômes à la phase aigüe de la COVID-19 est fortement corrélée au risque de syndrome post-Covid (OR : 3.53 (2.76-4.5)) (Sudre et al., 2021).
- **Une étude suédoise a suivi 2.147 professionnels de santé d'un hôpital pendant 8 mois en comparant les sujets séropositifs (n=393) aux séronégatifs (n=1.072) en excluant les formes sévères hospitalisées.** Les 2 groupes étaient comparables en terme d'âge, de sexe-ratio et de comorbidités. Après 8 mois de suivi, 15% des séropositifs (vs 3.4% des séronégatifs) décrivent au moins un symptôme persistant d'intensité modérée à sévère. Il s'agit surtout d'une asthénie (4%) et d'une anosmie (9%) (RR : 4.4). Parmi ces patients, 11% des séropositifs (vs 2% des séronégatifs) signalent une perturbation modérée à sévère d'une ou plusieurs catégories de l'échelle de Handicap de Sheehan (RR : 4) (Havervall et al., 2021).

- **Une étude française de 1841 patients ambulatoires suivis par leur médecin pour une COVID-19 a montré que 40% d'entre eux se plaignent encore de symptômes 5 mois après l'infection.** Parmi eux, 69% signalent un impact de ces symptômes sur leur vie quotidienne. Cette étude LIFEN Covid est un suivi à distance des patients par une plateforme qui les contacte avec l'accord de leur médecin.
- **Une étude allemande a suivi 958 patients qui ont fait une infection COVID-19 peu sévère. Après 4 mois, l'analyse de 442 patients a montré que 12.4% ont une anosmie, 11.1% une agueusie, 9.7% une asthénie et 8.6% un « essoufflement ».** Après 7 mois de suivi, 34.8% des patients ont encore au moins 1 symptôme. Les facteurs prédisposant à la persistance de symptômes sont l'anosmie et des troubles digestifs (diarrhées) initiaux et des taux faibles d'IgG anti-SARS-CoV2 (Augustin et al., 2021).
- **Une étude hollandaise a interrogé 2 groupes Facebook « long Covid ». A partir d'une base de 2000 patients, 1556 participants ont répondu à 3 mois et 1005 à 6 mois.** Parmi ces patients, 24% ont eu un diagnostic confirmé (par RT-PCR et/ou sérologie) et 26% ont été hospitalisés (sans réanimation). Les syndromes persistants sont comparables chez les patients hospitalisés et non hospitalisés. A 6 mois de suivi, 41% ont encore 1 à 5 symptômes et 13% signalaient plus de 10 symptômes. Il faut noter qu'avant l'infection présumée, 87% de ces sujets signalent se sentir en « bonne santé » alors que seuls 9.3% à 3 mois et 16.7% à 6 mois ressentent cet état. Les facteurs prédisposants à la persistance des symptômes sont le sexe féminin (OR : 4.59 (1.4-15)) et le nombre de symptômes pendant l'infection (OR : 1.16 (1.02-1.33)) (Vaes et al., 2021).
- **L'étude d'une base de données US CORDS (Université de Californie – Covid Research Data Set) a permis d'analyser 178.971 sujets traités pour une COVID-19 en Californie en avril 2021.** Ainsi, 1.407 sujets de tout âge avec une COVID-19 confirmée (RT-PCR +) non hospitalisés, ont été suivis pendant 2 mois. Parmi ces sujets, 68% ont des symptômes persistants et 32% n'ont aucune manifestation.

  Parmi ces 1.407 sujets, 27% ont des symptômes prolongés (« long haulers ») dont des enfants, mais 72% de la population des post-Covid sont des sujets âgés en moyenne de 50 ans. Un tiers des sujets avec un syndrome post-Covid étaient asymptomatiques au moment de l'infection initiale. Parmi les facteurs prédictifs, le sexe féminin est un élément important.

  Après 2 mois de suivi 5 clusters de symptômes ont été identifiés (Huang et al., 2021b) :
  - Douleurs thoraciques et toux
  - Dyspnée et toux
  - Anxiété et tachycardie
  - Douleurs digestives et nausées
  - Rachialgie et arthralgie
- **L'étude d'un collectif « Survivor Corps » (associations locales et groupes Facebook) de l'Indiana (USA) a permis d'étudier 5.175 sujets adultes avec une COVID-19 confirmée (par RT-PCR et/ou test antigénique) pour 52% d'entre eux.** Il s'agit pour la majorité d'entre eux de sujets qui n'ont pas été hospitalisés (89.2%). Ces patients ont un nombre important de symptômes évalués à 21.4 en moyenne (1-93). Ce travail particulier a permis de caractériser un PACS (Post Acute Sequelle of SARS-CoV Infection) chez 5.163 sujets qui se plaignent essentiellement de fatigue (79%), de céphalées (55.3%), d'essoufflement (55.3%), de difficultés de concentration (53.6%), de toux (49%), de troubles du goût (44.9%), de diarrhées (43.9%) et de myalgies (43.5%).

  Pour ces patients, les symptômes les plus invalidants sur une échelle de 0 à 5 sont une pression de la base du crâne (valeur 4.4), une sensation de syncope (valeur 4.3), des douleurs thoraciques « brutales » (valeur 4.2), des céphalées de « pression » (valeur 4.2), des douleurs

et une pression thoracique (valeur 4.1) et des douleurs osseuses (valeur 4.1) (Lambert et al., 2021).

- **Une étude menée par une organisation américaine indépendante (Fair Healthy) a collecté les données de santé de compagnies d'assurance de santé incluant 1.9 millions de patients atteints par la COVID-19 de février à décembre 2020.**
  Ce travail donne quelques renseignements importants, dont la pertinence est limitée, comme pour beaucoup d'études, par l'absence de groupes contrôles (càd d'autres affections non Covid).
  - 23% des sujets infectés ont consulté un mois ou plus après la COVID-19, sachant que les patients avec une affection chronique ou des symptômes comparables avant la COVID-19 n'ont pas été analysés. Les symptômes les plus fréquents sont des douleurs, une dyspnée, des troubles anxieux, une asthénie et des troubles digestifs. Dans cette étude, il a été signalé l'apparition de dyslipémies, ce qui n'est pas habituellement décrit.
  - Les manifestations post-Covid surviennent plus souvent chez les sujets qui ont été hospitalisés (dans 50% des cas) que chez ceux qui ont eu une COVID-19 symptomatique (27% des cas) ou chez les sujets initialement asymptomatiques (19% des cas).
  - Cette étude confirme une surmortalité importante des sujets qui ont été hospitalisés avec 0.45% de décès dans les 30 jours (ou plus) après l'infection qui est un risque de mortalité 46 fois plus élevé que ceux qui n'ont pas été hospitalisés.

  En synthèse : pour les patients qui ont eu une COVID-19 peu ou asymptomatiques sans hospitalisation les risques de syndrome post-Covid est moins bien identifié car l'évaluation dépend beaucoup de la méthode d'analyse et de la population étudiée. Globalement, ce risque est supérieur à 10% (donnée UK) mais ce chiffre peut être beaucoup plus important (30 à 60%) si l'on interroge d'autres sources comme des réseaux Facebook. Les symptômes décrits sont globalement les mêmes que ceux des patients avec des formes plus graves.

- **Une première méta-analyse (2020) avait montré que plus de 80% des patients (« Covid Survivor ») avaient au moins un symptôme durable (surtout de la fatigue, des céphalées, des troubles de l'attention, une alopécie et une dyspnée) sans différences entre les patients ambulatoires et ceux qui avaient été hospitalisés.** Cependant, ce premier travail de synthèse avait analysé des séries limitées (< 300 patients) avec un suivi réduit (< 3 mois) (LOPEZ-LEON
  ☆ Une méta-analyse plus récente (2020 au 15/03/2021) a décrit les résultats de 33 études ayant inclus 15.244 patients suivis après une hospitalisation (en moyenne 83.6 +/- 48.4 jours) et 9.011 patients non hospitalisés (en moyenne 73.9 +/- 46.4 jours) après le début de l'infection (Fernández-de-las-Peñas et al., 2021).
  ☆ **Une méta-analyse montre que plus de 60% des patients ont au moins un symptôme 30 jours après le début de l'infection.** Globalement les symptômes sont moins nombreux qu'au moment de l'infection initiale, mais ils augmentent après le 30ème jour chez certains avec comme symptômes dominants la fatigue et la dyspnée, mais aussi la description d'arthralgies et de myalgies. Ainsi, ces symptômes se répartissent selon les périodes :
  ☆ A 30 jours : - toux 18.6%
  - anosmie 16.5%
  - agueusie 15.7%
  - dyspnée 13.2%
  - fatigue 11.7%
  - confusion 8%

  Il n'y a pas de différence entre les patients hospitalisés et non hospitalisés.
  ☆ A 60 jours : - fatigue 56.2%
  - dyspnée 27.2%

- douleurs thoraciques 23.6%
- céphalées 19.8%
- arthralgies 19%
- toux 18.9%

Les patients non hospitalisés ont plus d'odynophagies (67% vs 4%), de céphalées (48% vs 11%) et d'anosmie (37% vs 11%) que ceux qui ont été hospitalisés, mais sans différences significatives compte tenu de l'hétérogénéité des symptômes.

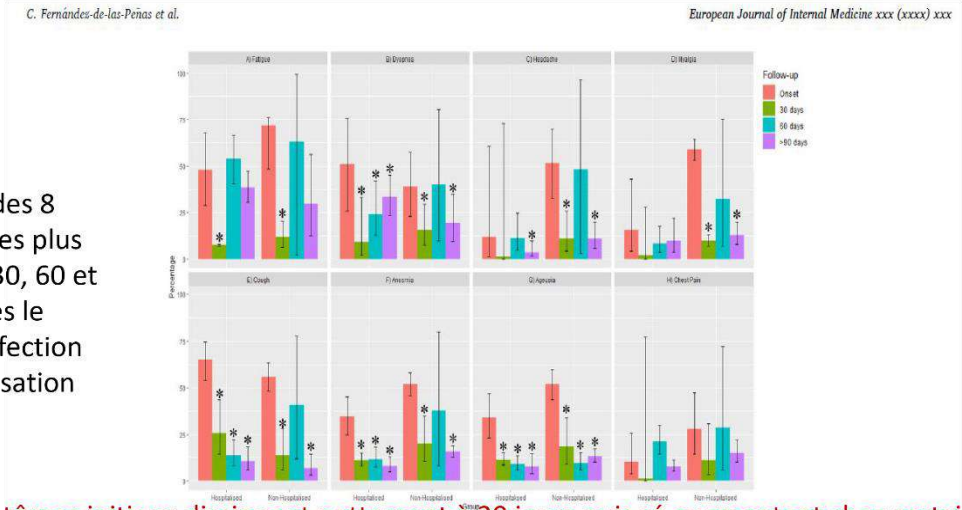
☆ A 90 jours : - fatigue 35.3%
- dyspnée 26.3%
- anosmie 11%
- myalgies 10.9%
- arthralgie 10.3%
- agueusie 10%

Les patients non hospitalisés ont plus d'anosmie (15.5% vs 8.1%) (p=0.012), de douleurs thoraciques (14.9% vs 7.7%) (p=0.02) et de vertiges (12.7% vs 4.2%) (p=0.02).

☆ **La difficulté actuelle est de comparer ces études, issues malgré tout d'un nombre limité de pays (développés).** L'absence de définitions consensuelles, l'existence des biais de sélection et d'analyse (par des outils digitaux et questionnaires) et l'absence habituelle de population contrôle sont des facteurs limitants notamment pour comprendre la spécificité des symptômes fréquents et non spécifiques comme la fatigue, la dyspnée et les céphalées (AMIN-CHOWDHURY et al., 2021).

Syndrome post Covid: épidémiologie → méta analyse (2020→15/03/2021)

Description des 8 symptômes les plus fréquents à 30, 60 et 90 jours après le début de l'infection ou l'hospitalisation



⚠ Les symptômes initiaux diminuent nettement à 30 jours puis ré augmentent chez certains à 60-90 jours et plus

❖ $p < 0,001$ pour la fatigue, la dyspnée, les céphalées, les myalgies, la toux, l'anosmie et l'agueusie, en fonction de l'évolution par rapport à l'état symptomatique au début de l'infection

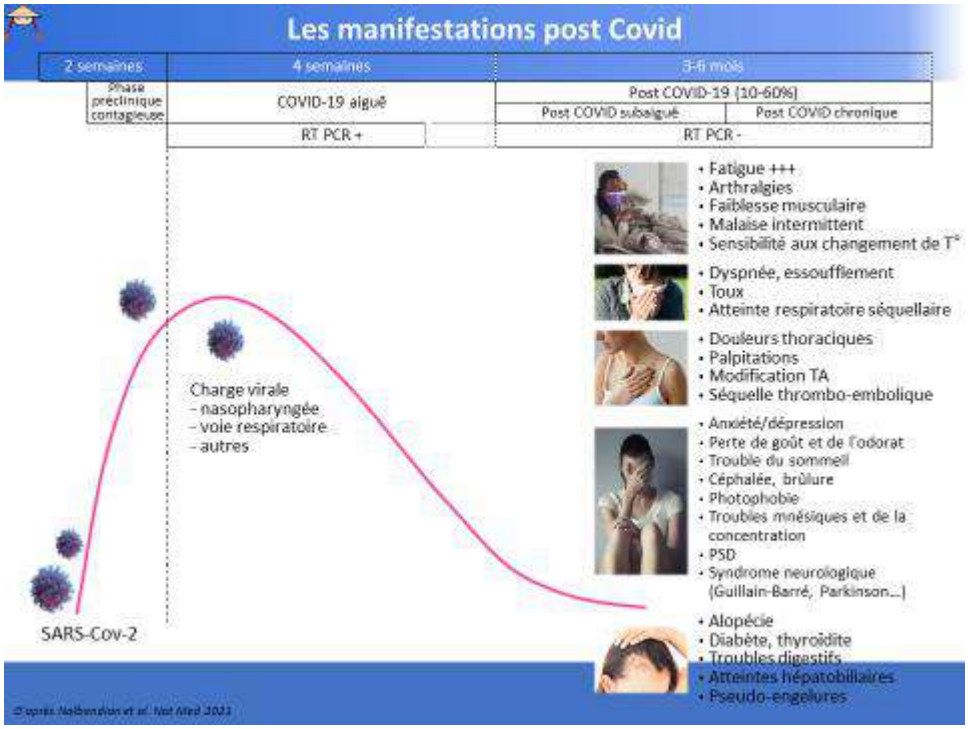
3.3. Chez les asymptomatiques

- Une question importante est de savoir si des sujets infectés asymptomatiques le restent. Dans une méta-analyse de 61 études, il est montré que 30% des sujets infectés par SARS-CoV-2

restent asymptomatiques et que parmi ces asymptomatiques 75% le restent. Il sera intéressant d'étudier les 25% de patients chez qui des symptômes apparaissent. Pour l'instant, il n'y a pas de données (Oran and Topol, 2021).

3.4. Et chez les enfants ?

- Dans une enquête nationale auprès de 57 départements de pédiatrie hollandais, 89 enfants âgés en moyenne de 13 ans (2-18 ans) atteints d'un syndrome Covid long ont été identifiés de décembre 2020 à février 2021.
  Ces enfants avaient été atteints d'une COVID-19 confirmée par RT-PCR (52.8%) et/ou une sérologie (34.8%). Ils souffraient d'asthénie (87%), de dyspnée (55%), de troubles de la concentration (45%), de céphalées (38%), de douleurs thoraciques (35%) et de myalgies (28%). Ces symptômes étaient assez comparables à ceux du syndrome post-Covid de l'adulte, mais il n'y avait qu'1% d'anosmie. Au total, 36% se plaignaient d'un handicap quotidien significatif et 18% ont été hospitalisés pour prendre en charge ce syndrome (Brackel et al., 2021).



4. Les syndromes post-Covid

4.1 Les séquelles sans lésion active

Ces séquelles doivent être distinguées de celles du PICS (Post-Intensive Care Syndrome) qui sont des séquelles liées à la réanimation.

- **Des complications particulières comme la perte de l'odorat (anosmie), la perte ou la perturbation du goût (agueusie) pourraient persister quelques mois avec près de 5% de formes extrêmement durables et peut-être définitives.** Ces complications, qui sont une privation ou modification sensorielle, ont des conséquences très importantes sur la qualité de vie et le psychisme. Les mécanismes, notamment l'hypothèse d'une persistance virale dans le neuro-épithélium olfactif, sont en cours d'étude pour expliquer certains troubles du goût et de l'odorat chroniques

- **Les complications les plus sévères sont liées à des séquelles pulmonaires, cardiaques, rénales, cérébrales, en particulier pour les malades qui ont été en réanimation.** Ces séquelles peuvent être définitives en cas de lésions graves comme une fibrose pulmonaire ou une atteinte cardiaque (myocardite) mais elles sont rares. Une réanimation, avec un alitement prolongé, entraîne des complications qui peuvent nécessiter plusieurs mois de rééducation pour retrouver une autonomie.
- **D'autres manifestations séquellaires d'éventuelles lésions induites par le virus sont évoquées comme des HTA, des atteintes rénales (tubulaires) et des atteintes pancréatiques (diabète).** Ces complications sont probablement des conséquences d'une inflammation dysimmunitaire induite par le virus. Il sera très important d'être très attentif au suivi des patients qui font une COVID-19 pour déterminer le spectre des séquelles éventuelles.
  Dans une étude anglaise de 47.780 patients hospitalisés pour une COVID-19 (sortis de l'hôpital au 31 août 2020) près de 30% ont dû être réhospitalisés (soit 4 fois plus que dans un groupe contrôlé de patients hospitalisés pour d'autres causes) dans les mois qui ont suivis la sortie de l'hôpital (avec un suivi moyen de 140 jours). Parmi ces patients, 10% sont décédés soit 8 fois plus que dans le groupe contrôlé. Ces patients ont été revus pour des maladies respiratoires cardiovasculaires et des diabètes « de Novo » (Ayoubkhani et al., 2021).

4.2 Les syndromes « covid-long » avec ou sans infection persistante

- **Dans certains cas, il existe une infection prolongée avec la persistance du virus plusieurs semaines sans forcément de complications sévères.** Cette situation très rare correspond peut-être à des sujets qui ont un système immunitaire qui a du mal à se débarrasser du virus. Ce portage chronique du virus pourrait favoriser les mutations du virus et ainsi l'apparition de nouveaux variants comme cela a été démontré (Kemp et al., 2021). Il est très important d'avoir une stratégie thérapeutique adaptée pour ces patients (éventuellement par l'utilisation d'un panel d'anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2) pour éviter que ces patients soient à l'origine de nouveaux variants.
- **Chez d'autres, il n'y a plus de virus détectable par la recherche classique, mais il persiste une fatigue, un essoufflement, une tachycardie, des palpitations, des douleurs articulaires et musculaires et parfois des signes neuropsychologiques (maux de tête, troubles de la concentration, anxiété, …) sans lésions observées aux examens classiques.**
  ☆ Ces symptômes souvent gênants sont assez comparables à ceux du syndrome de fatigue chronique ou du syndrome myalgie encéphalomyélites / fatigue chronique observé avec d'autres virus (comme la mononucléose infectieuse) associant :
  - des troubles de l'attention et de la concentration avec un « ralentissement » et une difficulté à maintenir son attention
  - des troubles de la mémoire immédiate
  - des troubles sensoriels comme des sensations de brûlures et des maux de tête
  - d'autres manifestations subjectives parfois douloureuses.

  ☆ Les signes respiratoires et cardiaques évoquent un syndrome dysautonomique. Ce syndrome dysautonomique est particulièrement intéressant, car il peut se manifester par différents symptômes dont un syndrome d'hyperventilation ou un syndrome POTS (Postural Orthostatic Tachycardic Syndrome) et des manifestations douloureuses et/ou neurosensorielles. Des mécanismes immunologiques caractérisés par auto-anticorps dirigés contre des neurotransmetteurs ou leurs récepteurs (comme les récepteurs beta adrénergiques et muscariniques) ont été évoqués. Cette hypothèse décrite aussi dans les syndromes de

fatigue chronique doit être étudiée (Bornstein et al., 2021). Il faut signaler que ce mécanisme avait déjà été évoqué à la suite du SARS en 2003 (Nalbandian et al., 2021).

- **Certains de ces symptômes évoquent une désadaptation à l'effort qui s'explique par l'infection et le confinement. Des déterminants psychosociaux et socio-économiques sont certainement importantes pour expliquer ces formes chroniques.** Cela explique des présentations neuropsychiatriques dont certaines sont assimilées à des post stress diseases.

4.3 Les mécanismes du syndrome post-Covid

- **Ce syndrome « post-Covid » est caractérisé par des symptômes prolongés au-delà de la 12ème semaine.** Le syndrome est en cours d'exploration pour comprendre son origine et déterminer la stratégie thérapeutique.
- **Quels mécanismes ? Les hypothèses**
  Différentes hypothèses sont évoquées pour expliquer ces syndromes post-Covid selon qu'il persiste ou non du virus ou un composé viral (ARN, protéine). L'hypothèse d'une réinfection par un variant identique ou un nouveau variant est une possibilité qui est très rare en pratique. Cependant, avant d'évoquer la possibilité d'un syndrome post Covid, il faut éliminer une autre maladie révélée par la COVID-19. Si l'hypothèse d'un syndrome post Covid est évoqué, différentes hypothèses sont possibles :

  (1) Des séquelles tissulaires ou vasculaires (pulmonaires, cardiaques, cérébrales ou autres) sans aucune persistance au virus.
  Il faut distinguer ce tableau caractérisé par des séquelles d'un PICS (Post-Intensive Care Syndrome) avec des complications « classiques » post-réanimation de séquelles spécifiques de l'infection à SARS-CoV-2.
  (2) Des lésions post-infectieuses actives avec ou sans persistance du virus caractérisées par des lésions vasculaires et tissulaires.

  ☆ **Le rôle « d'un réservoir viral » est une question importante.** Des études ont montré l'existence d'un réservoir viral (virus, ARN et protéines) dans l'intestin de certains sujets plusieurs mois après l'infection initiale. Des foyers sont possibles dans d'autres tissus comme le système nerveux central mais le virus y est rare dans la COVID-19. Les modèles d'infection à coronavirus sont intéressants. Il a été démontré que des coronavirus murins peuvent infecter différents organes dont le foie et le cerveau mais l'ARN viral peut persister (sans virus « infectant ») toute la vie de la souris dans le cerveau, associé à l'apparition de lésions de démyélinisation. Chez l'homme, la persistance de virus dans le système nerveux est un sujet discuté pour de nombreux virus comme ceux de la rougeole, du zona et de la varicelle, de la dengue et d'autres. Ces virus sont capables de déclencher des affections aigues (encéphalites, méningo-encéphalites) mais aussi des affections neurodégénératives chroniques de mécanismes inflammatoires. SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus peuvent avoir un rôle particulier par leur capacité à persister sous forme complète ou sous forme d'ARN et/ou de protéines dans différents tissus dont le tissu nerveux. C'est un point majeur qui devra être étudié.

  ☆ **Les lésions viro-induites sont la conséquence des effets procoagulants et/ou pro-inflammatoires.** SARS-CoV-2 est capable d'entraîner des lésions endothéliales et tissulaires par une agression inflammatoire et/ou thrombotique. Ces mécanismes sont probablement

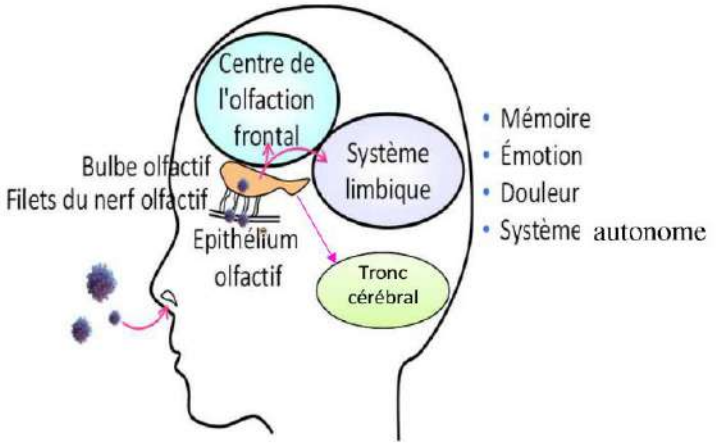
favorisés par des facteurs immunogénétiques mais aussi à d'autres éléments qui peuvent être hormonaux, co-infectieux ou autres. Différents mécanismes peuvent être en cause.
(1) une stimulation immunitaire antivirale inflammatoire aigüe puis chronique inadaptée qui pourrait induire parfois une réponse auto-immune, notamment dirigée contre des neurotransmetteurs ou leurs récepteurs (récepteurs beta adrénergiques et muscariniques).
(2) une dysfonction mitochondriale induite par SARS-CoV-2 qui pourrait contribuer à la dérégulation immunitaire (Ajaz S et al., 2021)
(3) une dysbiose intestinale viroinduite
(4) une réactivation d'autres virus (EBV, CMV, VZV).

☆ **Ce tableau chronique peut être aggravé par une désadaptation à l'effort favorisée par l'infection et le confinement.** Des manifestations peuvent aussi être déclenchées par des déterminants psychosociaux, en particulier des éléments de fragilité psychique. Cela peut expliquer la fréquence des manifestations neuropsychiatriques du syndrome post-Covid, en particulier des tableaux de post-traumatic-stress-Diseases. La présentation peut être celle d'un syndrome myalgic encéphalomyelitis / chronic fatigue syndrome mais la symptomatologie du syndrome post-Covid n'est pas tout à fait comparable à ce syndrome.

- **Pour l'instant, on ne connaît pas l'origine précise de ces symptômes prolongés mais il se pourrait que le passage du virus dans les vaisseaux et/ou le système nerveux puisse laisser des « traces »**. **Dans des travaux récents, il a été démontré que SARS-CoV-2 était capable d'infecter les cellules nerveuses (neuronales mais surtout les astrocytes) (Song et al., 2021).**
  ☆ Il a été démontré chez l'homme et dans un modèle animal (hamster) que le virus est capable de migrer de l'éphithélium olfactif vers le cerveau en infectant le nerf olfactif. Cette « porte » vers le cerveau peut-elle expliquer une dissémination vers d'autres centres nerveux notamment le système limbique et le tronc cérébral ? Cela reste à démontrer chez l'homme dans les formes chroniques de COVID-19 car pour l'instant l'identification de virus ou débris viraux dans le système nerveux humain ne l'a été que dans des formes aigues sévères. Ce neurotropisme entraîne une inflammation chronique du tissu nerveux qui peut avoir de nombreuses conséquences (de Melo et al., 2021).
  ☆ Dans des modèles de cultures neuronales à partir de hiPSCS (human induced pluripotent stem cells), l'infection neuronale par SARS-CoV-2 a été démontrée. Cependant, cette infection est abortive, càd qu'elle ne se transmet pas aux autres neurones mais elle provoque une inflammation faite d'IL8 et d'IFN de type 3 (Bauer et al., 2021). Dans un étude cas-contrôle important chez des sujets décédés de la Covid-19, il n'y a pas de SARS-CoV-2 dans le cerveau mais une infiltration de LT périphérique mais aussi des anomalies transcriptomiques de sous-populations de microglies et d'astrocytes comparables à celles des maladies neurodégénératives. Ils ont aussi observé des anomalies neuronales comparables à celles de la schizophrénie et la dépression (Yang A et al., 2021). L'atteinte des astrocytes (et des microglies) qui sont des cellules de « soutien » des neurones a une importance. Ces cellules semblent être plus infectables que les neurones par SARS-CoV-2.
  ☆ Des explorations d'imagerie sophistiquées (notamment en IRM) révèlent des lésions de la microstructure (substance blanche et grise) et des vaisseaux cérébraux à distance de l'infection initiale. Des études fonctionnelles (PET) montrent des anomalies de métabolisme (hypo métabolisme) de structure du système limbique. Pour l'instant ces études n'ont pas étudié la corrélation avec les symptômes post-covid mais c'est une piste majeure (Qin et al., 2021). Il

sera très important d'identifier les zones cérébrales le plus susceptibles d'être infectées et surtout modifiées en étudiant plus particulièrement les centres de régulation des fonctions cardiorespiratoires mais aussi des structures du système limbique qui régulent l'émotion, l'humeur, la mémoire, le système veille/sommeil et la douleur. Ces atteintes sont potentiellement à l'origine de syndromes dysautonomiques qui se manifestent par des symptômes divers cardio-respiratoires et/ou neuropsychiatriques.

L'anosmie chronique : la conséquence de la persistance du virus dans le neuro-épithélium olfactif et une ouverture vers le cerveau



Le virus SARS-CoV-2 infecte le neuro-épithélium puis migre par le nerf olfactif et les bulbes olfactifs vers les structures neurologiques afférentes comme le système limbique, le tronc cérébral et d'autres structures.
△ La neuro-inflammation que le virus induit dans ces structures neurologiques entraîne un dysfonctionnement du système limbique et des centres nerveux du tronc cérébral qui régule la douleur, l'humeur, la concentration mais aussi le système neurorégulateur notamment par les noyaux parasympathiques du X nerf crânien (nerf vague).
Ces perturbations peuvent expliquer de nombreux symptômes du syndrome post-Covid comme la fatigue, les troubles de la concentration et de la mémoire, les palpitations et l'essoufflement (dysautonomie), l'anxiété et la dépression et différents phénomènes douloureux.

- **Des mécanismes immunologiques proinflammatoires pourraient favoriser ces syndromes post-Covid chroniques.** De nombreuses pistes existent.
  ☆ Différents mécanismes impliquant l'activation de l'immunité innée notamment la synthèse de cytokine pro inflammatoire (IFN type 1 et 3, TNFα, IL6, IL1) et d'autres mécanismes cellulaires monomacrophages ou lymphocytaires sont à l'origine d'un dérèglement immunitaire parfois chronique.
  ☆ Récemment, il a été montré qu'il existe une activité excessive de l'inflamasome des lymphocytes (LTCD4) des sujets qui ont des symptômes persistants. Cela se traduit par la surexpression d'une enzyme appelée caspase 1 impliquée dans des mécanismes de régulation de l'inflammation. Cette anomalie est observée même chez des sujets infectés (RT-PCR positive) asymptomatiques qui n'ont pas développé de séroconversion.
  ☆ Des symptômes chroniques s'apparentent à ceux des syndromes SAMA ou MCAS (Mast-cell activation syndrome) sont observés dans le syndrome post-Covid. Il a été démontré que l'infection à SARS-CoV-2 était capable d'activer les mastocytes et les éosinophiles (via les TLR).

Ainsi, cela peut expliquer que les antihistaminiques (anti H1 et anti H2) pourraient avoir un effet chez certains patients atteints de COVID-19. Affaire à suivre (Gebremeskel et al., 2021).

☆ D'autres mécanismes inflammatoires ont été évoqués notamment l'induction de phénomènes auto-immuns. SARS-CoV-2 pourrait modifier la réponse immunitaire mais aussi agir par l'induction d'une dysbiose intestinale (par la présence de SARS-CoV-2 dans l'intestin) ou par une réactivation virale notamment de l'EBV ou d'autres virus (VZV, CMV, …). Ces mécanismes sont étudiés avec attention, mais il existe certainement une grande diversité de possibilités. L'hypothèse de l'induction d'une réponse auto-immune est intéressante mais elle n'est pas réellement documentée. A la phase aigüe de la COVID-19, l'on observe dans 20 à 30% des cas l'apparition d'auto-anticorps antiphospholipides qui participent peut-être à l'induction d'un état pro-thrombotique mais ces auto-anticorps disparaissent dans la majorité des cas. D'autres observations isolées mais assez nombreuses font état de l'apparition d'auto-anticorps, avec ou sans symptômes. C'est un point qui reste à étudier de façon précise.

5. Le cas particulier des manifestations neuropsychiatriques post-Covid

La fréquence de ces manifestations justifie de les analyser de façon précise (Taquet et al., 2021a).

- **La diversité des manifestations neuropsychiatriques a été étudiée aux USA dans une base de 69.8 millions de sujets inclus dans 50 organisations de santé.** Cette analyse a été effectuée par le logiciel TriNetX (Analytics Network). Ainsi, 62.354 patients ayant une COVID-19 prouvée ont été analysés de janvier à août 2020. Cette analyse a permis d'étudier le risque d'événements psychiatriques de la COVID-19 comparés à celui de 6 autres situations médicales. Cette analyse a été effectuée après ajustement (scores de propensation).

  L'incidence de risques psychiatriques après une COVID-19 est globalement de 18.2% et plus particulièrement de 5.8% pour un 1er événement. A titre d'exemple, l'incidence d'une démence chez les sujets de plus de 65 ans est estimée à 1.6% dans les 14 à 90 jours qui suivent une COVID-19.

  Le risque d'affections psychiatriques (chez des sujets sans antécédents psychiatriques) semble supérieur après une infection à SARS-CoV-2 comparé à différentes autres situations médicales.

  ☆ Hazard Ratio (HR) 2.1 (1.8-2.5) vs la grippe
  ☆ HR 1.7 (1.5-1.9) vs les infections respiratoires
  ☆ HR 1.6 (1.4-1.9) vs les infections cutanées
  ☆ HR 1.6 (1.3-1.9) vs des litiases du cholédoque
  ☆ HR 2.2 (1.9-2.6) vs les litiases rénales
  ☆ HR 2.1 (1.9-2.5) vs les fractures des os longs
  (Taquet et al., 2021b)
- **Les troubles anxieux et des réactions anxiodépressives sont fréquents.**

  ☆ Près de 30% des sujets hospitalisés pour une forme sévère de COVID-19 développent un syndrome de stress post-traumatique (selon les critères du DSM 5), 17.31% d'entre eux font un épisode dépressif et 7% ont un trouble de l'anxiété généralisé. Ces troubles sont survenus chez des sujets qui ont des antécédents psychiatriques dans 34% des cas. Ce risque neuropsychiatrique est supérieur à celui de la grippe (HR 1 :.44 (1.40-1.47)) et des autres infections respiratoires (HR : 1.16 (1.14-1.17)) (Al-Aly et al., 2021).
- **Des manifestations neuropsychiatriques mais aussi des affections neurologiques.**

  ☆ Une population de 236 .379 patients britanniques infectés par SARS-CoV-2 a été suivi par un outil digital (TRiNetX) pendant 6 mois. Cette étude a inclus 90.077 non hospitalisés et 46.302 (18.7%) hospitalisés dont 8.945 en réanimation. L'intérêt de ce travail est qu'il compare

les patients avec une COVID-19 à ceux qui ont fait une grippe ou un autre virus respiratoire pendant la même période. Ces patients âgés en moyenne de 46 ans ont développé des manifestations neurologiques ou psychiatriques dans 33.6% des cas dont 12.48% sans antécédents préalables. L'anxiété (17%) et les troubles de l'humeur (14%) sont les manifestations les plus fréquentes surtout chez les patients sortis de réanimation.

Ce travail révèle aussi la fréquence des accidents vasculaires cérébraux (ischémiques et hémorragiques), y compris chez les sujets jeunes sans prédisposition. Des démences, des Parkinson et des syndromes de Guillain Barré sont décrits mais sans établir formellement de lien de causalité pour l'instant (Taquet et al., 2021a).

En synthèse, il existe 3 explications, qui peuvent s'associer pour expliquer la fréquence de ces manifestations neuropsychiatriques :

(1) des séquelles neurologiques de l'infection aigüe pourraient être liées à un neurotropisme direct du virus qui peut infecter les neurones mais surtout les astrocytes. Le virus induit une hypercoagulabilité et une atteinte de la microcirculation cérébrale qui pourrait être neurotoxique sans forcément que le virus persiste dans le tissu nerveux (Janiri et al., 2021). La réponse immunitaire avec une production importante d'IFN (type 1,2,3) et de cytokine pro inflammatoire (TNFα, IL6, IL-8…) pourrait avoir une influence sur le système nerveux central, notamment sur le système limbique. L'induction d'auto-anticorps notamment dirigés contre des antigènes neuronaux et des récepteurs de neuromédiateurs (Beta 2 adrénergique, muscarinique) peut avoir une importance (Pruss et al., 2021, Kreye J, 2020).

(2) une infection neurotoxique plus chronique de certaines strucutres est possible comme cela a été décrit chez les sujets avec une anosmie avec l'hypothèse étayée d'une persistance virale dans les cellules nerveuses. Cette neuro-inflammation lésionnelle pourrait être liée à un tropisme particulier de SARS-CoV-2 pour les voies de l'olfaction et les structures cérébrales afférentes.

(3) le caractère anxiogène de cette pandémie, associé à des déterminants psychosociaux de fragilité, est certainement aussi un facteur très important pour expliquer les manifestations neuropsychiatriques.

6. Etude systématique des complications après une COVID-19

Dans une étude de grande ampleur, les complications « post-Covid » ont été étudiées de façon détaillée en comparant différentes situations.

- **Une étude multidimensionnelle (High dimensional analysis) de la base de donnée médicale du département des vétérans américains (US Department of Veterans Affairs Electronic Health Data Base) des patients (dont 87 à 94% d'hommes) atteints de COVID-19 a permis de comparer les résultats à ceux d'autres patients (non Covid) ou à des patients atteints de grippe**.

  L'objectif a été de déterminer le sur risque lié à la COVID-19 dans les 6 mois qui suivent l'infection pour tous les patients non décédés dans le 1er mois d'évolution.
- **Cette étude extrêmement importante permet de démontrer un excès de mortalité dans les 6 mois qui suivent la COVID-19 même pour des patients non hospitalisés (Hazard Ratio : 1.59 (1.46-1.72).** Cet excès de mortalité est aussi démontré chez des patients hospitalisés à des patients atteints de grippe. Dans les 6 mois qui ont suivi l'infection, la mortalité est plus élevée après une COVID-19 (Hazard Ratio : 1.51 (1.3-1.76).
- **Cette étude démontre aussi un excès significatif de complications pulmonaires et extra-pulmonaires (neurologiques, psychiatriques, cardiovasculaires et gastro-intestinaux) chez les patients atteints de COVID-19 hospitalisés ou non hospitalisés, en particulier si on les**

compare à des patients atteints de grippe. Ce risque est plus important pour les patients qui ont fait des formes plus sévères ayant justifié une hospitalisation à fortiori pour ceux qui ont été en réanimation. Ces complications entrainent une surconsommation significative de plusieurs traitements notamment d'antalgiques (opioïdes et non opioïdes) d'anxiolytiques, d'antidépresseurs, d'antihypertenseurs, d'hypolipémiants et d'hypoglycémiants. Dans ce contexte, il existe aussi une prescription plus importante d'actes biologiques, justifiés ou non, ce qui souligne la dimension médico-économique potentielle d'une épidémie de syndromes post-Covid (Al-Aly et al., 2021).

- **Cette étude ne suggère pas de risque accru de cancers, mais cette question est importante. Le rôle de l'infection à SARS-CoV-2 sur le risque oncogène est discuté.** SARS-CoV-2 peut moduler directement des voies de l'oncogénèse mais aussi provoquer une inflammation chronique avec des lésions tissulaires prédisposant au risque de cancer ou à son aggravation. Il est important de savoir de façon plus précise si ce risque est crédible (Saini and Aneja, 2021).

7. Impact du syndrome post-Covid

- **L'impact médico-économique du syndrome post-Covid peut être majeur.**
  L'importance du risque de syndrome post-Covid, qui pourrait toucher 10 à 30% de la population infectée pendant plusieurs mois, additionné aux séquelles des formes graves peut faire peser un risque sur notre système de santé qui doit être capable de prendre en charge ces manifestations. Le coût médico-économique direct, indirect (impact sur le travail) et les coûts intangibles pourraient être très importants en particulier en France et dans d'autres pays avec des systèmes de santé développés et solidaires.
- **L'impact de l'infection Covid-19 a été mesurée dans un registre suédois de 11.955 patients qui ont bénéficié d'un congé de maladie pour cette infection de mars à août 2020.** La durée médiane du congé de maladie est de 35 jours avec 13.3% de sujets en arrêt prolongé pour un syndrome post-Covid. La prédiction d'un congé prolongé est liée à la nécessité de soins hospitalisés, à la notion de congés de maladie avant la COVID-19 et à un âge plus avancé. En revanche, les facteurs socio-économiques ne semblent pas être prédictifs (Westerlind et al., 2021).

8. Evolution du syndrome post-Covid

- **Il y a peu de données concernant l'évolution du syndrome post-Covid mais une amélioration progressive est observée chez la majorité des patients.** Cette évolution dépend de la nature des symptômes, en particulier de leur nature séquellaire. L'impact de la vaccination n'est pas connu mais elle pourrait avoir un effet bénéfique à confirmer.
- **L'une des questions majeures, pour l'avenir, est de savoir si le neurotropisme de ce virus peut favoriser l'émergence de maladies neurologiques chroniques, en particulier une neurodégénérescence.** La neuro-inflammation chronique est un facteur de risque majeur qui peut induire, selon la zone lésée, des conséquences à moyen et à long terme.
  Ce point de vigilance doit dès maintenant susciter un suivi de cohortes notamment des patients pour lesquels il a été détecté des anomalies morphologiques et/ou métaboliques. C'est un élément clef de l'agenda de recherche.

Etude de 73.435 patients atteints de Covid-19 (non hospitalisés) (A) comparés à 4.990.835 patients non Covid (non hospitalisés) (B) pendant 6 mois

(1) Suivi moyen — A : 126 jours (81-207) ; B : 130 jours (82-205) — 87 à 94% d'hommes

(2) Analyse à 6 mois :
- ⇨ recherche d'un diagnostic incident (379 catégories diagnostiques)
- ⇨ recherche des médicaments prescrits (380 médicaments)
- ⇨ étude des analyses biologiques (67 tests biologiques)

(3) Résultats : Excès pour 1.000 patients atteints de Covid-19 à 6 mois
- Mortalité : 8.39 (7.09-9.58) / 1.000 patients
- Atteintes respiratoires : 28.51 (24.6-30.5) / 1.000 patients
- Atteintes du SNC : 14.3 (12.1-16.3) / 1.000 patients
- Troubles du sommeil : 14.5 (11.9-17.3) / 1.000 patients
- Diabètes : 8.3 (6.3-9.9) / 1.000 patients
- Atteintes cardiovasculaires (dont HTA) : 15.1 (11.5-18.6) / 1.000 patients
- Atteintes digestives (douleur abdominale) : 5.7 (3.7-7.6) / 1.000 patients
- Fatigue / Malaise : 12.6 (11.2-13.9) / 1.000 patients
- Arthralgies / arthrites : 5.1 (3.2-7) / 1.000 patients
- Douleurs musculo-squelettiques : 13.9 (9.8-17.7) / 1.000 patients
- Atteintes cutanées : 7.5 (5.1-9.7) / 1.000 patients

(Al-Aly et al., 2021)

Etude de 13.654 patients atteints de COVID-19 (hospitalisés) (A) comparés à 13.997 patients atteints de grippe (hospitalisés) (B) pendant 6 mois

(1) Suivi moyen — A : 150 jours (84-217) ; B : 157 jours (87-220) — 87 à 94% d'hommes

(2) Analyse à 6 mois :
- ⇨ recherche d'un diagnostic incident (379 catégories diagnostiques)
- ⇨ recherche des médicaments prescrits (380 médicaments)
- ⇨ étude des analyses biologiques (67 tests biologiques)

(3) Résultats : Excès pour 1.000 patients atteints de Covid-19 à 6 mois
- Mortalité : 28.79 (19.52-36.85) / 1.000 patients
- Atteintes neurologiques : 19.7 (12.5-26.1) / 1.000 patients
- Atteintes neurocognitives : 16.6 (10.4-21.1) / 1.000 patients
- Troubles mentaux : 7.75 (4.7-10.1) / 1.000 patients
- Atteintes cardiovasculaires : 17.9 (10.7-24.3) / 1.000 patients
- Coagulopathies : 14.3 (10.6-17.8) / 1.000 patients
- Embolies pulmonaires : 18.3 (15.8-20.2) / 1.000 patients
- Atteintes digestives : 19.2 (12.7-25.1) / 1.000 patients
- Fatigue / Malaise : 34.4 (28.1-44.1) / 1.000 patients

(Al-Aly et al., 2021)

16/07/2021

Références :

Ajaz S, McPhail MJ, Singh KK, Mujib S, Trovato FM, Napoli S, Agarwal K. Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2021 Jan 1;320(1):C57-C65.

Al-Aly, Z., Xie, Y., and Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequalae of COVID-19. Nature 594, 259–264 (2021).

Amin-Chowdhury Z, Ladhani SN (2021) Causation or confounding: Why controls are critical for characterizing long Covid. Nat Medicine (online first June 17, 2021), doi: 10.1038/s41591-021-01402-w.

Augustin, M., Schommers, P., Stecher, M., Dewald, F., Gieselmann, L., Gruell, H., Horn, C., Vanshylla, K., Cristanziano, V.D., Osebold, L., et al. (2021). Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. The Lancet Regional Health – Europe, Volume 6, 100122.

Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., and Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ 372, n693.

Bauer L, Lendemejer B, Leuten L, Embregts CWE, Rock L, Kushner, S.A, De VRITS FMS, and Van Rie D. (2021) Replication Kinetics, Cell Tropism and associated Immune Response inSARS-CoV-2 and H5N1 virus-infected. Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Models MSphere, e 00270-21.

Blomberg, B., Mohn, K.G.-I., Brokstad, K.A., Zhou, F., Linchausen, D.W., Hansen, B.-A., Lartey, S., Onyango, T.B., Kuwelker, K., Sævik, M., et al. (2021). Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. Nat. Med. (online first June 23, 2021). doi: 10.1038/s41591-021-01433-3

Bornstein SR, Voit-Bak K, Donate T, Rodionov N, Gainetdinov RR, Tselmin S, Kanczkowski W, Muller GM, Achleitner M, Wang J, Liciniq J, Bauer M, Young AH, Thuret S, Bechmann N, Straube R (2021) Chronic post Covid-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: is there a role for extracorporal apheris. Molecular Psychiatry (online June 17, 2021), doi: 10.1038/s41380-021-01148-4.

Brackel, C.L.H., Lap, C.R., Buddingh, E.P., Houten, M.A. van, Sande, L.J.T.M. van der, Langereis, E.J., Bannier, M.A.G.E., Pijnenburg, M.W.H., Hashimoto, S., and Terheggen-Lagro, S.W.J. (2021). Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? Pediatric Pulmonology. 2021; 1– 8; doi: 10.1002/ppul.25521

Chau SWH, Wong OWH, Ramakrishnan R, Chan SSM, Wong EKY, Li PYT, Raymont V, Elliot K, Rathod S, Delanerolle G, Phiri P. History for some or lesson for all? A systematic review and meta-analysis on the immediate and long-term mental health impact of the 2002-2003 Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) outbreak. BMC Public Health. 2021 Apr 7;21(1):670.

Fernández-de-las-Peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Rodríuez-Jiménez, J., Palacios-Ceña, M., Velasco-Arribas, M., Guijarro, C., de-la-Llave-Rincón, A.I., Fuensalida-Novo, S., Elvira-Martínez, C.M., et al. (2021). Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. Journal of Infection (online first May 10 2021), doi: 10.1016/j.jinf.2021.04.036.

Frampton, D., Rampling, T., Cross, A., Bailey, H., Heaney, J., Byott, M., Scott, R., Sconza, R., Price, J., Margaritis, M., et al. (2021). Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study. Lancet Infect Dis (online first April 12 2021), doi: 10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

Gebremeskel, S., Schanin, J., Coyle, K.M., Butuci, M., Luu, T., Brock, E.C., Xu, A., Wong, A., Leung, J., Korver, W., et al. (2021). Mast Cell and Eosinophil Activation Are Associated With COVID-19 and TLR-Mediated Viral Inflammation: Implications for an Anti-Siglec-8 Antibody. Front. Immunol. 12.

Ghosn, J., Piroth, L., Epaulard, O., Turnier, P.L., Mentré, F., Bachelet, D., and Laouénan, C. (2021). Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. Clin. Microbiol. Infect. 0.

Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, Houben-Wilke S, Burtin C, Posthuma R, Franssen FME, van Loon N, Hajian B, Spies Y, Vijlbrief H, van 't Hul AJ, Janssen DJA, Spruit MA. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020.

Havervall, S., Rosell, A., Phillipson, M., Mangsbo, S.M., Nilsson, P., Hober, S., and Thålin, C. (2021). Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. JAMA 325, 2015.

Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., et al. (2021a). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. The Lancet 397, 220–232.

Huang, Y., Pinto, M.D., Borelli, J.L., Mehrabadi, M.A., Abrihim, H., Dutt, N., Lambert, N., Nurmi, E.L., Chakraborty, R., Rahmani, A.M., et al. (2021b). COVID Symptoms, Symptom Clusters, and Predictors for Becoming a Long-Hauler: Looking for Clarity in the Haze of the Pandemic. MedRxiv 2021.03.03.21252086.

Janiri, D., Carfì, A., Kotzalidis, G.D., Bernabei, R., Landi, F., Sani, G., and Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2021). Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. JAMA Psychiatry 78, 567.

Kemp, S.A., Collier, D.A., Datir, R.P., Ferreira, I., Gayed, S., Jahun, A., Hosmillo, M., Rees-Spear, C., Mlcochova, P., Lumb, I.U., et al. (2021). SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature 592, 277–282.

Lam, M.H.-B. (2009). Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. Arch. Intern. Med. 169, 2142.

Lambert, N., Corps, S., El-Azab, S.A., Ramrakhiani, N.S., Barisano, A., Yu, L., Taylor, K., Esperanca, A., Downs, C.A., Abrahim, H.L., et al. (2021). COVID-19 Survivors' Reports of the Timing, Duration, and Health Impacts of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) Infection. MedRxiv 2021.03.22.21254026.

Logue, J.K., Franko, N.M., McCulloch, D.J., McDonald, D., Magedson, A., Wolf, C.R., and Chu, H.Y. (2021). Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. JAMA Netw Open 4, e210830.

de Melo, G.D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., et al. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. Sci Transl Med. 2021 Jun 2;13(596):eabf8396.

Munblit, D., Bobkova, P., Spiridonova, E., Shikhaleva, A., Gamirova, A., Blyuss, O., Nekliudov, N., Bugaeva, P., Andreeva, M., DunnGalvin, A., et al. (2021). Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. MedRxiv 2021.02.17.21251895.

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., Stevens, J.S., Cook, J.R., Nordvig, A.S., Shalev, D., Sehrawat, T.S., et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med. 27, 601–615.

Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, Guessous I; COVICARE TEAM. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. Ann Intern Med. 2021 May;174(5):723-725.

Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010 Apr;15(3):543-50.

Oran, D.P., and Topol, E.J. (2021). The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic. Ann. Intern. Med. 174, 655–662.

Qin, Y., Wu, J., Chen, T., Li, J., Zhang, G., Wu, D., Zhou, Y., Zheng, N., Cai, A., Ning, Q., et al. (2021). Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. J Clin Invest 131(8):147329.

Romero-Duarte, Á., Rivera-Izquierdo, M., Guerrero-Fernández de Alba, I., Pérez-Contreras, M., Fernández-Martínez, N.F., Ruiz-Montero, R., Serrano-Ortiz, Á., González-Serna, R.O., Salcedo-Leal, I., Jiménez-Mejías, E., et al. (2021). Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. BMC Med. 19, 129.

Saini, G., and Aneja, R. (2021). Cancer as a prospective sequela of long COVID-19. BioEssays 43(6):e2000331.

Sigfrid, L., Drake, T.M., Pauley, E., Jesudason, E.C., Olliaro, P., Lim, W.S., Gillesen, A., Berry, C., Lowe, D.J., McPeake, J., et al. (2021). Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. MedRxiv 2021.03.18.21253888.

Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A.V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O.-E., Liu, F., Dai, Y., et al. (2021). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brainNeuroinvasion of SARS-CoV-2 in humans and mice. J. Exp. Med. 218(3):e20202135.

Sudre, C.H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M.S., Penfold, R.S., Bowyer, R.C., Pujol, J.C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L.S., et al. (2021). Attributes and predictors of long COVID. Nat. Med. 27, 626–631.

Taquet, M., Geddes, J.R., Husain, M., Luciano, S., and Harrison, P.J. (2021a). 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 8, 416–427.

Taquet, M., Luciano, S., Geddes, J.R., and Harrison, P.J. (2021b). Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry 8, 130–140.

Vaes, A.W., Goërtz, Y.M.J., Van Herck, M., Machado, F.V.C., Meys, R., Delbressine, J.M., Houben-Wilke, S., Gaffron, S., Maier, D., Burtin, C., et al. (2021). Recovery from COVID-19: a sprint or marathon? 6-month follow-up data from online long COVID-19 support group members. ERJ Open Res. 7, 00141–02021.

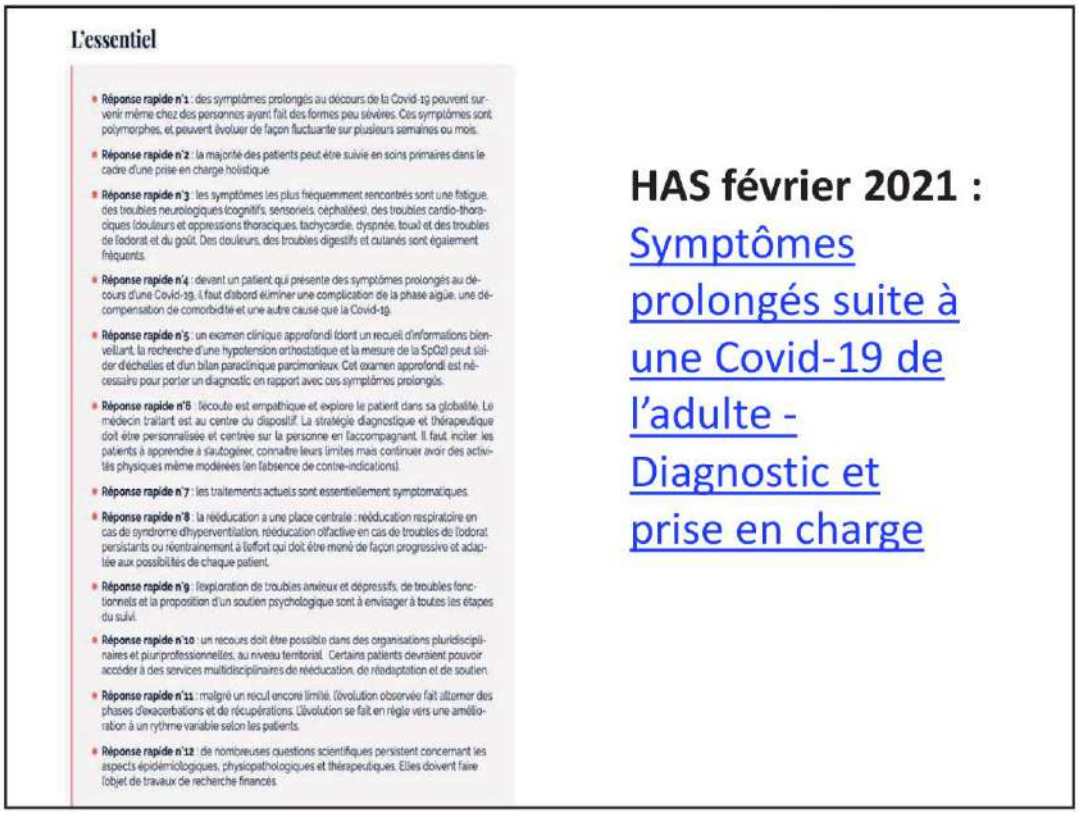
Westerlind, E., Palstam, A., Sunnerhagen, K.S., and Persson, H.C. (2021). Patterns and predictors of sick leave after Covid-19 and long Covid in a national Swedish cohort. BMC Public Health 21, 1023.

Yang, A.C., Kern, F., Losada, P.M., Agam, M.R., Maat, C.A., Schmartz, G.P., Fehlmann, T., Stein, J.A., Schaum, N., Lee, D.P., et al. (2021). Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. Nature (online first June 21, 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03710-0.

27. Evaluation et recommandations de prise en charge du syndrome post-Covid

1. Recommandations et prise en charge

- **Récemment l'HAS (Haute Autorité de Santé) a publié des recommandations de prise en charge des sujets « Post Covid » (15/02/2021) (HAS, 2021).** Il est important d'apporter à ces patients une écoute et une prise en charge dans l'attente d'une meilleure compréhension de ce « syndrome ». Il est important de former et communiquer avec les médecins traitants pour construire un véritable parcours pour ces patients, dont la symptologie est particulièrement polymorphe. Des propositions parlementaires visant à mieux combattre et prendre en charge ces formes prolongées sont en cours d'examen. Des états, comme les USA, ont débloqué des sommes considérables (1 milliard de dollars) pour étudier ces complications qui pourraient à terme avoir des conséquences socio-économiques qui pour l'instant n'ont pas été réellement évaluées.



Exploration clinique

- Faire décrire les symptômes, facteurs déclenchants
- **Éliminer complication** de phase aigue, décompensation de comorbidité et autre cause que la COVID.
- **Rechercher** : hypotension orthostatique, mesure SpO2 au repos et à l'effort
- **Bilan** pour porter un diagnostic en rapport avec la phase prolongée
  - **Échelles** disponibles
  - **Bilan paraclinique parcimonieux.**

Diagnostics les plus souvent portés au cours de la phase prolongée

- ✓ **pulmonaire** : syndrome d'hyperventilation, hyperéactivité bronchique
- ✓ **cardiaque** : douleurs intercostales, péricardite, myocardite, tachycardie sinusale posturale
- ✓ **neurologique/ORL** : troubles dysexécutifs, cérébellites, hyposmie/phantosmies, voir syndrome dsysautonomique (thermorégulation, gastroparésie..)
- ✓ **digestif** : gastrite ou œsophagite, gastroparésie, diarrhées d'allure motrice
- ✓ **général** : perte poids, frissons
- ✓ **psychologique** : émotivité, troubles anxieux, voir dépressifs, troubles fonctionnels

La stratégie thérapeutique repose sur 4 piliers

Traitements symptomatiques
- douleurs (AINS non contre-indiqués)
- reflux, péricardite, POTS...

Rééducation : place centrale
- Respiratoire si SHV, Olfactive, Orthophonique
- Par le sport si déconditionnement
- Progressive, adaptée aux possibilités de chaque patient

01. **Traitements symptomatiques**
02. **Information**
03. **Rééducation**
04. **Prise en charge psychologique**

Délivrer toute l'information au patient, lui apprendre à s'autogérer
- Connaitre situations déclenchant symptômes et limites
- Poursuite activités physiques même modérées (en absence de CI)

T roubles anxieux & dépressifs, voir fonctionnels
- Dépistage systématique
- IRSN et benzodiazépine non contre-indiqués

- **Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a aussi émis des recommandations (14 juin 2021).**

  ☆ De réaliser un test diagnostique en cas de symptôme compatible avec un COVID-19, même pour une personne ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet.

  ☆ En cas de contact d'une personne complètement vaccinée avec une personne ayant un COVID-19 (test PCR positif).

  ☆ Si contacts répétés au sein d'un foyer : de pratiquer un test à J0 et à J7, de ne pas s'isoler mais de respecter les mesures barrières et d'éviter tout contact avec une personne à risque de forme grave non vaccinée ou une personne fortement immunodéprimée (quel que soit son statut vaccinal) pendant 7 jours ;

  ☆ Pour les autres types de contact : de ne pas pratiquer de test diagnostique et de ne pas s'isoler car le risque est très faible (une personne vaccinée est considérée comme un contact à risque de transmission négligeable) ;

  ☆ Des mesures particulières peuvent être décidées localement, si le cas index est porteur d'un variant delta ou d'autres VOC émergents.

  ☆ De ne pas pratiquer une auto-surveillance par auto-tests chez les personnes ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet, dans un contexte de dépistage systématique.

  ☆ De suivre les préconisations pour le contact tracing ou l'isolement applicables aux personnes non vaccinées pour les personnes fortement immunodéprimées, même vaccinées.

  ☆ De lever le port du masque en extérieur sauf dans les situations à forte densité de personnes en l'état actuel de l'épidémie. Dans les établissements recevant du public et en milieu professionnel, d'appliquer les recommandations du HCSP relatives aux mesures barrières.

  ☆ De ne pas porter de masque dans le cadre privé, si les personnes réunies sont complètement vaccinées et à condition de respecter les autres mesures barrières ; mais de maintenir le port du masque, dès lors que l'un des membres présente un facteur de risque de forme grave de COVID-19 ou un état d'immunodépression sévère ou si l'ensemble des personnes présentes n'a pas bénéficié d'un schéma vaccinal complet.

  ☆ De maintenir le port du masque y compris pour les personnes vaccinées dans le cadre des rassemblements importants de personnes, en intérieur, en l'état actuel de la circulation virale et des inquiétudes sur la propagation du variant delta.

  ☆ De lever l'obligation du port du masque pour les personnes respectant les conditions du « pass sanitaire » dans le cadre de rassemblements organisés en extérieur, sauf lorsque la distance interindividuelle ne peut être respectée et lorsque des temps de contact prolongé sont probables (ex. file d'attente, concert dans une fosse, etc.).

  ☆ De ne pas hospitaliser en chambre double un patient atteint de COVID-19 en phase aigüe et un patient non infecté par le SARS-CoV-2, quel que soit le statut vaccinal des deux patients. Enfin, il n'est pas possible, à ce stade, de définir un seuil de couverture vaccinale de la population au-delà duquel pourraient être systématiquement levées ou allégées les mesures de prévention de la transmission du SARS-CoV-2.

Objectifs de prise en charge

Coordination par le médecin traitant

1) **Rechercher et éliminer les diagnostics différentiels par un "bilan minimal"**
2) **Rechercher et évaluer de potentielles lésions d'organes "objectives" surtout pour les sujets qui ont fait une forme grave**
3) **Évaluer et grader les symptômes "subjectifs" : dyspnée, douleurs …**
4) **Dépister et traiter des éléments de psychopathologie**
5) **Information et incitation à une prise en charge "autogérée" du patient**
6) **Définir le parcours de soin coordonné par le médecin traitant en lien avec une cellule de coordination**
7) **Prise en charge pluridisciplinaire**
   - → Favoriser les traitements symptomatiques en l'absence de traitement "étiologique"
   - → Avis de spécialistes d'organes selon les symptômes
   - → Réadaptation multidisciplinaire à l'effort, à l'olfaction, à la nutrition…
   - → Prise en charge paramédicale
   - → Prise en charge psychologique / groupes de parole/ Thérapie cognitivo-comportmentale
   - → Prise en charge medico-sociale et medico-professionnelle
8) **Expliquer les stratégies de prévention et de vaccination**

- **Le National Institute for Health and Care Excellence (NICE / UK), le Royal College of General Practitioners (RCGP) et le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) a proposé des recommandations pour la prise en charge des syndromes « Covid Long » (décembre 2020).**

  (1) Bien identifier les patients avec un syndrome « Covid long », à fortiori les syndromes post-Covid, en leur donnant différentes informations importantes :
  - les éléments qui caractérisent le syndrome « Covid long »
  - la notion d'une guérison habituelle de la plupart des symptômes en 12 semaines
  - l'absence de gravité, sauf cas particulier, de la plupart des symptômes « post-Covid »
  - les règles de prise en charge personnalisée et de self-management
  - les signes et symptômes qui justifient un contact de soins.

  ☆ Proposer une consultation pour les syndromes « Covid long » sous forme présentielle ou en télémédecine avec un questionnaire de « dépistage » pour bien identifier tous les symptômes, notamment pour les patients qui ont été hospitalisés.
  ☆ Orienter les patients en définissant l'urgence et les investigations à envisager.
  ☆ S'assurer de l'accès au système de santé pour les personnes en précarité et/ou vulnérables.

  (2) Assurer l'évaluation des patients présentant des symptômes persistants ou de nouveaux symptômes après une COVID-19 aigüe.
  ☆ Favoriser une approche globale (holistique) incluant une évaluation physique, cognitive, psychologique et fonctionnelle (dans le cadre de la vie quotidienne et professionnelle).

  (3) Assurer les investigations et l'orientation du parcours de soin.
  ☆ Etre attentif aux signes justifiant une hospitalisation urgente

- Hypoxémie ou désaturation à l'effort
- Atteinte pulmonaire sévère
- Douleur précordiale d'origine cardiaque
- Syndrome multisystémique inflammatoire pédiatrique.

☆ Assurer des investigations pour éliminer une autre étiologie à l'origine des symptômes.

☆ Assurer un bilan biologique minimal incluant un hémogramme, un bilan hépatique et rénal, une CRP, une ferritine, un dosage du pro-BNP et une biologie thyroïdienne.

☆ Effectuer des tests fonctionnels (tests d'exercices) comme un exercice de 1 minute debout - assis et des tests simples évaluant une éventuelle dysautonomie.

☆ Effectuer différentes investigations / explorations selon l'existence de symptômes pulmonaires et/ou extra-pulmonaires.

☆ Etre attentif aux signes neuropsychiatriques à risque en référant si besoin rapidement le malade à une équipe psychiatrique.

☆ Après avoir exclu une autre affection et des signes d'urgence, orienter le patient vers une structure de prise en charge multidisciplinaire si les symptômes persistent 4 semaines après l'infection initiale.

☆ Ne pas exclure de cette prise en charge les sujets suspectés de syndrome « Covid long » même si les tests diagnostiques (RT-PCR, sérologie) sont négatifs.

(4) Définir un plan de soins :

☆ Définir avec le patient (et sa famille) la stratégie de prise en charge incluant un self-management, une prise en charge rééducative multidisciplinaire et un suivi spécialisé pour certaines manifestations notamment neuropsychiatriques.

☆ Etre attentif à l'impact des symptômes persistants sur la vie et les activités quotidiennes du patient.

(5) Décrire la prise en charge :

☆ Décrire le self-management et son organisation en donnant des informations au patient

- Contacts médicaux possibles en cas d'aggravation
- Groupes, associations, forums et applications qui peuvent être utiles
- Recours pour un soutien social, professionnel, ménager et financier
- Expliquer l'absence d'intérêt de différents médicaments et compléments alimentaires
- Favoriser les démarches pour un retour au travail ou dans un établissement de formation pour les plus jeunes

☆ Décrire la stratégie de réadaptation multidisciplinaire incluant une réadaptation physique, psychologique, psychiatrique en impliquant le patient pour permettre une réadaptation personnalisée.

☆ Inciter à une surveillance notamment une auto-surveillance des symptômes par des applications développées pour cela.

☆ Apporter un soutien particulier aux enfants et aux personnes âgées.

(6) Définir la stratégie de suivi :

☆ Définir avec le patient la stratégie et l'agenda du suivi.

☆ Favoriser l'auto-surveillance notamment de la tension artérielle, du rythme cardiaque, de l'oxymétrie en définissant clairement les modalités de ce suivi.

☆ Définir les symptômes qui justifient une consultation et/ou des investigations complémentaires.

(7) Partager les informations avec les patients et l'ensemble des soignants pour assurer la coordination des soins.

☆ Partager les informations de la prise en charge multidisciplinaire.

☆ Donner des documents au patient décrivant la situation médicale et l'organisation de la prise en charge.

☆ Assurer la coordination de la prise en charge avec un coordinateur médical et/ou une équipe pluridisciplinaire coordinatrice.

(8) Assurer l'organisation de la prise en charge multidisciplinaire.

☆ Organiser la stratégie de soins avec un coordinateur médical référent (ou une équipe).

☆ Mettre à disposition des structures de réadaptation multidisciplinaires adaptées à la personne et à sa pathologie.

☆ Partager les connaissances et les compétences entre personnels et structures de soins.

☆ Organiser au niveau local le parcours de soins.

- **L'Assurance Maladie évoque la possibilité d'une prise en charge de longue durée (ALD) dans différentes situations.** Les patients avec une complication (inflammation respiratoire, atteinte cardiaque, atteinte neurologique) répondent aux critères d'ALD qui existent déjà. La possibilité d'une ALD spécifique « Covid long » est à discuter mais elle est, dans l'état, difficile à formaliser compte tenu de la grande diversité des manifestations et des mécanismes du syndrome « Covid long ». Quelle que soit la décision, un patient atteint de symptômes invalidants mal caractérisés après une COVID-19 peut bénéficier d'une ALD (ALD31) pour une pathologie hors liste.

  ☆ Dans le même contexte, une réflexion est menée pour une reconnaissance en maladie professionnelle pour les soignants mais aussi pour d'autres professions exposées.

2. Evaluation et validation de scores de symptômes et d'impact dans la vie quotidienne du syndrome post-Covid

- **L'e-cohorte ComPaRe (Communauté de Paris pour la Recherche) a permis de valider des scores de symptômes et d'impact dans la vie quotidienne du syndrome « Post-Covid ».** Grâce à un appel à participation proposé par l'application « Tous Anti Covid » (12 millions de Français), 1022 patients Covid long ont été testés avec ces deux scores validés.

  ☆ Cette cohorte qui a recruté des « volontaires » est constituée de 1022 patients âgés en moyenne de 45 ans, surtout des femmes (79.9%) qui ont fait une COVID-19 le plus souvent ambulatoire. Seuls 128 (12.5%) patients ont été hospitalisés (dont seulement 17 en réanimation). L'analyse de cette population montre que 564 (55%) d'entre eux ont une COVID-19 confirmée par une RT-PCR ou une sérologie anti-SARS-CoV-2. Les autres ont eu des symptômes évocateurs mais sans confirmation virologique ou sérologique. Ces patients ont des symptômes en moyenne depuis 263 jours (123-289) répartis en 2 populations (260 à 300 jours et 50 à 100 jour) correspondant aux pics épidémiques.

  ☆ Le score des symptômes (0-53) inclut 53 manifestations « courantes », ce qui correspond à la quasi-totalité de plaintes exprimés par les patients. Le score moyen est de 16 (11-24). Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue (n=899), les céphalées (n=709), les troubles de la concentration et le brouillard mental (n=650), les troubles du sommeil (n=602) et la dyspnée (n=570). Ces symptômes sont identiques que la COVID-19 soit confirmée ou suspectée sauf pour l'anosmie et l'agueusie qui sont plus fréquentes pour les formes confirmées. Ces manifestations symptomatiques évoluent par « crise » chez 824 patients (80.6%) à un rythme journalier (34.6%), hebdomadaire (38.8%) ou autre (26.6%).

  ☆ Le score d'impact (0-60) est mesuré par un questionnaire en 6 domaines. Le score moyen est de 26 (24-45). Parmi l'ensemble des patients, 265 (26%) estiment avoir un impact majeur dans leur vie professionnelle (échelle 10/10) et 469 (48%) ont une échelle fonctionnelle (PCFS

ou Post Covid Functional Scale) à 3 ou 4 càd qu'ils s'estiment incapables de mener une activité quotidienne ou professionnelle normale. Il a été établi qu'un score <30 caractérise des patients dont plus de 75% considèrent que leur état est « acceptable » (Patient Acceptable Symptom State – PASS). Ce score permettra certainement d'évaluer l'impact des traitements médicamenteux et non médicamenteux du syndrome Post Covid (Tran et al., 2021).

3. La prise en charge d'un syndrome « Covid-long » justifie l'implication des patients et de la société civile par les réseaux sociaux et les associations de patients. Il faut un travail de co-construction pour la reconnaissance de ce syndrome par le monde de la santé et les pouvoirs publics.

Cette démarche doit permettre d'éviter ce que nous avons déjà observé pour d'autres situations « médicalement inexpliquées » essentiellement par l'incertitude de la connaissance et un besoin de reconnaissance médicale et sociale. Il est important d'écouter les patients, de les assurer d'une prise en charge organisée et de traiter les questions médicales et scientifiques qui se posent et cela dans un travail de collaboration respectueux de l'expertise de chacun. Cette démarche a été anticipée dans différents pays dont la France notamment par les recommandations de l'HAS (février 2021).

Ainsi, le syndrome « Covid-long » ou post-Covid, compte tenu de sa prévalence attendue est un enjeu de santé publique majeur, peut-être sans précédents. Cette problématique dont la complexité rejoint celle des syndromes post-infectieux, justifie une connaissance des mécanismes biologiques, notamment immunologiques, et psychosociaux. L'impact de la COVID-19 sur des populations défavorisées ou sur des populations spécifiques comme celles des soignants doit être analysé pour optimiser la prise en charge de ce syndrome qui n'a pas livré tous ses secrets.

Liste des 53 symptômes du syndrome « Covid long » (évolution > 30 jours) dans 10 domaines

(1) Symptômes généraux

- Perte de poids
- Anorexie
- Sueur
- Fièvre et frissons
- Flush
- Fatigue
- Excès de sommeil
- Troubles du sommeil
- Intolérance au chaud/froid
- Troubles de l'humeur
- Courbatures

(2) Appareil cardio-respiratoire

- Douleurs costales
- Pression thoracique
- Brûlures ou douleurs aigues thoraciques
- Tachycardie, bradycardie, Palpitations, arythmie
- Toux
- Dyspnée

(3) Système neurologique

- Céphalées
- Tremblements
- Malaises / vertiges
- Troubles de l'équilibre
- Troubles du mot
- Difficultés de la concentration et « brouillard » cérébral
- Difficultés de mémorisation
- Paresthésies
- Modification de la sensibilité tactile
- Perte ou modification du goût
- Perte ou modification de l'odorat

(4) Appareil digestif

- Douleurs abdominales
- Nausées / vomissements
- Diarrhée

(5) Nez, gorge, oreille

- Irritation de la gorge, langue Bouche et œsophage
- Douleurs auriculaires
- Oreilles bouchées
- Acouphènes
- Rhinite et nez bouché

(6) Œil

- Syndrome sec oculaire
- Photophobie / phonophobie
- Flou visuel

(7) Appareil musculo-squelettique

- Douleurs articulaires et osseuses
- Jambes lourdes, gonflées
- Myalgies
- Douleurs rachidienne (cervico, dorso, lombaires)

(8) Vaisseaux et Système hématopoïétique

- Troubles circulatoires
- Adénopathies
- Ecchymoses spontanées
- Hypo ou hypertension

(9) Peau et phanères

- Peau sèche, qui pèle
- Alopécie
- Erythèmes
- Gonflements et acrosyndromes des mains / pieds

(10) Appareil génito-urinaire

- Symptômes urinaires
- Symptômes gynécologiques

Références :

HAS (2021). Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge.

Tran, V.T., Riveros, C., Clepier, B., Desvarieux, M., Collet, C., Yordanov, Y., and Ravaud, P. (2021). Development and validation of the long covid symptom and impact tools, a set of patient-reported instruments constructed from patients' lived experience. Clin Infect Dis. (online first April 29, 2021), ciab352.

28. Pourquoi l'âge, l'obésité, le diabète, l'hypertension artérielle, les maladies pulmonaires et d'autres maladies chroniques sont-ils des facteurs de sévérité de la COVID-19 ?

- **La connaissance de facteurs qui prédisposent aux formes sévères a été déterminante pour mieux protéger ces populations à risque (Document HAS : « Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 » 2 mars 2021) (Reilev et al., 2020).**

  Ce document de référence décrit les situations à risque :

  ☆ l'âge est le principal facteur de risque surtout après 75 ans et au-delà

  ☆ les comorbidités (avec un sur risque de décès de 10 à 50%) ont été identifiée. Il s'agit en particulier des transplantations d'organes, des cancers (surtout les cancers récents et//ou en progression), de l'obésité morbide (> 30kg/m^2 surtout chez les jeunes), de la cirrhose hépatique et à un degré moindre des diabètes (type 1 et 2) et des pathologies rénales chroniques et les maladies chroniques du foie (et les maladies hépatiques liées à l'alcool) et de la plupart des maladies chroniques notamment les BPCO dont l'asthme sévère (avec ou sans insuffisance respiratoire), l'insuffisance cardiaque et l'HTA compliquée

  ☆ certains traitements immunosuppresseurs et les chimiothérapies

  ☆ la trisomie 21 surtout après 40 ans

  ☆ l'insuffisance rénale chronique dialysée

  ☆ les troubles psychiatriques et les démences

  ☆ la grossesse, surtout s'il y a des comorbidités

  Un risque majeur existe pour les patients qui ont plusieurs (≥3) comorbidités.

  D'autres facteurs de risque sont à l'étude, mais en l'état ils ne représentent pas un risque établi :

  - les sujets avec une coronaropathie
  - les sujets avec une maladie inflammatoire et/ou auto-immune (sauf s'ils sont traités par immunosuppresseurs)
  - les sujets infectés par le VIH (sans immunodépression avérée)

- **Le risque de maladie inflammatoire agressive induite par SARS-CoV-2**

  ☆ Pour près de 10% des sujet infectés par le virus SARS-CoV-2, l'infection virale ne guérit pas spontanément en 5 à 10 jours, mais provoque une intense activation du système immunitaire vers le $7^{ème}$ au $10^{ème}$ jour. Cette hyperactivité du système immunitaire mène à un excès d'inflammation et de coagulation (risque d'embolie pulmonaire) qui peut détruire, parfois de façon irréversible, certains tissus (poumon, cœur, cerveau, intestins, rein, …) ce qui est associé à une mortalité importante.

  ☆ Il a été démontré dans d'autres maladies inflammatoires, que l'âge, le diabète et l'hypertension artérielle par exemple sont des facteurs qui amplifient cet excès d'inflammation et de coagulation, ce qui est aussi le cas dans la COVID-19. Ces maladies sont donc des comorbidités (maladies associées) qui favorisent le risque de formes sévères. Ces patients doivent bénéficier prioritairement de mesures de protection, en particulier de la vaccination, pour éviter une hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation qui peut durer parfois plusieurs semaines.

  ☆ Les infections graves à SARS-CoV-2 existent aussi chez des sujets jeunes parfois sans facteurs de risques. Ces formes rares sont très étudiées car il existe probablement des facteurs individuels (c'est-à-dire des particularités du système immunitaire) qui expliquent que certains

sujets éliminent mal le virus et/ou qu'ils ont la capacité à développer une réponse inflammatoire excessive. Il n'y a pas de « méthode », pour l'instant, pour prédire de façon simple ces formes sévères mais de nombreux travaux utilisant notamment l'intelligence artificielle sont en cours pour le faire.

☆ Les patients immunodéprimés qui ont une fragilité du système immunitaire liée à une maladie génétique (déficit immunitaire), à un cancer (leucémie, lymphome, tumeur) ou à un traitement qui impacte le système immunitaire (corticoïdes forte dose, chimiothérapies, radiothérapies, biomédicaments, immunosuppresseurs) ont des difficultés à éliminer le virus. Cela expose à un risque plus élevé de maladie sévère mais favorise aussi les mutations car ce virus se multiplie plus massivement et plus durablement chez ces sujets immunodéprimés. Ces patients doivent être vaccinés et surveillés avec beaucoup d'attention (Kemp et al., 2021).

Références :

Kemp, S.A., Collier, D.A., Datir, R.P., Ferreira, I., Gayed, S., Jahun, A., Hosmillo, M., Rees-Spear, C., Mlcochova, P., Lumb, I.U., et al. (2021). SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature *592*, 277–282.

Reilev, M., Kristensen, K.B., Pottegard, A., Lund, L.C., Hallas, J., Ernst, M.T., Christiansen, C.F., Sorensen, H.T., Johansen, N.B., Brun, N.C., et al. (2020). Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. Int J Epidemiol *49*, 1468–1481.

29. Combien de Français ont été infectés par le virus SARS-CoV-2 depuis le début de l'épidémie ?

- **Les enquêtes de séroprévalence (c'est-à-dire le % de sujets qui ont des anticorps anti-SARS-CoV-2 détectés par des tests sérologiques) publiées par Santé Publique France ont montré que près de 8% des Français étaient déjà contaminés par ce virus fin 2020 (Santé publique France, 2021).**
- **En mars 2021, l'évaluation de cette séroprévalence estime à 17% en France avec des disparités allant de 30% en Ile-de-France à 6% dans l'Ouest (Conseil scientifique, 2021).** En Alsace, la séroprévalence, plus importante que dans le Grand Est, est vraisemblablement autour de 20 à 25%. Ces chiffres ne tiennent pas compte de sujets infectés qui auraient produit trop peu ou perdu précocement les anticorps (ce qui est possible dans les formes peu sévères de la maladie). Il a été démontré que les sujets sans anticorps persistants peuvent malgré tout avoir une immunité protectrice par leur immunité cellulaire (lymphocytaire) et leur mémoire immunitaire. L'étude de ces patients est en cours, notamment par les équipes strasbourgeoises.
- **En avril 2021, selon une méthode de modélisation de séroprévalence différente, 22.7% de la population française aurait été infectée par SARS-CoV-2 avec une prévalence variant de 40.4% en Ile-de-France à 8.7% en Bretagne (Dépêche APM 04/05/2021). Cette séroprévalence serait de plus de 30% pour les 20 à 49 ans. Pour les enfants et les adolescents, la séroprévalence n'est pas précisément connue mais elle pourrait être de plus de 30% (https://modelisation-covid19.pasteur.fr/realtime-analysis/infected/population/).**
- **Ces chiffres traduisent une immunité collective débutante, mais nettement insuffisante en l'état, pour bloquer la poursuite de l'épidémie.** Ainsi, hors vaccination, plus de 80% des patients sont théoriquement encore susceptibles d'être infectés par ce virus. Des données anglaises récentes montrent qu'avec la dissémination des nouveaux variants il faudrait une immunité avec plus de 80% des individus pour espérer la disparition de cette épidémie. C'est un élément important qui justifie une stratégie vaccinale la plus rapide et la plus large possible. Cependant, l'immunité collective « naturelle » (obtenue par l'infection à SARS-CoV-2) et celle obtenue par la vaccination pourrait être mise en défaut par l'émergence de nouveaux variants qui échapperaient au système immunitaire. Il est donc nécessaire de combiner toutes les mesures de protection et de réduction de la circulation des variants pour revenir à une situation plus en phase avec la vie de notre société. Malgré cela, il est difficile de savoir si l'on pourra éradiquer ce virus qui pourrait aussi s'installer durablement dans notre écosystème viral.

Références :

Conseil scientifique (2021). Avis Conseil scientifique Covid-19 11 mars 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19

Santé publique France (2021). COVID-19 : point épidémiologique du 4 février 2021. https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-4-fevrier-2021.

30. Pourquoi y-a-t-il autant de variations épidémiologiques aussi différentes entre les régions avec des risques d'infection à SARS-CoV-2 ?

- **L'hétérogénéité de l'épidémie n'est pas que régionale (en France et d'autres pays) mais elle est mondiale.** Le patchwork épidémiologique de cette épidémie est intriguant mais il est multifactoriel et dynamique, se modifiant au gré de la circulation virale et des mesures prises par les états. Schématiquement l'évolution de la pandémie dépend de 3 facteurs essentiels qui varient à l'échelle d'un pays ou d'une région :

- Les mesures de restriction des activités humaines
- La circulation des variants
- Les programmes vaccinaux.

Ainsi, 2 situations s'observent après plus de 15 mois de pandémie :

☆ Dans les pays où l'immunité populationnelle après la 1ère vague était de l'ordre de 10 à 30% (Europe, USA...), ce sont les variants les plus contagieux comme le variant anglais qui expliquent la reprise épidémique début 2021.

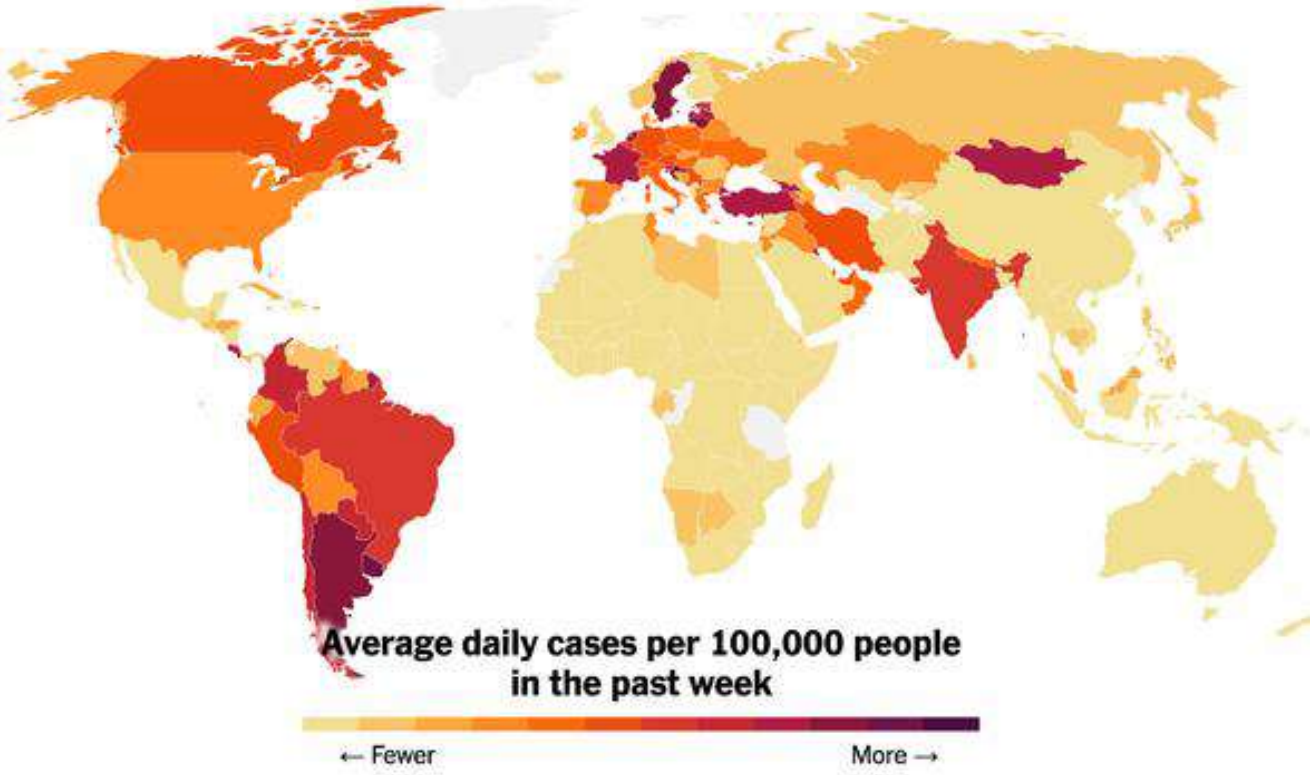
☆ Dans les pays où l'immunité populationnelle était élevée de l'ordre de 50% (Afrique du Sud, Brésil…), ce sont les variants avec la mutation E484 K/Q ou 417 T comme les variants sud-africain et brésilien qui ont pris le dessus car ils échappent, au moins en partie, à la réponse immunitaire initiale.

- **Au sein d'un même pays, région par région,** il existe des différences d'ordre géographique, d'organisation urbaine et rurale, d'organisation sanitaire, de modes de travail et de transport, de profils socio-économiques et même des différences ethniques qui peuvent impacter le risque de dissémination du virus, mais aussi le risque de forme grave (et de leur prise en charge).
- **En France, force est de constater, depuis la 1ère vague de 2020, l'existence durable d'une épidémie beaucoup plus forte dans l'Est, le Nord et l'Ile-de-France.**

☆ **Tous les facteurs cités précédemment interviennent, avec l'impact probablement majeur des flux de population pour les régions frontalières et l'Ile-de-France.** Le contrôle et la régulation de ces flux est certainement un élément déterminant pour le contrôle de cette épidémie.

☆ **D'autres facteurs peuvent intervenir, d'ordre géographique et climatique.** L'Ouest de la France, par exemple, face à l'Atlantique, a été moins touché en dehors de quelques métropoles. Le rôle de facteurs comme la pollution (microparticules) et de facteurs allergiques (pollens) a été évoqué. Des études ont montré que le virus en suspension dans l'air peut se fixer à des grains de pollen bien plus gros que lui. Ainsi, lorsqu'une personne inhale ce pollen « incrusté » de virus, le risque de transmission est majoré. Ce pollen peut donc servir de vecteur du virus sur de grandes distances (plusieurs 10aines de mètres) expliquant qu'une période pollinique le taux d'infection virale pourrait augmenter. Ces pollens pourraient aussi agir comme des irritants bronchiques favorisant l'invasion virale muqueuse mais aussi comme immunomodulateur réduisant les défenses locales antivirales. Dans les régions balayées par les vents, notamment au bord de l'océan, ce risque pourrait être réduit. Affaire à suivre.

Carte mondiale de la pandémie à SARS-CoV-2 (06/05/2021)



31. En cas d'infection par le virus SARS-CoV-2, a-t-on un risque de se réinfecter ?

(1) La protection immunitaire contre une réinfection

- **Dans l'état actuel des connaissances, il est vraisemblable qu'une infection par SARS-CoV-2 ne protège pas définitivement (pour la vie) les sujets qui ont été malades.** C'est aussi le cas pour d'autres virus, même si certains entraînent une immunité extrêmement durable (exemple : rougeole, rubéole, oreillons, …). La réponse immunitaire est individuelle liée à à des facteurs comme l'âge, le sexe, l'état de santé et les médicaments, ce qui explique qu'elle varie d'un individu à l'autre et surtout qu'elle peut fluctuer dans le temps. La durée de protection dépend de la qualité de la réponse immunitaire mais aussi de l'aptitude qu'a un virus à « se modifier » par des mutations comme l'illustrent les virus de la grippe. Ce sont les virus les plus aptes à être contagieux et à échapper à notre système immunitaire qui sont les plus compliqués à combattre. L'infection permet l'acquisition d'une immunité collective naturelle qui peut être protectrice mais plus faiblement contre certains variants. Cette immunité peut ainsi ne peut pas être suffisamment robuste et durable notamment chez les sujets qui ont fait une forme peu ou asymptomatique. Comprendre et modéliser cette immunisation est fondamental pour prédire l'évolution de l'épidémie (Krammer, 2021).
- **Différentes études, encore assez peu nombreuses, décrivent des réinfections.**

  ✯ Un travail publié fin décembre 2020 (NEJM 23 décembre 2020) a montré que dans une cohorte de 12541 professionnels de santé, 1265 avaient des anticorps anti-SARS-CoV-2. Seuls deux tiers de ces patients « séropositifs » pour SARS-CoV-2 se souvenaient avoir eu des symptômes évocateurs de la COVID-19. Pendant un suivi de 6 mois, seulement 2 de ces patients séropositifs ont été retestés positifs par RT-PCR (sans aucun symptôme) alors que 223 l'ont été parmi les autres 11000 séronégatifs (sans anticorps) dont 123 avec des symptômes.

  ✯ Un travail assez comparable effectué chez des professionnels du NHS anglais dont 6614 (32%) de sujets déjà infectés (RT-PCR positifs ou séropositifs) et 14173 (68%) sujets non infectés. De juin à novembre 2020, seuls 44 sujets se sont réinfectés parmi les 6614 patients déjà infectés dont 15 ont été symptomatiques. Ainsi, le risque de se réinfecter, même en période épidémique, semble très faible chez les sujets qui ont fait une infection même « bénigne ».

  ✯ Une étude danoise en population générale a étudié le risque de réinfection chez 4 millions de sujets (69% de la population) qui ont effectué 10.6 millions de RT-PCR (2020). A partir de cette base de données, il a été possible de comparer la 1ère vague épidémique (mars à mai 2020) et la 2ème vague (septembre à décembre 2020). Globalement, une 1ère infection permet une protection de l'ordre de 80%. Ce taux de protection de l'ordre de 47% est moins important chez les sujets de plus de 65 ans. En revanche, il n'y a pas de différences entre les hommes et les femmes ni en fonction de la durée du suivi (3 à 6 mois versus plus de 7 mois) (Hansen et al., 2021).

  ✯ Une étude française strasbourgeoise ayant inclus 1.309 soignants a suivi la réponse sérologique pendant 13 mois. Parmi ces 1.309 soignants hospitalisés, 393 ont eu une COVID-19 confirmée avec un recul de 442 jours, ce qui a permis un suivi sérologique détaillé.

  - De l'infection au 7-9ème mois, le taux d'anticorps baisse modérément selon un modèle biphasique, avec des anticorps anti-N qui baissent plus lentement chez les hommes (p=0.02) et des anticorps anti-S qui baissent plus vite (p=0.0098) que les femmes.

- Au 11-13ème mois, les anti-N baissent significativement alors que les anti-S se stabilisent à taux assez élevé.

Pendant le suivi de 13 mois, 69 sujets séronégatifs (parmi 916) se sont infectés pour une seule réinfection dans le groupe séropositif (parmi 393), ce qui suggère un effet protecteur durable lié à la persistance d'anticorps anti-S (Gallais et al., 2021).

☆ Dans une étude italienne, 667 professionnels de santé infectés (prouvé par RT-PCR) de mars 2020 à février 2021 ont été suivi par des RT-PCR nasopharyngées. Au total 13 (1.9%) ont été réinfectés dont 4 seulement travaillaient dans des services de soins Covid-19. Parmi ces 13 sujets, seuls 7 ont eu des symptômes, toujours modérés, dont 1 seul avec une atteinte pulmonaire limitée. L'analyse de la durée de portage viral a montré qu'il était plus réduit lors de la réinfection (16 vs 34 jours) probablement en raison d'une réponse immunitaire mémoire (Bongiovanni et al., 2021).

☆ Une cohorte de jeunes recrues (18-20 ans) de la marine américaine (CHARM), a été surveillée par une PCR toutes les 2 semaines pendant 6 semaines (de mai à nov 2020). Parmi 3.076 marines (92% d'hommes), 189 étaient séropositifs et 1.079 étaient séronégatifs à l'inclusion. Parmi les 189 séropositifs, 10% ont fait une infection à SARS-CoV-2 prouvée par RT-PCR (dont 84% asymptomatiques) contre 48% dans le groupe séronégatif (dont 68% asymptomatiques). Une concentration plus élevée d'IgG anti-SARS-CoV-2 neutralisants étaient protecteurs d'une réinfection. Le très haut niveau de risque d'infection chez les jeunes recrues s'explique par la vie et l'activité sportive effectuée avec une promiscuité importante. Ces résultats ne sont pas extrapolables à la population générale, mais ils montrent une réduction du risque de réinfection de plus de 80% chez les séropositifs (Letizia et al., 2021).

☆ L'infection à SARS-CoV-2 pourrait récidiver plus fréquemment chez les sujets âgés qui sont présumés avoir une réponse immunitaire moins efficace. Une étude randomisée dans des maisons de retraite démontre que les sujets âgés étaient très bien protégés (à 90%) d'une réinfection après une 1ère infection (pendant au moins 4 mois). Cette bonne protection doit être analysée dans le contexte de l'apparition de nouveaux variants (Jeffery-Smith et al., 2021).

☆ Des données brésiliennes suggèrent que dans la ville de Manaus, 28% des infections de décembre 2020 à février 2021 sont des réinfections par le variant brésilien P.1 mais les éléments épidémiologiques sont trop incomplets pour que l'on puisse confirmer ces chiffres.

- **Ainsi, en février 2021, seuls 31 cas de réinfection ont été publiés alors que l'on estime que près de 150 millions de patients ont été infectés dans le monde.**

  Dans une étude italienne (en Lombardie), 15.000 patients ont été suivis de février 2020 à février 2021. Cette cohorte comportait 1.979 sujets infectés (positifs par RT-PCR) et 13.496 sujets testés négatifs au début de l'étude. Parmi les patients testés positifs, âgés en moyenne de 63 ans, seuls 5 (0.31%) ont été retestés positifs (au moins 90 jours après la 1ère infection. L'intervalle moyen entre l'infection et la réinfection a été de 230 jours. Il s'agissait de 3 personnels de santé, d'un sujet en maison de retraite et d'un patient qui était transfusé chaque semaine. Parmi les 13.496 sujets initialement non infectés, 528 (3.9%) ont fait une infection documentée (RT-PCR). Dans ce travail, le taux d'incidence de l'infection à SARS-CoV-2 pour 100.000 sujets-jour était de 1 pour les réinfections et de 15.1 pour les infections mais cette étude a été réalisée avant la diffusion des nouveaux variants (Vitale et al., 2021).

Références :

Bongiovanni, M., Marra, A.M., Bini, F., Bodini, B.D., Carlo, D.D., and Giuliani, G. (2021). COVID-19 reinfection in healthcare workers: A case series. J Infect 82(6):e4-e5.

Gallais, F., Gantner, P., Bruel, T., Velay, A., Planas, D., Wendling, M.-J., Bayer, S., Solis, M., Laugel, E., Reix, N., et al. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. MedRxiv 2021.05.07.21256823.

Hansen, C.H., Michlmayr, D., Gubbels, S.M., Molbak, K., and Ethelberg, S. (2021). Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. Lancet *397*, 1204–1212.

Jeffery-Smith, A., Iyanger, N., Williams, S.V., Chow, J.Y., Aiano, F., Hoschler, K., Lackenby, A., Ellis, J., Platt, S., Miah, S., et al. (2021). Antibodies to SARS-CoV-2 protect against re-infection during outbreaks in care homes, September and October 2020. Eurosurveillance *26*, 2100092.

Krammer, F. (2021). Correlates of protection from SARS-CoV-2 infection. Lancet *397*, 1421–1423.

Letizia, A.G., Ge, Y., Vangeti, S., Goforth, C., Weir, D.L., Kuzmina, N.A., Balinsky, C.A., Chen, H.W., Ewing, D., Soares-Schanoski, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study. Lancet Respir Med. Volume 9, Issue 7, 712 – 720.

Vitale, J., Mumoli, N., Clerici, P., De Paschale, M., Evangelista, I., Cei, M., and Mazzone, A. (2021). Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. JAMA Intern. Med. JAMA Intern Med. (online first May 28, 2021), doi:10.1001/jamainternmed.2021.2959.

32. En cas d'infection par le virus SARS-CoV-2 garde-t-on une protection immunitaire ?

- **Une étude de suivi de la réponse immunitaire de patients infectés par SARS-CoV-2 pendant 7 mois confirme la décroissance progressive des anticorps neutralisants anti-RBD mais la persistance des cellules B mémoire anti-RBD dont des cellules B mémoires doubles négatives considérées comme une sous-population dysfonctionnelle.** Il est intéressant d'observer que la vaccination de ces sujets par un vaccin à ARN messager corrige cette anomalie (Mishra et al., 2021). Cette protection n'est durablement efficace que si elle permet de se défendre contre d'éventuels nouveaux variants. Malgré cette réserve, il est probable que la durée de la protection soit assez longue, comme cela a été montré pour SARS-CoV-1. SARS-CoV-1 induit une réponse immunitaire avec des globules blancs (lymphocytes) qui garde une mémoire du virus pendant plusieurs années. L'effet réellement protecteur de cette immunité n'a pas pu être étudié car SARS-CoV-1 a définitivement disparu en 2004.
- **Des données qui s'intéressent à la « mémoire immunitaire » montrent que la protection contre une nouvelle infection par SARS-CoV-2 est durable, au moins pendant 8 mois (sachant que c'est le recul maximal que l'on ait depuis le début de l'épidémie) (Wajnberg et al., 2020).** Dans un travail français récent consacré à des formes sévères de la COVID-19 a montré l'apparition assez rapide de LB mémoires qui sont restées stables et se sont même développées pendant les mois qui ont suivis l'infection. Cette mémoire immunitaire lymphocytaire B est un point très important pour comprendre la durée de la protection (Sokal et al., 2021).
- **Des travaux ont démontré l'existence de plasmocytes mémoires « longue vie » médullaires (BMPC : Bone Marrow Plasma Cells) chez la majorité des patients ayant guéri de la COVID-19.** Ces cellules gardent la mémoire de la réponse anticorps anti-SARS-CoV-2 même si les anticorps circulants (surtout anti N) disparaissent en quelques mois. Ces cellules mémoires s'installent dans la moelle osseuse dans les mois qui suivent l'infection et y persistent pendant des années même si elles ne « rencontrent » plus leur antigène « cible ». Ces cellules induites par l'infection naturelle le sont aussi par le vaccin comme cela a été démontré avec le BNT162b2. C'est un point majeur qui laisse espérer une réponse immunitaire durable, certainement efficace à condition qu'elle soit dirigée contre un variant qui reste sensible à cette réponse (Turner et al., 2021).
- **En complément de l'étude de la mémoire B, il sera aussi très utile de connaître la mémoire lymphocytaire T qui a certainement une grande importance dans la protection (Karlsson et al., 2020; Sattler et al., 2020; Seki et al., 2020; Wise, 2020).**
- **Pour comprendre les mécanismes immunitaires notamment ceux qui permettent d'éviter la réinfection, des chercheurs britanniques ont débuté une étude originale appelée « Human Challenge ».** Ainsi, 64 sujet âgés de 18 à 30 ans déjà infectés il y a plus de 3 mois par le SARS-CoV-2 ont accepté d'être expérimentalement réinfectés par le variant originel avec une charge virale qui sera établie à l'issue d'une étude préliminaire. Cette étude permettra d'étudier de façon détaillée la réponse immunitaire protectrice. (Dépêche APM 19/04/2021).
- **Malgré cette mémoire immunitaire, il existe des recontaminations de sujets qui font de nouveaux symptômes parfois même sévères.** Ces sujets qui se réinfectent sont peut-être des patients avec une anomalie intrinsèque ou acquise de leur système immunitaire ce qui explique qu'ils ont des difficultés à éliminer ce virus SARS-CoV-2. Le plus souvent il s'agit certainement de nouvelles infections avec un nouveau variant de SARS-CoV-2 comme cela a

été évoqué avec les variants sud-africains, brésiliens, californiens et peut-être indiens (Betton et al., 2021). Plusieurs études montrent des études in vitro sur les virus vivants (Live-virus neutralization assays) que la réponse immunitaire anti-S et anti-N (comportant une majorité d'anticorps neutralisants) est efficace sur les variants classiques et anglais, mais moins sur les virus sud-africain et brésilien caractérisés par les mutations E484 K/Q et K417 N/T sauf si les taux sont très élevés (IgG > 3 Log Au/ml (Arbitray Units) (Gallais et al., 2021; Wibmer et al., 2021). Ce résultat important est un argument pour justifier une vaccination complémentaire chez les sujets déjà infectés car cela pourrait améliorer la protection contre les nouveaux variants en « boostant » la production d'anticorps neutralisants. Ainsi, il a été démontré qu'un rappel à 6 mois avec une 3ème dose de m-RNA 1273 ou de m-RAN 1273.351 de 2ème génération (conçu contre le variant sud-africain) va renforcer la réponse vaccinale en rehaussant les taux d'anticorps neutralisants efficaces contre les variants sud-africain et brésilien. Les deux formes de vaccins protègent, même si le vaccin de 2ème génération a un effet supérieur. Ce résultat préliminaire sur 40 sujets ne montre pas de signal d'intolérance particulier après cette 3ème injection (Wu et al., 2021).

- Il est donc important d'étudier de façon détaillée les virus responsables de ces réinfections pour appliquer une stratégie de dépistage et d'isolement des sujets contacts. Ce n'est qu'à ce prix que l'on pourra éviter une nouvelle pandémie par ces « nouveaux virus ».

Références :

Betton, M., Livrozet, M., Planas, D., Fayol, A., Monel, B., Vedie, B., Bruel, T., Tartour, E., Robillard, N., Manuguerra, J.C., et al. (2021). Sera neutralizing activities against SARS-CoV-2 and multiple variants six month after hospitalization for COVID-19. Clin Infect Dis. (online first April 14, 2021), ciab308.

Gallais, F., Gantner, P., Bruel, T., Velay, A., Planas, D., Wendling, M.-J., Bayer, S., Solis, M., Laugel, E., Reix, N., et al. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. MedRxiv 2021.05.07.21256823.

Karlsson, A.C., Humbert, M., and Buggert, M. (2020). The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. Sci Immunol *5* (83) eabe8063.

Mishra, P.K., Bruiners, N., Ukey, R., Datta, P., Onyuka, A., Handler, D., Hussain, S., Honnen, W., Singh, S., Guerrini, V., et al. (2021). Vaccination boosts protective responses and counters SARS-CoV-2-induced pathogenic memory B cells. MedRxiv 2021.04.11.21255153.

Sattler, A., Angermair, S., Stockmann, H., Heim, K.M., Khadzhynov, D., Treskatsch, S., Halleck, F., Kreis, M.E., and Kotsch, K. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition. J Clin Invest *130*, 6477–6489.

Seki, S.M., Posyniak, K., McCloud, R., Rosen, D.A., Fernández-Castañeda, A., Beiter, R.M., Serbulea, V., Nanziri, S.C., Hayes, N., Spivey, C., et al. (2020). Modulation of PKM activity affects the differentiation of T_H17 cells. Sci. Signal. *13*, eaay9217.

Sokal, A., Chappert, P., Barba-Spaeth, G., Roeser, A., Fourati, S., Azzaoui, I., Vandenberghe, A., Fernandez, I., Meola, A., Bouvier-Alias, M., et al. (2021). Maturation and persistence of the anti-SARS-CoV-2 memory B cell response. Cell *184*, 1201-1213 e14.

Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E., Goss, C.W., Rauseo, A.M., Schmitz, A.J., Hansen, L., Haile, A., Klebert, M.K., Pusic, I., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature (online first May 24, 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03647-4.

Wajnberg, A., Amanat, F., Firpo, A., Altman, D.R., Bailey, M.J., Mansour, M., McMahon, M., Meade, P., Mendu, D.R., Muellers, K., et al. (2020). Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science *370*, 1227–1230.

Wibmer, C.K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Oosthuysen, B., Lambson, B.E., de Oliveira, T., Vermeulen, M., van der Berg, K., et al. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nat Med. 27, 622–625.

Wise, J. (2020). Covid-19: T cell response lasts for at least six months after infection, study shows. BMJ *371*, m4257.

Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., Huang, W., Oestreicher, J., Colpitts, T., Bennett, H., et al. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. MedRxiv 2021.05.05.21256716.

33. L'acquisition d'une immunité collective permet-elle d'éradiquer le virus SARS-CoV-2 ?

- **En théorie, l'acquisition d'une immunité collective « naturelle » peut permettre d'éradiquer une épidémie virale, mais elle peut être très longue à acquérir car elle dépend de différents facteurs comme la contagiosité du virus et la qualité de la réponse immunitaire qui doit être suffisamment « neutralisante » et durable.** Chaque microbe est un cas particulier car par exemple le virus de la varicelle persiste dans l'organisme resurgissant parfois sous la forme d'un zona.

  ✯ Pour SARS-CoV-2, la contagiosité est mesurée par le fameux facteur de reproduction R.
  R0 est le facteur de reproduction de référence évalué en l'absence de toute mesure de contrôle de la transmission virale. Ce R0, qui est par exemple de 12 à 18 pour la rougeole, est de l'ordre de 2 à 3 pour les souches historiques de SARS-CoV-2 et de 4 ou plus pour les 3 nouveaux variants. Ce facteur est simplement le nombre de sujets contaminés par un sujet infecté. Cela explique que si différentes mesures (protection, isolement) font baisser le R (appelé alors Rt) <1, l'épidémie régresse. Ce facteur Rt est plus élevé avec les nouveaux variants qui sont plus contagieux. D'autres indicateurs, comme l'index d'épidémicité, permet d'affiner l'analyse du risque épidémique (Mari et al., 2021).

  ✯ La réponse immunitaire contre les Coronavirus est efficace mais elle n'est probablement pas aussi durable que pour d'autres virus comme la variole, la varicelle, la fièvre jaune ou la rougeole. La réponse immunitaire chez les sujets infectés peu ou pas symptomatiques pourrait être moins robuste et moins durable. Cela explique que l'épidémie pourrait persister assez longtemps à fortiori si les nouveaux variants échappent à l'immunité collective observée avec les premières formes du virus. Un des points d'intérêt va être de comprendre réponse immunitaire « croisée » entre les différents variants. Si les variants sud-africain et brésilien semblent échapper en partie à la réponse immunitaire induite par les premiers variants de SARS-CoV-2, l'immunité contre le variant sud-africain pourrait protéger contre les autres variants, comme le suggère une étude sud-africaine. Cette observation, qui doit être confirmée, pourra être à l'origine d'une nouvelle stratégie vaccinale.
- **Le calcul du % de patients infectés nécessaire pour obtenir une immunité collective a été estimé lors de la 1ère phase de l'épidémie à 60 à 70% en acceptant que tous les individus aient un risque d'infection comparable dans une population « naïve ».**
  Avec l'augmentation de la contagiosité des nouveaux variants, des études ont montré que le taux d'immunité collective nécessaire pour bloquer l'épidémie serait maintenant de 80 à 90%, ce qui rend l'acquisition de cette immunité quasi impossible de façon « naturelle ».
- **Des pays comme la Suède et l'Angleterre ont parié au début de l'épidémie sur l'acquisition d'une immunité collective** en spéculant sur la stabilité génétique de ce virus, sur une contagiosité élevée, sur une réponse immunitaire efficace et durable et surtout sur une capacité à protéger les sujets les plus fragiles pour éviter la saturation du système de santé. Cette stratégie a échoué car à titre d'exemple en avril 2020 moins de 8% de sujets de Stockholm ont été infectés alors que les chiffres de la mortalité s'élevaient. La protection des sujets « sensibles » par une stratégie d'auto-confinement, assez bien appliquée par les suédois, n'a pas empêché une mortalité plus importante qu'en France (rapportée au nombre d'habitants). Ainsi, la Suède et l'Angleterre par exemple ont dû mettre en place avec retard

des mesures de confinement « dur » et durable avec notamment la fermeture des commerces, des écoles et des universités (Omer et al., 2020).

- **Les modèles épidémiques suggèrent qu'à l'issue d'une immunisation massive de la population (par l'infection et la vaccination) le SARS-CoV-2 pourrait persister mais sous la forme d'une épidémie saisonnière** avec un faible taux de létalité peut être comparable aux coronavirus saisonniers actuels. Cette hypothèse optimiste ne peut pas être confirmée pour l'instant, ni à quelle échéance, car il faut encore déterminer comment ce virus pourrait muter ou se recombiner pour échapper à la réponse immunitaire tout en restant virulent.

Références :

Mari, L., Casagrandi, R., Bertuzzo, E., Pasetto, D., Miccoli, S., Rinaldo, A., and Gatto, M. (2021). The epidemicity index of recurrent SARS-CoV-2 infections. Nat. Commun. *12*, 2752.

Omer, S.B., Yildirim, I., and Forman, H.P. (2020). Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. JAMA *324*, 2095–2096.

34. Quelles sont les grandes stratégies sanitaires envisagées pour contrôler la pandémie à SARS-CoV-2 ?

- Au début de l'épidémie, alors que peu de choses étaient encore connues, 3 stratégies ont été imaginées pour bloquer l'épidémie avant la découverte de traitements et de vaccins efficaces. Ces stratégies ont des dimensions temporelles, socioéconomiques, populationnelles et géographiques différentes (Li et al., 2021).

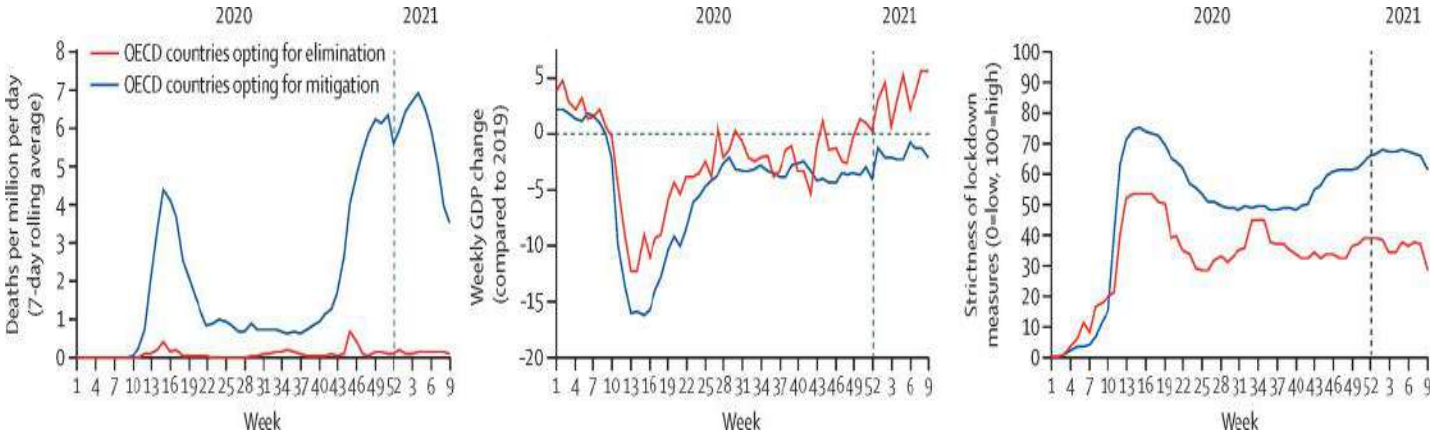
☆ **La première stratégie est de rechercher une immunité collective en « laissant circuler le virus » tout en protégeant les plus fragiles en les incitant notamment à l'autoconfinement**. Cette stratégie semblait envisageable pour un virus comme SARS-CoV-2 qui touche des populations à risque bien caractérisées. Cependant, il s'est avéré impossible d'éviter les contacts entre les populations avec et sans risque. De plus, la contagiosité de ce virus qui infecte massivement des populations naïves fait que le nombre de sujets atteints de formes sévères n'est pas compatible avec les capacités de notre système de santé. Ainsi, les systèmes de santé ont été rapidement saturés alors que la progression de l'épidémie restait trop lente pour acquérir une immunité collective protectrice dans un délai raisonnable. L'évolution de l'épidémie a aussi montré qu'en dehors des formes graves de COVID-19, surviennent d'autres complications notamment des formes chroniques qui ont des conséquences sanitaires et socioéconomiques très importantes. Cette stratégie que l'Angleterre et la Suède avaient imaginée a été abandonnée. Il faut signaler qu'elle aurait été encore moins pertinente avec l'apparition de nouveaux variants plus contagieux et plus agressifs.

☆ **La 2ème stratégie est « Zéro Covid »**. Cette stratégie nécessite dès le début de l'épidémie un confinement strict et long (de 8 à 10 semaines) associé à une fermeture des communications nationales et internationales pour casser très vite les chaînes de transmission. Ce confinement doit s'accompagner d'une stratégie « Tester, tracer, isoler » appliquée dans ses trois dimensions avec rigueur, associée à la mise en œuvre stricte des mesures barrières. Les indicateurs de circulation du virus doivent être multiples et pertinents permettant d'identifier les reprises épidémiques (clusters) qui nécessitent des reconfinements stricts et localisés (périmétraux) de plus courte durée. Cette stratégie a été appliquée avec efficacité dès le début de l'épidémie dans des pays prêts à cela, comme l'Australie, la Nouvelle-Zélande, Taïwan, Singapour et d'autres. La réactivité, l'importance de la culture des risques sanitaires et la capacité à verrouiller rapidement les communications notamment aériennes sont des facteurs déterminants certainement plus faciles à appliquer dans des îles. Ces mesures qui ont démontré leur efficacité pendant la 1ère phase de l'épidémie peuvent être maintenant mises en œuvre pour contenir la dissémination des nouveaux variants en particulier sud-africain et brésilien. Cependant, les variants plus contagieux comme le variant delta (indien) entraînent une réapparition de clusters dans ces pays, ce qui a justifié de nouvelles mesures de confinement souvent localisés et des fermetures de frontières comme en Australie (qui en est à son 6ème confinement), en Asie et en Océanie. Ces mesures sont de plus en plus mal acceptées même si elles sont très efficaces.

☆ **La 3ème stratégie est « Vivre avec le virus ».** Elle repose sur l'application le plus rigoureusement possible des mesures barrières et de la stratégie « Tester, tracer, isoler » conscients d'une efficacité limitée dans des pays qui ne sont pas préparés à cela en raison de leur culture, de leur organisation sociale et démographique (urbaine). Cette stratégie justifie d'appliquer de façon périodique des mesures « d'atténuation » « stop and go » qui sont des confinements aménagés et des couvre-feux. Ces mesures doivent permettre un niveau d'interaction sociale acceptable et

compatible avec l'organisation du tissu économique du pays tout en étant efficace pour éviter la saturation du système de santé, ce qui est l'objectif principal. Cette stratégie a une dimension temporelle car les « stop and go » peuvent être mis en œuvre précocement ou plus tardivement selon des considérations sanitaires et socioéconomiques attestant de la nature politique de la décision. Pour cela, il faut avoir des indicateurs pertinents permettant de surveiller la circulation du virus et des moyens pour mettre en œuvre la stratégie « Tester, tracer, isoler ».

- Force est de constater aussi que certains pays ont mis en place des stratégies spécifiques de « suppression ». Le Japon, par exemple, a très peu testé et n'a pas confiné drastiquement sa population malgré une urbanisation très particulière. En revanche, ce pays qui a la population la plus âgée au monde, a fermé ses frontières et mis en œuvre une stratégie de distanciation physique et de mesures barrières très efficace. La culture et l'esprit de solidarité des Japonais a permis ce type de stratégie qui aurait été très difficile à mettre en œuvre en Europe et en Amérique du Nord ou dans d'autres pays comme l'Inde et le Brésil. Malgré cela, depuis janvier 2021, le Japon est confronté à une amplification de l'épidémie sans précédent dans les grands districts comme ceux de Tokyo et d'Osaka. Cette épidémie est liée à une dissémination du variant anglais dans une population dont seulement 1 à 2% des sujets ont été vaccinés (Alwan et al., 2020; Horton, 2020, 2021).
- L'impact des stratégies est étudié. Récemment, une enquête comparant les pays de l'OCDE a montré un bénéfice très net des stratégie Zéro Covid avec une mortalité beaucoup moins importante et des impacts socio-économiques beaucoup plus limités (Flaxman et al., 2020; Oliu-Barton et al., 2021). Des analyses détaillées sont encore nécessaires.



Rouge : pays de l'OCDE qui ont opté pour la stratégie "zero Covid" (Australie, Islande, Japon, Nouvelle Zélande, Corée du Sud).
Bleu : pays de l'OCDE qui ont opté pour la stratégie "vivre avec le virus" (Autriche, Belgique, Canada, Chili, Colombie, République tchèque, Danemark, Espagne, Italie, Finlande, France, Allemagne, Grèce, Hongrie, Irlande, Israel, Italie, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Mexique, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, Royaume-Uni, USA).
☆ La mortalité et le PIB (Gross Domestic Product – GDP) sont différents selon que la stratégie choisie a été "zéro Covid" ou "vivre avec le virus".
△ La stratégie "zero Covid" a permis de contrôler la mortalité tout en préservant l'économie (PIB) et cela sans "lockdown" (confinement) drastique (mesure par l'Oxford – Covid-19 governement response tracker). (Oliu-Barton et al., Lancet 2021).

• La stratégie vaccinale utilise en complément de ces stratégies sanitaires variant d'un pays à l'autre, sans rapport avec cette stratégie. Ainsi, la couverture vaccinale dans certains pays qui appliquent une stratégie "zéro-Covid" comme l'Australie et la Nouvelle-Zélande est faible (5 et 9% respectivement) alors que dans d'autres pays qui appliquent cette même stratégie comme Singapour ou l'Islande la couverture vaccinale (complete) est de 36% et 66% respectivement.

Références :

Alwan, N.A., Burgess, R.A., Ashworth, S., Beale, R., Bhadelia, N., Bogaert, D., Dowd, J., Eckerle, I., Goldman, L.R., Greenhalgh, T., et al. (2020). Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. Lancet 396, e71–e72.

Flaxman, S., Mishra, S., Gandy, A., Unwin, H.J.T., Mellan, T.A., Coupland, H., Whittaker, C., Zhu, H., Berah, T., Eaton, J.W., et al. (2020). Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. Nature 584, 257–261.

Horton, R. (2020). Offline: COVID-19 is not a pandemic. Lancet 396, 874.

Horton, R. (2021). Offline: The case for No-COVID. Lancet 397, 359.

Li, Y., Campbell, H., Kulkarni, D., Harpur, A., Nundy, M., Wang, X., Nair, H., and Usher Network for, C.-E.R. group (2021). The temporal association of introducing and lifting non-pharmaceutical interventions with the time-varying reproduction number (R) of SARS-CoV-2: a modelling study across 131 countries. Lancet Infect Dis 21, 193–202.

Oliu-Barton, M., Pradelski, B.S.R., Aghion, P., Artus, P., Kickbusch, I., Lazarus, J.V., Sridhar, D., and Vanderslott, S. (2021). SARS-CoV-2 elimination, not mitigation, creates best outcomes for health, the economy, and civil liberties. Lancet 397, 10291, 2234-2236.

35. Les mesures de protection appelées mesures barrières sont-elles importantes ?

- L**es mesures de protection appelées mesures barrières restent fondamentales tant que le virus circulera et cela malgré la vaccination.** Elles doivent être appliquées avec rigueur dans la vie quotidienne, sociale et professionnelle, soutenues par des mesures collectives et surtout une communication pédagogique adaptée à tous les publics.
  Un virus comme SARS-CoV-2 ne dissémine que s'il se transmet à l'homme. L'expérience des pays asiatiques et d'Océanie montre que l'application stricte de ces mesures barrières associées à des stratégies de dépistage et d'isolement rigoureuses permettent de contrôler l'épidémie même en l'absence de traitements antiviraux et de vaccins.
- **Les mesures barrières sont essentiellement le port d'un masque adapté, le lavage régulier des mains, la désinfection des surfaces éventuellement contaminées, l'aération des pièces de vie commune et la distanciation physique adaptée aux circonstances (Lerner et al., 2020; Lyu and Wehby, 2020).** Il faut insister sur le lavage – la désinfection des mains souvent insuffisants dans la vie courante, au travail, en faisant ses courses ou dans toutes les circonstances qui pourraient être « contagieuses ». Ces mesures, qui restent fondamentales, devront persister malgré la vaccination tant que circulera le virus. Toutes ces mesures ont une efficacité validée, en particulier les masques qui ont été utilisés précocement par les pays asiatiques (même chez les jeunes enfants) puis partout en dehors de très rares exceptions comme la Suède et une partie des USA par exemple.
  ☆ **L'apparition de nouveaux variants plus contagieux a justifié une adaptation de la distance (distanciation physique) entre 2 personnes sans masque qui est portée à 2 mètres (Décret n° 2021-76)**. Ce décret précise ainsi que le nombre de personnes à une même table passe de 6 à 4. La recommandation de ne pas parler ou téléphoner dans les transports a aussi été proposée.
  ☆ **Le port du masque est très important en privilégiant un masque avec un taux de filtration élevé (>90%) en raison de la contagiosité plus importante des nouveaux variants.** Seuls les masques en tissu cat. 1 et les masques chirurgicaux sont considérés comme efficaces mais pas les masques artisanaux non validés. Les autorités américaines des CDC (Centres américains de prévention et de lutte contre les maladies) ont préconisé depuis début février le port de 2 masques superposés en s'appuyant sur des simulations en laboratoire. A ce jour, cette recommandation américaine n'est pas reprise en France ou en Europe. Certains pays ont pourtant des recommandations spécifiques comme en Allemagne (en Bavière) où les masques KN95 (ou FFP2) sont nécessaires dans les transports sans que l'on ait démontré d'efficacité différente entre les masques chirurgicaux et les FFP2. L'important est de porter des masques homologués mais surtout bien ajustés.
- ☆ **L'aération des espaces clos est un point très important.** Des purificateurs d'air pourraient être utiles dans les lieux publics ERP (Etablissements recevant du public). Le HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique) a été saisi en mai 2021 pour définir ces unités de purification et leurs recommandations d'utilisation.
  Le HCSP a principalement analysé le procédé de filtration sur filtre HEPA (High Efficiency Particulate Air) H13 ou H14. Le comité recommande de mettre en place une stratégie environnementale de maîtrise de la qualité de l'air par aération / ventilation dans les ERP. En cas de ventilation suffisante et d'aération possible d'un local, l'utilisation d'unités mobiles de purification de l'air n'est pas nécessaire. En cas de besoin, l'HCSP définit dans un rapport les

modalités d'utilisation de la filtration HEPA H13 ou H14 en précisant l'intérêt de la mesure du taux de CO2 qui est un indicateur du niveau de confinement d'un local (HCSP, 2021).

- **Ces mesures barrières ont été à l'origine de différentes polémiques qui ont certainement miné une part de la confiance et cela dès le début de l'épidémie.**

  ✯ La non reconnaissance de l'intérêt des masques, déjà largement utilisés lors des épidémies de virus respiratoires dans de nombreux pays asiatiques, a été très mal comprise. La communication des états et de l'OMS sur ce sujet a été terriblement chaotique, créant une cicatrice quasi indélébile qui marquera l'histoire de cette pandémie. Des mesures en terme de prévention, de production souveraine et de communication devront être prises avec détermination pour préparer un avenir plus serein.

  ✯ La mise en cause des masques qui se seraient responsables de problèmes de santé a été une autre étape marquante avec l'émergence (minoritaire) d'une fraction de la population « anti-masques ». Le masque a alimenté des théories complotistes « rassuristes » qui niaient l'existence même de l'épidémie et le caractère transmissible et « dangereux » du virus.

  L'utilisation des masques a été surveillée et contrôlée. A titre d'exemple, les masques au graphène distribués dans les hôpitaux (17 millions de masques) ne sont plus utilisés en raison d'un risque potentiel d'inhalation de nanoparticules. Des études ont montré que le masque (surtout FFP2) entraîne un réel inconfort surtout à l'activité ou lorsqu'on s'exprime, mais qu'il n'avait aucune conséquence sur la fonction respiratoire, sans aucune altération significative des échanges gazeux. Il n'y a aucun effet toxique des fibres textiles, ni aucune démonstration d'un « effet réservoir » pour des microbes qui pourraient infecter les porteurs de masque. Cependant, le masque sur un visage modifie certainement la relation sociale et peut être plus particulièrement chez les enfants. Des études plus précises et surtout plus prolongées seront indispensables pour étudier ces impacts. Peut-être restera-t-il une mode du masque nous faisant retourner à un passé romantique des bals et des carnavals masqués !

  ✯ De nombreuses contre-vérités ont aussi diffusé sur l'effet du lavage des mains en particulier du gel hydro alcoolique qui est soupçonné, sans aucun argument sérieux, de provoquer une intoxication alcoolique chronique. Toutes ces informations souvent disséminées anarchiquement par les réseaux sociaux ont inquiété mais progressivement la sagesse et l'intelligence collective ont repris leur place, sans éteindre des courants complotistes qui conservent une certaine popularité alimentée par des mécanismes idéologiques et politiques.

En l'absence d'éradication de ce virus, les mesures de protection ont un rôle majeur pour contrôler l'épidémie, en complément des stratégies vaccinales.

Références :

Décret n° 2021-76 Décret n° 2021-76 du 27 janvier 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043070201.

HCSP (2021). Avis relatif au recours à des unités mobiles de purification de l'air dans le cadre de la maîtrise de la diffusion du SARS-CoV-2 dans les espaces clos. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=1014.

Lerner, A.M., Folkers, G.K., and Fauci, A.S. (2020). Preventing the Spread of SARS-CoV-2 With Masks and Other "Low-tech" Interventions. JAMA *324*, 1935–1936.

Lyu, W., and Wehby, G.L. (2020). Community Use Of Face Masks And COVID-19: Evidence From A Natural Experiment Of State Mandates In The US. Health Aff Millwood *39*, 1419–1425.

36. Pourquoi la stratégie « Tester, Alerter, Protéger » ne permet-elle pas de contenir l'épidémie quand la circulation du virus s'accélère ?

- **La stratégie « Tester, Alerter, Protéger » n'est efficace qu'en cas de dissémination virale limitée.** Quand l'épidémie progresse avec un virus qui circule très activement, le nombre de contaminations et donc de cas contacts (souvent entre 10 et 20 par sujet infecté) n'est plus maîtrisable par les systèmes « classiques » mis en place. Un facteur spécifique à SARS-CoV-2 est que ce virus contamine surtout par une petite fraction de sujets appelés « superdiffuseurs ». L'étude de différents clusters « célèbres » l'a bien montré. Ce sont 10 à 20% des sujets infectés qui assurent la grande majorité (près de 90%) des contaminations. Il faut repérer et isoler durablement ces « super diffuseurs ».
- **Nous avons constaté en France et dans beaucoup de pays à forte densité de population urbaine, que malgré l'utilisation massive des tests, il n'a pas été possible de tracer et isoler les sujets infectés et leurs contacts.** A titre d'exemple, l'Allemagne avait bien contrôlé la première phase de l'épidémie grâce à une capacité à tester importante, mais la circulation massive du virus après l'été 2020 a entraîné une reprise incontrôlée de l'épidémie et cela malgré les moyens de dépistage en place. A l'inverse, des pays comme le Japon ont peu testé au début de l'épidémie, mais ils ont contrôlé la diffusion du virus par des mesures de protection (port du masque généralisé) et de distanciation strictes bien acceptées par la population qui s'est « auto confinée » sans imposer de confinement social généralisé.
- **La trop faible utilisation d'outils numériques de traçage et la réticence sociologique à une « surveillance » drastique et à des mesures d'isolement considérées comme « coercitives » sont des freins dans nos pays alors que d'autres l'ont accepté.** Il est vraisemblable que dans certains pays, notamment asiatiques, la culture de la distanciation et de l'auto confinement ainsi que l'acceptation d'un tracing rigoureux a permis de contrôler précocement l'épidémie, mais ce ne sont peut-être pas les seules raisons. L'adhésion des populations asiatiques et d'Océanie à des mesures strictes est un sujet d'intérêt. Des facteurs comme l'éducation à l'hygiène, la culture scientifique, la fierté d'appartenance à la nation et le civisme ont certainement une importance bien établie dans leurs cultures.

37. Quel est l'impact de la stratégie qui vise à réduire par des couvre-feux et des confinements la circulation virale ?

- **Les stratégies d'atténuation épidémique se sont appuyées initialement sur l'hypothèse que cette pandémie s'arrêterait au bout de quelques mois.** L'expérience a montré que cette stratégie permet de gérer l'urgence de la saturation du système de santé, mais pas de contrôler l'épidémie. Elle permet de réduire la circulation du virus comme lors du confinement en France de mars à mai 2020, mais l'épidémie reprend à fortiori si la stratégie de déconfinement n'est pas suffisamment rigoureuse. C'est ce qui s'est passé fin 2020 dans de nombreux pays dont l'Angleterre, l'Allemagne et la France et de nombreux pays d'Europe et d'Amérique.
- **Depuis le début de la pandémie, de nombreux pays ont adopté des stratégies d'atténuation comportant des confinements et des couvre-feux répétés.** La Chine a été le premier à choisir une stratégie de confinement stricte et massif (Lock out) pour des raisons sanitaires car l'épidémie de Wuhan était hors de contrôle mais aussi pour des raisons politiques. L'objectif était de montrer la force et la rigueur d'un biopouvoir qui sauverait l'humanité. Force est de constater que l'épidémie initialement chinoise est devenue une pandémie probablement en raison des flux des populations notamment par voie aérienne. L'ouverture de la Chine au monde et l'explosion des classes moyennes chinoises qui voyagent beaucoup plus sont des facteurs nouveaux qui n'existaient pas en 2003 lors de la première épidémie à SARS-CoV-1.
- **Les mesures de couvre-feu et de confinement peuvent être utiles voire indispensables, car elles mettent un « coup de frein » en évitant un brassage des populations.** Ces mesures sont justifiées quand le système de santé menace d'arriver à saturation. Le degré de confinement dépend du niveau de circulation du virus et du degré de contagiosité des variants qui circulent. Ce « coup de frein » permet de revenir à un taux de dissémination du virus faible ou très faible, comme on l'a observé en France après le confinement de mars à mai 2020. L'efficacité de ces mesures est aussi démontrée avec les nouveaux variants. A titre d'exemple, à Mayotte, le taux de variants sud-africain était de 60% début 2021. L'épidémie, qui a flambé en février 2021 avec une incidence de 800 infections pour 100.000 citoyens, est passée en avril 2021 à 31 infections / 100.000 grâce à des mesures de restriction drastiques des activités humaines.
  Si l'on peut atteindre un niveau de circulation virale très réduit, la stratégie de surveillance anticipée qui inclut dépistage, traçage et isolement (Tester, Alerter, Protéger) est efficace à condition de la mettre en œuvre avec la plus grande rigueur.
- **Pour éviter de subir une saturation du système de santé, il faut prendre des mesures le plus précocement possible ce qui peut éviter des confinements généralisés.** La stratégie la plus efficace a été de combiner très vite des mesures de protection, de dépistage et des mesures d'atténuation épidémique en incitant à l'auto confinement pour des populations prêtes et éduquées comme en Asie (Singapour, Taïwan, Japon, Corée). Dans la plupart de ces pays, un dépistage très précoce et massif avec un isolement des sujets infectés et des sujets contacts, a permis « de tuer dans l'œuf » la dissémination virale sans confiner aussi durement qu'en Chine ou en Europe. Des pays comme le Japon, qui n'avait pas de capacité significative de dépistage, ont misé sur les mesures barrières et l'auto confinement sans confinement généralisé avec un succès indiscutable au moins pour l'instant. Cette réussite est aussi conditionnée par une réduction de la circulation de la population (avec un contrôle aux frontières) et par une stratégie de post-confinement très rigoureuse. Malgré cela, ces pays comme Singapour, Taïwan, la Corée, la Nouvelle-Zélande et l'Australie ont dû mettre en place

à certains moments de l'épidémie, des mesures d'atténuation plus ou moins drastiques avec la fermeture de certains lieux publics (restaurants, écoles, …) mais souvent de façon localisée (Chang et al., 2021).

- **Cette stratégie de confinement et couvre-feux répétés peut être extrêmement délétère à moyen et long terme pour le moral de la population et l'activité économique et culturelle.** A titre d'exemple, les effets du confinement de mars 2020 en France ont été une réduction du PIB de 30%. L'impact du confinement de novembre 2020 a été moindre avec une réduction de la consommation mensuelle de 15% et une réduction du PIB de 8 à 19% (Cauchemez et al., 2020; Conseil scientifique, 2021). L'émergence de nouveaux variants renforce encore les limites de cette stratégie, car leur diffusion favorise l'installation durable de ce virus dans notre écosystème. Cette constatation quasi inéluctable doit faire reconsidérer les stratégies d'atténuation épidémique selon des critères et aussi des méthodes différentes qui permettent une forme de cohabitation avec ce virus.

Références :

Cauchemez, S., Kiem, C.T., Paireau, J., Rolland, P., and Fontanet, A. (2020). Lockdown impact on COVID-19 epidemics in regions across metropolitan France. Lancet *396*, 1068–1069.

Chang, S., Pierson, E., Koh, P.W., Gerardin, J., Redbird, B., Grusky, D., and Leskovec, J. (2021). Mobility network models of COVID-19 explain inequities and inform reopening. Nature *589*, 82–87.

Conseil scientifique (2021). Avis Conseil scientifique Covid-19 11 mars 2021. https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19.

38. Comment construire la stratégie sanitaire pour lutter contre l'épidémie ?

- **La stratégie sanitaire qui permet d'enrayer l'épidémie (hors traitement et vaccin) comporte 4 dimensions :**

  (1) La dimension temporelle : les mesures, notamment de restriction de la circulation, peuvent être prises précocement ou plus tardivement selon les enjeux sanitaires et sociaux. Anticiper les mesures expose à une incompréhension de la part des citoyens. Retarder les mesures expose à une perte de contrôle de l'épidémie qui va saturer le système de santé.

  (2) La dimension socioéconomique : chaque mesure de restriction peut impacter l'organisation de la société (écoles, universités, transports, commerces, services …), l'organisation économique mais aussi le moral de tous avec des conséquences psychosociales parfois sévères.

  (3) La dimension populationnelle : les mesures prises touchent des populations différentes comme la population active et les jeunes qui sont à faible risque de formes graves. Cette dimension est parfois compliquée à faire comprendre car il faut médicalement protéger en priorité les sujets âgés et à risque, ce qui peut limiter l'action des autres.

  (4) La dimension géographique : les mesures prises peuvent l'être pour un pays ou de façon plus locale pour un territoire ou une ville. Les mesures localisées doivent être très rigoureuses car il est difficile de limiter les déplacements des populations, surtout dans les pays européens et d'Amérique du Nord.

- **Pour anticiper l'évolution d'une l'épidémie, il faut être capable de connaître les mécanismes et la dynamique de circulation du virus.** Les indicateurs et méthodes de mesures de la circulation virale sont donc très importants à connaître pour prendre des mesures précoces et adaptées à certaines populations et certaines aires géographiques.

  ☆ Il faut identifier très vite la diffusion du virus par une stratégie de dépistage à grande échelle et surtout l'utilisation de différents indicateurs (identification des patients par les médecins généralistes, données de l'Assurance Maladie, appels au centre 15, passage aux urgences, hospitalisation...). D'autres outils sont très intéressants comme l'analyse des eaux usées dans le réseau OBEPINE (qui sont contaminées très précocement par des débris viraux) et les outils numériques intégrant des algorithmes sophistiqués comme PredictEst (Réseau OBEPINE, 2021). Cet outil alimenté par des sources multiples permet une cartographie très détaillée, même quartier par quartier. Les outils numériques comme « Tous Anti-Covid » permet d'identifier les filières de contamination ce qui doit permettre de détecter les super-contaminations et les sujets contacts. C'est certainement un point clef, insuffisamment exploité en France avec seulement 13 millions de téléchargements de cette application (01/03/2021).

  ☆ Différents indicateurs reconnus sont intégrés pour déterminer la meilleure stratégie

  - le taux d'incidence de l'infection qui est donné par une succession de mesures, ce qui nécessite une capacité à tester la population
  - le nombre de reproduction (R) qui est calculé au cours de l'épidémie
  - la contagiosité des variants identifiés avec notamment le % des différents variants contagieux détectés
  - la présence des variants (avec surtout la mutation E484K/Q) susceptibles d'échapper à la réponse immunitaire (naturelle et vaccinale)

- le % d'occupation des lits de réanimation
- la stratégie vaccinale par tranche d'âge et le taux d'immunité naturelle
- différents autres indicateurs indirects.

Dans tous les cas, plusieurs de ces marqueurs sont surtout efficaces quand le virus circule peu car ils donnent alors un « signal faible » qui doit rendre attentif. C'est le cas de l'analyse des eaux usées à condition d'avoir un système de prélèvement et d'analyse extrêmement bien organisé voire automatisé avec la possibilité d'identifier le type de variant qui (re)circule.

- **L'élément essentiel est d'être capable d'anticiper l'expansion épidémique car la diffusion interhumaine de ce type de virus est très rapide.** C'est un point majeur, car la chaine « Tester, Alerter, Protéger » est trop lente pour être efficace quand le virus circule activement. Pour anticiper la reprise d'une épidémie, il faut prendre des mesures qui réduisent les risques de transmission avant que le virus ne circule trop massivement en les adaptant à chaque territoire. Ces mesures nécessitent prioritairement des actions de protection individuelle (masque, lavage des mains, distance physique) mais surtout une stratégie « Tester, Alerter, Protéger » rigoureuse. En cas d'évolution massive de l'épidémie, un contrôle de la circulation des populations par des couvre-feux ou des confinements est efficace, ce qui explique leur mise en place dans la grande majorité des pays très impactés par l'épidémie. Ces mesures, prises précocement et drastiquement (mais avec des procédures assez différentes), ont permis de contrôler efficacement l'épidémie dans certains pays comme la Chine mais aussi des îles comme la Nouvelle-Zélande et l'Australie. Cependant, ces mesures qui protègent les populations de l'infection virale ne leur permettent pas de s'immuniser. Ainsi, lors de la reprise de l'activité, avec la reprise des échanges, les contaminations reprennent souvent par des sujets venant de zones épidémiques actives surtout si le « déconfinement » n'est pas organisé avec rigueur.

Référence :

Réseau OBEPINE (2021). Travaux du Réseau OBEPINE. https://www.reseau-obepine.fr/.

39. Comment mettre en œuvre les mesures de contrôle de l'épidémie « Tester, Tracer, Isoler » ?

- **Le principe est résumé par le fameux « Tester, Isoler, Protéger » ou « Dépister, tracer et isoler », mais cette stratégie n'est efficace que si le virus circule faiblement.**

  (1) Tester, dépister et mesurer la circulation du virus

  ☆ **Il faut être capable de tester dans toutes les circonstances pour un diagnostic précoce chez des sujets avec des symptômes.** Cette stratégie « diagnostique » est conditionnée par l'accès simplifié aux tests, le rendu rapide du résultat et l'acceptation de l'isolement. Elle n'est possible que si l'on fait la démarche de se tester en cas de symptômes, ce qui sous-entend une responsabilisation individuelle.

  ☆ **La stratégie de test « diagnostique » doit être complétée par une stratégie de recherche des sujets asymptomatiques (près de 30-40% des sujets infectés)**. Ces patients sont responsables d'une part notable de la circulation du virus chez les plus jeunes (<20 ans) surtout depuis la dissémination du variant anglais. Pour cela, il faut une stratégie de dépistage systématique indépendamment des symptômes par des tests simples et rapides comme les autotests et de nouvelles méthodes comme Covid Air. Cette stratégie est importante dans les populations non ou peu vaccinées dans différentes circonstances :

  - dans les écoles
  - pour les personnels à risque avec des contacts avec les personnes fragiles
  - dans des situations à risques familiaux ou professionnels.

  Cette stratégie utilisant des autotests doit être bien organisée et sécurisée, en complément des stratégies virologiques (RT-PCR) et antigéniques (Conseil Scientifique COVID-19, 2021).

  ☆ **D'autres indicateurs comme les appels du centre 15 et les passages aux urgences, chez les médecins traitants et à l'hôpital, ainsi les hospitalisations sont des outils pour apprécier la circulation du virus**. Il faut aussi être capable d'effectuer des dépistages systématiques pour les populations exposées en particulier autour de tous les clusters identifiés. Cela nécessite de développer des tests rapides, sensibles et fiables qui peuvent être utilisés très largement.

  ☆ **La stratégie de dépistage est parfois insuffisante, car elle ne permet pas de réagir de façon assez anticipée quand l'épidémie galope.** En d'autres termes, l'ensemble de la chaîne qui va du dépistage jusqu'à l'identification de la personne infectée (et de ses contacts) puis son isolement est trop long à mettre en œuvre, ce qui laisse « diffuser » l'épidémie.

  Il est nécessaire d'avoir des techniques de surveillance beaucoup plus précoces en particulier l'analyse des eaux usées dans lesquelles on peut détecter très tôt la circulation de débris du virus. Cette surveillance a un sens à condition de dépister et d'isoler les sujets qui habitent la « circonscription » que drainent ces eaux usées.

  Les outils numériques de dépistage « multi-sources » doivent permettre pour une cartographie très précise des régions et des territoires et même de chaque quartier des métropoles. L'application « Tous Anti Covid » et d'autres outils, comme PrédicEst déjà utilisé dans le Grand Est, ont des degrés de précision intéressants. L'analyse des données par des algorithmes intelligents peut permettre d'agir vite à condition de dépister et d'isoler rapidement les secteurs dans lesquels apparaît un signal, même faible, de progression du virus.

(2) Alerter et tracer

☆ **Après avoir identifié les sujets infectés, il faut être capable de tracer les sujets contacts avec des outils performants si possible digitaux.** Cette technique de « Forward Tracking » automatisée a été bien appliquée dans certains pays asiatiques car ce système a été bien accepté par ces populations. Cette première étape doit être complétée par un « Backward Tracking » càd la recherche rétrospective de super-propagateurs par des équipes d'investigation. Dans les pays asiatiques les systèmes de traçage informatiques identifient en moyenne 10 sujets contacts pour un sujet infecté, alors que le système utilisé en France (utilisé par moins de 30% de la population) ne permet que d'en détecter en moyenne 2 ou 3.

☆ **L'efficacité d'un système de traçage des sujets contacts et surtout des super-propagateurs est fondamentale pour bloquer la diffusion de l'épidémie mais il n'est applicable que si le taux de circulation virale est modéré.**

(3) Protéger et isoler

☆ **L'isolement des sujets infectés et des sujets contacts est une étape très importante, à condition d'appliquer un isolement rigoureux en faisant appel à la responsabilité de chacun.** Une des grandes différences avec les pays d'Asie et d'Océanie qui ont contrôlé l'épidémie a été la capacité d'auto confinement bien acceptée par la population de ces pays. Ce comportement protecteur et solidaire est beaucoup moins ancré dans d'autres cultures comme en Europe et en Amérique (Nord et Sud). Cet isolement doit être de durée suffisante (7 à 14 jours) éventuellement avec un contrôle virologique « final » pour autoriser la reprise de la vie professionnelle et/ou quotidienne.

☆ **La stratégie d'isolement dans beaucoup de pays comme la France n'a pas été suffisamment rigoureuse pour bloquer l'épidémie.** Cet isolement doit être adapté, avec des sites d'isolement hors du domicile et surveillé pour être efficace.

(4) En complément de « Tester, Tracer, Isoler » il faut aussi « Accompagner ».

Il est très important d'apporter un soutien et des informations simples et régulières pour inspirer une forme de confiance et ainsi inciter à être responsable et solidaire. Dans les moments difficiles, il est très important de faire preuve d'écoute et de bienveillance pour rassurer.

Ainsi, il faut avoir une stratégie « Tester, Alerter, Protéger » extrêmement rigoureuse. Cette stratégie maintient alors un taux de circulation virale très faible, compatible avec une vie socio-économique presque normale en intégrant de façon rigoureuse tous les gestes de protection « barrières » tant que circule le virus. « Tester, Tracer, Isoler » ou Tester, Alerter, Protéger mais surtout « Accompagner » pour un pacte citoyen de confiance.

Référence :

Conseil Scientifique COVID-19 (2021). Avis du 19 avril 2021: Les autotests: une opportunité de santé publique. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/avis_conseil_scientifique_19_avril_2021.pdf.

40. Pourquoi l'épidémie a-t-elle repris dans de nombreux pays et pourquoi existe-t-il un risque de réponse épidémique avec les variants plus contagieux ?

- **Le cycle des pandémies comporte habituellement des fluctuations plus ou moins importantes pendant plusieurs mois ou années.** Ces fluctuations sont liées à différents facteurs qui dépendent du virus (ou de la bactérie), mais surtout de tout ce qui limite sa dissémination c'est-à-dire les mesures de protection, les stratégies de dépistage et les limitations de la circulation des populations et des aléas climatiques.

  Schématiquement, l'évolution de la pandémie dépend de 5 facteurs essentiels :
  - Les conditions climatiques
  - Les conditions de vie
  - La circulation des nouveaux variants plus contagieux et/ou échappant à une réponse immunitaire initiale
  - Les mesures de restriction des activités humaines
  - La stratégie vaccinale.
- **Les conditions climatiques, en particulier le froid et l'humidité, favorisent la prolifération de ce virus qui « préfère le froid ».** Le risque de contamination est accentué par une vie quotidienne automnale et hivernale dans des espaces clos mal aérés. Cependant, ce virus n'est pas strictement saisonnier car il circule aussi en période chaude sous toutes les latitudes. Ainsi, l'on a observé en France à l'été 2020 (après le 1er confinement) que le virus a commencé à recirculer dès le mois de juillet avec R à 1.5 en août 2020.
- **Le brassage répété et persistant des populations varie en fonction de la vie professionnelle et sociale (vie quotidienne, restauration, activité sportive, voyages, rencontres familiales, sorties culturelles, vie scolaire et universitaire …).**

  L'étude française récente ComCor a étudié les lieux à risques (Galmiche et al., 2021). Cette étude, difficile à réaliser, doit être interprétée avec certaines nuances mais elle donne des orientations intéressantes :

  (1) risque mineur : activités de plein air, promenade, sport individuel

  (2) risque peu élevé : commerces, salons de coiffure, cinémas, théâtres, lieux religieux, transports, etc

  (3) risque élevé : bars, boîtes de nuit, restaurants, salles de sport, événements à forte densité de population (surtout en intérieur)

  Tout ce qui favorise la diffusion du virus peut être réduit par une restriction des activités interhumaines, ce qui explique les mesures prises chaque fois que l'épidémie s'emballe.
- **La vie d'un virus comme SARS-CoV-2 se caractérise par de multiples mutations qui surviennent au gré de sa multiplication.** Plus l'épidémie progresse, plus grand sera le nombre de particules virales (chiffrées en billion de virus). Certaines mutations font disparaître des virus qui sont devenus plus « fragiles » et d'autres vont lui donner des avantages notamment en devenant plus contagieux. Un virus ne survit que par sa transmission à l'homme, ce qui explique que les nouveaux variants sont de plus en plus contagieux et peuvent être plus virulents. Néanmoins, ce risque de virulence doit être surveillé de près car certains coronavirus, comme ceux du SARS (2003) et du MERS (2012) exposent à un risque beaucoup plus sévère.
- **La capacité de chaque pays à mettre en place des stratégies de prévention bien acceptées est déterminante.** Pour les virus respiratoires, les mesures de protection (masque, lavage de mains, distanciation physique) réduisent significativement le risque de transmission, mais ne l'évitent

pas complètement. L'efficacité des masques dépend aussi des matériaux utilisés, ce qui suggère d'avoir des protections adaptées à la contagiosité du virus. L'efficacité de ces mesures dépend surtout de la rigueur du plus grand nombre notamment dans les lieux avec un grand brassage des populations surtout en intérieur et quand il existe un risque élevé d'exposition (hôpitaux, …). Les clusters Covid « nosocomiaux » (càd surtout à l'hôpital) sont une source de contamination significative comme cela avait été démontré pour SARS-CoV-1.

- **La performance d'une stratégie de dépistage dépend de la capacité à tester puis à tracer les sujets contacts pour isoler tous les sujets infectés ou risquant de l'être.** La capacité à s'auto-confiner efficacement en cas de symptômes et à solliciter un test en cas de doute est aussi déterminante ce qui a été le cas dans des populations asiatiques éduquées pour cela. Cette stratégie est très utile à la phase initiale de l'épidémie quand le virus circule encore de façon limitée. En revanche, quand la circulation est massive, cette stratégie est débordée perdant ainsi son efficacité.
- **De nombreux pays ont utilisé de façon plus ou moins précoce et de manière plus ou moins rigoureuse des mesures de réduction de la circulation des populations par un contrôle aux frontières et/ou des couvre-feux et confinements.**

  ✯ Ces mesures efficaces pour réduire rapidement la circulation du virus permettent d'éviter un engorgement dramatique des systèmes de santé mais elles sont souvent trop tardives. Elles ont des impacts majeurs sur la vie sociale et économique avec des conséquences à moyen et long termes difficiles à apprécier. Ces mesures ont aussi l'inconvénient de ne pas permettre l'acquisition d'une immunité collective ce qui explique que lors de la « sortie » d'un confinement l'épidémie peut reprendre s'il n'y a pas une stratégie post-confinement (Tester, Alerter, Protéger) extrêmement rigoureuse.

  ✯ Des pays d'Asie et d'Océanie (comme la Chine, Taïwan, l'Australie, la Nouvelle Zélande, …) ont appliqué dès le début de l'épidémie une stratégie avec un objectif « Zéro Covid ». Ces mesures parfois drastiques sont beaucoup plus difficiles à mettre en œuvre en Europe ou en Amérique du Nord. Pour réussir, il faut être organisé pour contrôler l'entrée dans le pays (ce qui est plus facile dans les îles) et avoir un sens important de l'intérêt général. Le contrôle précoce des frontières avec une stratégie de tests et/ou d'isolement très rigoureuses a été certainement déterminant pour la réussite de cette stratégie « Zéro Covid » qui explique que ces pays ont été épargnés.
- **Il est intéressant d'observer que des pays comme l'Angleterre et la Suède notamment, ont proposé au début de l'épidémie de protéger les sujets à risque tout en laissant le virus circuler chez les moins fragiles avec l'objectif d'acquérir une immunité collective.** Cette stratégie a échoué car SARS-CoV-2 est un nouveau virus qui infecte massivement une population naïve (càd incapable de se défendre). Ainsi, malgré une mortalité plus faible que pour d'autres virus le nombre de décès à l'échelle de toute une population est important, inacceptable dans nos sociétés modernes. De plus, l'afflux brutal de malades graves sature le système de santé qui ne peut plus prendre en charge les autres patients, ce qui aggrave encore la mortalité. Ainsi, la Suède, dès le mois d'avril 2020, a constaté une mortalité élevée dans la population alors que seulement 8% de la population de Stockholm était infectée par SARS-CoV-2. Cela a justifié un changement de stratégie avec des mesures de fermeture des lieux sociaux, des universités et des écoles.
- **La découverte de traitements antiviraux pourrait avoir un impact majeur mais pour l'instant, il n'y a eu aucun traitement qui a démontré une efficacité significative malgré de nombreux travaux.** La découverte de nouvelles molécules antivirales est certainement à venir. La sérothérapie par le plasma de sujets convalescents et par des anticorps monoclonaux anti-SARS-

CoV-2 a un intérêt mais qui reste limité aux sujets à haut risque, surtout en cas de déficience du système immunitaire. Les progrès majeurs sont surtout ceux de la prise en charge des formes graves grâce à des traitements anticoagulants et anti-inflammatoires (corticoïdes) et grâce à l'amélioration très importante de la réanimation.

- **Le vaccin est l'arme antivirus majeure même s'il y a des limites à son efficacité car au mieux elle protège 60 à 90% des sujets vaccinés.** La vaccination a permis de lutter efficacement contre la variole, la polio et de limiter les complications graves de la rougeole et de la fièvre jaune qui sont des virus très dangereux pour l'homme. Une stratégie vaccinale doit être adaptée à la circulation du virus et de ses nouveaux variants. La progression massive du variant delta, beaucoup plus contagieux, démontre qu'une nouvelle vague épidémique est attendue. La vaccination protège contre ce variant mais une partie importante de la population (notamment moins de 16 ans) n'est pas vaccinée. Ainsi, il existe encore un réservoir « infectable » significatif qui va favoriser la reprise de l'épidémie en 2021 même si une partie de la population est déjà protégée des formes graves par la vaccination. Dès maintenant, il faut définir la stratégie de revaccination pour optimiser le contrôle de l'épidémie.
- **En pratique, pour contrôler une 4ème vague épidémique, quelques règles simples peuvent être soulignées en « complément » de l'intensification de la stratégie vaccinale :**
  (1) Avoir une capacité de suivi épidémiologique et virologique du variant delta et des variants à venir
  (2) Conserver une capacité à tester-dépister avec un accès facile aux tests virologiques et aux auto-tests
  (3) Renforcer la stratégie « Tester, Tracer, Isoler, Accompagner » pendant la période de circulation à faible niveau du virus, surtout à proximité des clusters
  (4) Accélérer la vaccination dans les zones proches des clusters et faire bénéficier les patients à risque diagnostique de cocktails d'anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2
  (5) Rappeler l'importance des gestes barrières et du lavage des mains et adapter la jauge des événements en utilisant le pass sanitaire
  (6) Informer les voyageurs et rendre obligatoire un test RT-PCR 48 à 72 heures avant le voyage pour les sujets non vaccinés.

Référence :

Galmiche, S., Charmet, T., Schaeffer, L., Paireau, J., Grant, R., Chény, O., Von Platen, C., Maurizot, A., Blanc, C., Dinis, A., et al. (2021). Exposures associated with SARS-CoV-2 infection in France: A nationwide online case-control study. Lancet Reg. Health - Eur. *7*, 100148.

41. Pourquoi l'Alsace semble avoir été partiellement protégée lors de la reprise épidémique dans le Grand Est en décembre 2020 ?

- **La situation assez favorable observée fin décembre et début janvier 2021 peut être considérée comme paradoxale, car l'Alsace, en particulier Strasbourg, est une grande métropole avec beaucoup de brassage de population venant notamment d'Allemagne et de l'Europe de l'Est où l'épidémie a pris une tournure très sévère en décembre 2020.**

- **Plusieurs facteurs ont expliqué ce paradoxe qui a été transitoire, comme le montre l'augmentation progressive des hospitalisations depuis février 2021.**

☆ L'expérience de l'épidémie du printemps 2020 qui a touché sévèrement le Haut-Rhin puis le Bas-Rhin a permis à la population et aux institutions d'être mieux préparés. Cela s'est certainement traduit, même si c'est difficile à mesurer, par une application plus rigoureuse des mesures de protection.

☆L'épidémie printanière de 2020 a permis d'une acquisition d'une immunité collective de l'ordre de 8% en France, mais de 12% dans le Grand Est et probablement autour de 15% en Alsace (enquête Santé Publique France – octobre 2020). Cette immunité collective n'était pas suffisante pour empêcher l'épidémie, mais a pu être déjà un facteur freinateur, sachant que ce pourcentage est peut-être plus élevé actuellement.

☆La proximité avec l'Allemagne, avec une forme d'influence de la communication par les médias allemands, a peut-être aussi joué un rôle.

☆Avec l'expérience de l'épidémie alsacienne, les professionnels des établissements de santé, de l'Education nationale, de l'université, de l'Etat et des collectivités ont mené des campagnes d'information et de prévention avec des mesures qui ont peut-être eu un impact grâce à la collaboration de tous.

Quoiqu'il en soit, ces constatations incitent à beaucoup d'humilité car la situation épidémique a malgré tout évolué en raison des brassages de population en période hivernale, avec la progression de nouveaux variants plus contagieux.

42. Pourquoi le continent africain semble avoir « échappé » en partie à cette pandémie ?

- **La situation sanitaire de nombreux pays africains laissait craindre une catastrophe mais il faut constater qu'après plus d'un an de pandémie, cela n'est pas le cas dans la plupart d'entre eux, même si les données épidémiologiques sont souvent très limitées.** Quoiqu'il en soit les capacités à dépister, isoler et à faire appliquer des mesures barrières et des stratégies d'atténuation sont réduites dans la grande majorité de ces pays. De même, la capacité à prendre en charge les formes graves est très inférieure aux pays occidentaux en raison d'une capacité hospitalière (réanimation) très limitée (Mwananyanda et al., 2021).
- **En réalité, en Afrique, la situation est très hétérogène.** L'épidémie a été brutale dans certains pays comme l'Afrique du Sud probablement en raison de l'importance des échanges avec l'Europe et les autres pays mais aussi en raison de la concentration urbaine d'une population assez dense. Dans d'autres pays comme en Tunisie ou en Algérie, l'épidémie a aussi sévi sévèrement plus qu'au Maroc par exemple qui ont trouvé des « stratégies de protection » originales. Certains pays comme le Rwanda ont eu une stratégie exemplaire efficace mais c'est une exception en Afrique.
- **Globalement, l'absence de pandémie sévère en Afrique s'explique par différents aspects, mais tout n'est pas encore bien défini.**

  ☆ Les populations africaines sont extrêmement jeunes dans quasiment tous les pays avec une moyenne d'âge de moins de 20 ans en général (comparé à une moyenne de plus de 40 ans en Europe).

  ☆ L'immunité collective non spécifique liée à une forte endémie d'infections bactériennes et virales (notamment de Tuberculose) a peut-être un effet protecteur. Par analogie, la vaccination contre la Tuberculose par le BCG pourrait protéger partiellement contre le SARS-CoV-2 mais cela reste à démontrer.

  ☆ Des facteurs génétiques protecteurs dans les populations africaines pourraient exister sans preuve pour l'instant.

  ☆ La faible urbanisation, la vie sociale en extérieur et peut-être des mesures d'hygiène issues de coutumes locales (inspirées par un risque infectieux omniprésent) peuvent aussi avoir une influence favorable.
- **L'histoire de cette pandémie n'est pas encore écrite.** Une reprise de l'épidémie en Afrique mi juin 2021 par la diffusion du variant delta dans de nombreux pays, semble se préciser mais nous manquons de données épidémiologiques pertinentes pour analyser de façon précise ce qui se passe sur la planète. Cependant, plus un variant est contagieux, plus il peut diffuser massivement dans des populations qui paraissent en partie préservées. Le prochain enjeu majeur est de favoriser la vaccination dans ces pays du continent africain et d'autres continents qui n'ont pas la capacité d'appliquer cette stratégie préventive. Quelles seront les conséquences à l'échelle de la pandémie ?

Référence :

Mwananyanda, L., Gill, C.J., MacLeod, W., Kwenda, G., Pieciak, R., Mupila, Z., Lapidot, R., Mupeta, F., Forman, L., Ziko, L., et al. (2021). Covid-19 deaths in Africa: prospective systematic postmortem surveillance study. BMJ 372, n334.

43. Pourquoi certains pays d'Asie et d'Océanie ont mieux contrôlé l'épidémie à SARS-CoV-2 ?

- **Pendant les premiers mois, cette pandémie a eu un effet de sidération avec une résection des états, sans réelle coordination.** Tous les pays touchés par cette pandémie ont été déstabilisés par l'urgence d'une situation sanitaire qui a parfois été rapidement hors de contrôle comme en Chine, en Italie puis en France, en Espagne et dans nombreux autres pays (Haug et al., 2020).

- **L'OMS a géré avec ses moyens et dans l'urgence une épidémie qui est devenue rapidement, une pandémie en mars 2020.** Le rôle et les moyens d'action de l'OMS ont été questionnés par cette crise. La compétence de l'OMS n'est pas en cause mais ses capacités d'intervention devront certainement être rediscutées.

- **Les pays ont réagi, selon l'urgence, en fonction de leur expérience et des structures déjà mises en place pour répondre à un défi pandémique viral attendu.** L'épidémie à SARS-CoV-1 de 2003 avait permis à différents pays asiatiques d'être prêts à réagir immédiatement. Ainsi, Hong Kong, la Corée du Sud, Singapour, Taïwan, le Japon mais aussi le Vietnam et la Thaïlande ont répondu avec réactivité et efficacité en prenant des mesures de protection précoces sans confinement généralisé (Han et al., 2020). A titre d'exemple, la stratégie de Singapour a été très intéressante. Singapour, forte de son expérience de SARS-CoV-1 avait un plan d'action qui a pu être mis en œuvre en quelques jours en janvier 2020 dès la découverte de l'épidémie « chinoise ».
  Ce plan d'action comportait :
  - un contrôle sanitaire aux frontières dès les premiers jours de l'épidémie
  - une surveillance épidémiologique avec une capacité de dépistage qui s'est mise en place rapidement.
  - une gestion des cas suspects avec la recherche de cas contacts (par des outils digitaux) puis une mise en isolement rigoureux selon une stratégie « Tester, Alerter, Protéger »
  - des mesures de protection par une distanciation sociale et l'utilisation très large des masques (même chez les enfants)
  - une communication active par les médias et les réseaux sociaux pour inciter à l'auto confinement des sujets symptomatiques sans décréter de confinement généralisé.

  Cette stratégie a reposé sur la solidarité et la responsabilisation des citoyens dont la culture asiatique a permis une acceptabilité majeure de ces mesures.

- **La stratégie chinoise a été différente car à Wuhan, l'épidémie a été rapidement hors de contrôle.** Le choix a été celui d'un confinement généralisé « coercitif » associé à l'application rigoureuse des mesures barrières. Cette stratégie avait une dimension éminemment politique, mais force est de constater que l'épidémie avait déjà disséminé dans le monde entier notamment par les transports aériens et les nombreux échanges économiques.

- **D'autres exemples, comme en Uruguay, en Australie, en Nouvelle-Zélande, en Finlande, en Norvège et différents pays ont démontré qu'il était possible de contrôler l'épidémie avec des systèmes de santé moins « sophistiqués » que celui de la France, de l'Angleterre et des USA.** L'efficacité est généralement liée à une capacité d'action précoce (voir anticipée) et à une approbation collective des mesures incluant une mise en œuvre généralisée des mesures

de protection et d'isolement (auto-isolement). Ainsi, la culture sanitaire d'une « hygiène collective » est un élément déterminant pour contrôler ce type d'épidémie.

Références :

Han, E., Tan, M.M.J., Turk, E., Sridhar, D., Leung, G.M., Shibuya, K., Asgari, N., Oh, J., Garcia-Basteiro, A.L., Hanefeld, J., et al. (2020). Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: an analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. Lancet *396*, 1525–1534.

Haug, N., Geyrhofer, L., Londei, A., Dervic, E., Desvars-Larrive, A., Loreto, V., Pinior, B., Thurner, S., and Klimek, P. (2020). Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. Nat Hum Behav *4*, 1303–1312.

44. Quel est l'impact de cette épidémie à SARS-CoV-2 sur notre système de santé ?

- **Globalement, la mortalité induite par ce virus n'est pas celle d'un virus comme Ebola ou autrefois de la variole, mais l'impact des formes sévères (surtout cardio-respiratoires) pèsent fortement sur notre système de soins.** Un virus qui entraîne une atteinte d'organes vitaux comme le poumon, le cœur ou le cerveau nécessite une prise en charge complexe dans des services très spécialisés (soins intensifs, réanimation). Ces services, qui ont besoin de matériel et surtout d'un personnel très qualifié, peuvent être débordés dans tous les pays du monde en cas d'épidémie. La saturation de notre système de réanimation n'est pas liée seulement aux caractéristiques de ce virus, mais aussi à l'évolution de la médecine qui permet des prises en charge encore impossibles il y a quelques années. Dans nos sociétés, avec des différences culturelles notables, il n'est plus accepté de ne pas prendre en charge des patients même avec un pronostic très péjoratif. Un traitement symptomatique par oxygène (pour soulager la dyspnée) ou par sédation (pour soulager les souffrances) est une nécessité médicale et éthique. Le rejet de la maladie et la mort qui ne sont plus perçues comme une fatalité, expliquent aussi la saturation de notre système de santé dont les capacités sont forcément limitées pendant une pandémie.
- **Cette épidémie pourra avoir un impact médical par les séquelles des formes graves mais aussi par des symptômes persistants (syndrome « post Covid ») qui surviennent quelle que soit la sévérité de la COVID-19.** Certains signes sont peu spécifiques (fatigue, difficultés respiratoires) mais il y a aussi des conséquences comme la perte du goût et de l'odorat qui peuvent être handicapantes. Le virus qui peut infecter les vaisseaux et certains organes comme le cerveau pourrait entraîner des troubles de la tension artérielle et peut-être des signes rénaux et neurologiques mais cela devrait être précisé dans les années à venir. Ce syndrome « post Covid » qui semble toucher un grand nombre de patients, pourra avoir des conséquences médicales et socio-économiques majeures. Nous n'avons jamais pu observer à l'échelle d'une pandémie l'impact des manifestations post-infectieuses, qu'elles soient physiques et/ou psychiques. Il faut y être très attentif.
- **L'épidémie a aussi un impact majeur sur les soignants qui s'amplifie avec la durée de l'épidémie.**

  ✯ Une étude du Centre de Psychotraumatologie de Tours faite d'avril à mai 2020 a révélé que plus de la moitié (57.81%) des soignants ont des symptômes de stress post-traumatique (épuisement émotionnel, troubles du sommeil, tristesse, dépersonnalisation…) comme on l'observe dans les moments très difficiles.

  ✯ Une étude française FAMIREA réalisée dans 21 services de réanimation (20/02 au 21/05/2021) chez 1058 soignants (67% du personnel de réanimation) a permis d'identifier des taux élevés d'anxiété (50.48%), de dépression (30.48%) et de dissociation péritraumatique (32%) avec une incidence plus faible chez les hommes et plus forte chez les infirmiers (Azoulay et al., 2020). Dans cette étude, 6 facteurs favorisent ces troubles psychosociaux :
  - La peur d'être infecté
  - L'incapacité à se reposer
  - L'incapacité à prendre soin de sa famille
  - La confrontation à des émotions difficiles
  - Les restrictions de visite des familles

- La gestion de fin de vie difficile.

☆ Une étude de l'Ordre national des infirmiers a montré que parmi 60000 soignants, 57% signalent un d'épuisement marqué, avec 37% de ces infirmiers qui souhaitent changer de métier (oct 2020).

☆ Différentes études ont aussi montré l'impact majeur sur les étudiants et les jeunes soignants qui ont beaucoup souffert malgré leur engagement aux côtés du personnel soignant (Pelaccia et al., 2021).

☆ Ces études françaises sont comparables à d'autres études européennes ou chinoises (Torrente et al., 2021). Dans un travail chinois, parmi des soignants de Wuhan, début 2020, 40 à 60% avaient des troubles notamment dépressifs. Ces études démontrent aussi qu'un soutien social des personnels de santé réduit ce risque psychosocial pour éviter que le syndrome de stress post-traumatique ne se chronicise. La persistance d'un état anxiodépressif rend le travail quotidien très difficile et les relations aux autorités de santé très tendues. Le risque est une désaffection des services qui prennent en charge des COVID-19 et au-delà une fuite des soignants vers d'autres métiers.

- **L'impact de cette épidémie se traduit aussi par un risque psychosocial croissant dans la population avec des manifestations anxieuses et dépressives (Gadermann et al., 2021).** Des données de Santé Publique France (SPF) montrent une nette dégradation de la santé mentale des Français depuis novembre 2020. Les symptômes anxieux touchent 22.7% de la population (13.5% en 2019) et des signes de dépression sont détectés chez 22.7% (10% en 2017). Les données nationales de 2020 n'ont pas montré d'augmentation des actes suicidaires, mais il faudra être très attentif en 2021. Les populations les plus exposées sont les sujets âgés (>65 ans), les enfants et adolescents, les étudiants, les sujets atteints d'affections psychiatriques et les soignants. Ces complications, qui doivent être prises en charge, s'expliquent par les incertitudes d'une épidémie qui se prolonge mais aussi par les conséquences des couvre-feux et des confinements qui ont des effets socio-économiques importants. La pression d'une actualité mondialisée, relayée par les multiples chaînes d'information continue offre une vision de cette pandémie en « téléréalité ». Ce déferlement médiatique chaotique fascine mais il est profondément anxiogène car peu sont ceux qui peuvent décoder avec pertinence le flot ininterrompu d'information. Ainsi, il faut apprécier avec beaucoup de recul, de sagesse et de vigilance l'impact de la perte d'une vie sociale, culturelle et sportive pour notre société. Ces risques, maintenant mieux compris, prennent légitimement une place très importante dans les décisions qui sont prises pour définir la stratégie de contrôle de cette épidémie.
- **Dans un rapport récent (Rapport Didier PITTET) 40 recommandations sont proposées pour améliorer la réactivité et la résilience du modèle sanitaire et socio-économique français.**

  Ainsi, 6 messages se dégagent de ce rapport :

  1- La dynamique épidémique a été sous-estimée et le niveau de préparation à la crise était insuffisant

  2- Il y a eu une faiblesse récurrente de l'anticipation qui s'est traduite par la répétition de retards dans plusieurs domaines (« trop lente montée en charge des tests », confinements instaurés tardivement, retard dans l'organisation de la campagne de vaccination)

  3- La « complexité de la gouvernance » et la « centralisation excessive » ont eu un impact négatif sur l'efficacité du pilotage de la crise et sur l'acceptabilité des mesures

  4- Les autorités « ont su tirer les enseignements de leur expérience pour améliorer le pilotage au fil des mois ». Sur ce point, Didier Pittet a fait valoir une capacité d'adaptation

spectaculaire », estimant que contrairement à ce qu'avaient pu dire certains détracteurs, les décisions successives des autorités n'ont pas été « erratiques » mais ont plutôt révélé une « adaptation au fil de l'eau »

5- La réactivité, l'engagement et la mobilisation des acteurs (professionnels de santé, agences régionales de santé – ARS -, équipes de gestion de crise ministérielles et de l'assurance maladie, etc) a été « remarquable tout au long de la crise », permettant souvent de « compenser le manque d'anticipation des pouvoirs publics »

6- La réponse économique a été « globalement à la hauteur du choc subi ».

Ce rapport souligne la formidable adaptabilité du système de santé, en particulier de l'hôpital qui a réussi une transformation spectaculaire.

- **Dans une réflexion, la Société française de Santé Publique (SFSP) a identifié 3 priorités pour déployer en urgence « une approche globale » des crises sanitaires (Note de la SFSP : Urgences d'une approche globale de la crise sanitaire. Juin 2021).**

  (1) Il faut redonner une place à la concertation pluridisciplinaire avec une mobilisation organisée de la société civile, impliquant des représentants d'usagers et des associations de patients.

  Cette approche de démocratie sanitaire est indispensable pour restaurer une forme de confiance qui doit permettrre une appropriation plus rapide des messages et des consignes sanitaires. Dans ce contexte, les agences sanitaires (ARS) doivent être dans l'écoute et l'accompagnement des initiatives des acteurs de terrain.

  (2) Il faut mobiliser et impliquer la population en mettant en place une politique de réduction des risques en permettant à la population de s'impliquer dans la gestion de la crise. Il faut agir auprès de populations vulnérables et des jeunes en s'appuyant sur le réseau associatif et les collectivités territoriales. La communication anticipée et réactive est un levier majeur de cette démarche.

  (3) Il faut déployer des démarches « aller-vers » avec des équipes mobiles inter-structures (sanitaires, sociales et médicosociales). Il faut décloisonner les personnes isolées en soutenant les actions et initiatives locales.

  Cette réflexion illustre le besoin de recréer un système de santé conscient des enjeux de santé publique en coordination avec le médicosocia. Il faut une unité de concertation et d'action sur le long terme.

<u>Références</u> :

Azoulay, E., Cariou, A., Bruneel, F., Demoule, A., Kouatchet, A., Reuter, D., Souppart, V., Combes, A., Klouche, K., Argaud, L., et al. (2020). Symptoms of Anxiety, Depression, and Peritraumatic Dissociation in Critical Care Clinicians Managing Patients with COVID-19. A Cross-Sectional Study. Am J Respir Crit Care Med *202*, 1388–1398.

Gadermann, A.C., Thomson, K.C., Richardson, C.G., Gagne, M., McAuliffe, C., Hirani, S., and Jenkins, E. (2021). Examining the impacts of the COVID-19 pandemic on family mental health in Canada: findings from a national cross-sectional study. BMJ Open *11*, e042871.

Pelaccia, T., Sibilia, J., Fels, É., Gauer, L., Musanda, A., Severac, F., and Abbiati, M. (2021). And if we had to do it all over again, would we send medical students to the emergency departments during a pandemic? Lessons learned from the COVID-19 outbreak. Intern. Emerg. Med.

Torrente, M., Sousa, P.A., Sanchez-Ramos, A., Pimentao, J., Royuela, A., Franco, F., Collazo-Lorduy, A., Menasalvas, E., and Provencio, M. (2021). To burn-out or not to burn-out: a cross-sectional study in healthcare professionals in Spain during COVID-19 pandemic. BMJ Open *11*, e044945.

45. Quelles conséquences de l'épidémie à SARS-COV-2 sur la prise en charge des autres maladies ?

- **L'impact de cette épidémie sur le système de santé (et pas seulement sur les hôpitaux) a un effet très important sur la prise en charge d'autres pathologies comme les cancers, les maladies cardiovasculaires, les infections et les maladies rares.**

  ✯ Il a été démontré en France un sous-diagnostic et une surmortalité par cancer et par maladies cardiovasculaire en raison d'une déstabilisation d'un système de soins qui était déjà en grandes difficultés avant l'épidémie. L'un des indicateurs de cet impact sur les autres maladies est le taux de déprogrammation chirurgicale qui a été de 30 à 100% selon le moment de l'épidémie en France. Ces difficultés, qui sont majeures, ont forcément un impact sur des maladies sévères.

  ✯ Une enquête menée en France par France Assoc Santé (Vivre Covid-19) est en cours avec plus de 5.000 malades chroniques ou handicapantes. Les résultats sont attendus.

  ✯ Une enquête du réseau social Carenity a étudié l'impact des 3 confinements français à partir de l'analyse d'un questionnaire (32 questions) adressé à 2.142 patients âgés en moyenne de 52 ans (asthme 18%, diabète de type 2 14%, SEP 13%, BPCO 10%, HTA 8%, cancers 6%, dépression 6%). Près d'un tiers (31%) des patients signalés avoir des difficultés à trouver un médecin avec une fréquence des consultations qui a baissé pour 44% des patients. Plus de 75% signalent qu'au moins une consultation ou une intervention chirurgicale a été annulée pendant le confinement. Près d'un quart (23%) signalent avoir eu des difficultés à trouver leur traitement. Au total, 38% considèrent que leur état de santé s'est dégradé pendant les confinements. (Dépêche APM 25/05/2021).

46. Quand peut-on opérer un patient après une COVID-19 ?

- **Il a été observé un risque de mortalité post-opératoire plus élevé chez des patients opérés dans les six semaines qui suivent une infection à SARS-CoV-2.** Ainsi, le risque de mortalité post-opératoire (toutes chirurgies confondues) à 30 jours est de 9.1% pour des sujets avec une Covid-19 diagnostiquée dans les 2 semaines avant la chirurgie. Ce risque de mortalité n'est que de 6.9% si l'infection date de 3 à 4 semaines et ce taux chute à 2% (proche du risque habituel de 1.5%) si l'infection datait de plus de 7 semaines. Cette observation est identique pour la chirurgie programmée et pour la chirurgie urgente. Le risque de mortalité est corrélé à la présence du virus en RT-PCR et l'existence de symptômes pendant ou après l'infection (C. OVIDSurg Collaborative and GlobalSurg, 2021; Jonker et al., 2021).
- **Il est intéressant de confirmer cette étude qui a des conséquences pratiques très importantes. Il faudra aussi comprendre les déterminants de ce risque de mortalité qui pourrait être lié à une atteinte cardiaque asymptomatique ou à une forme de déficit immunitaire post-infectieux.** Le risque que cette mortalité soit liée à des troubles de la coagulation est moins probable car ce risque est pris en compte en pré et post-opératoire chez des patients préalablement infectés par SARS-CoV-2. Affaire à suivre.

Références :

COVIDSurg Collaborative, and GlobalSurg, Collaborative. (2021). Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. Anaesthesia *76*, 748–758.

Jonker, P.K.C., van der Plas, W.Y., Steinkamp, P.J., Poelstra, R., Emous, M., van der Meij, W., Thunnissen, F., Bierman, W.F.W., Struys, M., de Reuver, P.R., et al. (2021). Perioperative SARS-CoV-2 infections increase mortality, pulmonary complications, and thromboembolic events: A Dutch, multicenter, matched-cohort clinical study. Surgery *169*, 264–274.

47. Peut-on envisager des modalités de télésurveillance ambulatoires des patients atteints de la COVID-19 ?

• Le suivi des patients atteints de Covid-19 est un enjeu majeur pour optimiser leur prise en charge notamment pour bien orienter le parcours de soins. Cette optimisation peut permettre d'éviter l'hospitalisation pour éviter de surcharger le système de santé.

• L'AP-HP en mars 2020 a proposé un programme de télésurveillance appelé COVIDOM qui a inclus depuis le début de la crise 110.000 patients ambulatoires.

☆ Ce programme de surveillance à domicile est destiné aux patients atteints ou suspectés de COVID-19. Les patients renseignent quotidiennement la température, la fréquence respiratoire et des symptômes comme les frissons et les malaises, ce qui peut permettre d'identifier les facteurs prédictifs de l'aggravation et de l'hospitalisation.

☆ Une première analyse a porté sur 43.103 patients adultes âgés en moyenne de 42.9 ans dont 61.9% de femmes. Le délai médian entre les premiers symptômes et le renseignement dans COVIDOM était de 4 jours en moyenne. Les symptômes enregistrés les plus fréquents ont été une asthénie (85.9%), une toux (61.9%), des frissons (54%), des myalgies (54%), un essoufflement (49.3%), de la fièvre (48.5%) et une anosmie-agueusie (31.5%).

- Seuls 4% des patients se sont aggravés justifiant une hospitalisation avec 0.1% de décès dans le mois suivant les symptômes.
- L'âge (>65 ans), le sexe masculin, l'obésité, la perte d'appétit et l'augmentation de la fréquence respiratoire sont des facteurs simples prédictifs de l'aggravation. L'augmentation de la fréquence respiratoire traduit une réduction de la saturation en oxygène qui peut aussi être mesurée à domicile par un oxymètre.

☆ Dans le système COVIDOM, les données enregistrées qui sont analysées automatiquement génèrent le cas échéant une alerte qui peut déclencher le SAMU, ce qui est concrètement très rare (Yordanov et al., 2021).

• Différents pays ont mis en place des modalités de télésurveillance et télé-expertise mais sans que l'on puisse pour l'instant tirer des conclusions de ces nouvelles modalités d'e-santé en période de crise. Elles sont certainement un élément très important pour la gestion des crises dans l'avenir.

Référence :

Yordanov, Y., Dinh, A., Bleibtreu, A., Mensch, A., Lescure, F.-X., Debuc, E., Jourdain, P., Jaulmes, L., and Dechartres, A. (2021). Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. Clin. Microbiol. Infect. (online first April 26, 2021), doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.010.

48. Peut-on utiliser des anticorps anti-SARS-CoV-2 pour prévenir ou traiter la COVID-19 ?

- **Un sujet dont la réponse immunitaire est efficace produit près de 5000 types d'anticorps différents contre SARS-CoV-2.** Ces anticorps sont dirigés contre la protéine S mais aussi contre différentes autres « structures » du virus notamment la nucléocapside (N). Les anticorps anti-SARS-CoV-2 sont majoritairement « neutralisants » càd qu'ils se fixent sur la protéine S empêchant ainsi que le virus pénètre dans les cellules. L'énorme majorité des patients infectés produisent des anticorps neutralisants. Seuls les sujets immunodéprimés (par une maladie ou un traitement) et certains sujets âgés ou très âgés n'en développeront pas (ou trop peu).
- **Ces « anticorps » ont très vite suscité un intérêt pour traiter les patients, notamment les plus à risque de formes sévères.** Pour définir une stratégie claire en pratique quotidienne, de nombreux travaux sont encore en cours. Ces traitements doivent être bien codifiés et surveillés.

  ✯ **De nombreux travaux ont étudié l'intérêt du plasma de convalescents.** Le plasma des sujets qui ont une COVID-19 contient, après la guérison, des anticorps anti-SARS-CoV-2 neutralisants parfois en grande quantité. Leur injection peut être efficace chez des patients atteints de formes sévères à condition de le faire suffisamment tôt avant l'apparition de lésions graves. Cette stratégie de « sérothérapie passive » est très ancienne, déjà utilisée de façon empirique par Pasteur et ses élèves. Ce qui a limité l'utilisation de cette technique, c'est la complexité des prélèvements qui nécessitent un nombre important de patients pour obtenir un volume de plasma suffisant. De plus, le plasma de ces patients convalescents contient différentes substances (protéines) propres à chaque individu, ce qui peut provoquer des réactions « allergiques » quand il est injecté à des sujets par définition immunologiquement différents. Cette technique dont l'efficacité sur la mortalité est encore discutée n'est pas prescrite en routine (Simonovich et al., 2021). Un travail hollandais (étude Con COVID) a montré que ce traitement n'est pas efficace chez les sujets atteints de formes graves qui ont déjà des taux élevés d'anticorps neutralisants (Gharbharan et al., 2020). La plupart des pays recommandent de l'utiliser dans le cadre d'études contrôlées. Ce traitement peut être discuté chez des patients à haut risque de Covid sévère en particulier chez les patients âgés (>75 ans) avec ou sans facteurs de risque et des patients avec une immunité déficiente (ne produisant pas d'anticorps), à condition que l'administration se fasse dans les 72h qui suivent le début des symptômes (Katz, 2021; Libster et al., 2021).

  Un point d'intérêt est que l'activité neutralisante du plasma de convalescents peut être très significativement optimisée par une injection vacinale (ARN messager). Cette dose de vaccin multiplie par 1000 l'activité neutralisante sans modifier le titre d'anticorps (Stamatatos et al., 2021). La question importante qui se pose est l'efficacité de ce plasma de convalescents sur les nouveaux variants, en particulier ceux qui échappent partiellement à la réponse immunitaire (Wibmer et al., 2021).

  ✯ **Un travail indien a démontré l'efficacité des immunoglobulines polyvalents (IgIv) (càd des anticorps prélevés chez plusieurs milliers de sujets puis mélangés).** Chez des patients avec une COVID-19 pulmonaire modérée, ce traitement, associé à des antibiotiques (dont l'azythromycine) et des antiviraux (lopinavir – ritonavir) a un effet sur la réplication virale qui a été nettement diminuée sous IgIv comparé à un placébo. Ce traitement permet ainsi de réduire la durée d'hospitalisation qui a été de 7.7 jours sous IgIv mais de 17.5 jours sous

traitement « standard » (antibiotiques et antiviraux). Ces IgIv, probablement préparées à partir de plasma indien, sont susceptibles de contenir des anticorps anti-SARS-CoV-2, car la population indienne, très exposée, a atteint des taux d'immunité collective de plus de 50% dans certaines villes (R S et al., 2021).

✯ L'efficacité des anticorps anti-SARS-CoV-2 polyvalents n'a pas été démontrée dans une étude internationale (IJAC) évaluant des immunoglobulines polyvalentes « hyper immunes » (anti-SARS-CoV-2) soutenues par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases américain. Un mélange concentré d'immunoglobulines de plasma de patients ayant eu une COVID-19, associé au Remdesivir chez des patients hospitalisés pour une COVID-19 (avec des symptômes depuis moins de 12 jours) n'a pas eu d'efficacité sur les complications et la mortalité (Dépêche APM 06/04/2021).

Références :

Gharbharan, A., Jordans, C.C.E., Geurtsvankessel, C., Hollander, J.G. den, Karim, F., Mollema, F.P.N., Stalenhoef-Schukken, J.E., Dofferhoff, A., Ludwig, I., Koster, A., et al. (2020). Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. MedRxiv 2020.07.01.20139857.

Katz, L.M. (2021). (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. N. Engl. J. Med. 384(7):666-668.

Libster, R., Perez Marc, G., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., Esteban, I., Caballero, M.T., Wood, C., Berrueta, M., et al. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med *384*, 610–618.

R S, R., Barge, V.B., Darivenula, A.K., Dandu, H., Kartha, R.R., Bafna, V., Aravinda, V.T., and Raghuram, T.C. (2021). A Phase II Safety and Efficacy Study on Prognosis of Moderate Pneumonia in COVID-19 patients with Regular Intravenous Immunoglobulin Therapy. J. Infect. Dis. 223(9):1538-1543.

Simonovich, V.A., Burgos Pratx, L.D., Scibona, P., Beruto, M.V., Vallone, M.G., Vazquez, C., Savoy, N., Giunta, D.H., Perez, L.G., Sanchez, M.D.L., et al. (2021). A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med *384*, 619–629.

Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y.H., Homad, L.J., Rubin, V., Glantz, H., Neradilek, M., Seydoux, E., Jennewein, M.F., MacCamy, A.J., et al. (2021). mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science 372 (6549), 1413-1418.

Wibmer, C.K., Ayres, F., Hermanus, T., Madzivhandila, M., Kgagudi, P., Oosthuysen, B., Lambson, B.E., de Oliveira, T., Vermeulen, M., van der Berg, K., et al. (2021). SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. Nat Med. 27, 622–625.

49. Quelle est la place des anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 dans la prise en charge ?

- **De nombreux travaux s'intéressent aussi à des anticorps anti-SARS-CoV-2 que l'on pourrait produire de façon industrielle sous la forme d'anticorps monoclonaux.**

  ✯ Ce sont des anticorps construits « à façon » par des procédures de biotechnologie bien maîtrisées. Les AC monoclonaux thérapeutiques sont utilisés par exemple en hématologie et en rhumatologie depuis plus de 20 ans en routine « quotidienne ». Les AC monoclonaux anti-SARS-CoV-2 sont construits « artificiellement » pour reconnaître spécifiquement une partie précise de la protéine S en particulier celle qui se fixe sur le récepteur ACE_2. Il en existe plusieurs en développement comme le Bamlanivimab et l'Etesevimab (Lilly), le Casirivimab et l'Imdevimab (Regeneron) et le Regdanvimab (Celltrion) par exemple. Ces anticorps sont « célèbres » car ils ont été utilisés pour traiter le Président Donald Trump.

  ✯ Ces anticorps s'utilisent seuls ou combinés en perfusion, si possible le plus précocement après l'apparition d'une infection à risque (dans les 5 jours qui suivent les 1ers symptômes). Ces traitements permettent de bloquer la réplication virale et surtout la dissémination du virus dans l'organisme. Leur efficacité sur les formes graves et la mortalité est suggérée par de premières études mais des études complémentaires sont encore nécessaires pour chacun de ces nouveaux anticorps monoclonaux (Chen et al., 2021; Gottlieb et al., 2021; Weinreich et al., 2021).

  Une combinaison de plusieurs anticorps est nécessaire pour être efficace notamment sur la charge virale mais aussi sur le risque d'hospitalisation et de décès comme l'évoque une étude associant le Bamlanivimab et l'Etesevimab (Communiqué Lilly, 2021). L'association du Casirivimab et de l'Imdevimab réduirait de 81% le risque d'infections symptomatiques avec une baisse de 90% de la charge virale comparé à un placébo. Un effet est observé pour les formes graves sans aucun patient hospitalisé pendant les 29 jours d'évaluation contre 4 dans le groupe placébo (Communiqué Roche, 2021). En revanche, l'association tixagevimab + cilgovimab (AstraZeneca) n'a pas réduit significativement le risque de Covid-19 symptomatique dans l'essai STORM CHASEN chez 1.121 sujets adultes exposés au risque d'infection mais séronégatifs à l'inclusion. Des résultats complémentaires sont nécessaires (Communiqué Astrazeneca, 2021).

  ✯ Les résultats finaux de l'essai COMET-ICE ont montré que le sotrovimab réduisait de plus de 80% le risque d'hospitalisation dans une étude contre placébo ayant inclus 1057 patients. Cet anticorps monoclonal utilise en monothérapie cible un épitope très conservé de SARS-CoV-2 commun à SARS-CoV-1. Cela rend le risque d'une résistance par une mutation moins probable. Cet anticorps s'administre par voie intramusculaire selon une biotechnologie qui favorise sa concentration pulmonaire. D'autres études de cet anticorps candidat sont en cours (Dépêche APM 21 juin 2021).

  ✯ Des résultats préliminaires de l'essai britannique RECOVERY a permis de déterminer que l'association casirivimab + imdévimab réduit la mortalité des patients séronégatifs. Ainsi, 9.785 patients hospitalisés pour une COVID-19 ont été randomisés pour être traités par casirivimab + imdévimab en sus des soins courants ou par des soins courants seuls. Seuls les patients séronégatifs, soit 1/3 des sujets inclus, ont eu un bénéfice du traitement avec une réduction du risque de décès de 20% (càd un risque de décès réduit de 30% à 24%). Ce bénéfice modéré chez des sujets hospitalisés pourrait être supérieur si ce traitement était utilisé plus précocement chez des sujets non hospitalisés (Dépêche APM 15/06/2021).

☆ Ces traitements sont accessibles dans les centres spécialisés en A.T.U (autorisation temporaire d'utilisation 25/02/2021). Cela doit se faire de façon très codifiée et surveillée en les utilisant en priorité dans des essais cliniques randomisés même si les risques sont faibles. Ce traitement s'adresse aux patients qui ont un système immunitaire qui fonctionne mal en raison d'une maladie ou d'un traitement (chimiothérapie, greffe de moelle, corticoïde forte dose, …) et à des patients âgés et/ou avec un risque élevé de forme sévère.

☆ Ces anticorps monoclonaux ont été développés en prenant comme cible la protéine S du premier variant de SARS-CoV-2 ce qui explique son efficacité sur le variant anglais mais beaucoup moins sur les variants sud-africain, brésilien et probablement californien… A titre d'exemple l'Imdevimab semble rester actif sur les variants sud-africains et brésiliens. Récemment, il a été suggéré que l'Imdevimab seul ou associé au Casirivimab pourrait être efficace contre le variant indien ce qui n'est pas le cas du Bamlamivimab (Tada et al., 2021). Fin juin 2021, le département américain de la santé (NHS) a interrompu la distribution du cocktail bamlamivimab et étésévimab car il n'est pas suffisamment efficace sur les variants beta (sud-africain) et gamma (brésilien) qui représentent plus de 10% des infections aux USA (Dépêche APM 28 juin 2021). Cette évolution virale justifie une adaptation avec la synthèse de nouveaux anticorps monoclonaux anti-SARS-CoV-2 (anti S) de 2ème génération. C'est un outil thérapeutique pourrait être intéressant chez les patients dont le système immunitaire ne répond pas aux vaccins. Cette stratégie thérapeutique pourrait compléter celle de la vaccination qui reste, en l'état, le pilier de la stratégie anti-Covid.

- **L'ANSM a annoncé le 9 juin 2021 l'élargissement les indications d'accès précoces à 2 bithérapies d'anticorps monoclonaux en raison des résultats de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) de cohortes.** Au 31 mai, près de 1.000 patients ont bénéficié en France de ce traitement dont des enfants avec une efficacité et une tolérance intéressantes. Ainsi, les associations Bamlanivimab + Etésévimab et Casirivimab + Imdévimab sont indiquées, en accord avec le Comité des Médicaments à Usage Humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans 3 nouvelles indications.

  Une demande d'AMM en « Rolling Review » est en cours d'évaluation à l'EMA pour ces 2 cocktails.

Indication des cocktails d'Anticorps monoclonaux Bamlanivimab + Etésévimab et Casirivimab + Imdévimab (ANSM 09/06/2021)

- **Patients de plus de 80 ans**
- **Patients avec un déficit immunitaire lié à une pathologie ou des traitements (chimiothérapie en cours, transplantation d'organes solides, autogreffe de cellules souches hématoprotéique, maladie rénale chronique, corticothérapie >10mg/j pendant plus de 2 semaines et traitements immunosuppresseurs incluant le rituximab**
- **Patients à risque de complications (tous âges) incluant la fibrose pulmonaire, la sclérose latérale amyotopique, les pathologies rares du foie (incluant les hépatites auto-immunes), les myopathies avec une atteinte respiratoire, trisomie 21 et autres maladies rares à risque.**
- **Enfants de plus de 12 ans à risque de COVID-19 sévère notamment en raison d'une immunosuppression**
- **Patients avec une pathologie chronique de tout âge (>12 ans) telle que l'obésité, une HTA compliquée, un diabète ou une insuffisance rénale / respiratoire chronique**
- **Patients avec une infection VIH non contrôlée ou au stade SIDA.**

Références :

Chen, P., Nirula, A., Heller, B., Gottlieb, R.L., Boscia, J., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., et al. (2021). SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med *384*, 229–237.

Communiqué Astrazeneca (2021). Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html.

Communiqué Lilly (2021). Lilly's bamlanivimab (LY-CoV555) administered with etesevimab (LY-CoV016) receives FDA emergency use authorization for COVID-19 | https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-ly-cov555-administered-etesevimab-ly-cov016.

Communiqué Roche (2021). Phase III prevention trial showed subcutaneous administration of investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced risk of symptomatic COVID-19 infections by 81%. https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-12.htm.

Gottlieb, R.L., Nirula, A., Chen, P., Boscia, J., Heller, B., Morris, J., Huhn, G., Cardona, J., Mocherla, B., Stosor, V., et al. (2021). Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA *325*, 632–644.

Tada, T., Zhou, H., Dcosta, B.M., Samanovic, M.I., Mulligan, M.J., and Landau, N.R. (2021). The Spike Proteins of SARS-CoV-2 B.1.617 and B.1.618 Variants Identified in India Provide Partial Resistance to Vaccine-elicited and Therapeutic Monoclonal Antibodies. BioRxiv 2021.05.14.444076.

Weinreich, D.M., Sivapalasingam, S., Norton, T., Ali, S., Gao, H., Bhore, R., Musser, B.J., Soo, Y., Rofail, D., Im, J., et al. (2021). REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med *384*, 238–251.

50. Quand pourra-t-on revivre normalement ?

- **Il est difficile de le dire actuellement car plusieurs scenarios, des plus optimistes au plus pessimistes, sont évoqués.** L'émergence spontanée dans différentes régions du monde de différents variants capables de contourner la réponse immunitaire suggère le scenario d'une circulation virale pour encore plusieurs mois ou années. Cependant, nous avons appris comment contrôler cette épidémie. Nous disposons de tests de dépistage qui vont encore s'améliorer et se simplifier. Nous avons une stratégie vaccinale qui peut s'adapter rapidement. Nous avons l'espoir de thérapeutiques antivirales efficaces, mais sans en connaître le délai de mise à disposition. Ainsi, nous devons garder une forme d'optimisme et d'espoir, confiant dans la créativité scientifique, pour traverser ensemble, solidaires et altruistes, cette épreuve extrêmement difficile. L'efficacité de la vaccination sur les variants actuels démontre dans les pays qui ont vacciné massivement comme Israël, les USA et le Royaume-Uni que le retour à une vie « normale » a été possible assez rapidement mais l'apparition de nouveaux variants plus contagieux remet en cause l'évolution pour ces prochains mois.
- **Il reste possible que la conjonction de toutes ces stratégies et l'évolution parfois imprévisible des épidémies virales permettent, dans quelques temps, une disparition du virus.** A ce jour, il est difficile de savoir quel est le scénario le plus crédible. Peut-on encore espérer une situation « Zéro Covid » ?
- **Dans l'état actuel des connaissances, l'éradication définitive de ce virus « adaptatif » paraît difficile malgré la vaccination.** Les stratégies vaccinales et notre manière de vivre vont devoir s'adapter à ce nouvel écosystème qui va inclure SARS-CoV-2 pendant encore un temps que nous ne connaissons pas. Soyons optimistes. Nous reprendrons une vie sociale, mais nous intègrerons certainement différentes mesures de prévention avec une nouvelle façon de voir l'hygiène en cas d'infection virale.
- **Au-delà de l'épidémie et de ses conséquences médicales, l'impact qu'aura cette pandémie sur notre vision du monde, sur notre environnement et sur nos relations aux autres, n'est pas connu et peut-être difficile à prévoir tant ce « séisme » est étendu et complexe.** Il faut espérer que ce signal que nous donne le « vivant » serve d'électrochoc pour construire « quelque chose » de différent, respectueux des ressources et des équilibres, sans arrogance et sans cupidité. L'homme est magnifique, mais il s'est perdu parce qu'il a perdu la capacité de percevoir ce qui le lie à son environnement. Il est nécessaire, et peut-être vital de retrouver ces liens fondamentaux pour ne pas se perdre.

51. Quelles leçons peut-on déjà tirer de cette pandémie à SARS-CoV-2 ?

- **Cette pandémie n'est pas finie, ce qui laisse persister des incertitudes réelles même si de nombreux éléments (notamment la vaccination) poussent à une forme d'optimisme.** Quoiqu'il en soit, cette expérience nous aura rappelé la force du vivant. Il est difficile de dompter de petites particules élémentaires appelées virus même avec des moyens scientifiques et technologiques pourtant sans précédents. Ainsi, l'humilité et une forme de résilience sont des qualités pour affronter ce risque sanitaire qui inéluctablement va se répéter dans les prochaines décennies.
- **Il faut faire face en se préparant au risque pandémique par une approche transdisciplinaire avec une vision « santé globale » (« one health »).**
  L'approche scientifique et médicale est indispensable, mais insuffisante. Une approche plus intégrative, sociale, économique et éthique est nécessaire. Pour cela, il faut mobiliser tous les acteurs et les citoyens pour préparer un plan d'action « préventif ».
- **Il faut que cette pandémie nous questionne sur notre relation à tout ce qui fait notre monde, sur notre planète.** Nous devons être conscients de l'interdépendance de tout ce qui nous lie à nos écosystèmes. Il faut les préserver pour préserver la biodiversité ce qui limitera sans aucun doute le risque majeur de zoonose.
- **Nous devons revoir nos modes de fonctionnement et nos systèmes socioéconomiques.** Nous devons le faire non seulement pour rétablir une forme d'équilibre social ébranlé par la Covid-19, mais aussi pour éviter une fuite en avant qui ne peut qu'accentuer l'impact de l'homme sur l'environnement, aggravant les effets de l'anthropocène. Les discriminations sociales, culturelles, générationnelles aggravées par cette crise sanitaire syndémique doivent être régulées pour retrouver un vivre ensemble plus apaisé.
- **Il faut être capable de faire confiance à l'innovation en développant une plus grande culture scientifique « populaire ».** Il est important de reconquérir la confiance de notre société pour que la science soit le fondement de la politique sanitaire. Pour cela, il faut expliquer l'importance de la pluralité de l'expertise scientifique en toute transparence, conscients que la science ne décide pas mais conseille ceux qui sont en responsabilité dans nos démocraties.
- **Pour faire aboutir la démarche d'innovation qui mène à de nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques et à des stratégies de prévention (vaccins), il faut mobiliser tous les acteurs, académiques et privés, en s'appuyant sur des compétences industrielles.** Une stratégie de recherche multidisciplinaire associant des soignants, des vétérinaires, des ingénieurs, des mathématiciens, des épidémiologistes, des généticiens et des chercheurs de sciences humaines et sociales doit alimenter cette dynamique scientifique.
- **Une stratégie de communication simple et directe, avec une logique de démocratie sanitaire citoyenne, doit permettre de réduire l'obscurantisme et le complotisme.** Cette stratégie doit permettre d'expliquer, avec pédagogie, comment évaluer les traitements et les vaccins avec une méthode scientifique validée en particulier en période de crise sanitaire. Il faut impérativement construire une véritable culture scientifique non seulement citoyenne, mais aussi de nos élites dirigeantes et de nos élus.
- **L'un des « messages » principaux de cette crise sanitaire est de comprendre l'importance de la responsabilisation (empowerment).** Nos sociétés occidentales en manque, comme d'autres. Notre responsabilité est engagée par l'autoconfinement de ceux qui sont les plus à risque, dans l'application des mesures de protection, dans le dépistage et l'isolement (en cas de contact) et dans « l'acceptation » vaccinale. Le sens du collectif, de l'intérêt général et de notre relation à notre environnement doit être questionné. Nous nous devons de nous engager dans un sursaut de responsabilisation pour préparer l'avenir.

III. La vaccination

52. Faut-il vacciner pour éliminer cette pandémie ?

- **Cette pandémie n'a pas pu être contrôlée précocement par les mesures d'isolement habituelles contrairement aux épidémies de SARS-CoV-1 et MERS-CoV.** Pour une pandémie hors de contrôle, sans traitement antiviral efficace, seule la vaccination de masse peut permettre de reprendre le contrôle, voire d'éradiquer le virus. Différents arguments justifient de tout faire pour lutter contre cette pandémie très particulière.
  (1) SARS-CoV-2 est contagieux (avec un R0 de 2 à 4 qui augmente avec les nouveaux variants) ce qui explique une dissémination qui n'épargne aucun pays de notre planète. Aucune population n'a de défenses naturelles suffisantes pour s'opposer à la propagation du virus.
  (2) SARS-CoV-2 a une létalité responsable d'une mortalité, souvent imprévisible, très importante dans certaines populations à risque.
  (3) SARS-CoV-2 impacte massivement les systèmes de santé, car il entraîne des complications respiratoires, cardiaques et cérébrales. Ainsi, il empêche de soigner efficacement de nombreux malades qui nécessitent aussi des soins urgents.
  (4) SARS-CoV-2, par son mode de contamination, parasite notre vie sociale et nos habitudes avec des conséquences socio-économiques et psychosociales. L'atteinte est massive car la population actuelle n'a aucune défense naturelle pour lutter.
  (5) SARS-CoV-2 peut induire, par des mécanismes encore en partie inconnus, des complications prolongées et handicapantes qui restent de pérenniser la sidération sociale et économique.
- **Les stratégies de protection sont insuffisantes à l'échelle planétaire et les stratégies d'éradication (Zéro-Covid) sont inapplicables sans conséquences socio-économiques et psychologiques très graves quand elles sont trop tardives.** La seule hypothèse crédible à l'échelle d'une population est donc de vacciner, idéalement massivement pour sortir le plus vite possible de cette épidémie. Cette stratégie vaccinale doit être mise en œuvre à l'échelle mondiale.
- **Cette stratégie vaccinale doit être mondiale pour lutter contre cette pandémie.** Ainsi, le 9 février 2021, 148 millions de doses ont été délivrées dans le monde dont 115 millions aux USA (43 millions), à la Chine (40 millions), à l'Europe (18.3 millions) et à l'Angleterre (13.6 millions), ce qui montre que lors de cette 1ère phase de vaccination beaucoup de pays n'y ont pas accès. La vaccination doit être un « bien universel » comme le soutiennent les Nations-Unies et l'OMS qui mènent différentes actions avec différents acteurs institutionnels et privés. Reste à déterminer comment produire et partager avec solidarité ce « bien » vaccinal (Commissioners of the Lancet et al., 2021; Haynes, 2021; The Lancet, 2020).
- **Cette stratégie vaccinale doit être expliquée avec pédagogie pour faire comprendre sa logique et sa légitimité.** Une évaluation rigoureuse et transparente des bénéfices et des

risques de ces vaccins est nécessaire. Une campagne vaccinale mondiale nécessite la conquête d'une confiance assurée par une logistique, une surveillance et une communication la plus efficaces possibles. L'expérience des complications thrombotiques avec les vaccins à adénovirus montre la difficulté de cet exercice de communication qui doit être à la fois précis et détaillé sans être anxiogène. Tout événement même exceptionnel qui déclenche une peur est difficilement réversible même par une information pédagogique et rationnelle. La peur domine presque toujours l'expertise.

- **Avec l'avancée de la campagne vaccinale qui démontre une important efficacité est une tolérance acceptable, le caractère obligatoire de cette vaccination a été discuté par les experts et des institutions comme l'Académie de Médecine.** Une obligation est proposée prioritairement pour tous ceux qui participent à une activité professionnelle essentielle (services de santé, de secours, de défense et tous les services publics) et ceux qui participent à une activité professionnelle avec un contact avec le public ainsi que les donneurs de sang et de tissus et les étudiants (avant la rentrée de septembre). Ces propositions font débat mais elles reposent sur la logique d'obtenir très vite une immunité collective de près de 90% de la population adulte et de 80% de la population totale (incluant les enfants) (Dépêche APM 25/05/2021).

  En complément du débat sur la vaccination obligatoire et dès maintenant, il faut envisager différentes mesures :

  - Faciliter la vaccination des 12 à 18 ans selon des règles définies avec l'objectif à terme de vacciner près de 90% des plus de 12 ans
  - Poursuivre l'effort pour vacciner les populations à risque de formes sévères et les populations en précarité en « allant » vers ces populations
  - Poursuivre l'effort de communication adaptée à des populations dont la culture les rend plus méfiantes à l'égard de la vaccination et pour les jeunes adultes dont certaines restent réticents.

  A l'issue de ces efforts, pour éviter une 4ème vague l'été-automne 2021, il est légitime de proposer la vaccination obligatoire des personnels soignants et des personnels au contact des sujets fragiles comme cela est le cas pour la vaccination contre l'Hépatite B. Cela est proposé dans le cadre réglementaire (juillet 2021).

  L'apparition de nouveaux variants plus contagieux et la probable concentration nosocomiale de l'infection à SARS-CoV-2 (comme cela avait été le cas par SARS-CoV-1) justifie de protéger les personnels de santé pour leur éviter de s'infecter et de contaminer les patients et les sujets fragiles. Cette mesure obligatoire doit être expliquée, avec pédagogie et empathie, en donnant tous les arguments pour répondre aux questions que certains peuvent légitimement se poser. Cet engagement vaccinal des personnels « au contact », pourrait être étendu à d'autres professions comme le propose l'Académie de Médecine. Cela doit être présenté comme une démarche éthique et exemplaire. Il faut mettre en place dans chaque établissement et structure de soin des rencontres et des groupes de travail pour donner tous les éléments nécessaires pour comprendre la nécessité de la vaccination. Les soignants doivent s'engager dans cette démarche d'exemplarité sans laquelle de nombreux vaccinosceptiques ne comprendront pas la justification de cette vaccination. L'objectif est de faire en sorte que l'on vaccine une grande majorité de la population pourra atteindre une immunité collective protectrice qui doit être de l'ordre de 80 à 90%. Dans une société solidaire et participative qui assure l'accès pour tous à la santé, l'éducation et la justice, se vacciner pour protéger les autres

et éviter la prolifération d'un virus qui génère des variants est un acte citoyen. Pour assurer une couverture vaccinale maximale, qui est le seul moyen actuel de « bloquer » cette épidémie, il faut combiner des explications pédagogiques, des actions pratiques (vacciner en « allant vers »), des mesures incitatives (comme le pass sanitaire) et des mesures

Country	80+ years	70-79 years	60-69 years	50-59 years	25-49 years	18-24 years
Belgium	89.5%	94.4%	91.2%	86.4%	70.2%	41.4%
Denmark	100.0%	99.3%	95.6%	91.0%	43.4%	56.1%
Finland	94.0%	97.5%	87.1%	81.7%	62.3%	29.9%
France	79.4%	89.0%	77.0%	68.0%	48.7%	40.9%
Germany	-	-	-	-	-	-
Greece	69.5%	78.4%	73.4%	62.7%	42.3%	13.0%
Iceland	99.9%	100.0%	99.2%	93.4%	82.6%	82.4%
Ireland	100.0%	100.0%	95.7%	92.6%	54.7%	18.7%
Italy	93.0%	86.5%	80.5%	71.3%	49.6%	39.2%
Netherlands	-	-	-	-	-	-
Norway	100.0%	96.9%	90.8%	77.1%	29.3%	27.7%
Portugal	100.0%	100.0%	99.1%	86.7%	42.0%	7.0%
Spain	100.0%	97.8%	93.7%	87.6%	42.8%	8.4%
Sweden	94.3%	94.9%	88.3%	78.9%	35.1%	11.9%

réglementaires.

Données au 14 juillet 2021 en France

• Seuls 80% des plus de 60 ans sont vaccinés en France, ce qui est inférieur à ce qui est observé en Angleterre, en Iralnde, au Portugal et en Espagne par exemple. Cela justifie une stratégie vaccinale « Aller vers ».
• La vaccination Outre-mer en France est trop faible avec une dose administrée :
- Guyanne, Martinique, Guadeloupe, Mayotte : 16-17%
- Nouvelle-Calédonie : 22%
- Saint-Martin : 24%
- La Réunion : 28%
- Saint-Barthelemy : 52%
- Wallis et Futuna : 55%

• La vaccination des populations à risque est insuffisante

- Seuls 60% des sujets obèses (17% de la population française IMC>30) sont vaccinés
- Les populations en précarité ne sont pas suffisamment vaccinées.

On estime que 4 à 5 millions de sujets à risque ne sont pas encore vaccinées en France.

Références :

Commissioners of the Lancet, C.-C.E. address sachs columbia edu, Task Force, C., members of the Lancet, C.-C., Commission, S., Staff of the Lancet, C.-C., and Commissioners of the Lancet, C.-C. (2021). Priorities for the COVID-19 pandemic at the start of 2021: statement of the Lancet COVID-19 Commission. Lancet *397*, 947–950.

Haynes, B.F. (2021). A New Vaccine to Battle Covid-19. N Engl J Med *384*, 470–471.

The Lancet (2020). COVID-19 vaccines: no time for complacency. Lancet *396*, 1607.

53. Pourquoi tant de défiance anti-vaccinale ?

- **La confiance dans la vaccination est légitimement réduite chez des sujets inquiets souvent mal informés, a fortiori dans des périodes de crise sanitaire extrêmement anxiogène.** La peur du vaccin fluctue avec l'actualité qui annonce de façon très précise et quasi instantané tout événement présumé indésirable mais des médias et les réseaux (a)sociaux véhiculent aussi de nombreuses fake-news. Ces informations sur un fond de défiance et de peur induisent une forme d'épidémiologie émotionnelle de la vaccination comme l'évoquait Danièle OFRI. La confiance fluctue au gré des informations nouvelles et des mesures contraignantes comme les confinements. Cependant, il faut bien différencier cette hésitation tout à fait compréhensible de la doctrine des anti-vaccins. La stratégie anti-vaccins est une véritable idéologie organisée de façon industrielle, en particulier aux Etats-Unis mais aussi en Europe. Les moyens, la stratégie et la détermination de ces organisations est impressionnante profitant de l'effet d'entraînement des réseaux sociaux qui sont eux-mêmes les premiers bénéficiaires de ces débats. Les impacts sont importants avec des conséquences sanitaires graves comme par exemple le déclin de la couverture vaccinale contre la rougeole. Cette stratégie et son organisation extrêmement précise ont bien été décrits dans deux éditoriaux de Nature Medicine et Science (Ahmed, 2021; Larson and Broniatowski, 2021).

  Les messages clés des anti-vaccins sont toujours de trois ordres suggérant que la vérité est masquée
  - **La maladie (COVID-19) n'est pas dangereuse**
  - **Le vaccin est dangereux**
  - **Les médecins et les scientifiques ne sont pas fiables car ils collaborent avec les industries du vaccin.**

  Le solipsisme des anti-vaccins doit être compris pour y répondre avec pédagogie et sagesse, sans entrer dans un débat irrationnel qui alimente la propagande complotiste. Il faut développer une culture et une confiance raisonnée dans la science et l'innovation qui sont au service de l'homme et de son environnement. Il est important de pouvoir répondre à l'incertitude et la crainte légitime de ceux qui ont encore peur de se faire vacciner. Il faut accepter le vaccinoscepticisme et y répondre avec pédagogie et bienveillance.

Verbatim : Les 10 « éléments de langage » des vaccinosceptiques

1. Le vaccin est dangereux car on injecte un virus ou un bout de virus
2. L'injection est douloureuse surtout dans le muscle… ça fait trop mal
3. Le vaccin est inutile car je suis bien portant et je n'ai pas attrapé le virus pour l'instant (je me crois donc protégé d'un virus qui n'est pas méchant)
4. Le vaccin va me rendre malade, je vais faire une maladie neurologique comme avec la vaccination de l'Hépatite B et de la grippe H1N1. Je risque d'être stérile et mon enfant risque d'être autiste
5. Le vaccin va chambouler mon immunité… je veux me défendre tout seul
6. L'efficacité du vaccin n'est pas connue car on l'a développé et commercialisé en moins d'un an ce qui n'est pas possible
7. Je préfère attendre de voir comment ça se passe chez les autres
8. Le risque de ces vaccins n'est pas connu car l'on n'a pas assez de recul
9. Les soignants et même les médecins ne se vaccinent pas, ce n'est donc pas utile
10. Le vaccin est fait pour enrichir l'industrie pharmaceutique et ceux qui veulent que l'on se vaccine travaillent pour eux

- **Plusieurs études françaises (Epicov) et étrangères montrent que les populations défavorisées qui sont les plus touchées par la COVID-19 sont aussi les plus hésitantes à se faire vacciner.** Ces populations sont une priorité de la stratégie vaccinale qui doit favoriser le « Aller vers ».
- **Dans le pays de Pasteur, la défiance contre les vaccins existe, mais force est de constater que depuis Jenner et Pasteur, l'homme a pu lutter contre « l'ennemi microbien », qu'il soit virus ou bactérie avec une grande efficacité.** L'histoire de la vaccination antimicrobienne est une longue histoire qui va de l'expérience empirique très ancienne de la variolisation en Inde et en Chine jusqu'au vaccin à ARN messager d'aujourd'hui. La vaccination anti-SARS-CoV-2 va marquer l'histoire de la médecine, comme nous allons le décrire dans les questions traitées dans ce document (Desmond and Offit, 2021).

Références :

Ahmed, I. (2021). Dismantling the anti-vaxx industry. Nat Med *27*, 366.

Desmond, A., and Offit, P.A. (2021). On the Shoulders of Giants - From Jenner's Cowpox to mRNA Covid Vaccines. N Engl J Med *384*, 1081–1083.

Larson, H.J., and Broniatowski, D.A. (2021). Volatility of vaccine confidence. Science *371*, 1289.

Spire A, Bajos N, Silberzan L (2021). Social inequalities in hostility toward vaccination against Covid-19. medRxiv 2021.06.07.21258461.

54. Quels sont les effets immunitaires des vaccins et quelles perspectives d'avenir ?

- L'objectif de la vaccination est d'induire une réponse immunitaire protectrice rapide et durable avec un minimum d'effets indésirables.

Les conditions sont :

1- de bien connaître la réponse immunitaire naturelle contre l'agent infectieux que l'on veut neutraliser par la vaccination
2- d'avoir identifié la ou les cible(s) antigéniques de cet agent infectieux capable(s) d'induire une réponse immunitaire vaccinale protectrice
3- d'avoir un vecteur vaccinal facile à utiliser et à produire
4- d'avoir un vaccin capable d'induire une réponse immunitaire robuste, rapide et durable, notamment avec un effet adjuvant significatif
5- s'assurer que la procédure vaccinale permet de protéger de la maladie (effet protecteur) mais aussi d'empêcher l'infection pour bloquer sa transmission (effet stérilisant)
6- de s'assurer que la réponse immunitaire vaccinale n'entraîne pas de réponse immédiate trop intense (réactogénécité) ni surtout de complications inflammatoires tissulaires des mécanismes divers éventuellement auto-immuns.

Ces conditions ne sont pas spécifiques de la vaccination anti-SARS-CoV-2, mais sont celles nécessaires pour tout vaccin.

- **Les vaccins anti-SARS-CoV-2 ont été conçus pour induire une réponse immunitaire innée et adaptative.**

  ☆ La stimulation de l'immunité innée par un effet adjuvant est importante, car elle permet une réponse lymphocytaire T efficace. L'adjuvant idéal est celui qui induit une réponse innée sans provoquer d'inflammation.

  ☆ La réponse lymphocytaire adaptative est la conséquence de la stimulation des lymphocytes T et B par des antigènes spécifiques de l'agent infectieux (comme la protéine S pour SARS-CoV-2). Une coopération entre les lymphocytes T et B permet une réponse antivirale efficace qui repose sur la production d'anticorps « neutralisants » et par l'activation de populations lymphocytaires « antivirales ».

- **Pour les vaccins à ARN messager, l'ARN permet non seulement la production d'antigènes spécifiques (protéine S), mais il sert aussi d'adjuvant.**

  ☆ Pour jouer son rôle d'adjuvant, l'ARN messager se fixe sur des récepteurs (sensors) cytosoliques et endosonaux comme TLR 3, 7, 8 et MDA 5 dont l'activation va induire la synthèse d'interférons de type 1 mais aussi d'autres médiateurs proinflammatoires.

  L'« astuce » est que ces ARN messagers vaccinaux ont été modifiés de telle sorte qu'ils activent les sensors (TLR 7 et MDA 5) mais sans excès càd sans provoquer de réaction inflammatoire. Ils induisent donc une réponse immunitaire innée contrôlée avec une synthèse réduite d'interférons de type 1. Cet effet est bénéfique car l'interféron, produit en excès, exerce un effet inhibiteur sur les capacités translationnelles des cellules (càd sur la capacité à produire des protéines). Ainsi, s'il y a moins d'interféron, la cellule peut produire plus librement la proéine S codée par l'ARN messager qu'elle a capté. Ces modifications subtiles de la séquence nucléotidique des ARN messagers a été un progrès incroyable qui a tout changé, donnant à la technologie des ARN messagers des possibilités immenses.

  ☆ Les ARN messagers, protégés par des nanoparticules de lipides, sont très vite capturés par des cellules dendritiques dont les récepteurs (sensors) comme TLR 7 et MDA 5 vont avoir deux conséquences majeures pour induire la réponse immunitaire :

(**1) ces cellules dendritiques vont produire la protéine S à partir de l'ARN messager qu'elles ont capté puis elles vont présenter cette protéine aux lymphocytes T pour les activer de façon spécifique. Ces lymphocytes T vont alors se différencier en lymphocytes T « effecteurs » antiviraux (tueurs de virus) et en lymphocytes T mémoires qui persistent pendant longtemps.**

(2) ces cellules dendritiques, par l'activation de leurs sensors, produisent différentes cytokines et chemokines, dont l'interféron, qui vont servir de signal « adjuvant » pour favoriser la coopération entre les lymphocytes T spécifiques et des lymphocytes B producteurs d'anticorps.

Cette collaboration, sous l'action de sous-populations comme des lymphocytes T follicular helper, va permettre en quelques jours la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2 de forte affinité (d'isotypes IgM, puis IgA puis IgG). Une grande partie de ces anticorps sont neutralisants facilitant ainsi l'élimination des particules virales. Rapidement ces lymphocytes B vont donner naissance à des lymphocytes B mémoires qui peuvent persister très longtemps dans la moelle osseuse, même sans être restimulés par des antigènes viraux. En cas de réinfection virale, ces lymphocytes B se réactivent rapidement pour permettre la production de grandes quantités d'anticorps spécifiques.

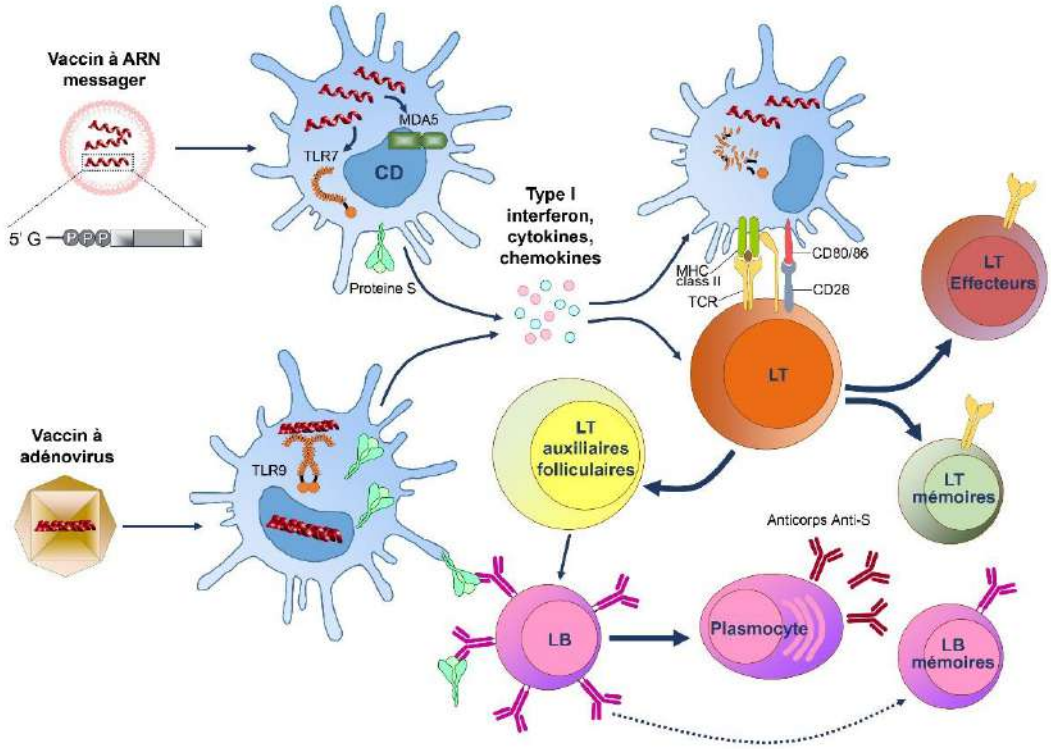
- **Pour les vaccins qui utilisent des vecteurs adénoviraux (qui ont intégré un ADN codant pour la protéine S), la procédure de stimulation est en partie différente.**

  ✯ L'ADN de la protéine S est libéré par l'adénovirus qui a été capturé par les cellules dendritiques du système immunitaire. Cet ADN de la protéine S libéré dans les cellules dendritiques est capté par des récepteurs (sensors) spécifiques comme TLR 9.

  ✯ A partir de cette étape, la procédure est identique à celle induite par un ARN messager mais il faut que l'ADN de la protéine S soit transformé en ARN messager ce qui permettra à la cellule de produire la protéine S. La présentation antigénique de la protéine S puis la stimulation des populations lymphocytaires T et B sont comparables à ce qui est décrit pour les vaccins à ARN messager. Cependant, pour ces vaccins adénoviraux, c'est la particule adénovirale vectrice qui sert d'adjuvant en stimulant l'immunité innée, notamment macrophagique.
- **Pour les différents types de vaccins, la réinjection (rappel ou boost) a l'intérêt de renforcer la réponse innée macrophagique mémoire (trained immunity) mais aussi la mémoire lymphocytaire T et B comme cela a été démontré.** L'interféron de type 1 participe à la mise en place de cette mémoire (Turner et al., 2021).
- **La réponse immunitaire vaccinale anti-SARS-CoV-2 semble durable grâce à des populations lymphocytaires T et B mémoires « longue vie ».** Cette réponse semble efficace à des degrés variables contre les différents variants actuels à condition qu'elle soit suffisamment robuste avec des titres élevés d'anticorps neutralisants. Cependant, comme dans toute vaccination, il y a d'importances différences interindividuelles avec certains sujets qui ne développent pas de réponse immunitaire suffisamment robuste et/ou durable pour des raisons parfois difficiles à déterminer. L'évolution de SARS-CoV-2, qui peut prendre une place particulière dans l'écosystème viral humain, sera importante à connaître pour déterminer la meilleure stratégie vaccinale dans le futur, càd celle qui sera la plus efficace et la plus durable contre le ou les variants qui occuperont la « niche » virale humaine.
- **L'avenir est ouvert et optimiste grâce à la technologie des ARN messagers qui est extrêmement réactive et performante.** Il sera possible de construire rapidement de nouveaux ARN messagers capables d'induire la synthèse d'une ou plusieurs protéines virales. De façon encore plus subtile, il va être possible rapidement d'utiliser des ARN messagers vaccinaux auto-répliquants qui mimeront la réplication virale améliorant ainsi encore la protection immunitaire. Des vaccins à ARN messagers intranasaux et/ou intra bronchiques peuvent aussi être développés pour stimuler une immunité locale très importante pour lutter contre les virus

respiratoires. En effet, dans les muqueuses respiratoires, il est possible d'induire des populations lymphocytaires spécifiques appelées Tissu Residue Memory (TRM) Cells qui peuvent protéger durablement contre d'éventuelle réinfections virales. L'avenir est ouvert et optimiste (Pardi et al., 2018; Teijaro and Farber, 2021).

Mécanismes d'induction de la réponse vaccinale par les vaccins à ARN messager et les vaccins à adénovirus (AdV)



Références :

Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., and Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat. Rev. Drug Discov. *17*, 261–279.

Teijaro, J.R., and Farber, D.L. (2021). COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. Nat. Rev. Immunol. *21*, 195–197.

Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E., Goss, C.W., Rauseo, A.M., Schmitz, A.J., Hansen, L., Haile, A., Klebert, M.K., Pusic, I., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature (online first May 24, 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03647-4.

55. Quels vaccins pour lutter l'infection à SARS-CoV-2 ?

- **En mars 2021, selon les données de l'OMS, il y avait 263 vaccins candidats en cours de développement dont 182 en phase d'évaluation préclinique et 81 en évaluation chez l'homme.** Une vingtaine sont en phase 3 c'est-à-dire au stade de l'évaluation de leur efficacité avant leur mise sur le marché. La Chine a à elle seule 13 vaccins utilisés ou en évaluation (Creech et al., 2021; Rubin and Longo, 2020; The Lancet, 2020).
- **Pour qu'un vaccin stimule une réponse immunitaire efficace il faut un signal révélant l'identité du microbe agresseur (ce qu'on appelle l'antigène), mais aussi un signal de « danger », qui informe notre organisme de la nécessité de se défendre.** Un adjuvant a pour fonction d'apporter ce second signal quand cela est nécessaire. Notons que l'organisme réagit à ce signal de « danger » de la même façon que lors d'une infection. Avec certains vaccins, comme ceux à ARN messager et les vaccins à vecteur adénoviral, l'adjuvant n'est pas nécessaire car le vaccin apporte en soi une stimulation suffisante. Cette réaction au vaccin entraîne une sensation d'inconfort, une fatigue, des douleurs et un état fébrile. Les « fameux » effets secondaires immédiats des vaccins ne sont donc pas, sauf exception, des effets indésirables, mais c'est le reflet de la « mise en alerte » souhaitée du système immunitaire qui doit nous défendre. D'autres effets sont en revanche de véritables effets indésirables qu'il faut connaître, comprendre et si possible éviter en définissant bien les populations à vacciner.
- **Un point majeur dans le développement de nouveaux vaccins pour une infection virale contagieuse est de savoir si le vaccin est simplement protecteur de la maladie (en particulier des formes graves) ou s'il est « stérilisant » càd qu'il empêche l'infection en prévenant ainsi la transmission du virus.** C'est un point majeur avec des éléments solides montrant que les vaccins anti-SARS-CoV-2 réduisent le risque d'infection, donc de contagion (Gu et al., 2020).

Les principaux vaccins anti-SARS-CoV-2

(1) BTN162b2 (Comirnaty®) (Pfizer/BioNTech – USA/Allemagne) : ARN (prot S) messager
(2) mRNA-1273 (COvid-19 vaccine ou Spikevax®) (Moderna – USA) : ARN (prot S) messager
(3) AZD1222 ou ChAdOx1 (nCoV19) (VaxZevria®) (AstraZeneca / Oxford University - Suède / UK) : ADN (prot S) inclus dans Adénovirus chimpanzé
(4) Ad26.CoV.2.S (Janssen – Johnson Johnson – Belgique) : ADN (prot S) inclus dans Adénovirus 26
(5) Vaccin CureVac (CureVac – Germany) : ARN (prot S) messager
(6) Spoutnik V (Gamaleya Research Institute – Russie) : ADN (prot S) inclus dans Adénovirus 26 puis 5
(7) MRT 5500 (SANOFI/Translate Bio – France / USA) : ARN (prot S) messager
(8) NVX-CoV2373 (Novavax – USA) : protéine S recombinante
(9) Vaccin recombinant (SANOFI/GSK – France/UK) : protéine S + adjuvant (GSK)
(10) Autres vaccins en développement :
- Ad5-nCoV (CanSino Biologicals Inc – Chine) : Adénovirus 5
- Coronavac (Institut Butantan /– Sinovac – Brésil/Chine) : virus SARS-CoV-2 inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- SARS-CoV vaccine (Wuhan Institute – Sinopharm - Chine) : virus inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- BBIM- CORV (Beijing Institute – Sinopharm - Chine) : virus inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- VLA 2001 (Valneva – France) : virus inactivé + adjuvant
- CoVepit (Cenexi-France) : 11 néopeptides modifiés stimulant les Lymphocytes T mémoires.

(1) à (4) sont commercialisés et autorisés en Europe et en France
(5) à (9) sont en cours d'étude par l'EMA

Références :

Creech, C.B., Walker, S.C., and Samuels, R.J. (2021). SARS-CoV-2 Vaccines. JAMA *325*, 1318–1320.

Gu, H., Chen, Q., Yang, G., He, L., Fan, H., Deng, Y.Q., Wang, Y., Teng, Y., Zhao, Z., Cui, Y., et al. (2020). Adaptation of SARS-CoV-2 in BALB/c mice for testing vaccine efficacy. Science *369*, 1603–1607.

Rubin, E.J., and Longo, D.L. (2020). SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. N Engl J Med *383*, 2677–2678.

The Lancet (2020). COVID-19 vaccines: no time for complacency. Lancet *396*, 1607.

56. Quelles sont les modalités d'action des différents vaccins contre SARS-CoV-2 ?

- **Les vaccins anti-SARS-CoV-2 sont construits selon différentes modalités d'action.**

(1) **Les vaccins à base de virus vivants atténués consistent à injecter un virus SARS-CoV-2 vivant mais avec une virulence atténuée en particulier par voie nasale.** Il n'y a actuellement que 3 vaccins de ce type en cours de développement avec beaucoup de difficultés, car il faut savoir contrôler la virulence du SARS-CoV-2 vaccinal. Il faut éviter le risque de transmettre la maladie notamment chez les sujets immunodéprimés chez qui ce type de vaccins est contre-indiqué. Cette stratégie est intéressante car elle permet de stimuler l'immunité locale ce qui peut éviter l'infection muqueuse par le virus et donc sa transmission.

(2) **Les vaccins à base de virus inactivés consistent à cultiver le virus SARS-CoV-2 pour l'inactiver**. Cette inactivation se fait par une technique utilisée aussi pour le vaccin de la polio et de la grippe. Comme le virus inactivé n'est plus dangereux, ces vaccins nécessitent souvent d'être associés à un adjuvant. C'est l'option utilisée en particulier par le premier vaccin chinois (Sinovac). Récemment, les Brésiliens ont présenté un vaccin, ButanVac, conçu selon cette technologie pour lutter contre le variant brésilien P.1 (Communiqué de presse, 2021).

(3) **Les vaccins utilisant des protéines recombinantes du virus consistent à produire par des procédés de biotechnologies des protéines virales** qui vont être injectées toujours associées à un adjuvant. Ces vaccins sont déjà utilisés pour l'hépatite B, le papillomavirus et le méningocoque. Le processus de fabrication est long et complexe car il faut produire de grandes quantités de protéines et bien les choisir. Plusieurs vaccins ont été développés dont le vaccin de SANOFI - GSK mais la procédure a été arrêtée (janvier 2021) probablement en raison d'une efficacité vaccinale plus faible que les vaccins à ARN messager.

(4) **Les vaccins à vecteurs viraux consistent à utiliser un autre virus modifié (sans risque pour l'homme) à qui l'on « apprend » à exprimer l'une des protéines de SARS-CoV-2 notamment la protéine S (SPIKE)**. Ces vaccins utilisent principalement des adénovirus qui sont des virus « stabilisés » de telles sorte qu'ils ne se multiplient pas chez l'homme. L'adénovirus est modifié pour l'empêcher de se répliquer. Il sert donc juste de vecteur « sherpa » qui accroche et pénètre les cellules du sujet vacciné pour « porter » un ADN viral vers le noyau de ces cellules. Dans le noyau, l'ADN est transformé en ARN puis traduit en protéine S qui produit l'antigène viral souhaité pour permettre l'immunisation vaccinale. Les adénovirus « vecteurs » sont des virus à ADN (double chaîne) qui ont été recombinés dans des cultures cellulaires avec l'ADN (complet) de la protéine S de SARS-CoV-2.

Ces vaccins viraux permettent de ne pas manipuler directement le virus SARS-CoV-2. L'un des inconvénients est que le vecteur viral (adénovirus) peut être reconnu (dès la 1ère injection ou lors du rappel) par le système immunitaire du sujet à qui on l'injecte. Cela expose à un risque de réaction immunitaire capable d'inactiver l'adénovirus et éventuellement d'avoir d'autres conséquences dont certaines ont été décrites. Ce type de vaccins nouveaux a été développé avec succès pour Ebola. C'est le principe utilisé par les vaccins d'AstraZeneca et de Johnson-Johnson (Janssen) mais aussi du vaccin russe (SPOUTNIK V) et d'autres vaccins notamment chinois.

(5) **Les vaccins à acides nucléiques sont une nouvelle famille de vaccins composés d'ADN ou d'ARN messager**. Ils n'ont jamais été utilisés chez l'homme avant cette épidémie. Il existe dans

nos cellules deux types d'acides nucléiques impliqués dans la transmission de l'information génétique : l'ADN (acide désoxyribonucléique) qui constitue nos gènes (que l'on trouve dans nos chromosomes, isolés du reste de la cellule dans le noyau) et les ARN (acides ribonucléiques), dont il existe plusieurs types. L'un d'entre eux, dit ARN messager ou ARNm, est copié à partir de la matrice ADN du gène puis exporté hors du noyau pour être traduit en protéine dans le cytoplasme (pour les ribosomes).

☆ Les vaccins à ADN, jugés très prometteurs il y a quelques années, n'ont jusqu'ici pas tenu leurs promesses. Ils sont composés d'une partie du code génétique intégré dans un ADN bactérien circulaire qu'on appelle plasmide qui est une structure produite si besoin en grande quantité. Pour agir, l'ADN vaccinal doit pénétrer dans le noyau des cellules, où se trouvent le patrimoine génétique de la cellule (les chromosomes) et les enzymes capables de le transcrire en ARN. Ce type de vaccin, qui est envisagé pour SARS-CoV-2, a l'inconvénient d'être assez peu immunogène ce qui justifie l'association à un adjuvant. Il n'existe pour l'instant aucun vaccin de ce type utilisé chez l'homme.

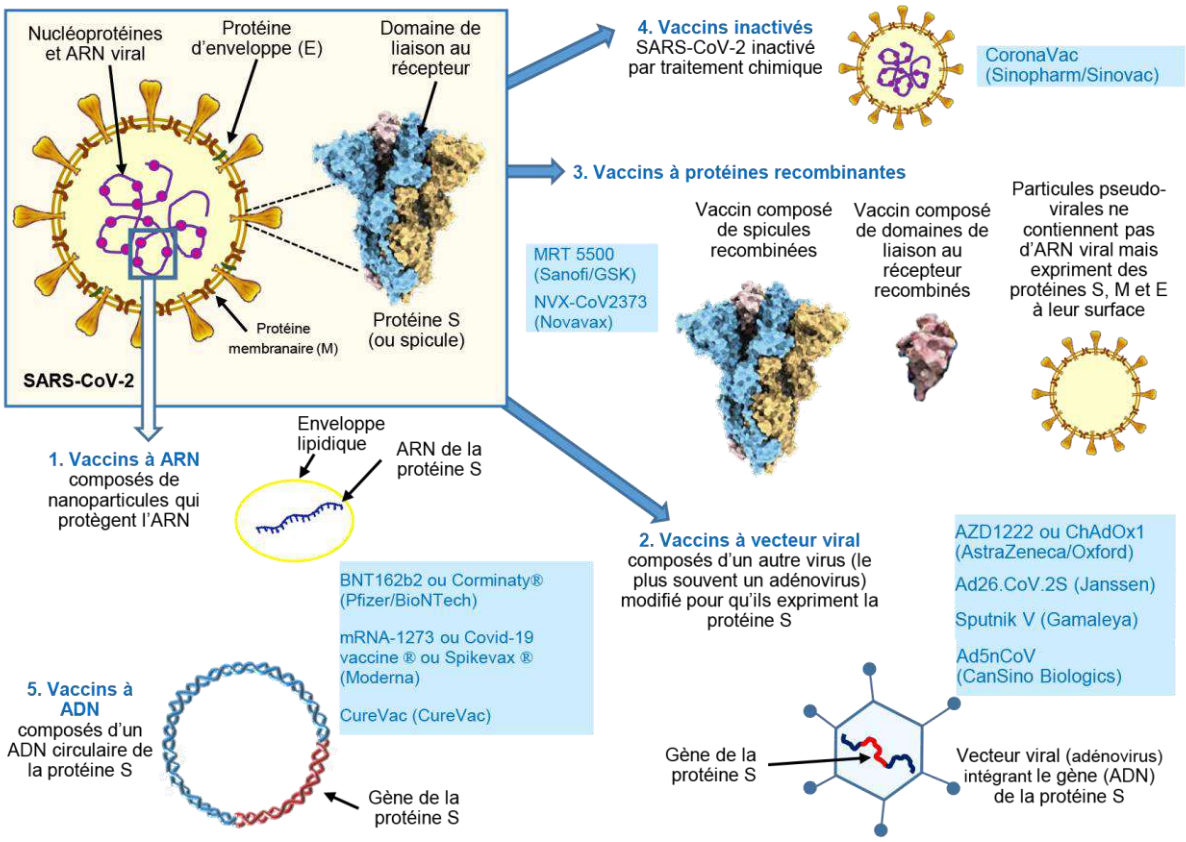
☆ Les vaccins à ARN messager ont été les premiers vaccins développés dans l'infection à SARS-CoV-2. Ils sont assez faciles à produire depuis que l'on maîtrise la synthèse d'ARN messagers qui sont protégés par des nano particules (sorte de gouttelettes) lipidiques. En effet, l'ARN messager est très rapidement dégradé s'il n'est pas protégé. L'ARN messager injecté par voie intramusculaire pénètre dans les cellules immunitaires pour faire travailler la machinerie cellulaire qui va produire la protéine virale d'intérêt càd la protéine S. L'ARN messager, bien enrobé dans ces « gouttelettes » lipidiques, va « tromper » les cellules dendritiques (cellules de l'immunité) qui vont alors les utiliser pour synthétiser l'antigène vaccinal (protéines). C'est une technologie récente déjà utilisée pour la conception d'autres vaccins comme celui du virus Zika et du Cytomégalovirus.

(6) **Les vaccins multipeptidiques sont une nouvelle classe de vaccins.** Ce type de vaccins comme Covepit est formé de 11 néo-épitopes sélectionnés à partir de 167.000 séquences différentes de SARS-CoV-2 (variants initiaux et nouveaux variants). Ces néopeptides ont été optimisés par des algorithmes d'Intelligence artificielle pour renforcer la réponse immunitaire et produire une réponse LT mémoire dans les voies respiratoires. Ces néo-épitopes sont issus de protéines S, M, N et de protéines non structurales. Le premier vaccin de ce type produit par la société Ose immunotherapeutics nantaise pourrait être un vaccin anti-multi-variant intéressant. Il pourrait être disponible fin 2021-2022.

Les premiers vaccins sont disponibles depuis fin 2020 avec progressivement le mise sur le marché de ceux qui ont été validés par les agences internationales et nationales. Pour les nombreux vaccins encore en cours d'évaluation, va se poser une question méthodologique délicate car les études du candidat-vaccin contre placébo vont devenir non éthiques sachant que l'on dispose déjà sur le marché de vaccins avec une efficacité qui dépasse 90%.

Tous ces vaccins sont le résultat d'un engagement et d'un dynamisme de la recherche, comme nous n'en avions jamais connu jusqu'à présent. C'est un facteur majeur d'espoir pour le futur, certain que des découvertes importantes sont encore à venir pour éradiquer ce virus.

Les principaux vaccins anti-SARS-CoV-2



Les vaccins à adénovirus : Qui est l'adénovirus ?

- Il existe près de 50 serotypes d'adénovirus séparés en 7 species (A à G). Ce sont les serotypes 2 et 5 qui ont été le plus étudiés car ils sont les plus fréquemment responsables d'infections respiratoires bénignes (sauf chez l'immunodéprimé).
- Pour servir de vecteurs vaccinaux ce sont les serotypes 5 et 26 qui sont le plus utilisés. L'adénovirus 26 est l'un des plus rarement identifiés chez l'homme ce qui explique qu'il ait une plus faible immunogénéicité.
- Les Adénovirus sont des virus assez communs puisque dans les populations chinoises et brésiliennes 60 à 80% des sujets ont des anticorps neutralisants anti Ad serotype 5 et 20 à 50% contre l'Ad serotype 26. C'est pour cette raison que certains développeurs ont choisi un adénovirus de chimpanzé (ChadOx1) mais il est possible qu'il existe chez l'homme préalablement infecté par des adénovirus humains une réactivité (notamment LTCD8) contre cet adénovirus de primate.
- L'adénovirus choisi comme vecteur serotype (5 ou 26) est incubé dans des cellules de mammifère (HEK-293) (plus rarement dans des bactéries) pour lui faire rencontrer un ADN que l'on souhaite qu'il intègre. Ainsi, cette « co-culture » entraîne des recombinaisons entre l'ADN de l'adénovirus et l'ADN d'intérêt qui est celui de la protéine S de SARS-CoV-2 pour les vaccins anti-COVID-19.
- Différents vaccins anti-SARS-CoV-2 à adénovirus ont été construits :
  - Adénovirus 26 : vaccin Johnson-Johnson (1 injection)
  - Adénovirus 5 : vaccin Chinese CanSino Adeno5 Covid (1 injection)
  - Adénovirus 26 + adénovirus 5 : vaccin Spoutnik V (2 injections)
  - Adénovirus de chimpanzé : vaccin ChadOx1 (2 injections)

Référence :

Communiqué de presse (2021). ButanVac vaccine gets clearance for human trials in Brazil. https://brazilian.report/liveblog/2021/06/10/butanvac-gets-clearance-for-human-trials/.

57. Comment a-t-on pu produire aussi rapidement des vaccins anti-COVID-19 à ARN messager ?

- **La vaccination est un concept immunologique généralement assez simple à imaginer quand on connaît le virus et la réponse immunitaire antivirale.** C'était le cas de SARS-CoV-2, car cette pandémie avait été précédée en 2003 d'une première épidémie à SARS-CoV-1. Après cette phase, le plus difficile est d'industrialiser un vaccin pour le produire en quantité massive en cas de pandémie. Avant la pandémie à SARS-CoV-2, il n'y avait dans le monde que 5 fabricants qui géraient 60 usines pour produire l'ensemble des vaccins. SARS-CoV-2 a transformé cet écosystème industriel.
- **Ces vaccins, malgré la rapidité de leur développement, ont été évalués selon des règles extrêmement rigoureuses avec la publication des résultats dans des revues internationales de renom après une validation par les pairs.**
- **Ces vaccins ont aussi été évalués par des agences nationales et internationales indépendantes pour obtenir une mise sur le marché en moins d'un an après le début de l'épidémie.** C'est un exploit lié à la conjonction de plusieurs facteurs qui expliquent sans surprise et sans aucune suspicion cette réussite.

(1) L'ARN messager est un sujet d'intérêt depuis près de 30 ans avec des succès mal connus du grand public dans le domaine du cancer et même d'infections virale comme le virus Zika.
L'évolution technologique, qui permet de produire des quantités industrielles d'ARN messager en les protégeant dans des nanoparticules lipidiques, est un progrès maîtrisé déjà depuis quelques années.
(2) L'étude détaillée de SARS-CoV-1 (responsable du SARS en 2003) et du MERS-CoV (en 2012) a été extrêmement importante pour comprendre la réponse immunitaire contre les coronavirus notamment contre la fameuse protéine S (Barnes et al., 2020). Cette expérience a permis d'éviter certains écueils des vaccins qui avaient été développés (sans être commercialisés) pour cette infection qui a disparu spontanément dès 2004 (voir question 15). Un vaccin (ChadOx1 MERS) avait été développé avec une efficacité démontrée pour protéger des primates de l'infection à MERS-CoV.
(3) La mobilisation mondiale des chercheurs, des médecins et des industriels a permis une synergie comme nous n'en avions peut-être jamais connue. Les données scientifiques, notamment la séquence complète du virus, ont été rapidement partagées en « open access » pour faciliter la recherche mondiale. De façon tout à fait exceptionnelle, BioNTech-Pfizer ont rendu public la séquence de l'ARN messager construit pour produire leur vaccin alors qu'elle était protégée par un brevet. C'est une première qui traduit aussi un souhait de collaboration et une nécessité que la vaccination soit reconnue comme un « bien universel ».
(4) Les entreprises ont pris des risques, sans assurance de rentabilité, pour construire des chaînes de production avant même que les vaccins aient pu être évalués. C'est une prise de risque inhabituelle pour des industriels de la santé qui témoignent habituellement peu d'intérêt pour les thérapeutiques préventives (notamment les vaccins) contrairement aux médicaments dont le marché est plus important et plus pérenne. A titre d'exemple, une usine de production nécessite un investissement de 500 millions de dollars pour être mise en place en moyenne en 3 ans.

(5) Un développement clinique rigoureux, mais accéléré, a permis l'évaluation de ces vaccins (en phase 1, 2 et 3) en moins d'un an. Cela a pu se faire par des procédures d'urgence et des analyses intermédiaires en collaboration directe avec les agences du médicament (FDA, EMA).
(6) Les sujets (volontaires sains), par dizaine de milliers, ont accepté de participer à ces études dans de nombreux pays du monde pour une évaluation à très grande échelle pendant la période épidémique. Il faut rendre hommage à ces volontaires qui ont aidé à mieux comprendre l'utilité du vaccin. Ce point est important car la validation clinique de vaccins est plus pertinente pendant une période d'épidémie active car cela permet de démontrer directement l'effet préventif. Hors épidémie, on examine la réponse anticorps des sujets vaccinés alors que pendant l'épidémie on peut vérifier l'effet sur les risques de maladie grave, de mortalité, mais aussi l'effet du vaccin sur la transmission du virus.
(7) L'engagement des états, mais aussi de fédérations comme l'Europe, a permis de négocier l'achat anticipé et de préparer la logistique qui est assez complexe pour les vaccins ARN (en raison de leur conservation au grand froid). Dans ce contexte, la négociation des marchés, dont certains aspects ne sont pas connus, a été possible avec un souci de répartition équitable. Néanmoins, l'accès à la vaccination pour des pays à faible PIB, comme en Afrique, pose un problème majeur que l'OMS doit prendre en charge avec le soutien des industriels. Le prix de ces vaccins (1 à 10€) et les bénéfices générés justifient un débat légitime respectueux du rôle et de la responsabilité de chacun.

Ainsi, tous ces éléments expliquent une forme de synergie exceptionnelle qui a permis la mise à disposition de vaccins pour un virus nouveau en moins d'un an sans contourner la rigueur des étapes de la validation. Les trois premiers vaccins (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca) ont eu rapidement une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle qui est un des mécanismes réglementaires de l'UE (15/02/2021). Cette procédure vise à faciliter un accès rapide aux médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait, y compris dans les situations d'urgence. Cette AMM conditionnelle est accordée quand le bénéfice l'emporte clairement sur le risque, même si toutes les données ne sont pas disponibles. Cette mesure qui donne accès en urgence aux vaccins inclut bien sûr des questions auxquelles il est nécessaire de répondre si besoin par des études complémentaires.
Dans une stratégie vaccinale, aussi urgente, il faut être capables de vacciner sans attendre plusieurs mois ou années pour répondre à des questions, pourtant importantes, comme celle de la persistance de la réponse vaccinale ou de la tolérance au long cours. Il y a donc une prise de risque raisonnée et éclairée qui doit être débattue et validée par des agences indépendantes en assurant une communication transparente sur tous les éléments de surveillance. Cette stratégie doit être expliquée à tous, avec clarté et simplicité, car la vaccination est un geste de prévention qui concernent tous les citoyens.
Cette vaccination doit être mondiale pour lutter contre une pandémie. Elle doit être considérée comme un « bien » de l'humanité, ce qui nécessite que l'OMS et d'autres organisations s'impliquent avec les industriels pour permettre l'accès à tous de ces vaccins. Seule une « panvaccination » mondiale permettra de lutter contre cette pandémie (Rubin and Longo, 2020; The Lancet, 2020).
Antonio Guterres, Secrétaire Général des Nations Unies, disait déjà le 24 avril 2020 : « Il ne faut pas un vaccin ou des traitements pour un pays ou une région ou la moitié du monde, mais un vaccin et des traitements abordables, sûrs, efficaces, facilement administrables et universellement disponibles, pour tout le monde, partout ».

Cette démarche « solidaire » souligne l'importance de rendre les brevets « publics », mais cela ne suffira pas car il faut aussi être capable de produire en grande quantité les vaccins pour les pays qui n'ont pas de capacités de production.

Comment a-t-on pu produire aussi rapidement des vaccins anti-Covid à ARN messager ? L'histoire d'un vaccin nouveau, le m RNA1273 de Moderna

- Une réunion le 02/03/2020 à la Maison Blanche, le PDG de Moderna, Stéphane BANCEL, présente un vaccin nouveau formé d'ARN messager encore jamais testé chez l'homme.
- Le lendemain le 03/03/2020, la FDA donne son feu vert pour le premier essai thérapeutique avec ce candidat vaccin qui a été adressé au NIH (Pr FOSSY) 42 jours après le séquençage de SARS-CoV-2.
- Le 16/04/2020, la Federal Biomedical Advance Research and Development Authority (BARDA) a accordé 483 millions de dollars à Moderna pour le développement de son vaccin.
- Le 18/12/2020, après une analyse des études cliniques réalisées selon des règles de conformité définies par la FDA, cette agence autorise le vaccin Moderna aux USA.

Références :

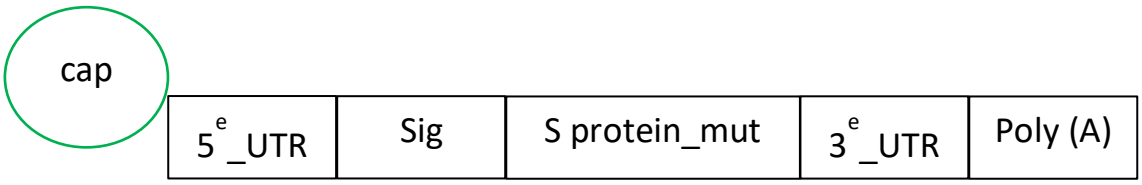
Barnes, C.O., Jette, C.A., Abernathy, M.E., Dam, K.A., Esswein, S.R., Gristick, H.B., Malyutin, A.G., Sharaf, N.G., Huey-Tubman, K.E., Lee, Y.E., et al. (2020). SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. Nature *588*, 682–687.

Rubin, E.J., and Longo, D.L. (2020). SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. N Engl J Med *383*, 2677–2678.

The Lancet (2020). COVID-19 vaccines: no time for complacency. Lancet *396*, 1607.

58. L'ARN messager de BioNTech - Pfizer : un exemple de technologie moléculaire avancée ?

BioNTech a donné accès au « code source » de l'ARN messager utilisé dans le vaccin alors que Moderna ne l'a pas encore fait. Cet ARN messager utilisé par BioNTech a des caractéristiques extrêmement intéressantes avec une structure très particulière faite de 4284 bases.



☆ La coiffe de cet ARN messager permet d'amorcer la programmation de la traduction de l'ARN en acides aminés.
☆ Les séquences 5' et 3' UTR (Untranslated Trasncription Region) entourent la séquence S de la protéine qui va être traduite en protéine S. La séquence 5' UTR permet à l'ARN messager de s'ancrer correctement aux ribosomes qui vont effectuer la traduction. La séquence 3'UTR (région promotrice non traduite) augmente l'efficacité de la traduction et la stabilité de l'expression de la protéine S.
☆ La fameuse séquence S est formée de bases classiques (A : adénine, G : guanine et C : cytosine) mais les bases U (uracile) sont remplacées systématiquement par une autre base appelée pseudo-uridine (caractérisée par une liaison carbone – carbone). Cette base permet à l'ARN de mieux résister à sa dégradation naturelle.
L'analyse de la séquence de cet ARN qui code pour la protéine S vaccinale montre qu'il existe aussi de petites modifications avec plus de bases G et C sans que cela ne change la traduction en acides aminés. Cette plus grande quantité de bases G et C renforce la traduction en protéines.
Cette séquence a aussi quelques modifications portant sur des acides aminés (mutations de deux prolines) qui vont stabiliser sa conformation « naturelle » afin que la protéine S conserve sa structure tridimensionnelle non repliée native lui permettant d'être bien reconnue par les cellules du système immunitaire. Cet élément permet aussi à la protéine S vaccinale d'être plus immunogène.
Cette modification a aussi une autre grande importance qui est de faire en sorte que l'ARN soit moins activateur des récepteurs « sensors » afin de réduire la réponse inflammatoire notamment la production d'interférons. Néanmoins, cet ARN messager doit stimuler l'immunité innée ce qu'il fait en s'accrochant à ces récepteurs (sensors) comme TLR 7 et MDA 5. Ainsi, il stimule directement l'immunité innée, se comportant comme une forme « d'auto-adjuvant ». Cette modification majeure que l'on doit aux grands scientifiques de l'ARN, permet de faire de l'ARN messager un agent vaccinal particulièrement original.
☆La séquence Sig permet de guider la protéine S produite dans la « tuyauterie » cellulaire càd le reticulum endoplasmique. Ce guidage permet à la protéine de sortir de la cellule pour être reconnue par les cellules de l'immunité (Pardi et al., 2018; Teijaro and Farber, 2021).

Références :

Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., and Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat. Rev. Drug Discov. *17*, 261–279.

Teijaro, J.R., and Farber, D.L. (2021). COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. Nat. Rev. Immunol. *21*, 195–197.

59. La technique du vaccin à ARN messager est-elle au point ?

- **La recherche médicale s'intéresse à l'effet thérapeutique des ARN messagers depuis plus de 30 ans.** Katalyn KARIKO, Norbert PARDI, Frédéric W. PORTER, Drew WEISSMAN, Margaret LIU et d'autres sont des très grands scientifiques qui ont contribué au développement de ces techniques (Karikó and Weissman, 2007; Pardi et al., 2018; Rubin and Longo, 2020).
- **Les ARN sont déjà utilisés chez l'homme depuis de nombreuses années dans des essais de vaccination anti-cancers sous la forme d'oligonucléotides et d'ARNsi (petits ARN inhibiteurs appelés « interférants »).** Dans ces stratégies, la quantité d'ARN utilisée se fait à des doses beaucoup plus importantes que celles utilisées pour les vaccins à ARN messager.
- **L'évolution des connaissances a permis de comprendre comment produire des ARN messagers qui n'induisent pas de réponse inflammatoire tout en résistant à la dégradation rapide par les enzymes de la cellule.** Ainsi, ces ARN ont des structures « modifiées » (pour ne pas être trop inflammatoires) enrobées dans des nanoparticules lipidiques (pour ne pas être détruits) ce qui permet des applications thérapeutiques incroyables.
- **Du fait de la fragilité de l'ARN messager, ces vaccins nécessitent des conditions drastiques de conservation** à -70°C pour le vaccin Pfizer-BioNTech, ou -20°C pour le Moderna, mais un vaccin à ARN messager en développement par la Compagnie allemande CureVAC pourra être conservés à 5°C. Les conditions de conservation se sont assouplies pour les vaccins à ARN messager, mais cela reste compliqué notamment pour les pays peu développés. Récemment, il a été démontré que les vaccins à ARN messager (BTN162n2) pouvaient rester conservés dans un réfrigérateur standard (2 à 8°C) pendant 1 mois après la décongélation (Avis du Comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'EMA – 17 mai 2021). Cette procédure simplifiée rend beaucoup plus aisée l'utilisation de ces vaccins initialement conservés à température ultra froide.
- **Les premiers résultats avec les vaccins à ARN messager de Pfizer-BioNTech et Moderna sont extrêmement encourageants démontrant une excellente efficacité et une bonne tolérance.** Cependant, c'est une technologie nouvelle qui nécessite une vigilance déterminée pour s'assurer de l'efficacité à moyen et long terme et bien sûr de sa bonne tolérance.
- **La saga de l'ARN messager prend maintenant une nouvelle dimension avec d'immenses promesses, notamment pour le traitement des cancers, des maladies inflammatoires et potentiellement dans différentes autres maladies.** La vaccination va aussi être révolutionnée par cette nouvelle technique. Des vaccins à ARN messager chimériques sont développés pour s'immuniser contre plusieurs virus notamment contre de multiples coronavirus. L'hypothèse d'un vaccin « universel » anti-coronavirus est possible. D'autres vaccins à ARN messager « autorépliquants » est une autre évolution qui permettrait de mimer l'infection virale en favorisant une réponse immunitaire durable. Ces innovations qui devront être évaluées avec rigueur et validées ouvrent des perspectives formidables (Martinez et al., 2021).
- L'histoire des traitements médicaux nécessite toujours une profonde humilité mais cela n'empêche pas une forme « d'émerveillement » quand une découverte de cette dimension peut permettre d'aider à sortir d'une pandémie historique qui paralyse tout notre monde.

Références :

Karikó, K., and Weissman, D. (2007). Naturally occurring nucleoside modifications suppress the immunostimulatory activity of RNA: implication for therapeutic RNA development. Curr. Opin. Drug Discov. Devel. *10*, 523–532.

Martinez, D.R., Schäfer, A., Leist, S.R., Cruz, G.D. la, West, A., Atochina-Vasserman, E.N., Lindesmith, L.C., Pardi, N., Parks, R., Barr, M., et al. (2021). Chimeric spike mRNA vaccines protect against Sarbecovirus challenge in mice. Science (online first June 22, 2021), doi: 10.1126/science.abi4506.

Pardi, N., Hogan, M.J., Porter, F.W., and Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. Nat. Rev. Drug Discov. *17*, 261–279.

Rubin, E.J., and Longo, D.L. (2020). SARS-CoV-2 Vaccination - An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. N Engl J Med *383*, 2677–2678.

60. Que contient une seringue du vaccin à ARN messager ?

- **Un vaccin à ARN messager contient la substance principale qui est une quantité calibrée d'ARN messagers (30 µg pour le vaccin Pfizer-BioNTech et 100 µg pour le Moderna) préparés dans des petites gouttelettes de graisse (appelées nanoparticules lipidiques).** Ces gouttelettes de graisse sont destinées à les protéger afin qu'ils ne soient pas détruits dès l'injection intramusculaire par les systèmes de défense de nos cellules. Ces petites particules grasses qui encapsulent les ARN messagers sont formées de lipides et de cholestérol comme ceux qui constituent la membrane des cellules. Ces particules sont mélangées à différentes substances qui permettent de présenter le vaccin sous forme liquide. Le vaccin est donc aussi formé d'eau stérile, de sucrose, de sels et d'autres substances qui permettent de le rendre injectable avec un pH stable proche de celui de nos cellules.
- **Ces vaccins à ARN messager ne contiennent pas d'adjuvants** car c'est l'ARN messager et les nanoparticules lipidiques, de par leurs propriétés inflammatoires résiduelles, qui font office d'adjuvant. C'est une différence importante avec les autres vaccins non viraux.
- **Pour chacun des autres vaccins qui seront validés et mis sur le marché, la liste précise des composés nécessaires est disponible sur le site de l'Agence européenne des médicaments et donc consultables par tous.**

61. L'ARN messager vaccinal peut-il s'intégrer dans le code génétique de nos cellules ?

- **Notre génome est constitué d'ADN, qui est chimiquement différent de l'ARN.** Cet ADN se trouve dans un compartiment clos, le noyau, dans lequel les ARN messagers ne peuvent pas pénétrer. L'ARN messager ne peut donc pas s'intégrer dans nos chromosomes sans avoir auparavant était « rétrotranscrit » en ADN par une enzyme spécifique appelée « transcriptase reverse » qui n'existe pas spontanément dans nos cellules humaines. En revanche, certains virus, appelés rétrovirus, expriment des enzymes capables de rétro-transcrire l'ARN en ADN. Nous cohabitons depuis le « début » de notre espèce avec des rétrovirus « amis » qui, avec le temps, se sont intégrés dans notre ADN. Ainsi, notre génome est « truffé » de séquences héritées de vieux rétrovirus qu'*Homo sapiens* ou ses ancêtres ont rencontré au fil de millénaires. Certaines de ces séquences rétrovirales nous ont donné des avantages comme celles appelées ALU qui favorisent par exemple la synthèse d'Interféron. Les coronavirus ne sont pas des rétrovirus mais il existe chez l'homme des rétrovirus comme les virus VIH et HTLV1 qui ont des conséquences pathogènes bien identifiés sans aucun rapport avec l'effet de séquences ancestrales des vieux rétrovirus que nous avons intégrés dans notre génome.
- **Tous les jours, nos cellules sont « assaillies » en permanence par de nombreux ARN « exogènes » (de virus et bactéries) et par des ARN « endogènes » produits par nos cellules sans qu'ils soient intégrés dans notre génome.** La machine intracellulaire est organisée pour utiliser et/ou dégrader ces ARN. En particulier, les ARN messagers contiennent des séquences de reconnaissance par les nanomachines de la cellule qui produit les protéines. Cela explique que ces ARN soient très rapidement pris en charge après leur entrée dans la cellule, avant d'être utilisées ou dégradées. Ainsi, il y a peu de chance de recombinaison de ces ARN avec d'autres acides nucléiques présents dans la cellule.
- **Malgré ces arguments, la persistance de test RT-PCR positifs chez certains sujets infectés par SARS-CoV-2 a fait évoquer la possibilité que ces sujets aient intégré une copie (ADN) de ce virus dans le génome des cellules, ce qui constituerait une « cicatrice génomique » virale permanente détectable par une RT-PCR.** Sur la base de ce que l'on sait des virus à ARN, dont la biologie est bien connue, l'insertion génomique accidentelle d'un ARN de SARS-CoV-2 est une circonstance hautement improbable, qui n'a pas été observée pour l'instant. Des expériences d'infection de cellules par le virus SARS-CoV-2 en présence d'une transcriptase réverse ont suggéré que cela pourrait se produire, mais les experts jugent les conditions de ces expériences trop artificielles pour apporter une preuve de risque crédible (Zhang et al., 2020).
- **Si l'insertion de l'ARN de SARS-CoV-2 dans les cellules qu'il infecte est hautement impossible, l'hypothèse d'une insertion dans le code génétique de cellules germinales (càd de cellules de la reproduction) est dans l'état impossible.** Ces cellules, qui ne sont pas infectées par SARS-CoV-2, n'ont aucune machinerie de réversion (reverse transcriptase) qui permettrait l'insertion de l'ARN dans leur génome.
- **L'intégration génomique d'ARN messagers viraux est hautement improbable mais celle de l'ARN messager vaccinaux est impossible a fortiori quand on sait que la quantité d'ARN messager d'un vaccin est infiniment plus faible que la quantité d'ARN viral d'un organisme infecté.** De plus, les enzymes (transcriptase réverse) reconnaissent des séquences d'ARN

spécifiques qui sont absentes de l'ARN messager vaccinal. Ainsi, ces ARN vaccinaux ne peuvent pas être rétrotranscrits en ADN ce qui explique qu'ils n'ont aucune chance d'être intégrés dans l'ADN de nos cellules. Le débat scientifique est ouvert mais pour l'instant il y a plus de fantaisies que de faits.

Référence :

Zhang, L., Richards, A., Khalil, A., Wogram, E., Ma, H., Young, R.A., and Jaenisch, R. (2020). SARS-CoV-2 RNA reverse-transcribed and integrated into the human genome. bioRxiv 2020.12.12.422516.

62. L'ARN messager vaccinal injecté peut-il avoir des conséquences graves sur nos cellules ?

- **Les ARN messagers des vaccins sont construits « à façon ».** Ils ont donc une structure particulière pour stimuler la cellule « hôte », en se fixant sur certains récepteurs « professionnels » (notamment TLR) dont notre cellule dispose pour capturer les ARN. L'hypothèse que ces ARN pourraient être « dégradés » dans la cellule de telle sorte que leurs débris puissent devenir « accidentellement » inflammatoires est théoriquement possible mais n'a jamais été démontrée.
- **Ces ARN sont préparés pour n'induire que la production de la protéine virale attendue (càd la protéine S (SPIKE) mais rien d'autre.** L'ARN messager qui est injecté permet exclusivement la production de la protéine S qu'il code sans apporter d'autres informations génétiques. Malgré toutes ces précautions, il faut continuer de surveiller de façon très rigoureuse les effets de ces ARN messagers par exemple quand nous vaccinerons des patients atteints de maladies auto-immunes et inflammatoires mais pour l'instant rien ne laisse présager un risque crédible.
- **Ces ARN ne peuvent pas avoir d'effet « cancérigènes » car ils ne s'intègrent pas dans le génome et ils ne modifient pas la lecture des gènes par des modifications dites « épigénétiques ».** Ce point est très important car il existe différentes formes d'ARN (appelés notamment interférents) qui peuvent réguler la transcription des gènes entraînant des conséquences qui favorisent l'apparition de cancers ou de maladies inflammatoires ou au contraire qui empêchent des mécanismes pathogènes. Les ARN messagers vaccinaux ne sont donc ni des ARN interférents capables d'avoir des effets épigénétiques sur le génome, ni des ARN guides utilisés dans des techniques destinées à modifier notre génome, comme les techniques CRISPR/cas9 (Prix Nobel 2020). Ces ARN messagers vaccinaux ne peuvent pas cibler l'ADN de nos cellules.

63. L’ARN messager du vaccin (ou du virus SARS-CoV-2) pourrait-il se combiner à l’ARN d’un autre virus présent dans la cellule pour former un nouveau virus « chimère » ?

- La recombinaison entre l’ARN de deux virus ou l’ARN messager vaccinal et l’ARN d’un autre virus est théoriquement possible. Ce phénomène peut être observé dans des conditions expérimentales bien particulières. Cependant cela n’a jamais été observé, même avec des vaccins constitués de virus vivants atténués et/ou inactivés, qui pourtant comportent un matériel génétique complet (ce qui n’est pas le cas des vaccins à ARN messager).
- L’ARN messager, même protégé par des nanoparticules de lipides, est rapidement dégradé s’il n’est pas pris en charge par la machinerie de traduction des protéines. La rapidité de cette procédure intracellulaire empêche en réalité toute recombinaison.

64. Comment sont organisées les campagnes vaccinales en France ?

- **La stratégie vaccinale s'appuie sur des recommandations publiées par l'Haute Autorité de Santé (HAS) et sur le Comité national de la vaccination présidé par le Professeur Alain Fischer.** Il existe deux critères principaux fixant la priorité de la vaccination :
  (1) L'exposition accrue au virus, notamment pour les professionnels de santé mais cette notion d'exposition peut être discutée pour le personnel confronté au public (employés des grands magasins, policiers, gendarmes, pompiers professionnels, personnels administratifs, etc…). Il est utile de rediscuter la priorisation de cette liste.
  (2) L'existence d'un facteur risque individuel de développer une forme grave de la maladie : personnes âgées, obésité, diabète de type 1 et type 2, atteinte pulmonaire, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, cancer récent de moins de 3 mois, transplantation d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques et trisomie 21. Cette liste est adaptée avec l'acquisition de nouvelles connaissances (HAS, 2021). Le 5 mai 2021, en 4 mois, 16.4 millions de primovaccinations ont été réalisées en France (soit 24.5% de la population). Cet effort doit se poursuivre et se renforcer pour gagner la course de vitesse avec ce virus, en évitant ainsi qu'il génère de nouveaux variants qui pourraient échapper à la stratégie vaccinale.
- **L'objectif est de vacciner une très large proportion de la population afin d'atteindre une immunité collective le plus rapidement possible.** Ainsi, cette stratégie est prévue en 5 phases jusqu'à une généralisation de cette vaccination à l'ensemble de la population de plus de 18 ans à partir de fin mai 2021, puis celle du 12 à 18 ans en juin 2021. La stratégie vaccinale des sujets de moins de 18 ans dépendra des études spécifiques dont les premiers résultats sont très positifs mais aussi de l'évolution de l'épidémie notamment de l'apparition de nouveaux variants plus contagieux qui pourraient toucher des populations plus jeunes. Dans une stratégie d'éradication « Zéro Covid » ou plus vraisemblablement de contrôle majeur de la circulation, la vaccination des enfants, des adolescents et des étudiants sera discutée pour potentiellement supprimer l'effet réservoir que représentent ces populations dont le brassage est majeur.
- **Cette stratégie vaccinale est différente dans certains pays même si dans la très grande majorité des cas la vaccination a été proposée prioritairement aux populations les plus fragiles (sujets âgés) et les plus exposées.** Il est important qu'il y ait une réflexion commune pour avoir une stratégie vaccinale partagée pour lutter contre cette pandémie à l'échelle mondiale.

Référence :

HAS (2021). Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner.

65. L'efficacité des vaccins est-elle vraiment démontrée notamment pour les formes les plus sévères de la Covid-19 ?

(1) Pour les vaccins à ARN messager

- **Les études qui ont évalué les deux premiers vaccins à ARN messager (BNT16b2 Pfizer-BioNTech et m RNA-1273 Moderna) ont inclus des volontaires de plus de 16 à 18 ans.** Près d'un quart avait plus de 65 ans et certains plus de 75 ans et/ou certains étaient atteints de différentes comorbidités dont une obésité, une atteinte cardiaque, pulmonaire ou un diabète mais les malades à très haut risque étaient exclus dans cette première phase d'évaluation du vaccin (Amit et al., 2021; Baden et al., 2021; Polack et al., 2020; Voysey et al., 2021a, 2021b).
- **Les deux vaccins ont démontré une efficacité très importante en réduisant le risque d'infections symptomatiques avec respectivement une efficacité de 94.1% (p<0.001) pour le m RNA-1273 est de 95% (p< 0.001) pour le BNT162b2.** Avec ces deux vaccins, il a été décrit une nette réduction des formes sévères avec, par exemple, 30 formes sévères dans le groupe de référence témoin (avec une injection de placébo) mais aucune dans le groupe vacciné par le m RNA-1273. Cependant, dans ces premières études, les effectifs étaient trop faibles pour affirmer de façon statistiquement formelle ce bénéfice. On peut s'étonner du faible nombre de formes sévères (et de morts) dans ces études alors qu'elles se sont déroulées en période épidémique (notamment aux USA) mais les volontaires sains inclus n'étaient pas pour la plupart des sujets à très haut risque. L'on peut aussi penser que ces volontaires, revus souvent pendant l'étude, ont été conscients de l'importance des mesures barrières, les appliquant probablement avec rigueur.
- **Un point important a été l'annonce du maintien de l'efficacité du vaccin BNT162b2 jusqu'à 6 mois après la 2ème dose chez les patients de cette étude de phase 3 et cela malgré la circulation de nouveaux variants.** Ainsi, entre le 7ème jour et le 6ème mois après la 2ème dose chez les 46.307 participants à l'étude, 850 infections ont été observées dans le groupe placébo mais seulement 77 dans le groupe vaccin soit une efficacité de 91.3%. L'efficacité sur les formes sévères est de 95.3% (selon la définition FDA) et 100% (selon la définition CDC). Cette efficacité est importante quels que soient l'âge, le genre, l'origine ethnique et les pathologies associées. L'analyse du sous-groupe de patients inclus en Afrique du Sud (n=800) montre une efficacité à 100% avec 9 infectés dans le groupe placébo (dont 6 par le variant sud-africain) et 0 dans le groupe vaccin. Ainsi, la sensibilité réduite du variant sud-africain aux anticorps vaccinaux ne semble pas nuire à l'effet du vaccin. Sans que l'on n'ait de détails pour l'instant, il n'y a pas de nouveaux événements indésirables inattendus après 6 mois de suivi (Liu et al., 2021) (dépêche APM 31/03/2021).

  Des résultats équivalents ont été rapportés pour le maintien de l'efficacité du vaccin m RNA-1273 Moderna 6 mois après la 2ème dose avec une protection de 90% contre les formes symptomatiques et de 95% contre les formes sévères (communication Moderna, APM 14/04/2021).
- **Ces résultats ont été confirmés par les études d'extension et des études « dans la vraie vie »**, c'est-à-dire dans des populations qui se chiffrent en millions de sujets vaccinés.

  ☆ Les premiers résultats en Israël, pays dans lequel près de 30% des sujets ont déjà été vaccinés avec le BNT162b2 (31/01/2021), il existe un recul significatif des formes sévères avec en particulier une réduction de 60% des hospitalisations des sujets les plus âgés dans une première étude sur 50.777 patients. L'effet est précoce (dès la 1ère injection) avec une

réduction de l'ordre de 30% du risque d'être infecté, mais il est plus important après la 2ème injection. Ces constatations sont d'autant plus intéressantes que le virus circulait activement en Israël avec plus de 50% des infections liées au variant britannique (Chodick et al., 2021). Ces premiers résultats ont été confirmés par une étude observationnelle beaucoup plus importante sur près de 600.000 sujets vaccinés comparé à 600.000 non vaccinés (Dagan et al., 2021). L'efficacité est de 92% sur les formes graves 7 jours après la 2ème injection (avec 80% d'efficacité 3 semaines après la 1ère injection). La mortalité, étudiée dès la 1ère dose, est déjà réduite de 83%, 3 semaines après la 1ère injection.

☆ Une étude espagnole a analysé 869 patients hospitalisés avec une Covid confirmée (de mars à avril 2020). Après 6 mois de suivi, 63.9% avec des « séquelles » avec 20.1% qui ont été ré-hospitalisés en urgence. Il s'agissait de signes respiratoires (42%), de manifestations systémiques (36.1%) dont une asthénie (22%), des signes neurologiques (20.8%) et des problèmes neuropsychiques (12.2%). Cette population âgée en moyenne de 63 ans est caractérisée surtout par des séquelles de COVID-19 sévère plus que de manifestations symptomatiques comme dans d'autres séries de patients avec un syndrome post-Covid (Romero-Duarte et al., 2021).

☆ A l'issue des 4 mois de vaccination en Israël, les résultats d'efficacité majeurs de la vaccination sont confirmés. Le 3 avril 2021, 4.714.932 sujets (72%) parmi les 6.539.911 israéliens de plus de 16 ans ont été vaccinés par 2 doses de BNT162b2. L'efficacité au 7ème jour après la 2ème dose est de :

- 95% pour la prévention d'une infection à SARS-CoV-2
- 91.5% pour la prévention d'une infection asymptomatique
- 97% pour la prévention d'une infection symptomatique
- 97.5% pour la prévention d'une infection sévère ou critique
- 96.7% pour la prévention d'un décès.

Cette efficacité est observée dans toutes les tranches d'âge. Dans cette étude, 94.5% des prélèvements (RT-PCR) identifient le variant anglais (Haas et al., 2021).

☆ Dans une étude américaine (USA) le virus a été détecté par des RT-PCR systématiques dans 42 de 3600 (1.4%)prélèvements de sujets asymptomatiques vaccinés par un ARN messager contre 1436 prélèvements chez 45327 (3.2%) sujets asymptomatiques non vaccinés (Tande et al., 2021).

☆ En Angleterre, l'étude SIREN a inclus 23.324 professionnels de santé âgés de 46.1 ans en moyenne dont 89% ont été vaccinés (dans 94% des cas avec le BNT162b2). L'efficacité sur le risque d'infection déterminé par des PCR systématiques a été de 70% 21 jour après la 1ère dose et de 85% après la 2ème dose. Le vaccin est donc efficace sur les formes symptomatiques et asymptomatiques sans éliminer totalement le risque infectieux (Hall et al., 2021).

☆ En Ecosse, un travail comparable a été fait en analysant l'impact de la vaccination sur la population générale (5.4 millions) grâce à une cohorte de 1.33 millions de sujets âgés en moyenne de 65 ans (cohorte COVID-19 EAVE II). Après une 1ère dose de vaccin à ARN messager (BNT162b2) ou de vaccin à adénovirus (ChAdOX1) une réduction du risque d'hospitalisation dans le mois suivant a été observée avec un bénéfice de 91% et de 88% respectivement. Un des points d'intérêt de cette étude est la démonstration de l'efficacité préventive de cette vaccination (dès la 1ère injection) chez les sujets très âgés (>80 ans) dont plus de 200.000 (soit 77.7% de la population de cet âge) ont été vaccinés (Vasileiou et al., 2021).

☆ Aux USA, les CDC (Center for Diseases Control and Prevention) ont signalé que parmi 77 millions de personnes vaccinées avec un ARN messager, seules 5.800 ont été réinfectées dont

396 hospitalisations (avec 74 décès). Cette réinfection serait due à une réponse vaccinale insuffisante et/ou un contact avec un nouveau variant (Dépêche APM 16/04/2021).

Ces résultats démontrent une efficacité exceptionnelle d'une vaccination de masse avec comme seul « bémol » l'efficacité un peu moins forte chez les sujets avec plusieurs comorbidités.

- **Les premiers résultats du vaccin à ARN messager CVnCoV de CureVac sont décevants avec seulement 47% d'efficacité pour prévenir une COVID-19 symptomatique dans un essai de phase 2/3 qui a inclus près de 40.000 sujets de 10 pays d'Amérique latine et d'Europe.** Ce résultat survient dans un contexte de circulation accrue de variants contagieux. Dans cette analyse intermédiaire, une efficacité existe chez les jeunes, mais pas chez les plus de 60 ans. Les infections étaient essentiellement liées à des variants VOC ou VOI dont le variant lambda et le B.621 qui est apparu en Colombie. Cela suggère l'intérêt de vaccins de nouvelle génération mais les résultats de l'analyse finale sont attendus avant de connaître l'intérêt réel de ces nouveaux vaccins (Communiqué de presse Curevac, 2021).

  Enfin, les vaccins à ARN pourraient également protéger contre d'autres familles de coronavirus, apportant un bénéfice encore supérieur (Martinez et al., 2021).

(**2) Pour les vaccins à adénovirus**

- **Les vaccins ChadOx1 d'AstraZeneca et le vaccin Ad26CoVS1 (monoclonal) de Janssen ont montré un bénéfice de l'ordre de 65 à 75% pour prévenir la COVID-19. Ce bénéfice est de l'ordre de 75 à 85% pour la protection contre les formes graves et la mortalité dans les différentes populations vaccinées (Folegatti et al., 2020; Hung and Poland, 2021; Ramasamy et al., 2021).** Ces vaccins ont été évalués dans des populations européennes mais aussi américaines, mexicaines, brésiliennes et sud-africaines. Cela traduit une efficacité de ces vaccins sur le variant « princeps » et le variant anglais, mais aussi probablement sur le variant sud-africain même s'il y a des données controversées notamment avec le ChAdOx1. En revanche, il n'y a pas pour l'instant de données suffisamment nombreuses et solides pour connaître l'efficacité réelle contre les variants brésiliens, californiens et indiens. Il faut rappeler que les USA n'ont pas utilisé le vaccin ChadOx1.
- **Une étude de stratégie vaccinale a démontré qu'un délai prolongé allant jusqu'à 45 semaines entre la 1ère et la 2ème dose permet d'induire une réponse immunitaire renforcée, y compris contre les variants.** Cet effet boost est renforcé par une 3ème dose administrée au moins 6 mois après la 2ème dose (Flaxman A., 2021).
- **Dans l'étude d'évaluation de l'Ad26 CoV31, ce vaccin a une efficacité de 73% 2 semaine après la vaccination et de 81.7% 4 semaines après la vaccination contre le variant sud-africain** (Sadoff et al., 2021).
- **Les autres vaccins à adénovirus comme le vaccin russe (Spoutnik V) et le vaccin chinois (Ad5-nCoV, CanSino) ont été moins bien évalués** mais les données publiées avec le vaccin Spoutnik V montre une protection de l'ordre de 90% (Logunov et al., 2021).

(3) Pour les autres vaccins

- **L'efficacité de 2 vaccins vivants inactivés de SinoPharm ont été évalués dans une étude de phase 3 conduite en juillet 2020 aux Emirats Arabes Unis et au Bahreïn.** Cette étude a inclus 40.382 sujets âgés en moyenne de 36 ans dont 84.4% d'hommes. Les sujets ont été traités par 2 doses espacées de 21 jours avec un suivi médical de 77 jours en moyenne.

Le critère d'évaluation principal était l'apparition d'une Covid-19 symptomatique confirmée par RT-PCR 14 jours après la 2ème dose. Les deux vaccins inactivés, l'un issu de la souche WIVO4 et l'autre de la souche HBO2, sont respectivement efficaces à 72.8 et 78.1%. Il y a eu 26 cas de COVID-19 dans le groupe vaccin (souche WIVO4), 21 dans le groupe vaccin (souche HBO2) et 95 dans le groupe contrôle (solution contrôle avec un adjuvant aluminique sans virus). Seuls 2 COVID-19 graves sont survenues, exclusivement dans le groupe contrôle.
Les effets indésirables les plus fréquents ont été les douleurs au point d'injection. Une seule complication grave a été décrite. Il s'agissait d'une myélite chez un homme de 30 ans dont le bilan a révélé un déficit en acyl-coA-deshydrogenase (Al Kaabi et al., 2021).

- **L'efficacité des autres vaccins viraux inactivés chinois (CoronaVac, SinoVac) n'est pas connue pour les nouveaux variants (Mulligan, 2020; Xia et al., 2020)**. Leur efficacité a été mise en cause, sans précision, par des responsables scientifiques chinois sans confirmation par les autorités. L'exemple du Chili doit être analysé car dans ce pays 38% de la population a eu moins une dose, essentiellement de vaccin CoronaVac sans observer une baisse de la courbe des infections. Ce résultat pourrait être lié à une inefficacité particulière de ce vaccin mais aussi à un relâchement des mesures barrières au gré de la campagne vaccinale.
  Une étude de phase 3 a été menée en Turquie auprès de 11.300 sujets adultes avec 2 doses espacées de 14 à 28 jours. Ce vaccin est efficace de 66% à 83% pour prévenir la COVID-19, à 100% pour éviter l'hospitalisation et de 86% pour éviter le décès. L'efficacité est moins bonne pour le variant brésilien gamma et chez les sujets plus âgés. L'immunogénicité de ce vaccin est meilleure si les doses sont espacées de 28 jours (Tanriover et al., 2021).
- **L'efficacité du vaccin NVX-CoV2873 à protéine S recombinante (Novavax) a été évaluée dans une étude de phase 3 aux USA et au Mexique.**
  Cette étude a inclus près de 30.000 sujets adultes, avec un nombre limité de patients à risque de formes sévères. Le critère d'évaluation principal était l'apparition d'une COVID-19 symptomatique confirmée avec 63 cas dans le bras placébo et 14 cas dans le groupe vaccin soit une efficacité de 90%. Il n'y a eu aucune forme modérée à sévère, ce qui suggère une efficacité majeure pour protéger contre les formes graves. Ce vaccin pourra s'intégrer dans la stratégie vaccinale éventuellement comme vaccin « booster » en rappel après une vaccination initiale comme cela est suggéré par Novavax. (Communiqué de presse Novavax, 14 juin 2021).
  Les données concernant les vaccins recombinants NVX-CoV2373 (Novavax) et le vaccin Sanofi-GSK ne permettent pas pour l'instant de connaître leur efficacité sur les nouveaux variants mais il est probable que l'utilisation d'une protéine S recombinante, copie de celle des premiers variants sera moins efficace même si ces vaccins sont injectés avec un adjuvant.

- **En synthèse, en juin 2021, après plus de 2.5 milliards de doses injectées sur la planète, les vaccins apportent une protection remarquable. Selon les CDC (Centres américains de Contrôle des Maladies) parmi les 101 millions d'Américains vaccinés avec 2 doses (surtout par ARN messager) du 1er janvier au 31 mai 2021, seuls 10.262 infections ont été décelées, (soient 0.01%) avec seulement 27% de formes symptomatiques. Ces chiffres confirment la rareté des infections après une vaccination complète observée en France. Ce succès vaccinal devrait permettre de contrôler l'épidémie.**

Références :

Al Kaabi, N., Zhang, Y., Xia, S., Yang, Y., Al Qahtani, M.M., Abdulrazzaq, N., Al Nusair, M., Hassany, M., Jawad, J.S., Abdalla, J., et al. (2021). Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA 326(1):35-45.

Amit, S., Regev-Yochay, G., Afek, A., Kreiss, Y., and Leshem, E. (2021). Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. Lancet *397*, 875–877.

Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S.A., Rouphael, N., Creech, C.B., et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med *384*, 403–416.

Chodick, G., Tene, L., Patalon, T., Gazit, S., Tov, A.B., Cohen, D., and Muhsen, K. (2021). The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. MedRxiv 2021.01.27.21250612.

Communiqué de presse Curevac (2021). CureVac Provides Update on Phase 2b/3 Trial of First-Generation COVID-19 Vaccine Candidate, CVnCoV.

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M.A., Hernan, M.A., Lipsitch, M., Reis, B., and Balicer, R.D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med *384*, 1412–1423.

Flaxman, Amy and Marchevsky, Natalie and Jenkin, Daniel and Aboagye, Jeremy and Aley, et al. The Oxford COVID Vaccine, Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3873839 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3873839

Folegatti, P.M., Ewer, K.J., Aley, P.K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E.A., et al. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet *396*, 467–478.

Haas, E.J., Angulo, F.J., McLaughlin, J.M., Anis, E., Singer, S.R., Khan, F., Brooks, N., Smaja, M., Mircus, G., Pan, K., et al. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. The Lancet *397*, 1819–1829.

Hall, V.J., Foulkes, S., Saei, A., Andrews, N., Oguti, B., Charlett, A., Wellington, E., Stowe, J., Gillson, N., Atti, A., et al. (2021). COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. The Lancet *397*, 1725–1735.

Hung, I.F.N., and Poland, G.A. (2021). Single-dose Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine followed by a 12-week booster. Lancet *397*, 854–855.

Liu, Y., Liu, J., Xia, H., Zhang, X., Fontes-Garfias, C.R., Swanson, K.A., Cai, H., Sarkar, R., Chen, W., Cutler, M., et al. (2021). Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. N. Engl. J. Med. *384*, 1466–1468.

Logunov, D.Y., Dolzhikova, I.V., Shcheblyakov, D.V., Tukhvatulin, A.I., Zubkova, O.V., Dzharullaeva, A.S., Kovyrshina, A.V., Lubenets, N.L., Grousova, D.M., Erokhova, A.S., et al. (2021). Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet *397*, 671–681.

Martinez, D.R., Schäfer, A., Leist, S.R., Cruz, G.D. la, West, A., Atochina-Vasserman, E.N., Lindesmith, L.C., Pardi, N., Parks, R., Barr, M., et al. (2021). Chimeric spike mRNA vaccines protect against Sarbecovirus challenge in mice. *Science (online first June 22, 2021), doi: 10.1126/science.abi4506.*

Mulligan, M.J. (2020). An Inactivated Virus Candidate Vaccine to Prevent COVID-19. JAMA *324*, 943–945.

Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J.L., Perez Marc, G., Moreira, E.D., Zerbini, C., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med *383*, 2603–2615.

Ramasamy, M.N., Minassian, A.M., Ewer, K.J., Flaxman, A.L., Folegatti, P.M., Owens, D.R., Voysey, M., Aley, P.K., Angus, B., Babbage, G., et al. (2021). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet *396*, 1979–1993.

Romero-Duarte, Á., Rivera-Izquierdo, M., Guerrero-Fernández de Alba, I., Pérez-Contreras, M., Fernández-Martínez, N.F., Ruiz-Montero, R., Serrano-Ortiz, Á., González-Serna, R.O., Salcedo-Leal, I., Jiménez-Mejías, E., et al. (2021). Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. BMC Med. *19*, 129.

Sadoff, J., Gray, G., Vandebosch, A., Cárdenas, V., Shukarev, G., Grinsztejn, B., Goepfert, P.A., Truyers, C., Fennema, H., Spiessens, B., et al. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. N. Engl. J. Med. 384(23):2187-2201.

Tande, A.J., Pollock, B.D., Shah, N.D., Farrugia, G., Virk, A., Swift, M., Breeher, L., Binnicker, M., and Berbari, E.F. (2021). Impact of the COVID-19 Vaccine on Asymptomatic Infection Among Patients Undergoing Pre-Procedural COVID-19 Molecular Screening. Clin Infect Dis. (online first March 10, 2021), doi: 10.1093/cid/ciab229.

Tanriover, M.D., Doğanay, H.L., Akova, M., Güner, H.R., Azap, A., Akhan, S., Köse, Ş., Erdinç, F.Ş., Akalın, E.H., Tabak, Ö.F., et al. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet 398, 213–222.

Vasileiou, E., Simpson, C.R., Robertson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U., Akbari, A., Bedston, S., Beggs, J., Bradley, D., et al. (2021). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People (Rochester, NY: Social Science Research Network).

Voysey, M., Clemens, S.A.C., Madhi, S.A., Weckx, L.Y., Folegatti, P.M., Aley, P.K., Angus, B., Baillie, V.L., Barnabas, S.L., Bhorat, Q.E., et al. (2021a). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet *397*, 99–111.

Voysey, M., Costa Clemens, S.A., Madhi, S.A., Weckx, L.Y., Folegatti, P.M., Aley, P.K., Angus, B., Baillie, V.L., Barnabas, S.L., Bhorat, Q.E., et al. (2021b). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. Lancet *397*, 881–891.

Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., Li, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhang, W., et al. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA *324*, 951–960.

66. Les vaccins sont-ils efficaces et bien supportés chez les sujets âgés ?

- **L'efficacité de ces vaccins à ARN messager semble confirmer chez les sujets (de plus de 65 ans) qui représentent plus d'un quart des patients inclus dans les deux premiers essais (BNT162b2 et m RNA-1273).** Même si l'efficacité semble légèrement inférieure (autour de 85%) cela reste une efficacité de niveau très élevé par rapport à ce que l'on observe généralement avec les vaccins.
- **L'efficacité chez les patients très âgés, au-delà de 75 ans et au-delà de 85 ans, n'a pas pu être démontrée par les deux premières études avec les vaccins à ARN messager car trop peu de patients de cet âge ont été étudiés.**
  Cependant, l'étude de la réponse immunitaire vaccinale (mesurée par le taux d'anticorps neutralisants) reste très bonne après 65 ans et après 75 ans.
- **L'efficacité de ces vaccins est analysée dans la « vraie vie » dans des pays qui ont commencé à vacciner les sujets âgés et très âgés.**
  ✯ En Israël, une étude en population générale démontre l'efficacité du vaccin BNT162b2 sur la population de plus de 70 ans (plus de 78.000 patients) comparée à une population de même âge non vaccinée. Après la 2ème injection, il y a une réduction significative des infections et des maladies COVID-19 (Dagan et al., 2021).
  ✯ Dans les pays qui ont aussi débuté la vaccination des sujets âgés, comme en France, on assiste, moins de 2 mois après le début de la vaccination, a une diminution des indicateurs épidémiologiques, notamment des décès, chez les plus de 75 ans et les résidents en EHPAD et cela pour une couverture vaccinale de l'ordre de 80% (depuis la 1ère dose) (Dépêche Santé Publique France 26 février 2021).
  ✯ En France, une étude menée chez 1.422.461 sujets de plus de 75 ans (27/12 au 24/02/2021) appariés à 2.631.108 sujets (appariés par âge, sexe et région de résidence) non vaccinés montre un bénéfice avec une réduction des formes graves (hospitalisation) de 87% (base de données GIS Epi Phare de l'ANSM / Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et de la CNAM / Caisse Nationale d'Assurance Maladie qui a utilisé le système d'information Vaccin COvid (VAC-SI) chainé au système national des données de santé (SNDS) (dépêche APM 21 mai 2021).
- **L'efficacité des autres vaccins notamment à adénovirus (vaccin AstraZeneca) a semblé moins bonne chez les sujets âgés (de plus de 65 ans) comme cela a été observé dans la première étude.** Cette observation a justifié en France leur utilisation prioritaire chez les professionnels de santé de moins de 50 ans. Cependant, le point a été rediscuté et l'OMS, selon l'avis de son groupe d'experts de la vaccination SAGE, a confirmé la recommandation d'utiliser ce vaccin y compris pour les plus de 65 ans et dans les zones de circulation des nouveaux variants en 2 doses espacées de 4 à 12 semaines. Malgré un niveau de protection réduit contre certains variants, comme le variant sud-africain, ce vaccin a une efficacité importante sur les formes graves. Cela est confirmé par une étude écossaise en « vraie vie » qui montre que les vaccins ChAdOX1 et BNT162b2 sont efficaces même chez les sujets très âgés (>80 ans) dès la 1ère injection (Vasileiou et al., 2021).
- **Il faut être attentifs à la fragilité de la population âgée ou très âgée qui peut mal tolérer une réaction au vaccin comme cela a été observé chez des sujets en fin de vie**. Ce risque est très particulier car la vaccination de sujets âgés avec une espérance de vie très limitée pose une question éthique compliquée qui doit être abordée. Cette expérience justifie donc une

évaluation du rapport risque – bénéfice spécifique chez ces patients très âgés et souvent malades pour mieux éclairer la stratégie vaccinale.

- **Il est intéressant d'observer que les exceptionnelles coagulopathies « dysimmunitaire» observées avec les vaccins à adénovirus surviennent plutôt chez des sujets jeunes très rarement après 55 ans même si la surveillance, notamment en France, montre que cet événement indésirable peut aussi survenir après 60 ans (ANSM, 2021).** Ce phénomène explique que les vaccins à adénovirus d'AstraZeneca aient été réservés dans certains pays comme la France à la population de plus de 55 ans (HAS, mars 2021) voire dans certains pays aux plus de 65 ans. Cependant, l'expérience de ces accidents immunologiques de la coagulation qui peut survenir dans des circonstances médicamenteuses (avec l'héparine) ou après d'autres infections montre qu'ils surviennent aussi chez les sujets âgés.
- **Chez des patients âgés, il est statistiquement attendu plus de manifestations (par exemple infarctus, AVC, cancer) car ce sont des risques plus fréquents avec l'âge.** Il sera nécessaire de bien analyser ce risque pour étudier la tolérance des vaccins, sans attribuer systématiquement ces manifestations à la vaccination. L'analyse du risque des vaccins nécessite donc une grande rigueur et des données en grand nombre pour faire des conclusions pertinentes.

Références :

ANSM (2021). Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la COVID-19. https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-11?fbclid=IwAR09A1PrJUDS6TKyn_ZznGMcq63ZmOpg_qr0T29bwuh_1oD8kcMghtMHhKU.

Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M.A., Hernan, M.A., Lipsitch, M., Reis, B., and Balicer, R.D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med *384*, 1412–1423.

Vasileiou, E., Simpson, C.R., Robertson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U., Akbari, A., Bedston, S., Beggs, J., Bradley, D., et al. (2021). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People (Rochester, NY: Social Science Research Network).

67. Y-a-t-il des données vaccinales chez la femme enceinte ?

- **Les deux grandes études sur les vaccins à ARN messager (BNT162b2 et m RNA-1273) n'ont pas inclus de femmes enceintes, ce qui est habituel dans ce type d'essais. Ces essais ont été les premières administrations à l'homme à grande échelle.**

Chez la femme enceinte

- **Les femmes enceintes atteintes de COVID-19 ont un risque accru de complications :** naissances prématurées (risque relatif, RR = 1.59; IC 95% : 1.30-1.94), de césariennes (RR = 1.28 ; IC 95% : 1.16-1.40), d'admission aux soins intensifs (RR = 5.04; IC 95% : 3.13-8.10), de forme sévère (RR = 3.38; IC 95% : 1.63-7.0) mais aussi de mort maternelle (RR = 22.3; IC 95% : 2.88-172) [1–3].
  Les modifications de l'immunité et de la coagulation de la grossesse ont donc un effet dans la COVID-19 qui reste à étudier en détail (Male, 2021; Sentilhes et al., 2020; Shimabukuro et al., 2021; Villar et al., 2021; Zhong et al., 2021).
- **La question de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins se pose chez les femmes enceintes.** Pour les vaccins à ARNm anti-SARS-COV-2, les études chez l'animal n'ont pas montré d'effet tératogène, ni aucun effet sur la reproduction. Les premières études publiées n'avaient pas inclus de femmes enceintes. En réalité, 53 femmes avaient été incluses sans se savoir enceintes et il n'avait pas été relevé d'anomalie. Malgré l'absence de données suffisantes mais partant des principes :
  1) qu'il n'existait pas de raison empirique que les vaccins à ARNm soient dangereux pour la femme enceinte ou le fœtus. Des similitudes entre la protéine S et la syncitine-1 du placenta ont été mal interprétées. Ces similitudes minimes et non spécifiques n'ont probablement aucune conséquence. A ce jour, aucun argument objectif ne permet de l'évoquer.
  2) que l'infection à SARS-CoV-2 pendant la grossesse est une source de morbidité non négligeable, la vaccination des femmes enceintes a été autorisée en Israël et aux USA. Cette politique vaccinale a permis des publications qui confirment que la vaccination des femmes enceintes contre la SARS-CoV-2 par vaccin à ARNm est bien tolérée avec des effets indésirables dans des proportions identiques aux femmes non-enceintes et sans excès de complications de la grossesse. Cependant, les données manquent de puissance pour identifier des effets indésirables rares. Par ailleurs, les anticorps qui traversent le placenta sont présents dans le lait maternel ce qui peut conférer une protection néonatale dont la durée et l'efficacité sera à déterminer. Pour les vaccins à adénovirus anti-SARS-CoV-2, l'absence de données chez l'animal et la fréquence plus élevée de syndromes grippaux avec fièvre élevée en population générale expliquent qu'ils ne sont pas autorisés chez les femmes enceintes.

Références :

Male, V. (2021). Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? Nat Rev Immunol *21*, 200–201.

Salo, J., Hägg, M., Kortelainen, M., Leino, T., Saxell, T., Siikanen, M., and Sääksvuori, L. (2021). The indirect effect of mRNA-based Covid-19 vaccination on unvaccinated household members. MedRxiv 2021.05.27.21257896.

Sentilhes, L., De Marcillac, F., Jouffrieau, C., Kuhn, P., Thuet, V., Hansmann, Y., Ruch, Y., Fafi-Kremer, S., and Deruelle, P. (2020). Coronavirus disease 2019 in pregnancy was associated with maternal morbidity and preterm birth. Am J Obstet Gynecol *223*, 914 e1-914 e15.

Shimabukuro, T.T., Kim, S.Y., Myers, T.R., Moro, P.L., Oduyebo, T., Panagiotakopoulos, L., Marquez, P.L., Olson, C.K., Liu, R., Chang, K.T., et al. (2021). Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. N Engl J Med. 384(24):2273-2282.

Villar, J., Ariff, S., Gunier, R.B., Thiruvengadam, R., Rauch, S., Kholin, A., Roggero, P., Prefumo, F., do Vale, M.S., Cardona-Perez, J.A., et al. (2021). Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. (online first, April 10, 2021), doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1050.

68. Quel est le rôle des enfants dans la chaîne de contamination et y-a-t-il des données vaccinales chez l'enfant ?

- **Dans les premières études d'évaluation des vaccins à ARN messager et des vaccins à adénovirus, il n'y avait pas d'enfant de moins de 16 ans.** Rapidement des études ont été débutées chez l'adolescent et l'enfant.
- **La vaccination des enfants et des jeunes va se discuter en particulier en cas d'aggravation de l'épidémie avec de nouveaux variants plus contagieux mais aussi dans l'hypothèse d'une stratégie d'éradication « Zéro Covid ».**

1. Le rôle des enfants et des adolescents dans la chaîne de contamination reste une question controversée (Dong et al., 2020; Viner et al., 2021).

- **Le sujet est complexe car il faut certainement séparer les tous jeunes enfants des plus grands et des adolescents.** Dans ces populations, il y a certainement des particularités qui influencent le portage du virus (comme l'expression plus faible du récepteur ACE2 par les cellules épithéliales pulmonaires des petits enfants) mais aussi des spécificités d'application des mesures barrières (beaucoup plus difficiles chez les tous petits). L'hypothèse que les enfants pourraient être protégés par une immunité anti-Coronavirus saisonnière n'a pas été démontrée. Une étude française publiée dans Eurosurveillance montre que les antécédents d'infection à Coronavirus saisonnier n'a pas d'impact sur la survenue des infections à SARS-CoV-2 en particulier sur le risque de PIMS (multi system inflammatory syndrom in children) (Sermet-Gaudelus et al., 2021).
- **Une étude récente publiée dans la revue Lancet Inf. Dis. a été menée chez 29.578 sujets infectés à Wuhan incluant des enfants (Li et al., 2021).** Ils ont observé que si les enfants et adolescents sont moins sensibles à l'infection que les adultes, ils sont plus contagieux que les plus de 20 ans. Les enfants infectés peuvent comme les adultes développer des symptômes mais ils sont moins à risque de formes graves. Ces résultats confirment un travail publié dans la prestigieuse revue Lancet qui s'est intéressé aux adolescents de moins de 17 ans (Ismail et al., 2021). Ces résultats sont par exemple en cohérence avec le fait que près de 2000 classes ont fermé dans le mois qui a suivi la rentrée de septembre 2020 en France. Ainsi, il existe bien une dissémination au sein des écoles et des lycées, comme pour d'autres virus respiratoires comme la grippe mais contrairement à la grippe les enfants ne semblent pas être un accélérateur de l'épidémie à SARS-CoV-2.
- **Un travail canadien a analysé les prélèvements nasopharyngés de 305 sujets dont 97 enfants de moins de 10 ans, 78 enfants de 11 à 17 ans et 130 adultes.** Ce travail original a étudié la croissance virale en culture cellulaire qui n'est observée que pour 19% des échantillons des enfants de moins de 10 ans, 23% pour les enfants de 11 à 17 ans et 44% chez les adultes. Ces résultats sont corrélés à l'étude de la quantité du virus en RT-PCR qui est plus faible chez les enfants comme l'illustre la TCID 50 (qui est la quantité de virus nécessaire pour infecter 50% de cellules en culture). Ainsi, la croissance virale est réduite de 55% chez les enfants comparés aux adultes, suggérant que les enfants soient moins susceptibles de transmettre le SARS-CoV-2 (Bullard et al., 2021).
- **Un travail américain a fait une modélisation qui analyse l'intérêt des dépistages des infections asymptomatiques chez les enfants non vaccinés qui sont susceptibles de pérenniser l'épidémie.** Ce travail souligne la nécessité soit de vacciner (mais avec un taux de

couverture vaccinale de l'ordre de 80%, assez peu réaliste) soit d'avoir une stratégie de dépistage systématique des formes (souvent) asymptomatique de l'enfant (Moghadas et al., 2021).

- **Quelle que soit la controverse sur la contagiosité des enfants, les écoles et les lycées sont un lieu d'intense « brassage » entre enfants et adultes ce qui favorise par extension notamment par les contaminations intrafamiliales.** Le maintien de l'ouverture des écoles et des lycées est donc dans tous les pays une question compliquée qui se pose quand l'épidémie échappe au contrôle des mesures de protection et de distanciation (Fontanet et al., 2021). Cependant, fermer les lieux scolaires a des conséquences majeures, pédagogiques et psychologiques, sur les enfants, mais aussi sur l'activité professionnelle des parents (Di Domenico et al., 2021; Newlove-Delgado et al., 2021).

2. La vaccination des enfants et des adolescents

- **L'HAS (Haute Autorité de Santé) rappelle que la vaccination apporte non seulement un bénéfice anti-infectieux mais aussi un bénéfice psychologique et social (en permettant de sortir de l'épidémie), un bénéfice indirect (par la protection des proches vulnérables) et un bénéfice collectif (en réduisant la circulation virale).** Cela s'applique particulièrement pour les jeunes qui ont beaucoup souffert pendant la pandémie.
- **Une AMM est déjà obtenue pour le BNT162b2 chez les 16 et 17 ans.** En pratique en France, conformément à l'avis du Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, la vaccination des 16 à 17 ans a été recommandée (avec un vaccin BNT162b2) en cas de pathologies à très haut risque de formes graves ou s'il s'agit de proches de patients.
- **Chez l'enfant (12 à 17 ans), les études avec les vaccins à ARN messager ont montré une efficacité très importante, à priori sans risque spécifique à ce stade de l'évaluation même si quelques myopéricardites ont été décrites.**
  Le Canada a été le premier pays à autoriser le vaccin BTN162b2 chez les adolescents de 12 à 16 ans (avec 2 doses standard à 3 semaines d'intervalle) suivi récemment des Etats-Unis qui l'ont aussi autorisé (FDA, 2021). Ainsi, plus de 6 millions de jeunes américains de 12 à 18 ans ont déjà été vaccinés avec le BNT162b2 depuis la mi-mai 2021 sans signal particulier en dehors de quelques myopéricardites à priori sans critères de gravité. L'EMA a donné un accord d'utilisation du BNT162b2 aux 12 à 15 ans le 29 mai 2021. La France a autorisé cette vaccination des enfants à partir du 15 juin 2021, sauf pour les enfants qui ont eu un syndrome inflammatoire multisystémique pédiatrique (PIMS) qui est une contre-indication au vaccin.
- **L'avis du Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) concernant la vaccination des enfants et des adolescents de 12 à 17 ans a été rendu le 9 juin 2021.** Le CCNE regrette que cet avis n'ait pas été sollicité avant l'annonce par les autorités de la vaccination.
  Le CCNE a apporté différentes précisions en rappelant qu'une stratégie vaccinale se constitue avec la recherche d'un double bénéfice, d'une part pour la personne vaccinée (protégée de l'infection et surtout d'une forme grave), et d'autre part pour la collectivité (moins susceptible de transmettre le virus) :
  ✯ **Le bénéfice individuel de la vaccination des 12 à 17 ans est très limité.** Moins de 2% des hospitalisations et moins de 1.5% des admissions en soins intensifs concerne des enfants de moins de 18 an, souvent avec au moins une comorbidité (Gras-Le Guen et al., 2021).
  En France, seuls 6 enfants de moins de 14 ans sont décédés depuis le début de l'épidémie. Cependant, les conséquences indirectes de l'épidémie, par les mesures de confinement

notamment, ont un effet très important sur la santé physique et mentale des enfants et des adolescents, surtout dans les milieux défavorisés (Engzell et al., 2021).
Ces difficultés se traduisent par des manifestations anxieuses, des troubles du sommeil, des dépressions et des pensées suicidaires avec d'importantes conséquences scolaires et sociales. Ces complications touchent surtout les adolescents avec une personnalité et/ou un entourage fragiles (Meherali et al., 2021).

☆ **L'efficacité des vaccins à ARN messager est excellente chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 16 ans mais le niveau d'évaluation du risque n'est pas celui de l'adulte, en particulier en raison du nombre plus faible de jeunes sujets inclus dans les études (Mahase, 2021).**
Quelques observations de myocardites post-vaccinales le plus souvent non sévères ont été décrites (Marshall et al., 2021). Le CCNE insiste sur la nécessité d'une pharmacovigilance sur le moyen et le long terme chez les jeunes vaccinés pour bien connaître les effets de cette vaccination.

☆ **Chez les enfants de moins de 12 ans, les données vaccinales actuelles sont insuffisantes, ce qui rend la vaccination pour ces enfants, en l'état, scientifiquement et éthiquement non acceptable (Committee on Infectious Diseases, 2021).** Des essais ont débuté avec des résultats attendus en septembre.

☆ **La vaccination des 12 à 18 ans pendant l'été pourrait permettre d'assurer à la rentrée l'ouverture des écoles, collèges, lycées, en garantissant l'égalité de l'accès à l'éducation et une alimentation équilibrée.** Pour l'instant, l'OMS ne considère pas cette vaccination comme une priorité mais la décision reviendra à chaque état.
Cependant, il ne faut pas que cette incitation à la vaccination soit présentée aux jeunes comme une obligation pour un retour à la vie normale. Le CCNE souligne la difficulté éthique de faire porter la responsabilité d'un bénéfice à collectif à des mineurs, sachant qu'une partie de la population adulte refuse la vaccination. Ce concept de solidarité intergénérationnelle doit bien être expliqué car elle est valide autant pour les enfants et adolescents que les adultes. Dans ce sens, il faut rappeler que les jeunes générations ont accepté de nombreux efforts dans leur vie quotidienne pour protéger des sujets plus vulnérables. Ainsi, il est important de ne pas stigmatiser les adolescents qui ne souhaiteraient pas se faire vacciner.

☆ **La vaccination des 12-18 ans nécessite qu'ils donnent un consentement « éclairé », en complément de l'autorisation des 2 titulaires de l'autorité parentale.** Pour cela, il faut une information adaptée aux enfants et adolescents qui explique bien le bénéfice – risque des vaccins, l'intérêt des autres mesures de protection, mais aussi l'incertitude d'une efficacité collective de la vaccination tant que SARS-CoV-2 circulera activement. Il faut que les jeunes comprennent que de nouveaux variants peuvent remettre en cause l'effet protecteur d'une immunité collective acquise par l'infection et la vaccination. Il faudra qu'ils ne ressentent pas qu'ils aient été vaccinés « pour rien » si cela arrivait.

☆ **La décision de vaccination des 12 à 18 ans prise par la France a comme objectif de renforcer d'ici la rentrée l'immunité collective.** D'autres pays, comme le Royaume-Uni, n'ont pas encore pris cette décision, mais leur stratégie vaccinale utilisant préférentiellement le vaccin ChAdOx1 n'est peut-être pas adaptée aux enfants et adolescents.
En l'état, le CCNE considère qu'il est souhaitable d'accepter de vacciner les 12 à 18 ans qui le souhaitent après une information claire et adaptée. Il faut s'assurer que ces adolescents de plus de 12 ans puissent donner un consentement libre et éclairé en leur indiquant dans le même temps que d'autres stratégies (notamment « Tester, Tracer, Isoler ») sont mises en

œuvre pour préserver leur mode de vie, leur éducation et leur liberté. Cette vaccination des enfants et des adolescents dont il est difficile de connaître l'ampleur en France devrait permettre de renforcer une immunité collective qui devrait être de l'ordre de 85%, ce qui n'est pas atteignable par la seule vaccination des adultes.

- **Lors de la prochaine rentrée, il faudra une stratégie efficace de surveillance des lieux scolaires avec un dépistage régulier car une couverture vaccinale efficace des enfants n'est pas envisageable actuellement.** L'OPECST (Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques) confirme l'intérêt du déploiement pour la rentrée du dépistage par autotest régulier en milieu scolaire (6 juillet 2021). Des données récentes en Israel, Angleterre et USA montrent que dans des populations vaccinées, les enfants et adolescents deviennent le réservoir dominant du virus même s'il n'y a pas plus d'enfants infectés. A titre d'exemple, en Israel (05/07/2021) la moitié des COVID-19 sont détectées chez des sujets âgés de moins de 18 ans. De plus, on peut spéculer qu'avec la dissémination du variant delta, plus contagieux, le risque d'avoir des enfants infectés soit de plus en plus important.
- **Pour décider de la stratégie, différentes simulations combinant la vaccination et les auto-tests ont été faites (Etude Inserm Juin 2021**)

  ☆ En cas de vaccination des enseignants, si l'on considère que 50% des enseignants sont vaccinés et que 75% de non vaccinés font un dépistage hebdomadaire par auto-test cela réduirait de 35% le nombre de cas en école primaire et de 60% dans les écoles maternelles (pour un R=1.2).

  ☆ En cas de vaccination des enseignants et des adolescents avec une couverture vaccinale de 50% des élèves le nombre de cas serait réduit de 75%.

  Il est donc important d'inciter à la vaccination des personnels enseignants et des adolescents.

Références :

Bullard, J., Funk, D., Dust, K., Garnett, L., Tran, K., Bello, A., Strong, J.E., Lee, S.J., Waruk, J., Hedley, A., et al. (2021). Infectivity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in children compared with adults. Can. Med. Assoc. J. *193*, E601–E606.

Committee on Infectious Diseases (2021). COVID-19 Vaccines in Children and Adolescents. Pediatrics e2021052336.

Di Domenico, L., Pullano, G., Sabbatini, C.E., Boëlle, P.-Y., and Colizza, V. (2021). Modelling safe protocols for reopening schools during the COVID-19 pandemic in France. Nat. Commun. *12*, 1073.

Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., and Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics 1 (*148) e20200702*.

Engzell, P., Frey, A., and Verhagen, M.D. (2021). Learning loss due to school closures during the COVID-19 pandemic. Proc. Natl. Acad. Sci. 118 (17) e2022376118.

FDA, O. of the (2021). Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Emergency Use in Adolescents in Another Important Action in Fight Against Pandemic. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use (FDA).

Fontanet, A., Grant, R., Greve-Isdahl, M., and Sridhar, D. (2021). Covid-19: Keeping schools as safe as possible. BMJ *372*, n524.

Gras-Le Guen, C., Cohen, R., Rozenberg, J., Launay, E., Levy-Bruhl, D., and Delacourt, C. (2021). Reopening schools in the context of increasing COVID-19 community transmission: The French experience. Arch. Pediatr. *28*, 178–185.

Ismail, S.A., Saliba, V., Bernal, J.L., Ramsay, M.E., and Ladhani, S.N. (2021). SARS-CoV-2 infection and transmission in educational settings: a prospective, cross-sectional analysis of infection clusters and outbreaks in England. Lancet Infect. Dis. *21*, 344–353.

Li, F., Li, Y.-Y., Liu, M.-J., Fang, L.-Q., Dean, N.E., Wong, G.W.K., Yang, X.-B., Longini, I., Halloran, M.E., Wang, H.-J., et al. (2021). Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. Lancet Infect. Dis. *21*, 617–628.

Mahase, E. (2021). Covid vaccine could be rolled out to children by autumn. BMJ *372*, n723.

Marshall, M., Ferguson, I.D., Lewis, P., Jaggi, P., Gagliardo, C., Collins, J.S., Shaughnessya, R., Carona, R., Fuss, C., Corbin, K.J.E., et al. (2021). Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. Pediatrics (online first June 4, 2021), doi: 10.1542/peds.2021-052478.

Meherali, S., Punjani, N., Louie-Poon, S., Abdul Rahim, K., Das, J.K., Salam, R.A., and Lassi, Z.S. (2021). Mental Health of Children and Adolescents Amidst COVID-19 and Past Pandemics: A Rapid Systematic Review. Int. J. Environ. Res. Public. Health *18*, 3432.

Moghadas, S.M., Fitzpatrick, M.C., Shoukat, A., Zhang, K., and Galvani, A.P. (2021). Simulated Identification of Silent COVID-19 Infections Among Children and Estimated Future Infection Rates With Vaccination. JAMA Netw. Open *4*, e217097.

Newlove-Delgado, T., McManus, S., Sadler, K., Thandi, S., Vizard, T., Cartwright, C., Ford, T., and Mental Health of Children and Young People group (2021). Child mental health in England before and during the COVID-19 lockdown. Lancet Psychiatry *8*, 353–354.

Sermet-Gaudelus, I., Temmam, S., Huon, C., Behillil, S., Gajdos, V., Bigot, T., Lurier, T., Chrétien, D., Backovic, M., Delaunay-Moisan, A., et al. (2021). Prior infection by seasonal coronaviruses, as assessed by serology, does not prevent SARS-CoV-2 infection and disease in children, France, April to June 2020. Eurosurveillance *26*, 2001782.

Viner, R.M., Mytton, O.T., Bonell, C., Melendez-Torres, G.J., Ward, J., Hudson, L., Waddington, C., Thomas, J., Russell, S., van der Klis, F., et al. (2021). Susceptibility to SARS-CoV-2 Infection Among Children and Adolescents Compared With Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr *175*, 143–156.

69. Y-a-t-il des données vaccinales dans des situations particulières comme chez les patients avec une maladie auto-immune ?

- **La vaccination doit être étudiée dans différentes situations « à risque » pour bien déterminer le rapport bénéfice-risque.** Dans les maladies auto-immunes se pose la question d'un risque spécifique de poussée de la maladie induit par la vaccination en particulier pour les vaccins à ARN messager qui n'ont jamais été utilisés chez l'homme. Il se pose aussi la question de l'efficacité du vaccin chez des sujets qui ont souvent un traitement immun modulateur ou suppresseur.

  ✯ **Des études spécifiques dans les maladies auto-immunes et inflammatoires ont débuté pour connaître le bénéfice et le risque de ces vaccins. A ce jour, il n'y a pas d'augmentation du risque d'effets indésirables de la vaccination anti-SARS-CoV-2 chez les patients atteints de maladies auto-immunes et inflammatoires.**

  ✯ Ces patients sont souvent éligibles à la vaccination quand il existe des facteurs de risques classiques (âge, obésité, HTA, diabète, atteinte cardiaque, pulmonaire) et/ou des atteintes sévères de certains organes (rein, poumon, cœur, cerveau) et la prise de corticoïdes (≥ 10mg d'équivalent de prednisone par jour) et d'immunosuppresseurs (surtout de thérapies anti-lymphocytaires B) (Avouac et al., 2021). Ces facteurs prédisposent de façon démontrée à un risque de COVID-19 sévère. En revanche, des traitements très utilisés dans ces maladies comme le methotrexate les anti-TNF, les anti-IL6 ne semblent pas entraîner de risque de formes sévères voire pourrait avoir un effet protecteur. Ces éléments justifient donc la vaccination des patients à risque qui peut être demandée (et prescrite) par le médecin traitant ou le spécialiste.

  Dans le registre de la Société européenne de Rhumatologie COVAX, 1.519 patients atteints de maladies inflammatoires et auto-immunes ont été inclus dans différents pays dont la France (60%). Ces patients ont été vaccinés par le BNT162b2 (78%), le RNA1273 (5%) et le ChAdOx1 (16%). En juin 2021, 5% de ces patients ont décrit une exacerbation post vaccinale de leur maladie inflammatoire avec 1.2% de formes sévères. Dans cette population, les effets indésirables sévères des vaccins sont très rares (0.1%) (Machado et al., 2021).

  ✯ **L'efficacité de la vaccination peut être réduite par la prise de médicaments immunosuppresseurs ce qui peut justifier des stratégies d'arrêt transitoire de certaines molécules pour améliorer l'efficacité du vaccin.** Certains immunosuppresseurs puissants comme les anticorps monoclonaux anti-lymphocytes B (rituximab), le cyclophosphamide, l'acide mycophénolique et quelques autres molécules réduisent l'efficacité de la vaccination avec parfois l'absence d'anticorps même après 2 injections. Dans ce cas, une 3ème dose et/ou un changement de vaccin est discuté. Des molécules présumées moins puissantes comme le méthotrexate, très utilisé, peuvent aussi réduire la production d'anticorps vaccinaux (vaccin à ARN messager) mais sans altérer la réponse immunitaire cellulaire (Mahil et al., 2021). Cette vaccination doit se faire idéalement en dehors d'une période d'activité de la maladie mais une maladie active semble aussi prédisposer à une forme grave de COVID-19. Dans un travail européen, il a été démontré qu'une activité de la maladie (polyarthrite, lupus syndrome de Sjögren, vascularite…), notamment une inflammation systémique, est corrélée à un risque de COVID-19 symptomatique (Saadoun et al., 2021). Ainsi, si un patient, avec des facteurs de risque, est exposé au virus on peut discuter sa vaccination même si la maladie auto-immune n'est pas en rémission. Cette décision doit être prise par des experts, au cas par cas en

discutant l'utilité d'une 3ème dose vaccinale (vaccin ARN messager) chez les patients les plus immunodéprimés.

☆ **Même si les complications thrombotiques (VITT) des vaccins à adénovirus ont un mécanisme dysimmunitaire, elles ne semblent pas survenir plus fréquemment chez les sujets avec une maladie auto-immune.** Il n'y a donc pas de raison d'exclure les patients de plus de 55 ans avec une maladie auto-immune de la vaccination par un adénovirus. Cependant, dans l'attente d'éléments complémentaires, les patients avec une affection caractérisée par une activation endothéliale à risque de thrombose (syndrome des antiphospholipides et vascularites) devraient ne pas être vaccinés par un vaccin à adénovirus quel que soit leur âge. En revanche, les patients avec des antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire ne sont pas des contre-indications.

Références :

Avouac, J., Drumez, E., Hachulla, E., Seror, R., Georgin-Lavialle, S., El Mahou, S., Pertuiset, E., Pham, T., Marotte, H., Servettaz, A., et al. (2021). COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. Lancet Rheumatol. 3(6):e419-e426.

Machado, P.M., Lawson-Tovey, S., Hyrich, K., Carmona, L., Gossec, L., Mateus, E., Strangfeld, A., Raffeiner, B., Goulenok, T., Brocq, O., et al. (2021). LB0002 COVID-19 VACCINE SAFETY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC AND

Mahil, S.K., Bechman, K., Raharja, A., Domingo-Vila, C., Baudry, D., Brown, M.A., Cope, A.P., Dasandi, T., Graham, C., Lechmere, T., et al. (2021). The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. Lancet Rheumatol. (Online first, July 8 2021), doi: 10.1016/S2665-9913(21)00212-5.

Saadoun, D., Vieira, M., Vautier, M., Baraliakos, X., Andreica, I., da Silva, J.A.P., Sousa, M., Luis, M., Khmelinskii, N., Gracia, J.M.A., et al. (2021). SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: the Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. Lancet Rheumatol 3(7),e481-e488.

70. Y-a-t-il des données vaccinales dans des situations particulières comme chez les immunodéprimés et les patients atteints de cancer ?

- **La vaccination doit aussi être étudiée dans des situations à risque particulier que sont l'immunodépression et les patients avec un cancer actif ou dans les antécédents.**

(1) Chez les patients immunodéprimés

☆ **Les patients immunodéprimés ont été peu étudiés pour l'instant, même si quelques patients (infection VIH) ont été inclus dans les études.** Dans l'étude du vaccin m RNA-1273 il faut signaler que 179 patients infectés par le VIH ont été vaccinés a priori sans complication spécifique mais les effectifs et la durée de surveillance est trop courte pour apporter des conclusions définitives. Ces populations (qui ne sont pas forcément immunodéprimées en cas de traitement antirétroviral efficace) doivent être analysées spécifiquement pour comprendre le risque d'une co-infection VIH et SARS-CoV-2. En cas d'immunodépression avérée, la vaccination est recommandée avec un vaccin à ARN messager préférentiellement. La recommandation est d'envisager une 3ème dose pour renforcer la réponse vaccinale (Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale 6 avril 2021) chez les personnes sévèrement immunodéprimées (transplantation d'organes, de moelle et de cellules souches, dialysés chroniques, maladies auto-immunes sous traitement antiCD20 ou antimétabolites de type mycophénolate mofetil, azathioprine et cyclophosphamide), cancers traités par une chimiothérapie lymphopéniante et au cas par cas pour tous les sujets immunodéprimés. Cette 3ème dose doit être faite 4 semaines au moins après la 2ème dose avec un vaccin à ARN messager ou un vaccin à adénovirus pour les plus de 55 ans. Il pourrait être proposé que cette 3ème dose ne se fasse que pour les patients qui ont un taux d'anticorps insuffisant après la 2ème injection. Il n'y a pas de définition de « taux suffisant ». L'HAS, qui reste prudente, ne recommande pas de sérologie de « contrôle » avant une 3ème dose car elle estime qu'une sérologie standard n'est pas interprétable comme protectrice ou non protectrice. Les taux d'anticorps protecteurs (neutralisants) ne sont pas détectables en condition de routine, ni la réponse lymphocytaire T. Cette analyse est discutable car l'on peut considérer que des sujets avec des taux très élevés d'anticorps ont certainement suffisamment d'anticorps (neutralisants) pour être protégés. Ainsi, l'on peut éviter pour l'instant une 3ème dose surtout chez des sujets qui ont une maladie inflammatoire ou autoimmune active et chez ceux qui ont mal toléré la 2ème dose. Des données complémentaires permettront certainement de savoir comment gérer la revaccination de ces sujets fragiles. Affaire à suivre. Des recommandations ultérieures seront précisées pour les insuffisants rénaux non dialysés, les sujets atteints de cancer et les maladies auto-immunes avec d'autres traitements.

☆ **L'efficacité de cette 3ème dose est en cours d'étude.** Dans une étude française, chez 33 patients greffés d'organes sous immunosuppresseurs, après une 3ème dose d'ARN messager, plus de 50% restent séronégatifs. Des essais d'intensification à 4 doses et à double dose sont en cours chez ces patients peu immunogènes (Werbel et al., 2021). L'évolution des vaccins à ARN messager « auto-répliquant » pourra aussi apporter une solution.

☆ **Une étude chez des patients avec des antécédents d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et des traitements par CART montre que la vaccination entraîne une exacerbation de la réaction du greffon contre l'hôte chez 5% des patients après chaque dose de vaccin BNT162b2 (Ram, 2021)**.

Une 3ème dose pour les immunodéprimés (DGS, 5 mai 2021)

Indications :
- transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques
- chimiothérapie lymphopéniante
- immunosuppression comme les anti-métabolisants (acide mycohématologique, azothropine, cyclophosphamide, …) et les anti-CD20 (rituximab, omalizumab) et autres immunosuppresseurs (au cas par cas)
- dialyses chroniques
- déficits immunitaires primitifs
Schéma vaccinal :
1ère dose ChAdOx1
2ème dose ARN messager 12 semaines après la 1ère injection
3ème dose ARN messager 4 semaines après la 2ème injection

1ère dose ARN messager
2ème dose ARN messager 4 semaines après la 1ère injection
3ème dose ARN messager 4 semaines après la 2ème injection

△ Pour les immunodéprimés qui ont déjà fait une COVID-19, il est recommandé de faire un schéma à 3 doses
△ Les proches des immunodéprimés doivent être vaccinés

(2) Chez les patients atteints de cancer

☆ Les patients atteints de cancer sont généralement considérés comme à haut risque de Covid grave ce qui justifie de les vacciner de façon prioritaire.

Dans une étude ONCOVID-19 réalisée dans 18 centres de lutte contre le cancer et 5 centres hospitaliers, 1662 patients atteints de cancer avec une suspicion de COVID-19 ont été inclus de mars à mai 2020. Parmi les 36.6% atteints de COVID-19 (RT-PCR positive et/ou image radiologique caractéristique) 27.8% sont décédés dans les 28 jours suivant le diagnostic contre 16.3% des patients testés négatifs. Les facteurs de risque de mortalité sont le sexe masculin, le statut métastatique, la lymphopénie et les antécédents de maladies autoimmunes nécessitant un traitement immunosuppresseur (Assaad S 2021).

L'Institut National du Cancer (INCa) a publié début février une liste de cancers prioritaires pour la vaccination :

- Certaines hémopathies notamment celles ayant reçu une allogreffe ou une autogreffe de cellules souches et celles en cours de traitement immunosuppresseur
- Certains cancers solides notamment ceux en cours de chimiothérapie et/ou de radiothérapie.

Ces patients avec souvent une immunodépression justifient aussi une 3ème dose vaccinale pour renforcer la réponse.

- **Dans une population de 200 patients avec un cancer (New-York), il a été observé une séroconversion (ELISA anti S) dans 94% des cas après une vaccination (ARN messager ou vaccin adénoviral).**

  La séroconversion est un peu moins bonne chez les patients avec une maladie hématologique maligne (85%) en particulier en cas d'immunosuppression anti CD20 (70%) et de greffe de

cellules souches (73%). Les patients traités par des modulateurs de checkpoint de l'immunité ont un niveau de séroconversion élevé (97%).
Globalement, les patients qui ont déjà fait une COVID-19 avant la vaccination ont des taux d'anticorps vaccinaux anti S plus élevés. La vaccination avec des vaccins à ARN messager est plus immunisante qu'avec les vaccins à adénovirus.
Cette étude importante démontre des taux de séroconversion élevés dans cette population « sensible » (Thakkar et al., 2021).

- **Pour protéger ces patients fragiles, il est justifié de vacciner l'entourage pour limiter le risque de contamination.** C'est une stratégie de « vaccination en anneaux » pour protéger les plus fragiles car aucune vaccination n'est efficace à 100%.
- **En France, une cohorte de près de 10.000 sujets à haut risque (dialyse, transplantation, allogreffe, chimiothérapie, déficit immunitaire, VIH, obésité, diabète) a été débutée en février 2021 pour étudier la réponse immunitaire après la vaccination (étude ANRS COV POPART) avec un suivi d'au moins 2 ans.** Cette cohorte permettra de bien évaluer l'efficacité mais aussi les échecs vaccinaux.
- **On estime en France qu'il existe près de 250.000 patients immunodéprimés et/ou souffrant de cancers spécifiques que la vaccination protège pas ou mal.** Il est nécessaire de les protéger en vaccinant leurs proches mais il faut aussi utiliser les injections prophylactiques d'anticorps monoclonaux qui protègent ces sujets qui ne s'immunisent pas ou très mal après la vaccination actuelle.

Références :

Assaad, S., Zrounba, P., Cropet, C. et al. Mortality of patients with solid and haematological cancers presenting with symptoms of COVID-19 with vs without detectable SARS-COV-2: a French nationwide prospective cohort study. Br J Cancer (2021). https://doi.org/10.1038/s41416-021-01452-4

Ram, M.G. (2021). SAFETY AND EFFICACY OF THE BNT162B2 MRNA COVID-19 VACCINE IN… https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324693/ron.ram.safety.and.efficacy.of.the.bnt162b2.mrna.covid-19.vaccine.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Asearch%3Dcar-t.

Thakkar, A., Gonzalez-Lugo, J.D., Goradia, N., Gali, R., Shapiro, L.C., Pradhan, K., Rahman, S., Kim, S.Y., Ko, B., Sica, R.A., et al. (2021). Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell. (online first June 5, 2021), doi: 10.1016/j.ccell.2021.06.002.

Werbel, W.A., Boyarsky, B.J., Ou, M.T., Massie, A.B., Tobian, A.A.R., Garonzik-Wang, J.M., and Segev, D.L. (2021). Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series. Ann. Intern. Med. (online first June 15, 2021), doi: 10.7326/L21-0282.

71. Est-on protégé immédiatement d'une infection à SARS-CoV-2 après la vaccination ?

- **Non ! C'est un point très important car aucune vaccination ne protège immédiatement après l'injection.** Le vaccin va induire la production d'anticorps (qui débute vers le 10ème jour en moyenne), mais il va aussi stimuler la réponse cellulaire (lymphocytes T). Ainsi, l'immunité par les anticorps (immunité humorale) et l'immunité par les lymphocytes (immunité cellulaire) se met en place progressivement dans les jours et les semaines après la vaccination (Krammer et al., 2021). Pour améliorer cette réponse immunitaire, certains vaccins sans adjuvants (comme ceux avec l'ARN messager) nécessite une deuxième injection (boost) qui peut se faire 3 ou 6 semaines après la première injection. Pour d'autres vaccins, il faut associer un adjuvant pour avoir une réponse immunitaire suffisamment forte et durable. Il est important d'induire une mémoire immunitaire pour protéger le plus longtemps possible (à condition que le virus ne se transforme pas). Cette mémoire immunitaire peut être entretenue par des rappels vaccinaux. Ce point qui n'est pas encore déterminé pour SARS-CoV-2 devra être bien étudié.
- **On considère qu'une semaine après la 2ème injection d'un vaccin à ARN messager on est optimalement protégé.** Des données récentes de pays qui ont proposé une injection unique montrent un niveau de protection élevée dès la 1ère injection comme cela est démontré dans une étude écossaise en population générale (Vasileiou et al., 2021). Ces résultats sont confirmés par une étude israélienne qui a examiné près de 600.000 patients vaccinés par le BNT 162b2 avec un taux de protection et de réduction de la mortalité de 83% 14 à 27 jours après la 1ère injection. Globalement, même si l'efficacité est très élevée, cela justifie malgré tout de poursuivre, après cette 1ère injection, les mesures de protection habituelles tant que le virus circule activement dans la population. Cela justifie aussi de bien établir l'intérêt d'une 2ème injection de rappel pour renforcer la réponse immunitaire.
- **La réponse immunitaire dépend de chaque individu, fluctuant selon son état de santé. Il est important de souligner des mesures simples qui permettent d'être « en bonne santé » pourraient faciliter une « bonne » réponse immunitaire.**

  ✯ Une activité physique soutenue, un sommeil régulier, une alimentation équilibrée et des techniques de « respiration » personnelle permettent un meilleur équilibre qui nous protège partiellement (mais pas complètement) contre différentes agressions (microbes) et maladies (cancers, maladies cardiovasculaires, …). Ces mesures pour être en « bonne santé » peuvent aussi certainement favoriser une meilleure réponse à la vaccination. Cette réponse au vaccin dépend aussi des traitements immunosuppresseurs comme la cortisone qui réduit parfois l'efficacité du vaccin mais ce sont des situations particulières qui doivent être analysée au cas par cas.

  ✯ Il est très important d'étudier la qualité (anticorps neutralisants) et la durée de la réponse vaccinale selon différents facteurs comme l'âge, le sexe, les comorbidités, les traitements et le type de vaccin. Cette réponse vaccinale mesurée par des sérologies ne permet pas d'identifier en routine des anticorps neutralisants ni de déterminer un seuil protecteur. Des travaux complémentaires importants sont en cours pour « affiner » notre capacité de prédiction de la protection en intégrant le fait que les vaccins induisent aussi une réponse lymphocytaire T protectrice que l'on ne peut pas mesurer en routine pour l'instant.
- **Ainsi, en période épidémique, un certain nombre de patients qui viennent d'être vaccinés vont développer une infection SARS-CoV-2 après la première injection, voire après la**

deuxième injection vaccinale. Malgré le taux d'efficacité très élevé des vaccins à ARN messager (supérieur à 90%), près d'un sujet sur 10 ne sera pas suffisamment protégé, car le vaccin n'a pas pu induire, pour différentes raisons, une réponse immunitaire suffisamment protectrice. Ces sujets peuvent donc développer une infection SARS-CoV-2 qui semble exceptionnellement sévère comme le suggère les premières études.

Références :

Krammer, F., Srivastava, K., and Simon, V. (2021). Robust spike antibody responses and increased reactogenicity in seropositive individuals after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. MedRxiv 2021.01.29.21250653.

Vasileiou, E., Simpson, C.R., Robertson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U., Akbari, A., Bedston, S., Beggs, J., Bradley, D., et al. (2021). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People (Rochester, NY: Social Science Research Network).

72. La vaccination peut-elle empêcher la transmission SARS-CoV-2 en évitant de s'infecter ?

- **C'est un point important car des sujets vaccinés pourraient s'infecter (souvent sans symptômes) et donc transmettre le virus.** Il est donc utile de s'assurer que la stratégie vaccinale aura un effet sur la transmission virale. Ce point est d'autant plus important à comprendre que le SARS-CoV-2 est un virus qui se fixe initialement sur des muqueuses respiratoires ce qui lui permet de diffuser par de petites « gouttelettes » émises dans l'environnement. La défense immunitaire de ces muqueuses dépend d'une immunité locale qui repose sur des cellules productrices d'Interféron (IFN) et des anticorps appelés IgA muqueux. Cette immunité locale n'est pas induite par une vaccination « classique » mais pourra l'être par des vaccinations muqueuses qui pour l'instant ne sont pas disponibles chez l'homme.
- **Des données préliminaires avec le vaccin RNA-1273 (Moderna) sont encourageantes**. La recherche systématique du virus par RT-PCR le jour de la deuxième injection (J28) détecte du virus chez 15 (0.1%) patients parmi les 15 210 sujets du groupe vacciné (sans aucun symptôme) alors que ce chiffre est de 39 (0.3%) parmi les 15 210 sujets qui ont eu l'injection d'un placébo. Une analyse menée parmi les 680 sujets qui avaient déjà été en contact du virus avant la 1ère injection vaccinale n'a détecté qu'un seul sujet avec une RT-PCR positive le jour de la deuxième injection (J28) dans le groupe placébo (Baden et al., 2021).
  - ☆ Ces chiffres doivent être analysés en considérant que les patients ne sont pas encore optimalement protégés après une 1ère injection. De plus, dans un contexte épidémique nord-américain, ces sujets ont certainement appliqué les mesures de protection, mais cela de façon comparable dans les deux groupes (vaccinés et placébo).
  - ☆ Il existe aussi une forme de logique immunologique pour penser que si une stimulation vaccinale permet d'éviter la maladie, elle permet aussi de réduire le risque d'infection même pour des virus qui s'accrochent aux muqueuses. A ce jour, il n'y a pas d'exemple de vaccin qui préviendrait une maladie sans contrôler au moins partiellement le risque d'infection c'est-à-dire le portage contagieux du virus.

  Quoiqu'il en soit, on a appris que les sujets asymptomatiques portent moins de virus et moins longtemps. Ainsi, la vaccination qui évite les symptômes de la COVID-19 devrait avoir les mêmes conséquences, ce qui à terme devrait réduire la transmission du virus.
- **L'impact de la vaccination sur la contagiosité est étudié avec rigueur car cela conditionne en grande partie l'impact de la vaccination sur la poursuite de l'épidémie.** Les données sur les populations vaccinées à grande échelle vont répondre à cette question très importante.

  ☆ De premiers résultats issus de l'expérience israélienne avec le vaccin BNT 162b2 montrent que des sujets qui s'infectent (vaccinés ou non vaccinés) ont des charges virales significativement réduites chez les vaccinés dans les 12 à 37 jours qui suivent l'infection. Cette étude par RT-PCR montre donc que le vaccin protège de l'infection avec beaucoup moins de virus présents dans les voies respiratoires (nasopharyngées). Globalement, cette étude suggère une réduction nette de la transmission du virus de l'ordre de 50% après la vaccination. Il faudra confirmer ces données qui sont observationnelles (Levine-Tiefenbrun et al., 2021).

  ☆ Dans une autre étude américaine, 36659 soignants de deux universités de Californie ont bénéficié d'une première dose et 28184 de deux doses de vaccin à ARN messager de décembre 2020 à février 2021. Ces soignants ont été suivis et testés par RT-PCR toutes les semaines. Au

total, parmi 14604 soignants vaccinés avec les deux doses, 379 ont une RT-PCR positive dont la majorité (71%) dans les deux semaines après la première dose. Seuls 37 sujets ont été testés positifs après la deuxième dose (dont 30 dans les deux semaines après cette deuxième dose).

- **Le risque d'être contaminé par le virus après une vaccination est dont très faible, surtout après la deuxième dose.** Néanmoins, ce risque d'infection semble supérieur à celui qui avait été observé dans les études randomisées avec le m RNA-1273 et le BNT172B2. Il est probable que la stratégie de tests RT-PCR systématiques (même chez des asymptomatiques) et les caractéristiques de sujets soignants plus jeunes et plus exposés au virus expliquent ces différences. Porter du virus détecté par une RT-PCR systématique est possible en l'absence de tous symptômes mais il est très important de déterminer la charge virale et donc le risque de contagiosité de ces porteurs sains. Des études avec d'autres vaccins, notamment à vecteur adénoviral, sont nécessaires pour confirmer ce point important.
- **Dans une étude finlandaise utilisant une base de données nationale (incluant des informations personnelles et familiales), l'efficacité « intra-familiale » de la vaccination (BNT162b2 et m RNA-1273) a été étudiée dans des couples de personnels soignants de décembre 2020 à mars 2021.** Ainsi, la survenue de la COVID-19 (confirmée par RT-PCR) a été étudiée chez les personnels vaccinés et non vaccinés ainsi que chez leur conjoint (non vacciné) vivant dans le même foyer. Ce travail très intéressant montre un bénéfice du vaccin dès la 2ème semaine après la 1ère injection avec une protection de 69% après la 10ème semaine chez des sujets sans antécédents d'infection. Ce bénéfice existe aussi pour les conjoints non vaccinés dont le risque est réduit de 8.7% 2 semaines après la 1ère dose et de 42.9% après 10 semaines. Ainsi, cette étude démontre donc que la vaccination prévient la transmission à des sujets non vaccinés vivant près des sujets vaccinés (Salo et al., 2021).

Taux de réinfections (RT-PCR ⊕) après vaccination (2 doses)

(1) Nursing home residents and staff (n=2.919): 0.9% (Teran, 2021)

(2) Rockfeller University employees (n=417): 0.4% (Hacisuleyman et al., 2021)

(3) University Texas Southwest Healthcare workers (n= 8.121): 0.05% (Daniel et al., 2021)

(4) UCLA and UCSD Healthcare workers (n=4.167): 0.17% (Keehner et al., 2021)

(5) Mayo Clinic Health System (n=31.069): 0.85% (Pawlowski et al., 2021)

(6) Frontline Workers (n=2.479): 0.12% (Thompson, 2021)

- **L'ensemble de ces données sont convaincantes. Il est estimé qu'une personne vaccinée a globalement 12 fois moins de risque de transmettre le virus qu'une personne non vaccinée.**

Références :

Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S.A., Rouphael, N., Creech, C.B., et al. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N. Engl. J. Med. *384*, 403–416.

Daniel, W., Nivet, M., Warner, J., and Podolsky, D.K. (2021). Early Evidence of the Effect of SARS-CoV-2 Vaccine at One Medical Center. N. Engl. J. Med. *384*, 1962–1963.

Hacisuleyman, E., Hale, C., Saito, Y., Blachere, N.E., Bergh, M., Conlon, E.G., Schaefer-Babajew, D.J., DaSilva, J., Muecksch, F., Gaebler, C., et al. (2021). Vaccine Breakthrough Infections with SARS-CoV-2 Variants. N. Engl. J. Med. *384*, 2212–2218.

Keehner, J., Horton, L.E., Pfeffer, M.A., Longhurst, C.A., Schooley, R.T., Currier, J.S., Abeles, S.R., and Torriani, F.J. (2021). SARS-CoV-2 Infection after Vaccination in Health Care Workers in California. N. Engl. J. Med. *384*, 1774–1775.

Pawlowski, C., Lenehan, P., Puranik, A., Agarwal, V., Venkatakrishnan, A.J., Niesen, M.J.M., O'Horo, J.C., Virk, A., Swift, M.D., Badley, A.D., et al. (2021). FDA-authorized COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multi-state health system. MedRxiv 2021.02.15.21251623.

Salo, J., Hägg, M., Kortelainen, M., Leino, T., Saxell, T., Siikanen, M., and Sääksvuori, L. (2021). The indirect effect of mRNA-based Covid-19 vaccination on unvaccinated household members. MedRxiv 2021.05.27.21257896.

Teran, R.A. (2021). Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members — Chicago, Illinois, December 2020–March 2021. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. *70*.

73. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, et al. Interim Estimates of Vaccine Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Health Care Personnel, First Responders, and Other Essential and Frontline Workers — Eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70:495–500.

73. La vaccination anti-SARS-CoV-2 peut-elle à elle seule faire disparaître cette épidémie ?

- **La vaccination d'une grande partie de la population doit nous permettre d'acquérir progressivement une immunité collective, mais cela n'évitera pas l'infection d'un certain nombre de patients car aucun vaccin n'est efficace à 100%.** La vaccination est indispensable pour contrôler cette épidémie. C'est aujourd'hui la solution majeure.
- **Malgré cela, la vaccination « seule » ne permettra pas de faire disparaître totalement ce virus.** Nous savons maintenant, notamment en raison de variants plus contagieux, qu'il faudrait vacciner la quasi-totalité de l'humanité avec un vaccin efficace à plus de 90% pour éradiquer SARS-CoV-2. L'espoir d'une éradication est une « pensée magique » qui exprime l'espoir que nous avons de sortir de cette pandémie mais il y a plusieurs raisons qui expliquent que la vaccination « seule » ne suffira pas :

☆ Le virus SARS-CoV-2 est un Coronavirus qui n'est pas exclusivement humain. SARS-CoV-2 est également porté par différentes espèces animales sauvages et même domestiques. Ce point justifie par exemple la surveillance des élevages de furets qui pourraient être un des lieux d'émergence de nouveaux variants. La démonstration de la contamination des chiens et des chats avec le variant anglais incite à une forme de prudence car il faudra s'assurer que les animaux domestiques ne constituent pas un réservoir durable pour SARS-CoV-2.

☆ La vaccination a, au mieux, une efficacité de l'ordre de 90%. La vaccination n'évitera certainement pas totalement l'infection des muqueuses respiratoires. Ainsi, même si la charge virale est réduite par le vaccin, le virus peut malgré tout contaminer.

☆ Dans les meilleures conditions, quelle que soit la détermination déployée par les systèmes de soins, il ne sera pas possible de vacciner toute la population d'un pays et au-delà les populations de tous les continents. De plus, même si cette vaccination était massive, chaque année au gré des naissances va reconstituer une population naïve susceptible de s'infecter à SARS-CoV-2 si le virus persiste dans notre écosystème.

☆ SARS-CoV-2 est un virus qui mute au gré de sa prolifération. Ce phénomène a généré des variants sous la pression de sélection d'une immunité naturelle acquise pendant la première phase de la pandémie. Les variants actuels sont apparus avant toute vaccination, mais une stratégie vaccinale qui ne serait pas suffisamment efficace et massive pourrait accentuer ce phénomène avec l'apparition d'autres variants résistants à la réponse immunitaire et peut-être plus « agressifs ». C'est une spéculation, mais elle doit être prise au sérieux.

- **Tous ces éléments justifient de combiner la stratégie vaccinale avec une stratégie de protection adaptée aux nouveaux variants notamment ceux qui sont plus contagieux comme le delta.** L'objectif est de mettre une pression la plus forte et la plus rapide possible sur la circulation virale pour la réduire le plus possible. Cette stratégie vaccinale doit être mise en œuvre rapidement à l'échelle de tous les pays et de tous les continents en considérant que cette vaccination est « un bien universel ». A l'issue de cette stratégie d'urgence destinée à contrôler la pandémie il faudra réfléchir à une stratégie de vaccination populationnelle préventive pour contrôler ce virus s'il s'installe durablement dans les populations humaines avec la même virulence.

74. Comment va-t-on vérifier que les vaccins de la COVID-19 sont bien supportés ?

- **La procédure de validation du vaccin avant sa mise sur le marché comporte une étude très précise de sa sécurité d'emploi à chaque étape de son développement.** Ces éléments sont analysés de façon détaillée. Ils l'ont été en continu pour les vaccins anti-SARS-CoV-2 par les différentes agences qui décident de la mise sur le marché. Cependant, les études, même si elles ont inclus beaucoup de patients vaccinés, ne permettent pas de détecter un effet extrêmement rare qui surviendrait par exemple moins d'une fois sur 100.000, ou de détecter un effet retardé qui surviendrait quelques mois ou quelques années après la vaccination. Cela est vrai pour tous les médicaments et pour tous les autres vaccins. Ainsi, toute nouvelle molécule ou tout nouveau vaccin justifie un plan de gestion des risques après sa mise sur le marché.
- **Le plan de gestion des risques après la mise sur le marché inclut une surveillance très rigoureuse par une procédure dite de pharmacovigilance**. Dans les conditions d'utilisation « en vie réelle » les effets observés sont propres à chaque patient (maladies associées et prise de médicaments par exemple). Cette pharmacovigilance doit donc garantir le bénéfice – risque d'un vaccin dès qu'il est utilisé largement dans la population.
- **En France, la sécurité des vaccins contre la COVID-19 fera l'objet d'un suivi spécifique en pharmacovigilance par des centres régionaux mais aussi par le suivi systématique de cohortes de patients.** Ces procédures de surveillance au long cours sont sous la responsabilité de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM). Ce suivi de pharmacovigilance français s'intègre dans le plan de gestion de risque coordonné par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et dans celui de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui a centralisé le suivi à Uppsala en Suède. Les données de pharmacovigilance françaises sont répertoriées par l'ANSM qui publie de façon hebdomadaire un état des lieux global et vaccin par vaccin.
- **La déclaration des événements indésirables peut être faite par les professionnels de santé ou les patients eux-mêmes.** Une fiche de l'ANSM « Vous venez d'être vacciné contre la COVID-19 et souhaitez déclarer un effet indésirable » donne le guide pour faire directement cette simple déclaration sur le site du Ministère de la Santé (https://signalement.social-sante.gouv.fr). Le traitement des données inclut une analyse classique mais fait aussi appel à un système d'intelligence artificielle qui permettra une analyse plus rapide et plus performante. Ce travail sera complété par des études utilisant le système national des données de santé (SNDS) qui permet en France une évaluation automatisée des données de santé de près de 66 millions de citoyens. C'est une base de données incluant de nombreux éléments qui est une des plus performantes au monde pour faire des études pharmaco-épidémiologiques.
- **De nombreux travaux concernant l'efficacité et la tolérance des vaccins vont être faites par des médecins et les scientifiques, indépendamment des industriels, dans différentes maladies et populations.** L'objectif sera d'évaluer dans de multiples situations de la vie réelle le rapport bénéfice / risque mais aussi les effets immunologiques détaillés de ces nouveaux vaccins passionnants.

75. Quels sont les effets indésirables des vaccins ?

- **Il y a eu très peu effets indésirables sévères dans les premières études avec les vaccins à ARN messager qui ont inclus respectivement 43548 patients (BNT162b2) et 30420 patients (m RNA-1273) et les évaluations des vaccins à adénovirus.** Quelques inflammations régressives du nerf facial (appelé paralysie de Charles Bell) au nombre de 3 dans le groupe vaccins et 1 dans le groupe placébo de l'étude avec le RNA-1273 et de 4 dans le groupe vaccins et aucun dans le groupe placébo de l'étude avec le BNT162b2 ont été observées. Ce risque est comparable au risque de paralysie faciale décrit dans la population générale. Quelques rares observations de troubles vestibulaires (vertiges) ont été décrits avec le vaccin BNT162b2. Dans les études d'évaluation, il n'y a pas eu d'autres manifestations inflammatoires notamment neurologiques (myélites) sauf avec le vaccin ADN à adénovirus ChAdOx1 d'AstraZeneca.
- **Il y a des systèmes de pharmacovigilance bien organisés dans de nombreux pays pour bien encadrer les campagnes vaccinales.** Les données de pharmacovigilance française peuvent être suivies de façon hebdomadaire sur le site de l'ANSM. Les effets indésirables sont présentés vaccin par vaccin et de façon globale. Il est important de distinguer la réactogénicité qui est un phénomène fréquent attendu des véritables effets indésirables qui sont des complications beaucoup plus rares, souvent imprévisibles mais parfois sévères.
  Le plus difficile est de définir un lien de causalité pendant une campagne vaccinale de masse car, par définition, de nombreuses pathologies aigues et chroniques sans relation avec le vaccin vont être détectées dans la population à fortiori dans une période d'aussi grande vigilance. Le lien de causalité peut être défini pour des événements spécifiques qui ont un lien chronologique et « mécanistique » avec le vaccin, comme les phénomènes de réactogénéicité et d'allergie. Pour les éléments plus rares et plus tardifs, seules des études épidémiologiques très précises dans la population générale ou grâce à des populations à risque vont permettre de savoir. Ces études vont nécessiter de nombreux mois ou années de surveillance comme l'illustre la vaccination anti-H1N1 (grippe) de 2009-2010 avec le vaccin Pandemrix® qui a induit des narcolepsies. Cette complication très rare (56 cas en France pour 4.1 millions de sujets vaccinés avec le Pandemrix®) représentait une augmentation de plus de 10 fois du risque de narcolepsie. Ce risque rare n'a été identifié formellement qu'après plusieurs années notamment grâce à la vigilance des systèmes suédois et finlandais.
- **La vaccination peut entraîner des effets indésirables, quel que soit le vaccin.** Ces réactions, le plus souvent banales, peuvent être parfois sévères en raison d'un phénomène d'hypersensibilité (allergique / anaphylactique) liée au vaccin ou à ses excipients (càd les produits nécessaires pour que le vaccin soit injectable). Un vaccin est un immuno-stimulant qui peut aussi favoriser des phénomènes immunitaires variés, parfois neurologiques. Son imputabilité est souvent très difficile à démontrer car ces maladies immunitaires sont assez fréquentes en pratique quotidienne. Ce risque existe aussi après de nombreuses infections virales ou bactériennes qui sont capables de déclencher des maladies inflammatoires.
- **Les phénomènes les plus fréquents (30 à 70% des cas) décrits avec tous les vaccins est ce que l'on appelle la réactogénicité (càd la réaction au vaccin).** Ces manifestations presque toujours sans gravité ne prédisent pas l'apparition de complications sévères plus tardives. Dans 3% des cas, ces manifestations sont considérées comme plus sévères, avec parfois des symptômes qui vont gêner la vie quotidienne quelques jours.

☆ **Pour tous les vaccins, le risque le plus fréquemment rencontré est la douleur au point d'injection (décrit dans 40 à 80% des cas) surtout en cas d'administration intramusculaire.** Cet inconvénient qui est assez fréquent dépend de la susceptibilité de chacun. Ce risque varie parfois avec l'âge comme cela a été observé avec les vaccins à ARN messager qui semblent mieux tolérés chez les sujets plus âgés. Des réactions locales retardées (après 4 à 11 jours), parfois plus importantes ont été observées dans 0.2 à 0.8% des cas avec le vaccin m RNA-1273. Ce sont des réactions d'hypersensibilité retardée avec un infiltrat périvasculaire et périfolliculaire fait de lymphocytes T et de rares éosinophiles et mastocytes (Blumenthal et al., 2021).

☆ **On peut observer également assez fréquemment ce qu'on appelle un syndrome pseudo-grippal** caractérisé par de la fièvre, de la fatigue, des maux de tête, des douleurs musculaires, dès les premières heures après l'injection, qui durent généralement un ou deux jours sans aucune autre complication. Ces symptômes sont sensibles au paracétamol. Ces syndromes pseudo-grippaux semblent plus fréquents lors de la 2ème dose des vaccins à ARN messager (BNT162b2) et avec les vaccins à adénovirus (ChAdOx1).

- **Les schémas de vaccinations hétérologues (càd avec une 1ère et une 2ème injection de vaccins différents) entraînent une réactogénicité locale et générale plus grande.** Dans un essai randomisé (étude Com Cov anglais a comparé chez 830 sujets, 4 combinaisons possibles avec les deux vaccins ChAdOx1 et BTN162b2 utilisés avec deux doses espacées de 4 à 12 semaines. A titre d'exemple, 34% des sujets qui ont eu une dose de ChAdOx1 puis de BTN162b2 signalent de la fièvre après la 2ème injection alors que ce symptôme n'est décrit que par 10% de ceux qui ont eu deux doses de ChAdOx1, mais 41% de ceux qui ont eu un BTN162b2 puis un ChAdOx1. Des résultats similaires sont observés pour les céphalées, la fatigue, des frissons, des myalgies. A noter qu'aucune thrombopénie ou thrombose ou autre complication sévère n'a été observée avec ce schéma vaccinal.
- **Les complications sont rares.** Après plus de 5 mois de vaccination à grande échelle dans de nombreux pays avec d'excellents systèmes de pharmacovigilance il n'a pas été observé d'événements inattendus par leur gravité et/ou leur fréquence en dehors des allergies, des poussées hypertensives et des événements thrombotiques et thrombocytopéniques avec les vaccins à adénovirus.

Référence :

Blumenthal, K.G., Freeman, E.E., Saff, R.R., Robinson, L.B., Wolfson, A.R., Foreman, R.K., Hashimoto, D., Banerji, A., Li, L., Anvari, S., et al. (2021). Delayed Large Local Reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. N Engl J Med *384*, 1273–1277.

76. Quels sont les complications vaccinales décrites dans la pharmacovigilance ?

- **La pharmacovigilance de la campagne vaccinale qui est mondiale permet progressivement de préciser la fréquence et les caractéristiques de différents effets indésirables dont certains sont très rares.** Avec déjà plus de 150 millions de sujets vaccinés (avril 2021) en moins de 6 mois un premier inventaire assez détaillé des effets indésirables est possible.

  (1) Des réactions allergiques sont possibles en particulier avec les vaccins à ARN messager, souvent chez des patients avec différents facteurs de risque de thrombose. Le risque est exceptionnel de l'ordre 1/100000 pour les chocs anaphylactiques. D'autres manifestations allergiques notamment des urticaires ont aussi été observées.

  (2) Des thromboses (phlébites) et des thrombopénies sont possibles avec tous les vaccins mais le syndrome VITT (Vaccine-induced-immune-thrombotic thrombocytopenia) a été décrit surtout avec le vaccin ChadOx1 (Greinacher et al., 2021; Schultz et al., 2021; See et al., 2021). Ces thromboses sont essentiellement veineuses (surtout cérébrales, splanchniques, portales et pulmonaires) mais quelques rares observations de thromboses artérielles (cérébrales, carotidiennes) ont été décrites (Al-Mayhani et al., 2021). Des thromboses associées à des thrombopénies avec le vaccin à adénovirus de Janssen ont aussi été observées mais avec une fréquence qui semble plus rare qu'avec le vaccin ChadOx1. Ce type de complications n'est pas décrit avec les vaccins à ARN messager.

  (3) Des thrombopénies isolées (souvent de mécanismes immunologiques) révélées par des hématomes spontanés sont aussi décrits avec les vaccins à ARN messager (BNT162b2) et à adénovirus (ChAdOx1). Quelques hémophilies acquises (par un mécanisme immunologique) ont ainsi été décrites avec le vaccin BNT162b2.

  (4) Des manifestations neurologiques, notamment des paralysies faciales, des atteintes vestibulaires et plus rarement des radiculites, des myélites, des encéphalites et des syndromes de Guillain-Barré ont été décrits avec tous les vaccins. Des accidents vasculaires cérébraux ont aussi été signalés surtout d'origine ischémiques (Kim et al., 2021). Une vigilance particulière est justifiée pour les paralysies faciales et les syndromes de Guillain-Barré sans pour l'instant qu'un lien de causalité ait été déterminé (Renoud et al., 2021). Une attention particulière existe pour les vaccins à adénovirus (ChAdOx1) et le vaccin de Janssen concernant le risque de syndrome de Guillain-Barré.

  (5) Des zonas et plus rarement des réactivations herpétiques et du virus EBV ont été observés le plus souvent dans un contexte de réactogénicité. Ces complications ont été observées plutôt avec les vaccins à ARN messager (BNT162b2), mais il faut rappeler que le zona est particulièrement fréquent après 65 ans, ce qui correspond à la population cible de la première phase vaccinale. Des complications sévères sont possibles, mais exceptionnelles avec l'observation d'un décès d'un sujet âgé de 50 ans après une hépatite fulminante à herpès simplex de type 1.

  (6) Des poussées inflammatoires ganglionnaires décrites comme des lymphadénopathies (surtout cervicales) ont été observées en particulier avec les vaccins à ARN messager.

  (7) Des poussées hypertensives et des troubles du rythme cardiaque (tachycardie, bradycardie, fibrillation et flutter auriculaire) ont été observés après les vaccins à ARN messager (surtout avec le BNT162b2) chez des sujets déjà hypertendus mais aussi chez des sujets sans antécédents. Des observations d'élévation sévère de la TA, en dehors d'un contexte

de réactogénicité, sont aussi observées avec le vaccin ChadOx1 mais elles semblent plus rares. Ces poussées d'hypertension artérielle sont considérées dans l'état comme un signal confirmé d'effets indésirables avec les vaccins à ARN messager.

(8) Quelques décompensations de diabètes insulinodépendants ont été noté avec le BNT 162b2 surtout dans un contexte de réactogénicité.

(9) Des myocardites et des périmyocardites survenues surtout chez de jeunes hommes (< 30 ans) avec le vaccin BNT162b2 ont été décrites. En France, 25 observations de ce type sont recensées (11/06/2021) sans éléments suffisants pour affirmer le lien avec le vaccin. Ces formes, décrites dans différentes bases de pharmacovigilance notamment aux USA surviennent essentiellement chez des adolescents et de jeunes hommes de moins de 30 ans, le plus souvent après la 2ème dose, en général dans les 4 jours qui suivent la vaccination. Aux USA, au 31 mai les CDC (Centres américains de Contrôle des Maladies) ont confirmé 226 cas de myocardites / péricardites après un vaccin à ARN messager avec plus de 80% de cas de guérison rapide. Selon les données du Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) des Etats-Unis, 347 cas de perimyocardites ont été observés dans la semaine après une 2ème dose de vaccin à ARN chez les hommes de 12 à 24 ans pour une prévision de 12 cas théoriques dans cette tranche d'âge. L'American Health Association et l'American Stoke Association n'ont pas remis en cause l'intérêt du vaccin. L'EMA est en train d'étudier cet événement.

(10) Des pancréatites aigues ont été décrites avec la vaccination par BNT162b2 chez une 20aine de patients dans la base de pharmacovigilance de l'ANSM (30/04 au 13/05/2021). Ce signal est en cours d'analyse avec l'hypothèse d'un mécanisme immunitaire (hyper IgG4) non confirmé pour l'instant.

(11) Des œdèmes du visage chez des sujets ayant eu des comblements esthétiques ont aussi été rapportés avec le vaccin BNT162b2 selon la base Eudravigilance.

(12) Des syndromes de fuite capillaire ont été décrits avec les vaccins à adénovirus (ChAdOx1 et vaccin de Janssen).

- **L'analyse de ces effets indésirables doit être extrêmement précise pour définir la relation de causalité avec le vaccin.** Seules les études contrôlées (càd comparées à un placébo) permettent de définir avec rigueur le lien de causalité. Néanmoins, ces études ont des durées limitées (3 mois pour les deux premières études avec les ARN messagers) ce qui justifie d'autres méthodes de surveillance avec des suivis prolongés qui ne livreront leurs résultats que dans quelques mois ou années. Dans les prochains mois, un très grand nombre de patients dont des sujets très âgés et des patients à haut risque seront vaccinés. Il faudra analyser les données avec beaucoup de précautions, car ces populations sont susceptibles de développer dans les jours et les semaines qui suivent la vaccination des maladies graves (AVC, infarctus, cancers, …) sans relation de cause à effet avec le vaccin mais liées aux risques « naturels » de l'âge.

  Cette stratégie vaccinale d'une ampleur sans précédents justifie la poursuite d'une surveillance très rigoureuse incluant la déclaration de tout événement sans a priori.

Références :

Al-Mayhani, T., Saber, S., Stubbs, M.J., Losseff, N.A., Perry, R.J., Simister, R.J., Gull, D., Jäger, H.R., Scully, M.A., and Werring, D.J. (2021). Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced

immune thrombotic thrombocytopenia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (online first, May 25, 2021) doi: 10.1136/jnnp-2021-326984.

Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., and Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 384(22):2092-2101.

Kim, D.D., Kung, C.S., and Perez, D.L. (2021). Helping the Public Understand Adverse Events Associated With COVID-19 Vaccinations: Lessons Learned From Functional Neurological Disorder. JAMA Neurol. 78(7):789-790.

Renoud, L., Khouri, C., Revol, B., Lepelley, M., Perez, J., Roustit, M., and Cracowski, J.L. (2021). Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database. JAMA Intern Med. (online first April 27, 2021), doi: 10.1001/jamainternmed.2021.2219.

Schultz, N.H., Sorvoll, I.H., Michelsen, A.E., Munthe, L.A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M.T., Wiedmann, M., Aamodt, A.H., Skattor, T.H., Tjonnfjord, G.E., et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 384(22):2124-2130

See, I., Su, J.R., Lale, A., Woo, E.J., Guh, A.Y., Shimabukuro, T.T., Streiff, M.B., Rao, A.K., Wheeler, A.P., Beavers, S.F., et al. (2021). US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA 325(24):2448-2456.

77. Quel est le risque des nouveaux vaccins à adénovirus ?

- **L'utilisation de vecteurs viraux, en particulier de virus appelés adénovirus non réplicatifs (c'est-à-dire qui ne se multiplient pas) est une stratégie qui a été utilisée avec succès pour le premier vaccin contre Ebola (2019).** Chez l'homme, il existe près de 50 types d'adénovirus différents responsables de « petites » infections respiratoires qui sont exceptionnellement sévères chez les sujets immunodéprimés. Ces virus sont de bons vecteurs permettant de transférer des acides nucléiques (ADN) efficaces et bien tolérés des cellules humaines mais il faut bien les choisir pour construire un vaccin « vectorisé ». Ainsi, les vaccins à adénovirus anti-SARS-CoV-2 utilisés sont soit des adénovirus de chimpanzé (ChAdOx1) qui ne répliquent pas chez l'homme, soit des adénovirus humains (adénovirus 5 et 26) rendus « inoffensifs » (non réplicatifs).
- **L'efficacité de ce vaccin pour prévenir la COVID-19 est inférieure aux vaccins à ARN messager avec une efficacité globale de l'ordre de 70%.** L'efficacité pourrait être améliorée si la 2ème dose était décalée jusqu'à la 12ème semaine ce qui est la recommandation actuelle (Direction Générale de la Santé, 2021). Néanmoins, si l'on étudie l'efficacité sur les formes graves et la mortalité, elle est très élevée (>90%) comparable aux vaccins à ARN même chez les sujets les plus âgés.
- **Ces vaccins font référence aux stratégies de thérapie génique qui au début des années 2000 utilisaient des vecteurs viraux (adénovirus, rétrovirus…) pour insérer un gène corrigé à la place d'un gène malade.** En réalité, cette vaccination n'est pas une thérapie génique car ce vaccin ne modifie aucun gène humain mais apporte un gène de SARS-CoV-2 (protéine S) qui sera transporté par le vecteur viral sans interférence avec le génome des cellules humaines.
- **L'utilisation d'adénovirus expose à un certain nombre de risques dont certains sont surtout spéculatifs pour ces vaccins nouveaux :**

  (1) Les adénovirus sont utilisés comme vecteur non réplicatifs, grâce à des modifications génétiques qui entraînent la délétion des gènes E1 du virus qui codent pour des protéines essentielles à la réplication virale. L'agence sanitaire brésilienne a récemment remis en cause le vaccin Spoutnik V évoquant des « défauts » de fabrication qui pourraient permettre aux adénovirus vecteurs de ce vaccin de se répliquer. Cet élément a été contesté par l'institut russe Gamelaya qui développe le vaccin. L'EMA a entamé une procédure d'évaluation de ce vaccin avec une décision prévue en juin 2021.

  (2) L'utilisation de vecteurs adénoviraux pourrait induire une immuno-toxicité par un « orage pro-inflammatoire » lié à l'adénovirus. En théorie, l'adénovirus peut activer le système immunitaire de l'hôte qui va réagir contre ce virus en produisant une réponse immunitaire lymphocytaire (LTCD8) et des molécules de l'inflammation importantes appelé cytokines. Les stratégies expérimentales de thérapie génique ont révélé des phénomènes d'immuno-toxicité mais avec des doses de virus très supérieures à celles utilisées pour les vaccins à adénovirus anti-SARS-CoV-2. Dans la première étude publiée avec le vaccin à ADN ChAdOx1, il n'a été observé aucun effet inflammatoire de type immuno-toxicité.

  (3) La réaction immunitaire antiadénovirale surtout lymphocytaire (LTCD8) pourrait neutraliser le vecteur. Ce phénomène de neutralisation peut interférer avec l'efficacité (immunogénicité) du vaccin. Cela est théoriquement possible, mais dans le premier travail publié avec le vaccin ChAdOx1, avec deux injections à 3 et 8 semaines d'intervalle, il n'y a eu aucune neutralisation de l'adénovirus, mais plutôt un effet « boost » de la vaccination. Ce

phénomène d'immuno-neutralisant du vecteur adénoviral justifie bien sûr la poursuite d'une surveillance rigoureuse.

(4) L'utilisation d'adénovirus non humains (primates) même non réplicatifs pose la question du risque de la rencontre « par hasard » avec un adénovirus humain dans les cellules d'un sujet infecté au moment de la vaccination. Il existe un risque de recombinaison entre les deux formes d'adénovirus qui en ont, en théorie, la capacité. Ce risque est très hypothétique mais il n'est pas impossible dans ce contexte de vaccination de masse. Si ce phénomène survenait, cela ne signifie pas que le « nouvel » adénovirus recombinant ait un rôle pathogène et/ou soit capable de se répliquer mais c'est un risque biologique qui doit être anticipé.

(5) La tolérance immédiate de ces vaccins (réactogénicité) est considérée comme plus important qu'avec les vaccins à ARN messager. La campagne de vaccination des professionnels de santé en France, débutée début février 2021, a révélé un taux de réaction pseudo grippal important avec des symptômes pendant 24 à 72 heures en moyenne. Cette réactogénicité ne semble pas avoir été observée à un tel niveau dans d'autres pays comme l'Angleterre mais cela doit être analysée. Il faut observer que dans la première étude d'évaluation de ce vaccin un amendement avait été déposé pour la prescription préventive de paracétamol. Il n'est pas impossible que le choix, en France, de vacciner initialement une population de soignants, plus jeune et potentiellement déjà exposée à SARS-CoV-2 puisse expliquer la réactogénicité observée.

(6) Le risque d'induction d'effets indésirables notamment de maladies inflammatoires est toujours très surveillé avec les vaccins.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas de complications inflammatoires formellement liées aux vaccins à adénovirus mais une surveillance prolongée est nécessaire notamment pour recenser les manifestions neurologiques (myélites, encéphalites, atteintes des nerfs crâniens, syndrome de Guillain-Barré…). Un signal est évoqué pour le risque du syndrome de Guillain-Barré avec le ChAdOx1 et le vaccin de Janssen.

(7) Début mars 2021, des thrombophlébites et des troubles de la coagulation à type de CIVD (Coagulation intravasculaire disséminée) ont été observées surtout chez des sujets jeunes (moins de 50 ans) vaccinés avec le ChAdOx1 (Greinacher et al., 2021; Schultz et al., 2021; See et al., 2021). Cette complication exceptionnelle a un certain nombre d'analogies avec le syndrome de thrombopénie induit par l'héparine ou par d'autres polyanions. Cette complication est appelée VITT (Vaccine-Induced-Thrombotic-Thrombocytopenie). La recommandation a été de réserver ce vaccin aux sujets de plus de 55 ans mais de nouvelles observations de VITT ont été faites chez des sujets plus âgés (>60 ans) ce qui pourra justifier de revoir cette recommandation (Direction Générale de la Santé, 2021). Pour les sujets de moins de 55 ans qui ont eu une 1ère dose de ChAdOx1 la recommandation est de faire une 2ème dose avec un vaccin à ARN messager 12 semaines après la 1ère dose.

- **(8) En avril, 5 cas de syndrome de fuite capillaire après une vaccination ChadOx1 ont été rapportés dans la base européenne de pharmacovigilance Eudravigilance.** En juin 2021, 14 cas de syndromes de fuite capillaire ont été décrits par la pharmacovigilance européenne avec le vaccin ChAdOx1, ce qui suggère un lien avec ce vaccin compte tenu de l'extrême rareté de ce syndrome. Des antécédents de syndrome de fuite capillaire sont donc une contre-indication à ce vaccin (Dépêche APM 09 avril 2021). Des données comparables ont été observées avec le vaccin à adénovirus de Janssen.

(9) Un point très particulier rappelé récemment en Afrique du Sud, est le risque accru d'infection par le VIH chez certains sujets vaccinés avec un vaccin à adénovirus. Lors de

l'évaluation d'un vaccin anti-VIH à adénovirus, il avait été observé en 2013, après cette vaccination, un risque accru de contamination par le VIH chez les hommes homosexuels non circoncis ayant une immunité anti-adénovirus préalable. Ce risque n'a pas été observé chez les femmes et chez les sujets non préalablement immunisées contre les adénovirus. Ce risque très particulier pourrait être lié au fait que la réponse anti-adénovirale, renforcée par le vaccin à adénovirus, facilite l'infection par le VIH de LTCD4 anti-adénovirus qui seraient plus infectables par ce rétrovirus (qui pénètre dans les cellules par le récepteur CD4). Ainsi, en Afrique du Sud et dans d'autres pays à forte endémie d'infection à VIH, il a été recommandé une prudence dans l'utilisation des vaccins à adénovirus conformément à ce qui avait déjà proposé en 2013 (Buchbinder et al., 2020).

Références :

Buchbinder, S.P., McElrath, M.J., Dieffenbach, C., and Corey, L. (2020). Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. The Lancet *396*, e68–e69.

Direction Générale de la Santé (2021). DGS-URGENT N°2021_42 : EVOLUTION DE LA CIBLE VACCINALE AVEC LES VACCINS ASTRAZENECA ET JANSSEN ET MODALITES DE COMMANDE POUR LES PHARMACIENS, MEDECINS ET IDE DU 12 AU 13 AVRIL. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs_urgent_n42_campagne_astrazeneca_et_janssen-2.pdf.

Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., and Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 384(22):2092-2101.

Schultz, N.H., Sorvoll, I.H., Michelsen, A.E., Munthe, L.A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M.T., Wiedmann, M., Aamodt, A.H., Skattor, T.H., Tjonnfjord, G.E., et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. N Engl J Med. 384(22):2124-2130

See, I., Su, J.R., Lale, A., Woo, E.J., Guh, A.Y., Shimabukuro, T.T., Streiff, M.B., Rao, A.K., Wheeler, A.P., Beavers, S.F., et al. (2021). US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA.

78. Comment gérer la 2ème dose avec un autre vaccin chez les sujets qui ont eu une première dose de vaccin à adénovirus (ChAdOx1) ?

- La recommandation chez les sujets de moins de 55 ans qui ont eu une 1ère dose de ChAdOx1 est de faire une 2ème dose avec un vaccin à ARN messager 12 semaines après la 1ère dose. Cette stratégie de vaccination « hybride » a été étudiée.
- Une étude espagnole (CombiVacs) a évalué une 2ème dose de BNT162b2 8 à 12 semaines après une dose de ChAdOx1 chez 673 patients. Ainsi, 14 jours après la 2ème dose le titre d'anticorps était multiplié par 150 alors qu'ils étaient stables dans un groupe qui n'avait eu que la 1ère dose de ChAdOx1. Le taux d'anticorps neutralisants était multiplié par 7 ce qui est supérieur à ce que ferait une 2ème dose de ChAdOx1. Dans cette étude, il ne semble pas exister d'excès de réactogénicité avec ce schéma « hybride » (Dépêche APM 18 mai 2021). Affaire à suivre.
- Les schémas de vaccinations hétérologues (càd avec une 1ère et une 2ème injection de vaccins différents) semblent entraîner une réactogénicité locale et générale plus grande. Un essai randomisé (étude Com Cov) anglaise a comparé chez 830 sujets, 4 combinaisons possibles avec les deux vaccins ChAdOx1 et BTN162b2 utilisés avec deux doses espacées de 4 à 12 semaines. A titre d'exemple, 34% des sujets qui ont eu une dose de ChAdOx1 puis de BTN162b2 signalent de la fièvre après la 2ème injection alors que ce symptôme n'est décrit que par 10% de ceux qui ont eu deux doses de ChAdOx1, mais 41% de ceux qui ont eu un BTN162b2 puis un ChAdOx1. Des résultats similaires sont observés pour les céphalées, la fatigue, des frissons, des myalgies. A noter qu'aucune thrombopénie ou thrombose ou autre complication sévère n'a été observée avec ce schéma vaccinal.

79. Quel est le risque de thrombose et/ou de thrombopénie observé avec les vaccins à adénovirus en particulier le ChAdOx1 ?

- **Dans une étude des databases de l'OMS et de l'Uppsala Monitoring Center (19/12/2021-16/03/2021), les thromboses veineuses et artérielles ont été analysées pour les 361 734 967 sujets vaccinés par les 3 vaccins (Pfizer-BioNTech, Moderna, AstraZeneca).** Au total, 2161 accidents thrombotiques (dont 795 veineux et 1374 artériels, soit 0.21 cas par million de patients vaccinés) ont été décrits. Ces accidents sont survenus avec le vaccin Pfizer-BioNTech (n=1197), AstraZeneca (n=639) et Moderna (n=325). Ces accidents sont très rares, sans commune mesure, avec le risque de thrombose veineuse (14%) et artérielle (4%) observés pendant la Covid-19 (Gavriilaki and Brodsky, 2020). Par comparaison, un vol d'avion de plus de 10.000 kms expose à un risque d'embolie pulmonaire de 4.7 par million de sujets soit un risque beaucoup plus élevé que le vaccin (Smadja et al., 2021).
- **Dans une étude danoise en population générale, la campagne vaccinale ne semble pas avoir modifié le risque général de complications thromboembolique**s mais cela ne remet pas en cause le caractère spécifique des complications de type VITT qui ne sont pas analysées de façon spécifiques dans cette étude (Østergaard et al., 2021).
- **Concernant le risque de thrombose / thrombopénie (VITT), 287 (dont 142 en Europe) formes ont été décrites avec le ChAdOx1, 8 cas avec le vaccin de Janssen (pour 7 millions de personnes vaccinées aux USA), 25 avec le vaccin de Pfizer et 5 avec celui de Moderna (15/04/2021).** Les thromboses décrites avec les vaccins à ARN messager n'ont probablement pas les mêmes mécanismes avec celles décrites avec les vaccins à adénovirus. Pour l'instant, il n'est pas possible de comparer les risques de chaque vaccin notamment pour les vaccins à adénovirus comme Spoutnik V (European Medicines Agency, 2021a, 2021b).
- **Une équipe anglais (Oxford) a prépublié une étude (sur OSF-IO 15/04/2021) qui analyse le risque de thromboses veineuses cérébrales et digestives (portales, splanchniques) chez les patients atteints de COVID-19 comparés aux patients atteints de grippe et à ceux qui ont été vaccinés contre SARS-CoV-2.** Dans une base de données américaine, 513.283 patients atteints de COVID-19 ont été comparés à 172.742 sujets ayant eu la grippe et 489.871 sujets vaccinés avec un vaccin à ARN messager (car le vaccin ChAdOx1 n'a pas été utilisé aux USA) :

  ☆ Les thromboses cérébrales ont touché dans les 2 premières semaines de la COVID-19, 39 patients / millions de tout âge alors qu'aucune thrombose n'a été observée dans le groupe des sujets atteints de grippe. Le risque était de 4.1 patients / million pour les sujets vaccinés avec un ARN messager, ce qui est assez proche du risque observé avec le ChAdOx1 qui est de l'ordre de 5 patients / million. A noter que le risque de thrombose cérébrale est de 0.41 patients / million dans la population générale.

  ☆ Les thromboses portales touchent, 2 semaines après la Covid-19, 436 patients / million comparés à 98 patients / million pour la grippe et 44.9 patients / million pour les sujets vaccinés avec un ARN messager. A noter que le risque de thrombose portale est de 41 patients / million dans la population générale. Cette analyse de cohorte est très intéressante mais elle doit être confirmée car cette étude ne permet pas d'appariement pour l'âge et d'autres facteurs qui peuvent influencer le risque de thrombose.

(1) Pour le vaccin ChAdOx1

- **Des phlébites (thromboses veineuses) avec, dans 30% des cas une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) révélées par une thrombopénie, ont été décrites initialement avec le vaccin ChAdOx1.** Ce phénomène spécifique exceptionnel a été appelé VITT (Vaccine-induced-immune-thrombotic thrombocytopenia). Ce sont des phlébites souvent multiples le plus souvent cérébrales, digestives et pulmonaires, ce qui est très inhabituel. Elles surviennent chez des sujets jeunes autour de 35 ans (de moins de 60 ans), surtout des femmes, en moyenne 5 à 16 jours après la vaccination (souvent dès la 1ère injection). Des CIVD isolées sont aussi décrites.

  ✯ Récemment des thromboses artérielles ont été décrites (cérébrales et carotidiennes) chez 3 patients après une vaccination par le ChAdOx1 mais elles semblent beaucoup plus rares que les thromboses veineuses (Al-Mayhani et al., 2021).

  ✯ Début mars 2021, plusieurs pays européens ont suspendu l'administration du vaccin pour étudier de façon détaillée ces manifestations sévères. Dans une première étape, l'Agence européenne (EMA) a constaté que la fréquence était très rare (30 complications pour 17 millions de patients), ce qui n'a pas remis en cause l'intérêt bénéfice/risque de ce vaccin. Ainsi, le 18 mars, le vaccin ChAdOx1 a été autorisé avec des recommandations de prudence notamment en cas de facteur de risque de thrombose avec une restriction de son utilisation dans certains pays chez les sujets âgés de plus de 55 ans (HAS, mars 2020) ou de plus de 65 ans dans d'autres pays.

  ✯ Au 4 avril 2021, 34 millions de sujets européens ont été vaccinés par le ChAdOx1. La pharmacovigilance a identifié 169 cas de thrombose cérébrale et 53 cas de thrombose veineuse digestive dans la base EudraVigilance.

  ✯ Au 23 avril 2021, en Angleterre, 21.2 millions de sujets ont eu au moins une dose de ChAdOx1 avec 168 VITT observées (dont 32 mortalités) chez 93 femmes et 75 hommes âgés de 18 à 93 ans. Cet accident exceptionnel semble survenir lors de la 1ère dose.

  ✯ Au 4 juin 2021, au total 47 cas de thromboses de type VITT, dont 12 décès ont été rapportés par la pharmacovigilance française avec le ChAdOx1, en général une dizaine de jour après le vaccin. Pour ces 47 observations, 39 sont des thromboses veineuses cérébrales et/ou splanchniques avec un âge médian de 61 ans pour 26 femmes et 21 hommes. Plus de 70% de ces complications se caractérisent par la présence d'anticorps anti-PF4. Des CIVD isolées ou associées à thromboses plus « classiques » ont aussi été décrites. Un nombre plus important de thromboses artérielles et veineuses chez des patients avec de multiples facteurs de risque ont été noté aussi, dont quelques observations d'occlusion de la veine centrale de la rétine.

- **Les mécanismes de ces accidents de coagulation ont été étudiés.** L'étude des premières observations allemandes et autrichiennes mais aussi norvégiennes a montré que les sujets évalués avaient tous des anticorps contre le facteur PF4 (Platelet Factor 4) comme on l'observe dans les complications plaquettaires (thrombopénie) induites par l'héparine (TIH) (Greinacher et al., 2021; Schultz et al., 2021; See et al., 2021). Ces études démontrent donc l'induction par le vaccin d'un syndrome thrombotique-thrombocytopénie induit avec des anticorps anti-PF4 plaquettaires mimant la thrombopénie induite par l'héparine (Jaax et al., 2013). De nombreuses questions restent posées, auxquelles il faudra répondre :

  - pourquoi ce syndrome VITT se caractérise-t-il par une localisation si fréquemment cérébrale et digestive ce qui n'est pas le cas des thromboses du TIH (Thrombopénie induite par l'héparine) ?

- pourquoi ce syndrome est-il surtout décrit chez des sujets jeunes ce qui n'est pas le cas de la TIH ?
- quel est le rôle du vaccin dans le déclenchement de ce syndrome ? La protéine S peut fixer des héparanes sulfates qui peuvent mimer l'héparine. L'ARN peut aussi former des complexes qui pourraient favoriser cette immunisation anti-PF4. La vecteur adénoviral pourrait activer directement les plaquettes ?
- quel est le rôle d'autres facteurs pro-thrombotiques associés comme le tabac, les hormones ou d'autres facteurs thrombophiliques ?
- les antécédents de phlébite et d'embolie pulmonaire ne sont pas une contre-indication à ces vaccins mais des maladies avec une activation endothéliale (notamment d'origine auto-immune) justifient-elles une prudence particulière ?

- **Des chercheurs allemands ont émis l'hypothèse que les vaccins à adénovirus entraînent la production d'une protéine S « modifiée ».**
  Dans un adénovirus, la transformation de l'ADN de la protéine S en ARN pourrait être marquée par des anomalies d'épissage de cet ARN. Ainsi, l'ARN serait modifié, « raccourci », car l'ADN de la protéine S porté par l'adénovirus aurait été « optimisé » avec des modifications des sites d'épissage. In fine, cela aboutirait à la production d'une protéine S plus « soluble » capable d'induire une réaction inflammatoire notamment des cellules endothéliales. Cette inflammation serait « amplifiée » par l'apparition d'anticorps vaccinaux anti-protéine S ce qui faciliterait les thromboses.
  Cette hypothèse intéressante, qui doit être confirmée, n'explique pas la topographie cérébrale et digestive des thromboses induites par ces vaccins à adénovirus (CHAdOx1). Pour les vaccins à ARN messager, ce risque n'existe pas car c'est l'ARN « final » qui est administré sans besoin de passer par des étapes d'épissage (Kowarz, 2021).
- **Un point très positif est la connaissance du syndrome, ce qui permet de le détecter et de le prendre en charge rapidement. Cette prise en charge très spécifique, doit éviter l'utilisation de l'héparine, est bien décrite limitant considérablement le risque de mortalité.**

(2) Pour le vaccin à adénovirus de Janssen

- **La description récente de thrombose associée à des thrombopénies, avec le vaccin Johnson Johnson (Janssen) a justifié la suspension du vaccin aux USA (14/04/2021).** Ce risque n'a été évalué qu'aux USA, seul pays à avoir administré le vaccin en avril 2021. Parmi 7.58 millions de sujets vaccinés aux USA, aucun homme n'a fait cette complication, mais parmi les 3.99 millions de femmes, 15 ont eu une thrombose (dont 3 décès). Parmi ces 15 femmes, 13 étaient âgées de moins de 50 ans, les 2 autres âgées de 50 et 64 ans. Dans la moitié des cas, il y a un autre facteur de risque thrombotique notamment une obésité (See et al., 2021). Aucune thrombose avec le vaccin Janssen n'a été observée en Europe après 621.000 doses administrées au 02/05/2021.
- **Le mécanisme de ces complications est certainement celui décrit par le VITT. Les autorités américaines (FDA) et les autorités européennes (EMA) ont autorisé ce vaccin confirmant son bénéfice**. En France, il est autorisé depuis le 24/04/2021 pour les sujets de plus de 55 ans mais d'autres pays ont d'autres règles comme le Canada qui autorise ce vaccin aux plus de 30 ans.

(3) Pour Les autres vaccins à adénovirus

- **Pour l'instant, ces complications n'ont pas été décrites avec les autres vaccins à adénovirus comme le Spoutnik V et le vaccin chinois CanSino, mais il y a moins de données analysées.**

Références :

Al-Mayhani, T., Saber, S., Stubbs, M.J., Losseff, N.A., Perry, R.J., Simister, R.J., Gull, D., Jäger, H.R., Scully, M.A., and Werring, D.J. (2021). Ischaemic stroke as a presenting feature of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry (online first, May 25, 2021) doi: 10.1136/jnnp-2021-326984.

European Medicines Agency, D. (2021a). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 3-6 May 2021.

European Medicines Agency, E.K. (2021b). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 April 2021.

Gavriilaki, E., and Brodsky, R.A. (2020). Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. Br J Haematol *189*, e227–e230.

Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., and Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 384(22):2092-2101.

Jaax, M.E., Krauel, K., Marschall, T., Brandt, S., Gansler, J., Furll, B., Appel, B., Fischer, S., Block, S., Helm, C.A., et al. (2013). Complex formation with nucleic acids and aptamers alters the antigenic properties of platelet factor 4. Blood *122*, 272–281.

Kowarz (2021). "Vaccine-Induced Covid-19 Mimicry" Syndrome:Splice reactions within the SARS-CoV-2 Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines | Research Square doi: 10.21203/rs.3.rs-558954/v1

Østergaard, S.D., Schmidt, M., Horváth-Puhó, E., Thomsen, R.W., and Sørensen, H.T. (2021). Thromboembolism and the Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine: side-effect or coincidence? The Lancet *397*, 1441–1443.

Schultz, N.H., Sorvoll, I.H., Michelsen, A.E., Munthe, L.A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M.T., Wiedmann, M., Aamodt, A.H., Skattor, T.H., Tjonnfjord, G.E., et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 384(22):2124-2130

See, I., Su, J.R., Lale, A., Woo, E.J., Guh, A.Y., Shimabukuro, T.T., Streiff, M.B., Rao, A.K., Wheeler, A.P., Beavers, S.F., et al. (2021). US Case Reports of Cerebral Venous Sinus Thrombosis With Thrombocytopenia After Ad26.COV2.S Vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. JAMA 325(24):2448-2456.

Smadja, D.M., Yue, Q.-Y., Chocron, R., Sanchez, O., and Louet, A.L.-L. (2021). Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. Eur. Respir. J. 58(1): 2100956.

80. Un risque d'allergie grave est-il possible avec les nouveaux vaccins à ARN messager ?

- **Oui, il existe un risque d'allergie grave comme avec tout médicament et même avec certains types d'aliments.** A titre d'exemple, l'allergie aux cacahuètes (huile d'arachide) touche près d'1% de la population avec un risque non négligeable de choc anaphylactique. Un choc anaphylactique est une complication grave qui nécessite une intervention médicale urgente avec des médicaments anti-allergiques puissants comme l'adrénaline.
- **Dans les deux premières études publiées avec les vaccins à ARN messager (qui ont inclus au total un peu plus de 70000 patients), il n'y a pas eu d'accident allergique grave de type choc anaphylactique.** En revanche, le système de surveillance nord-américain (USA) a identifié rapidement 21 cas de choc allergique pour les 1.8 millions premiers sujets vaccinés, ce qui correspond à un risque d'accident allergique grave de 1.1/100000. Ces accidents surviennent généralement dans les 3 heures qui suivent l'injection. Il faut noter que parmi les 21 cas observés, 7 avaient déjà eu une réaction allergique grave. Il n'y a eu aucun décès avec des formes pour la plupart rapidement régressives. Il est intéressant de noter qu'il ne semble pas avoir plus de réaction allergique grave lors la 2ème injection.
- **L'origine de ce risque allergique ne semble pas liée directement à l'ARN messager, mais aux excipients.** Ces excipients sont des produits qui stabilisent le vaccin ou qui le rendent hydrophile (càd soluble dans le produit à injecter) comme le polyéthylène glycol (PEG). Ce PEG est utilisé depuis plus de 20 ans dans d'autres médicaments comme par exemple l'Interféron pégylé ou des anticorps monoclonaux pégylés. Le PEG est également présent dans certains produits cosmétiques, des produits d'hygiène comme les shampoings, crèmes et autres produits ce qui peut peut-être expliquer qu'un certain nombre de sujets y soient allergiques car ils ont été probablement exposés à ces produits.
- **Le risque allergique justifie une prudence au** moment de l'injection avec une surveillance d'au moins un quart d'heure après l'injection. La vaccination est contre-indiquée chez les sujets avec des antécédents allergiques sévères, en particulier s'il y a une allergie confirmée au polyéthylène glycol, au polysorbate ou à un autre excipient dans la structure chimique est proche du PEG. En cas de possible allergie contre ces composants, il faut consulter un allergologue pour effectuer des tests avant la vaccination. En revanche, les sujets qui ont des allergies respiratoires, cutanées ou alimentaires sans gravité peuvent se faire vacciner après avis de leur médecin.
- **Pour les patients qui ont fait un choc anaphylactique mais qui ont un risque élevé de COVID-19 sévère, une vaccination peut être envisagée dans un centre hospitalier avec un service de réanimation après avoir fait des tests allergiques préalables.** Pour ces sujets, il pourra être discuté selon l'avancée des connaissances, un autre vaccin anti-SARS-CoV-2 sous réserve que l'évaluation de ces nouveaux vaccins démontre un risque d'allergie moins élevé.

81. Y-a-t-il eu des morts dans les premières études publiées et peut-on craindre des morts pendant la campagne vaccinale ?

- **Dans les 2 premières études publiées avec les vaccins à ARN messager, il n'y a eu aucun décès imputable au vaccin ou une infection COVID-19.** Dans l'étude BNT162b2 (43548 patients), il y a eu 4 morts dans le groupe placébo et 2 dans le groupe des sujets vaccinés. Dans l'étude avec le m RNA-1273 (30420 patients), il y a eu 3 décès dans le groupe placébo et 1 dans le groupe des sujets vaccinés. Ces décès étaient liés à d'autres pathologies dont souffraient les patients.
- **Des décès vont être décrits dans la population générale qui est en cours de vaccination, a fortiori chez les sujets âgés et fragiles notamment en EHPAD.** Chaque jour, en France, 500 sujets décèdent en EHPAD ce qui suggère que pendant la campagne vaccinale des décès et des événements médicaux sévères seront décrits chez les sujets vaccinés. L'étude d'imputabilité devrait se faire au cas par cas comme le prévoit la pharmacovigilance vaccinale mise en place. Chaque événement grave, en particulier un décès, fait l'objet d'une étude détaillée par les autorités de santé.
- **La description d'accidents graves avec une mortalité élevée est possible avec tous les médicaments et toutes les procédures thérapeutiques ou vaccinales.** L'exemple des accidents thrombotiques et thrombocytopéniques avec les vaccins à adénovirus est intéressant. Ces accidents graves qui surviennent moins de 10 fois pour un million de sujets vaccinés n'avaient pas été observés pendant l'évaluation à fortiori dans des études initiales qui avaient inclus un pourcentage assez élevé de sujets assez âgés (car ils représentaient la population à risque principale). Ainsi, malgré la qualité et la rigueur de l'évaluation des premières études effectuées chez quelques 10.000 sujets, il n'a pas été possible d'observer ce type d'événements indésirables très rares. C'est pour cette raison qu'il faut, comme c'est le cas systématiquement, faire des études de suivi en « vraie vie » pour être capables d'observer ce type d'événements sévères mais exceptionnels. Ces plans de gestion des risques permettent donc de préciser le rapport bénéfice / risque du vaccin dans chaque population et tranche d'âge mais aussi d'étudier les facteurs populationnels et individuels qui expliquent la survenue de ces complications rares. Aucune simulation ne peut remplacer cette expérience indispensable que l'extrême diversité des individus et des situations rend absolument nécessaire.

82. Est-il possible que l'infection à SARS-CoV-2 ou le vaccin contre la Covid-19 entraînent une infertilité chez les femmes et chez les hommes ?

- **Chez les femmes, il n'y a aucune donnée qui suggère une éventuelle infertilité liée à SARS-CoV-2.**

  ☆ A ce jour, l'épidémie à SARS-CoV-2 n'a pas permis d'identifier de risque d'infertilité chez les femmes préalablement infectées. Il faut rappeler que ce virus n'a aucun « outil » pour interférer avec le génome de cellules germinales (càd les spermatozoïdes et les ovules). Dans les modèles préclinique (chez l'animal), il n'a pas été observé d'effet sur la fertilité et le développement du fœtus. Une observation isolée d'insuffisance ovarienne prématurée après une Covid-19 a été décrite (Wilkins and Al-Inizi, 2021).

  ☆ Les anticorps et les cellules immunitaires anti-SARS-CoV-2 ne sont pas dirigés contre des protéines du placenta même s'il existe des similitudes minimes et non spécifiques entre la protéine S et la syncytine-1. Il peut exister des similitudes entre certaines protéines virales et les protéines humaines, mais à ce jour il n'a pas été identifié, après de nombreuses recherches, de similitude pertinente entre la protéine virale S et des protéines humaines d'importance. Ce point est important à étudier pour essayer de comprendre d'éventuels effets au long cours de l'infection à SARS-CoV-2 et éventuellement de la vaccination (Gray et al., 2021; Huntley et al., 2020).

  ☆ Les premiers vaccins notamment à ARN messager semblent bien tolérés. A noter qu'en décembre 2021, 12 grossesses ont été recensées dans le groupe vaccin de l'étude avec le BNT162b2 et 11 dans le groupe placébo pour l'instant sans éléments particuliers observés.

- **Chez l'homme, il a été observé une réduction de la qualité et de la quantité du sperme appelée oligo-crypto-azoospermie.**

  Cet effet se traduit par une réduction du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité avec parfois un risque de stérilité probablement non définitive. Ces effets sont la conséquence de l'inflammation induite par le virus SARS-CoV-2 (stress oxydatif). Il n'y a pas d'effets du virus ou, a fortiori, de l'ARN messager vaccinal sur le génome des spermatozoïdes. Ces effets ont été observés chez près de 25% des hommes guéris de la COVID-19, surtout dans les formes plus sévères, ce qui suggère que la toxicité pourrait aussi être liée à l'emploi d'antibiotiques ou d'autres médicaments à activité antivirale ou à de nombreux autres facteurs environnementaux qui réduisent actuellement la fertilité masculine (Gacci et al., 2021).

Références :

Gacci, M., Coppi, M., Baldi, E., Sebastianelli, A., Zaccaro, C., Morselli, S., Pecoraro, A., Manera, A., Nicoletti, R., Liaci, A., et al. (2021). Semen impairment and occurrence of SARS-CoV-2 virus in semen after recovery from COVID-19. Hum. Reprod. *36*, 1520–1529.

Gray, K.J., Bordt, E.A., Atyeo, C., Deriso, E., Akinwunmi, B., Young, N., Medina Baez, A., Shook, L.L., Cvrk, D., James, K., et al. (2021). COVID-19 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. Am J Obstet Gynecol. (online first March 25, 2021), doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.

Huntley, B.J.F., Huntley, E.S., Di Mascio, D., Chen, T., Berghella, V., and Chauhan, S.P. (2020). Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review. Obstet Gynecol *136*, 303–312.

Wilkins, J., and Al-Inizi, S. (2021). Premature ovarian insufficiency secondary to COVID-19 infection: An original case report. Int. J. Gynaecol. Obstet. Off. Organ Int. Fed. Gynaecol. Obstet. *154*, 179–180.

83. Les anticorps induits par le vaccin peuvent-ils entraîner une aggravation de la maladie COVID-19 ?

- **Ce phénomène n'a pas été observé avec les vaccins anti-SARS-CoV-2, mais il avait été observé au début des années 2000 dans des modèles animaux avec des vaccins développés pour lutter contre SARS-CoV-1 (agent du SARS).** Ce phénomène est lié à des anticorps non neutralisants entraînant une ADE (Antibody Dependent Enhancement) càd un effet « paradoxal » qui favorise la pénétration du virus dans les macrophages (globules blancs). Ce phénomène aggrave donc l'infection virale et ses conséquences.
- **Ce mécanisme d'aggravation lié à des anticorps vaccinaux existe chez l'homme avec d'autres vaccins, comme celui de la dengue et du virus respiratoire syncytial dont les développements ont été arrêtés.** Ce phénomène est surveillé de très près pour tous les vaccins anti-SARS-CoV-2, mais il n'a pas été observé pour l'instant ni dans les études précliniques (chez l'animal) ni dans les 3 premières études publiées avec les vaccins à ARN messager et à adénovirus.
- **Dans les études précliniques de plusieurs vaccins, la réponse immunitaire vaccinale est différente de celle observée lors de l'infection pulmonaire de la COVID-19.** Les vaccins anti-SARS-CoV-2 induisent, pour ceux qui ont été étudiés, une réponse lymphocytaire de type Th_1 et non pas de type Th_2 comme dans le poumon de la COVID-19. De façon schématique, la réponse immunitaire Th_1 (incluant la production d'Interférons) est protectrice alors que la réponse Th_2 (plus inflammatoire) peut produire des lésions dans les organes lésés par le virus. La réaction « immunologique » est en réalité plus complexe mais le fait que le vaccin n'induise pas la même réponse immunitaire que l'infection est un point intéressant. C'est une observation rassurante, mais une surveillance est encore nécessaire, même si des données de plus en plus nombreuses à partir de cohortes de patients vaccinés ne montrent aucun risque.

84. Faut-il vacciner les patients qui ont déjà fait une infection à SARS-CoV-2 ?

- **Les patients qui ont déjà fait une infection COVID-19 symptomatique ne nécessitent pas de vaccination systématique, mais cette vaccination est possible, avec une dose, en respectant un délai minimal après le début des symptômes.** Un délai de 3 mois a été recommandé par la société de pathologies infectieuses de langue française (SPILF) sans que cela repose sur des données précises. Cette recommandation a évolué pour passer à 2 mois après un test positif pour SARS-CoV-2 (Direction Générale de la Santé, 2021). L'HAS recommande un test d'orientation sérologique rapide (Trod) avant la 1ère dose chez les sujets immunocompétents sans facteurs de risque de formes graves. L'objectif est de préciser si l'on propose une vaccination complète (2 doses ou une seule dose). Chez les patients sans risque, déjà infectés, une dose est suffisante mais chez les patients à haut risque a fortiori si le taux d'anticorps anti-SARS-CoV-2 est faible, il faut faire une vaccination complète (2 doses).
- **Il sera très utile de savoir si la vaccination permet de renforcer une immunité acquise après une infection surtout dans les formes minimes ou asymptomatiques.** C'est un point important chez les patients très exposés et chez ceux qui ont des facteurs de risque de Covid sévères.

  ☆ Un travail très intéressant a démontré qu'une injection vaccinale (ARN messager) multipliait par 1000 l'activité neutralisante de plasma de convalescents et cela sans modifier significativement le titre d'anticorps (Stamatatos et al., 2021).

  ☆ Une étude récente a suggéré qu'une dose de vaccin à ARN messager chez des soignants infectés 30 à 60 jours avant avait un effet de stimulation immunitaire protectrice (Bradley et al., 2021). Ainsi, une injection vaccinale de rappel pourrait être suffisante pour réactiver l'immunité, comme le propose l'HAS (HAS, 2021). Cependant, 2 situations particulières doivent être prises en compte :

  - les patients avec une immunosuppression avérée (en particulier par un traitement immunosuppresseur) et les patients âgés hébergés en établissement doivent, 3 mois au moins après l'infection, être vaccinés par le schéma à 2 doses
  - les sujets qui ont eu une infection à SARS-CoV-2 (RT-PCR +) après une 1ère injection vaccinale doivent décaler la 2ème dose 3 à 6 mois après l'infection. Cette mesure doit être étudiée sur une plus longue période et éventuellement réévaluée en tenant compte des nouveaux variants qui apparaissent.
- **La vaccination des sujets déjà infectés devra tenir compte de la dissémination des nouveaux variants qui échapperaient à la réponse immunitaire.**

  ☆ Un travail sérologique de l'équipe strasbourgeoise a montré que la vaccination de sujets déjà infectés permettait de majorer la réponse anti-S. Une réponse anti-S majeure (IgG > 3 log AU/ml) permet de neutraliser les variants anglais mais aussi le variant sud-africain. Reste à étudier les autres variants (Gallais et al., 2021). C'est une question majeure qui va se poser dans les mois ou années à venir. Dans ces conditions, les vaccins devraient évoluer régulièrement à l'image de ce qui se fait pour la grippe.

Références :

Bradley, T., Grundberg, E., and Selvarangan, R. (2021). Antibody responses boosted in seropositive healthcare workers after single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine. MedRxiv 2021.02.03.21251078.

Direction Générale de la Santé (2021). DGS-URGENT N°2021-61: EVOLUTIONS DIVERSES DE LA CAMPAGNE VACCINALE. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_61_precisions_campagne_vaccinale.pdf.

Gallais, F., Gantner, P., Bruel, T., Velay, A., Planas, D., Wendling, M.-J., Bayer, S., Solis, M., Laugel, E., Reix, N., et al. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Antibodies Persist for up to 13 Months and Reduce Risk of Reinfection. MedRxiv 2021.05.07.21256823.

HAS (2021). Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner.

Stamatatos, L., Czartoski, J., Wan, Y.H., Homad, L.J., Rubin, V., Glantz, H., Neradilek, M., Seydoux, E., Jennewein, M.F., MacCamy, A.J., et al. (2021). mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. Science 372 (6549), 1413-1418.

85. Peut-on vacciner les patients qui ont des symptômes post-Covid (Covid long) ?

- **Les patients qui ont fait une Covid-19 sévère ou une forme peu symptomatique peuvent avoir des syndromes persistants appelés « syndrome post-Covid ».** Ces symptômes sont particulièrement polymorphes car ils peuvent être l'expression de séquelles, de lésions d'organes (poumons, cœur, cerveau, …) ou être moins spécifiques, reflétant des manifestations anxiodépressives. Chez ces patients déjà infectés se pose la question d'une vaccination qui peut se faire 3 à 6 mois après l'infection initiale. L'objectif est de renforcer leur immunité, tout en assurant aussi un renforcement de l'immunité collective.
- **Il est légitime de se demander si une stimulation vaccinale pourrait avoir un effet immunostimulant susceptible d'aggraver ou d'améliorer ces symptômes post-Covid.** Pour l'instant, il n'y a pas d'arguments pour penser que les manifestations post-Covid soient une forme de maladie inflammatoire auto-immune post-infectieuse comme on peut l'observer avec d'autres virus ou bactéries. Cependant, il est encore prématuré pour tirer des conclusions car il est nécessaire de mieux comprendre les mécanismes de ces formes chroniques.
- **La question de la vaccination se pose dès maintenant car la pandémie oblige à une stratégie vaccinale qui doit être massive.** Les premières données suggèrent que la vaccination (BNT-162B2 et ChadOx1) semble améliorer les symptômes post-Covid dans une étude observationnelle comparant 40 patients « long Covid » vaccinés à 22 patients non vaccinés (UK). Cette étude préliminaire, avec de petits essais effectifs, s'est intéressée à des patients, préalablement hospitalisés, âgés en moyenne de 65 ans, ce qui n'est pas représentatif de la population de patients post-Covid souvent plus jeunes. Il est donc nécessaire de compléter le travail par d'autres études en s'intéressant à des patients atteints de syndromes post-Covid plus jeunes qui ont développé des symptômes chroniques après des infections peu sévères (Arnold et al., 2021).
- **Un travail récent a montré que la vaccination à ARN messager pourrait modifier la réponse lymphocytaire B mémoire de sujets qui ont fait une COVID-19.** Après l'infection, il y a une expansion de lymphocytes B mémoires particuliers qui peuvent être dysfonctionnels. Cette anomalie pourrait être corrigée par la vaccination. Ces données sont à confirmer mais elle pourrait être un argument de plus pour vacciner les sujets déjà infectés en particulier ceux qui font un syndrome post-covid (Turner et al., 2021).

Références :

Arnold, D.T., Milne, A., Samms, E., Stadon, L., Maskell, N.A., and Hamilton, F.W. (2021). Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. MedRxiv 2021.03.11.21253225.

Turner, J.S., Kim, W., Kalaidina, E., Goss, C.W., Rauseo, A.M., Schmitz, A.J., Hansen, L., Haile, A., Klebert, M.K., Pusic, I., et al. (2021). SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. Nature (online first May 24, 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03647-4.

86. Pourquoi faut-il vacciner une population la plus large possible et le plus vite possible ?

- **Il est inconcevable de ne compter que sur l'immunité « naturelle » pour obtenir une immunité collective « efficace » sachant qu'après un an de la pandémie, seule près de 17% en moyenne de la population française a été infectée par le virus (15/03/2021).** Ce taux est beaucoup plus élevé dans d'autres pays notamment pour des populations urbaines qui ont été mal protégées comme par exemple en Inde ou au Brésil. Le seuil de protection collective espéré initialement était autour des 70% mais la contagiosité des nouveaux variants le fait estimer à 80 à 90% selon des simulations assez précises. Néanmoins, il faut rappeler que les modélisations les plus pertinentes ne sont que des estimations qui peuvent être mises en échec par différents éléments attendus et non attendus.
- **L'objectif de la vaccination est d'atteindre une immunité collective en complément de l'immunité « naturelle » déjà obtenue lors des premières phases de l'épidémie à SARS-CoV-2.** L'immunité collective est définie comme le seuil de protection de la population à partir duquel un individu infecté dans cette population pourrait infecter moins d'une personne, ce qui doit permettre de réduire nettement la circulation du virus.
- **La stratégie vaccinale repose sur une modélisation mathématique qui tient compte de l'efficacité du vaccin et de la contagiosité du virus.** Une équipe de l'université d'East Anglia (UK) (23/01/2021) a montré que pour obtenir une immunité collective efficace pour le Royaume-Uni avec un virus contagieux comme le variant anglais il faudrait vacciner quasiment toute la population. Cela explique que la vaccination ne pourra pas tout mais qu'elle devra, pour différentes raisons, être complétée par des mesures de protection. Ainsi, par extrapolation, pour éliminer le virus, il faudrait vacciner quasiment toute l'humanité avec un vaccin efficace à plus de 90%., ce qui n'est pas crédible. Cependant, cela ne remet pas en cause la nécessité d'une vaccination massive et rapide à l'échelle mondiale qui va permettre de réduire massivement la circulation du virus.
- **L'acquisition trop lente d'une immunité collective expose au risque important de laisser le virus se multiplier en masse.** Cela permet au virus, au gré des mutations, sous la pression d'une immunité insuffisante, d'échapper au contrôle immunitaire. Les variants « résistants » vont donc tout naturellement remplacer les premiers variants, a fortiori s'ils sont plus contagieux. Une vaccination rapide et massive doit essayer de prendre de vitesse la sélection de ces variants.
- **Les premières expériences de vaccination, comme en Israël, sont intéressantes.** Fin mars 2021, alors que près de 50% de la population est vaccinée, il a été observé rapidement une réduction de 60% des hospitalisations des sujets les plus âgés mais cela après une période de confinement drastique (Chodick et al., 2021). Cette efficacité s'est confirmée fin avril 2021 avec une reprise de la vie sociale autorisée par une réduction considérable de la circulation du virus avec seulement 0.3% de tests positifs et 200 Covid sévères hospitalisés dans tout le pays. L'expérience des campagnes vaccinales à grande échelle en Angleterre, en Ecosse, aux USA et en France, viennent soutenir ces résultats extrêmement importants.
- **Les évaluations et les modélisations à l'issue de la 3ème vague montrent qu'avec la dissémination rapide du variant delta (beaucoup plus contagieux) la course vaccinale doit s'accélérer.** En France, pour éviter une 4ème vague à l'été/automne 2021, l'objectif fixé est de vacciner 40 millions de personnes (dont 75% des adultes). En juin 2021, selon une simulation de l'Institut Pasteur qui émet l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 30% chez les 12 à 17

ans, de 70% chez les 18-59 ans et de 90% chez les plus de 60 ans, sans mesurer de freinage, la 4ème vague est inévitable avec le variant delta dont le R0 est estimé à 4. Ainsi, il est prévu près de 2.500 hospitalisations quotidiennes mais probablement avec moins de formes graves comme cela a été observé en Angleterre, pourtant submergée par ce variant delta. Dans ce modèle, les plus de 60 ans non vaccinés (3% de la population générale) représentent 35% des hospitalisations et les moins de 18 ans non vaccinés (22% de la population) seraient les vecteurs de l'épidémie avec 50% des contaminations. La vaccination de 50% des non vaccinés de plus de 12 ans réduirait la taille du pic des hospitalisations de 889% alors que cette réduction ne serait que de 27% si on proposait à ces sujets de s'autotester toute les semaines plutôt que de se faire vacciner (et cela avec un coût 5 fois supérieur à la vaccincation).

Si l'on s'intéresse à la vaccination des adolescents (12-17 ans) une vaccination de 50% d'entre eux permettrait de réduire la taille du pic des hospitalisations de 53%. Malgré la couverture vaccinale actuelle qui doit être optimisée, le réservoir des sujets infectés par un variant aussi contagieux que le delta reste (trop) important. En cas de vague épidémique brutale, malgré la réduction de certaines formes graves, une saturation du système de santé reste possible.

- **Différents éléments conditionnent cette course de « vitesse » à dimension mondiale.**

☆ Cette course de vitesse dépend de la capacité à produire et à administrer les vaccins qui doivent idéalement être accessibles dans tous les pays qui en demandent tous massivement et au même moment.

☆ La logistique de conservation des premiers vaccins à ARN messager est assez complexe en raison de la conservation au grand froid, ce qui complique le transport, le stockage et la gestion après décongélation (surtout dans les pays « chauds » à faible infrastructures). Cette logistique va se simplifier pour les prochains vaccins notamment à adénovirus et les nouveaux vaccins à ARN messager. L'urgence de cette course de vitesse justifie un plan de vaccination à grande échelle qui implique l'ensemble des acteurs (Etat, collectivités territoriales et municipales), mais aussi l'ensemble des professionnels du soin (en activité ou retraités) et les étudiants. Seule une mobilisation massive permettra de vacciner le plus vite possible la plus grande partie de la population, à condition d'avoir suffisamment de vaccins.

☆ Pour vacciner vite et massivement, une des difficultés sera aussi de surmonter la méfiance vaccinale qui va se réduire si les résultats confirment bien l'efficacité et la bonne tolérance. Cela semble être le cas dans les pays qui ont vacciné vite et très largement comme Israël, l'Angleterre, l'Ecosse et d'autres. En France aussi, la tendance s'inverse avec aujourd'hui plus de 70% des sujets favorables à la vaccination anti-SARS-CoV-2 (avril 2021). Il est pourtant vraisemblable qu'il restera un pourcentage mal estimable (de 10 à 30% ?) de la population française qui ne souhaitera pas se faire vacciner.

☆ Il faudra aussi être capable de vacciner les patients dans les zones médicales dites sous-denses, à la campagne mais aussi en ville dans certains quartiers. Pour cela, il faudra poursuivre une campagne d'information simple et transparente par tous les canaux possibles mais aussi avoir les moyens de vacciner les sujets qui ne peuvent pas ou qui ne souhaitent pas se déplacer. Des structures de vaccination ambulatoires peuvent être développées.

☆ Il faudra avoir aussi une démarche pour informer et vacciner les populations en précarité qui sont plus susceptibles, pour différentes raisons, à faire des formes graves de COVID-19.

☆ Il faudra rester vigilant pendant la phase initiale de la campagne vaccinale pour ne pas relâcher trop tôt les mesures barrières. L'expérience israélienne montre que le bénéfice de la vaccination commence à être observé quand plus de 50% de la population est vaccinée. Si

l'effet des mesures de protection se relâche avant, cela peut favoriser une recirculation du virus. Il faut bien appréhender ce « syndrome du vacciné » qu'il faut expliquer avec pédagogie. C'est peut-être un des éléments qui explique qu'au Chili malgré un taux de vaccination de l'ordre de 35%, la situation épidémique persiste. Cependant, dans ce pays, l'utilisation préférée du vaccin chinois, peut être moins efficace, pourrait être aussi une explication.

☆ Il faut avoir conscience de l'importance de la gestion de cette épidémie à l'échelle mondiale car c'est une pandémie. Il faut soutenir l'action de l'OMS qui a mis en place en avril 2020 le consortium ACT Accelerator qui permet d'accélérer la recherche et la mise à disposition des vaccins, de façon équitable, dans le monde entier. Le vaccin est une cause collective qui doit être considérée comme un « bien public de l'humanité » comme l'ont écrit des philosophes, des scientifiques, des juristes et des politiques dans une tribune du Monde (10/02/2021). Les industriels doivent y contribuer notamment par un vaccin à prix coutant comme semble s'y être engagé AstraZeneca, Pfizer-BioNTech et bientôt d'autres. Ainsi, le projet COVAX coordonné conjointement par la GAVI (l'alliance internationale du vaccin), la Cepi (Coalition for epidemic preparedness innovation) et l'OMS doit permettre de mettre à disposition des vaccins dans des pays avec des économies précaires (The Lancet, 2020). Ce dispositif qui doit apporter une aide par des vaccins gratuits pour 92 pays a pris beaucoup de retard avec seulement 40 millions de doses distribuées fin avril 2021 (alors que 100 millions de doses devaient l'être fin mars). La France va donner 30 millions de doses d'ici fin 2021 (Dépêche APM 21/05/2021) (The Lancet, 2020).

- **La stratégie doit permettre d'atteindre une immunité collective de 80 à 90%, en prenant des mesures incitant et/ou en rendant la vaccination obligatoire.**

  ☆ Dans différents pays, la vaccination des personnels soignants et en charge des sujets fragiles a été rendu obligatoire. En Italie, cela a permis d'obtenir une couverture vaccinale de 98%, sous la pression des mesures qui peuvent aller jusqu'à la mise en disponibilité sans salaire. En France, cette mesure d'obligation des soignants a été annoncée (12/07/2021) avec une mise en œuvre progressive mais rapide en l'argumentant par un principe de responsabilité et d'exemplarité. Cette argumentation est légitime dans un modèle de société qui est fondé sur la solidarité. Dans ce contexte, il faut rappeler qu'une obligation vaccinale existe déjà pour l'Hépatite B chez les soigants.

  ☆ L'obligation de la vaccination n'est pas proposée pour la population générale mais la question se pose dans de nombreux pays. Certains pays non démocratiques l'imposent avec coercition. Dans nos démocraties, le débat et l'information éclairée doit primer pour convaincre des vaccinosceptiques qui représentent encore 20 à 25% de la population. Les mesures rendant nécessaire un pass sanitaire pour voyager, accéder à des lieux d'événements et des lieux de travail est une façon d'inciter fortement à se vacciner, sans obligation.

  C'est une stratégie qui heurte parfois le principe de liberté individuelle mais il faut expliquer que cette décision est l'expression d'une nécessité sanitaire et d'un besoin de solidarité. Il faut tout faire pour éviter un clivage sociologique entre les vaccinés et les non vaccinés.

Références :

Chodick, G., Tene, L., Patalon, T., Gazit, S., Tov, A.B., Cohen, D., and Muhsen, K. (2021). The effectiveness of the first dose of BNT162b2 vaccine in reducing SARS-CoV-2 infection 13-24 days after immunization: real-world evidence. MedRxiv 2021.01.27.21250612.

The Lancet (2020). COVID-19 vaccines: no time for complacency. Lancet *396*, 1607.

87. La vaccination justifie-t-elle un passeport vaccinal qui permettra de voyager et d'assister à certains événements ? Comment renforcer la responsabilisation « empowerment » de chacun ?

- L**a protection vaccinale est très importante, mais on ne connaît pas précisément la durée de protection des vaccins, ni leur efficacité réelle sur l'ensemble des variants qui émergent.** De plus, les personnes vaccinées, tout en étant immunisées, sont peut-être susceptibles de transmettre le virus, même si les données récentes montrent l'efficacité du vaccin sur les risques de transmission.
- **Ce passeport vaccinal, étudié dans de nombreux pays, peut se discuter pour permettre une circulation « contrôlée » des citoyens pour des motifs familiaux, professionnels et culturels (Phelan, 2020; Tsoi et al., 2021).** C'est un outil qui pourrait favoriser une vie plus « normale ». Cependant, les réticences ont justifié un débat éthique qui tient compte de la non obligation vaccinale dans différents pays dont la France.

  ☆ Différentes institutions, notamment l'Académie de Médecine, ont discuté l'intérêt de ce « pass » qui est un atout pour faciliter avec une forme de sécurité le retour à une vie active (Académie de Médecine, 2021, 2021a, 2021b).

  ☆ Dans un document intitulé « Enjeux éthiques soulevés par la vaccination contre la Covid-19 », le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) considère qu'un pass sanitaire serait une source de restriction de liberté mais le Comité estime que ce pass pourrait se justifier pour les voyages à l'étranger. Ce Comité rappelle aussi qu'il n'est pas favorable dans l'état à une obligation vaccinale même pour les professionnels de santé. Tous ces éléments peuvent évoluer en fonction de la pandémie et de l'acquisition de connaissances complémentaires sur les bénéfices et les risques de la vaccination mais aussi sous l'effet de pressions socio-économiques. (14/04/2021).

  ☆ Le Conseil scientifique, dans son avis du 3 mai 2021, a estimé que l'utilisation du pass sanitaire prévu pour la libre circulation des personnes pourrait être légitime mais que son usage soulève de nombreuses questions pratiques, techniques, éthiques… Il est important qu'il y ait une cohérence entre les différents pays européens notamment en ce qui concerne les critères retenus. Ce pass doit indiquer si un sujet a été vacciné et/ou s'il est immunisé après une infection et s'il a fait des tests négatifs.

Ces critères de validité sont dans le contexte actuel de l'épidémie :
(1) certificat de vaccination :
- vaccin 2 doses : valide 1 semaines après la 2ème dose
- vaccin 1 dose (vaccin Janssen) : valide 4 semaines après cette dose
- vaccin 1 dose chez un sujet déjà infecté : valide 2 semaine après cette dose

(2) immunité induite par une infection Covid :
- épisode de Covid clinique et/ou virologie (RT-PCR ou test antigénique) de moins de 6 mois

(3) absence d'infection active : RT-PCR ou test antigénique négatif <72 heures.

- **L'UE envisage un « pass sanitaire » ou « passeport vert » (Coronavirus Digital Green Pass) par analogie avec les voies « vertes » mises en place depuis mars 2020 par les 27 de l'UE pour la circulation des camions.** Ce pass pourrait faciliter les voyages au sein de l'UE pendant les vacances d'été.

- **Le pass sanitaire est aussi un bon moyen de surveillance virologique de la circulation du SARS-CoV-2 en incitant au dépistage de sujets qui peut-être ne se seraient pas faits tester.** Ainsi, dans une période de circulation virale plus faible, la stratégie de dépistage redevient pertinente. Tant que la couverture vaccinale ne sera pas de l'ordre de 90%, ce pass sanitaire sera utile, incitant les gens à faire un dépistage pour sortir, voyager ou faire du sport.
- **Ce type de « passeport sanitaire » existe déjà en Israël pour les sujets vaccinés et il est en discussion dans de nombreux pays comme la Chine.** En pratique, il ne se substitue pas forcément à la réalisation de tests de détection qui pourraient être demandés en complément. En France, en accord avec le CCNE et la CNERER (Conférence Nationale des Espaces de Réflexion Ethique Régionaux), ce pass est compatible avec le droit mais nécessite une étude stricte de la nécessité et de la proportionnalité de la mesure avec un encadrement juridique pour définir les lieux où il pourrait être demandé et quelles données il pourrait contenir pour éviter tout « mes usages ». Le Conseil constitutionnel a validé le principe de « pass » sanitaire qui peut entrer en vigueur en juin 2021. Affaire à suivre.
- **L'application du « traçage » « Tous Anti-Covid » s'enrichit depuis le 19/04/2021 d'une nouvelle application « Tous Anti-Covid Carnet » qui permet de télécharger des certificats de tests et des attestations vaccinales.** Cette application sera expérimentée pour les vols à destination de la Corse et des Outres Mers sur Air France et Air Corsica avec d'ici mai 2021 une expérimentation étendue aux déplacements au sein de l'Union Européenne.
  Avec cette application, les résultats de tests et les documents de vaccination seront authentifiés par une Datamatrice (sorte de QR Code) permettant de certifier les documents. Les organismes autorisés à vérifier ces documents (Police, Douanes, Compagnies aériennes) seront équipés d'une application « Tous Anti-Covid Verif ». Cette nouvelle application de « Tous Anti-Covid » n'est pas un pass sanitaire, mais cela s'en approche. Elle sera un « sésame » pour voyager.
- **Un des objectifs majeurs est de renforcer par tous les moyens la responsabilisation (empowerment) de chacun d'entre nous.** C'est un message clef de cette crise sanitaire ! La responsabilisation s'est exprimée par l'application d'une forme d'autoconfinement et l'appropriation de mesures de protection, de la démarche de dépistage et d'isolement (en cas de contact) puis de la vaccination.
  Cette responsabilisation nécessite une pédagogie citoyenne qui restaure le sens du collectif et de l'intérêt général. Ce facteur a été déterminant pour appliquer une stratégie « Zéro Covid » dans les pays qui étaient préparés pour cela.
  L'utilisation d'une application partagée, incluant un « pass sanitaire » est une étape de plus dans cette responsabilisation. C'est un point majeur !

Décret du 8 juin 2021 (JO) pour les modalités de mise en œuvre du Pass sanitaire et des conditions de déplacement entre la métropole, les Outremers et l'étranger.

- **Le Conseil constitutionnel a donné le 31 mai 2021 son accord au pass sanitaire comme il a été adopté par le Parlement.**
- **Le pass inclura 3 justificatifs de l'absence d'infection COVID-19 :**

☆La preuve d'un test négatif (RT-PCR, test antigénique), de moins de 72h

☆ L'antécédent d'infection validé par une RT-PCR ou un test antigénique de plus de 15 jours et de moins de 6 mois

☆ La validation d'une vaccination complète.

Ce pass est désormais nécessaire pour accéder aux établissements, lieux et événements accueillant un nombre de spectateurs supérieur à 1.000 personnes. Les autorités habilitées à générer ces justificatifs en Europe sont inscrites dans un registre rendu public par la Commission européenne. Les justificatifs peuvent être présentés sous forme papier ou numérique enregistrés dans « Tous Anti Covid » ou tout autre support numérique.

☆ Le pass sanitaire peut être contrôlé par les exploitants des services de transport et de voyage, les personnels chargés du contrôle sanitaire aux frontières, les responsables des lieux et établissements, les organisateurs d'événements et les agents de contrôle habilités à contrôler les infractions. Ces personnes sont habilitées notamment et inscrits sur un registre.

☆ La lecture du pass sanitaire est effectuée par l'application « Tous Anti-Covid – Verif » qui affiche « nom – prénom et date de naissance » de la personne et le résultat positif ou négatif de détention d'un justificatif conforme sans détailler le type de justificatif. Seule une pastille verte ou rouge s'affichera.

☆ Le Directeur Général de l'ARS peut accéder sans délai aux données recueillies par les fiches de traçabilité renseignées par les sujets empruntant des moyens de transport aériens et collectées par les compagnies aériennes.

Références :

Académie de Médecine (2021a). Il faut vacciner les personnes précaires et migrantes contre la Covid-19 – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps.

Académie de Médecine (2021b). Pour vaincre la Covid-19, une bonne vaccination vaut mieux que des tests à répétition – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps.

Académie de Médecine (2021). Certificat de vaccination contre la Covid-19 : un « passe » transitoire pour relancer l'activité du pays et faire adhérer à la vaccination – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps.

Phelan, A.L. (2020). COVID-19 immunity passports and vaccination certificates: scientific, equitable, and legal challenges. Lancet *395*, 1595–1598.

Tsoi, K.K.F., Sung, J.J.Y., Lee, H.W.Y., Yiu, K.K.L., Fung, H., and Wong, S.Y.S. (2021). The way forward after COVID-19 vaccination: vaccine passports with blockchain to protect personal privacy. BMJ Innov. *7*, 337–341.

88. Puis-je me faire vacciner contre la COVID-19 si je fais une autre vaccination préalable ? Y-a-t-il d'autres vaccinations utiles ?

- **Oui, mais la Haute Autorité de Santé propose un intervalle minimum de 14 jours entre un vaccin contre la COVID-19 et un autre vaccin.**
  ☆ Il n'existe pas de données concernant une administration concomitante de plusieurs vaccins avec ces nouveaux vaccins anti-SARS-CoV-2.
  ☆ Il est également conseillé de ne pas faire un autre vaccin entre les deux doses du vaccin contre la COVID-19.
- **En dehors de ces restrictions, le calendrier vaccinal habituel doit être respecté. Ainsi, il faut s'assurer que tous les vaccins obligatoires et importants soient faits.** Chez les sujets à risque, la vaccination grippale doit être faite en octobre – novembre. Ces vaccinations n'auront aucune incidence connue sur la vaccination contre la COVID-19 si l'on respecte le principe d'un délai de deux semaines.
- **Des hypothèses concernant le bénéfice de vaccinations comme celle contre la grippe ou la vaccination contre la tuberculose (BCG) sont à l'étude.** Ces vaccinations pourraient favoriser une stimulation de l'immunité « non spécifique » avec un bénéfice éventuel sur le risque de COVID-19. Cela doit être prouvé avec plus d'arguments.
- **Si la pandémie persiste, une réflexion sur la vaccination contre la pneumonie à pneumocoque, déjà nécessaire chez les sujets fragiles, pourra se discuter chez les patients à risque de COVID-19 sévère.**

89. Dans le cadre de la surveillance des vaccins, comment mes données personnelles seront conservées ?

- **Les données personnelles médicales sont sécurisées selon les règles strictes du RGPD.** Ces données médicales sont accessibles dans le système national des données de santé (SNDS) pour permettre notamment des études pharmaco-épidémiologiques de grande taille. Tout est mis en œuvre de façon très rigoureuse pour sécuriser ces données sous l'égide du Health Data Hub. La collaboration prévue avec Microsoft a donné lieu à des procédures de sécurisation pour permettre une utilisation optimale et sécurisée de ces données. C'est un point important dans le contexte actuel de défiance sur le stockage des données personnelles de santé.
- **Les données relatives à la vaccination contre la COVID-19, collectées par l'Assurance Maladie sont disponibles en open data depuis fin janvier sur la plateforme Geodes (Santé Publique France).**

90. Y-a-t-il des vaccins meilleurs que d'autres ?

- **Les vaccins n'ont pas été à strictement comparés dans des études « Face-Face » ce qui n'est pas forcément nécessaire dans ce contexte épidémique.** Ils ont tous des spécificités avec des taux d'efficacité très élevés et parfois un profil de tolérance particulier. Tous ces vaccins sont destinés à induire une réponse immunitaire contre SARS-CoV-2, mais pas de la même manière. La plupart des vaccins, même avec des efficacités différentes, ont une place (sous réserve de leur tolérance) car tout le monde ne pourra pas être vacciné avec le même vaccin. Cette place pourra être rediscutée en fonction de l'évolution de l'épidémie après l'analyse des taux de circulation résiduelle, de la contagiosité et de la pathogénicité de SARS-CoV-2 s'il s'installe dans l'écosystème viral de nos populations.

(1) L'efficacité des vaccins

- **La notion d'efficacité doit être bien analysée, car elle dépend du critère utilisé pour la mesurer.** Ainsi, l'on peut valider l'efficacité en mesurant directement l'effet du vaccin pour éviter des formes symptomatiques ou sévères de la COVID-19 voire la mortalité. C'est ce qui a été fait pour les premiers vaccins étudiés en période épidémique. D'autres études d'efficacité s'intéressent à la mesure du taux d'anticorps (idéalement neutralisants), ce qui est un marqueur biologique intéressant, mais moins « puissant » que la démonstration d'un effet clinique.
- **L'efficacité des vaccins va de 95% (pour les vaccins à ARN messager) à 60-70% pour les vaccins à vecteurs viraux (adénovirus) et certains autres en ce qui concerne la prévention de la maladie COVID-19.** Ce pourcentage est globalement encore plus élevé pour la prévention des formes graves et du risque de mortalité (de l'ordre de 90%) avec l'ensemble des vaccins. A titre d'exemple, l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière oscille entre 50 et 70% selon les années. Pour certains vaccins, les chiffres d'efficacité ne sont pas encore connus, tant que ces vaccins n'ont pas été évalués par des agences indépendantes.
- **Des études détaillées se sont intéressées au type de réponse immunitaire induite par les vaccins.** Ainsi, les vaccins à ARN messager et à adénovirus induisent une réponse immunitaire complète comportant l'apparition d'AC neutralisants mais aussi d'une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytaire) susceptible d'avoir une mémoire durable. C'est un point important pour espérer une durée de protection prolongée avec les vaccins. En pratique, il sera possible de doser les anticorps anti-SARS-CoV-2 et peut-être à terme d'avoir des tests simples (de routine) pour évaluer la réponse et la mémoire cellulaire anti-SARS-CoV-2. Des techniques automatisées de ce type existent par exemple pour la tuberculose (mais qui n'est pas un virus).
- **Il est nécessaire de tester in vitro et en situation réelle l'efficacité des vaccins contre les différents variants.** En l'état, il y a assez peu de données pour connaître l'efficacité des principaux vaccins contre les variants sud-africains, brésiliens, californiens ou indiens. En revanche, les vaccins semblent très efficaces contre le variant anglais qui est pour l'instant le plus contagieux. L'effet des vaccins sur les variants est réduit notamment contre le variant sud-africain et brésilien même si l'efficacité pour éviter les formes graves semble élevée avec tous les vaccins ce qui doit encore être confirmé. Les vaccins à ARN messager conservent une efficacité contre les variants sud-africain et brésilien, mais elle est significativement réduite, dépendant des taux d'anticorps neutralisants produits par chaque sujet vacciné. L'étude du vaccin ChAdOx1 dans une population sud-africaine infectée avec le variant sud-africain montre

une efficacité faible, de l'ordre de 21% pour prévenir une Covid symptomatique. Cependant, il faut souligner que c'est une population de sujets jeunes (âgée en moyenne de 30 ans) sans risque majeur de forme grave (Madhi et al., 2021). Les premières données suggèrent que le vaccin Janssen n'a qu'une efficacité de 57% contre le variant sud-africain mais il peut conserver un intérêt dans les formes graves.

- **Les résultats issus d'études de population sont encore assez rares.** Des données du Quatar, un pays où les variants sud-africain et anglais représentent respectivement 50% et 43% des contaminations, confirment une très bonne efficacité du BTN162b2 contre ces 2 variants. Le vaccin est efficace à 89.5% contre l'infection par le variant anglais et à 75% contre le variant sud-africain (Abu-Raddad et al., 2021).
- **Il sera nécessaire d'adapter la stratégie vaccinale à « l'écologie » de ces nouveaux variants en construisant des vaccins de 2ème génération, ce qui semble être possible assez rapidement avec les vaccins à ARN messager.** Le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale a aussi envisagé de faire un rappel vaccinal avec un vaccin différent de la primo vaccination pour apporter une meilleure couverture sur les variants qui circulent (février 2021). Ainsi, il a été démontré qu'un rappel à 6 mois avec une 3ème dose de m-RNA 1273 ou de m-RAN 1273.351 de 2ème génération (conçu contre le variant sud-africain) va renforcer la réponse vaccinale en rehaussant les taux d'anticorps neutralisants efficaces contre les variants sud-africain et brésilien. Les deux formes de vaccins protègent, même si le vaccin de 2ème génération a un effet supérieur. Ce résultat préliminaire sur 40 sujets ne montre pas de signal d'intolérance particulier après cette 3ème injection (Wu et al., 2021).
- **Il faut noter que la grande majorité des vaccins ont été développés avec une stratégie à 2 doses (pour 85% d'entre eux) mais certains vaccins comme le vaccin Ad26COVS1 de Johnson-Johnson propose une seule injection.** Initialement, en phase avec les études d'évaluation, on considérait que pour espérer une efficacité maximale, il était utile de faire une 2ème dose avec le même vaccin que celui injecté pour la 1ère dose. Pour chaque vaccin il a été déterminé la quantité du produit vaccinal et la séquence des doses qui offrent la meilleure protection, c'est ce qui justifie de respecter le protocole établi qui a été prouvé efficace. Cependant, certains pays comme l'Angleterre et le Canada par exemple ont fait le choix de proposer une seule dose pour vacciner rapidement un plus grand nombre de sujets. Cette stratégie doit être évaluée.
  La situation très particulière de la vaccination avec le vaccin à adénovirus ChAdOx1 a justifié chez les sujets de moins de 55 ans vaccinés par une 1ère dose de ChAdOx1 de faire une 2ème injection par un vaccin à ARN messager (HAS, 2021). La combinaison des méthodes vaccinales peut-être synergique pour induire une bonne réponse immunitaire contre une même protéine virale (protéine S). Cette nouvelle stratégie de vaccination « hybride » semble particulièrement efficace mais peut être « au prix » d'une réactogénicité plus forte.
- **Une étude britannique a comparé la réponse sérologique avec les vaccins BNT162b2 et ChAdOx1 chez 45.565 sujets vaccinés.** La réponse anticorps après une dose est moins forte chez les sujets âgés de plus de 60 ans et surtout de plus de 80 ans. Ainsi, 28 jours après une dose de BNT162b2 ou de ChAdOx1 une réponse immunitaire significative est notée respectivement pour 85% et 74% des sujets de plus de 80 ans et 95% et 88% chez les moins de 40 ans. Après 2 doses de BTN162b2, les sujets quel que soit l'âge ont une réponse immunitaire dans 90% des cas. Ce taux d'anticorps augmente plus lentement avec le vaccin ChAdOx1 avec 28 jours après le vaccin des taux d'IgG moyens de 73ng/ml après ChAdOx1 et de 113ng/ml

après BNT162b2 (avec des taux plus élevés chez les femmes). Chez les sujets qui avaient déjà fait une infection préalable, la vaccination renforce la réponse anticorps à tous les âges.

(2) La tolérance des vaccins

- **Chaque vaccin peut exposer à des risques particuliers selon sa nature (ARN, ADN, protéine recombinante ou virus complet) et l'association à un adjuvant.** Cependant, tous les vaccins entraînent une réactogénicité (càd une réaction au vaccin) qui se traduit par des douleurs (plus ou moins importantes) au point d'injection (surtout intramusculaire) et par des signes pseudo-grippaux (fièvre, maux de tête, douleurs musculaires) dont l'importance et la durée sont variables. Tous les vaccins peuvent exposer à un risque d'hypersensibilité (d'allergie) plus ou moins sévère en fonction de la composition qui comporte des excipients, c'est-à-dire des produits qui permettent de le stabiliser et de le rendre injectable. Il existe aussi des effets indésirables spécifiques à chaque vaccin selon sa nature et ses composants. L'évaluation rigoureuse de chacun d'entre eux doit bien identifier les risques de chaque vaccin.
- **La tolérance de chaque forme de vaccin est un sujet majeur comme l'illustre le risque de syndrome thrombotique thrombocytopénique induit par les vaccins à adénovirus (virus-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia / VITT) surtout ChAdOx1.** Seule une surveillance prolongée en « vraie vie » avec des millions de sujets vaccinés permet de détecter ce type d'effets indésirables qui ne sont pas identifiables par une évaluation standard. Ainsi, même si des risques très rares ne remettent pas en cause l'intérêt de ces vaccins dont le rapport bénéfice / risque reste important, il questionne sur l'impact que cela peut avoir sur la confiance des populations surtout quand il existe d'autres vaccins pour lesquels ce risque n'est pas décrit. Ainsi, il est légitime de penser que pour la vaccination d'une population avec un risque très limité d'infection grave (comme les jeunes), il faudrait utiliser le vaccin pour lequel le risque est le plus réduit. C'est une mesure de bon sens, répondant à une logique médicale et éthique individuelle. Cependant, dans une logique d'éthique populationnelle, il est nécessaire que l'on poursuive à un rythme accéléré la campagne vaccinale car tout retard pendant cette épidémie entraîne chaque jour des centaines ou des milliers de morts supplémentaires (à l'échelle européenne et mondiale). Le risque du virus est considérablement supérieur au risque exceptionnel de morbi-mortalité induite par un vaccin. La situation actuelle, avec une quantité encore limitée de vaccins disponibles, rend la décision particulièrement complexe mais l'on comprend le souhait de chacun qui préfèrera avoir le vaccin avec le meilleur rapport bénéfice / risque individuel.

  Ce problème éthique n'est pas nouveau car il est inhérent à toute stratégie de prévention dès lors qu'elle comporte un risque même très réduit de complications graves pour des populations à très faible risque. Pour répondre à cette question, il faut l'avoir anticipée et expliquée dans une démarche de démocratie citoyenne qui considère, avec altruisme, l'intérêt général. C'est certainement ce qui a manqué, comme beaucoup d'autres choses, pendant cette crise sanitaire. Affaire à suivre.

Les principaux vaccins anti-SARS-CoV-2

(1) BTN162b2 (Comirnaty®) (Pfizer/BioNTech – USA/Allemagne) : ARN (prot S) messager
(2) mRNA-1273 (COvid-19 vaccine ou Spikevax®) (Moderna – USA) : ARN (prot S) messager
(3) AZD1222 ou ChAdOx1 (nCoV19) (VaxZevria®) (AstraZeneca / Oxford University - Suède / UK) : ADN (prot S) inclus dans Adénovirus chimpanzé
(4) Ad26.CoV.2.S (Janssen – Johnson Johnson – Belgique) : ADN (prot S) inclus dans Adénovirus 26
(5) Vaccin CureVac (CureVac – Germany): ARN (prot S) messager
(6) Spoutnik V (Gamaleya Research Institute – Russie): ADN (prot S) inclus dans Adénovirus 26 puis 5
(7) MRT 5500 (SANOF/ Translate Bio – France / USA): ARN (prot S) messager
(8) NVX-CoV2373 (Novavax – USA) : protéine S recombinante
(9) Vaccin recombinant (SANOFI/GSK – France/UK) : protéine S + adjuvant (GSK)
(10) Autres vaccins en développement :
- Ad5-nCoV (CanSino Biologicals Inc – Chine): Adénovirus 5
- Coronavac (Institut Butantan /– Sinovac – Brésil, Chine) : virus SARS-CoV-2 inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- SARS-CoV vaccine (Wuhan Institute – Sinopharm - Chine) : virus inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- BBIM- CORV (Beijing Institute – Sinopharm - Chine) : virus inactivé + adjuvant (hydroxyde d'aluminium)
- VLA 2001 (Valneva – France) : virus inactivé + adjuvant
- CoVepiT (Cenexi –France) : 11 néopeptides modifiés stimulant les lymphocytes T mémoires

(1) à (4) sont commercialisés et autorisés en Europe et en France
(5) à (9) sont en cours d'étude par l'EMA Données 01/05/2021

Références :

Abu-Raddad, L.J., Chemaitelly, H., and Butt, A.A. (2021). Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N. Engl. J. Med. 385(2):187-189.

HAS (2021). Covid-19 : quelle stratégie vaccinale pour les moins de 55 ans ayant déjà reçu une dose d'AstraZeneca ? https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260335/fr/covid-19-quelle-strategie-vaccinale-pour-les-moins-de-55-ans-ayant-deja-recu-une-dose-d-astrazeneca.

Madhi, S.A., Baillie, V., Cutland, C.L., Voysey, M., Koen, A.L., Fairlie, L., Padayachee, S.D., Dheda, K., Barnabas, S.L., Bhorat, Q.E., et al. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. 384(20):1885-1898.

Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., Huang, W., Oestreicher, J., Colpitts, T., Bennett, H., et al. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. MedRxiv 2021.05.05.21256716.

91. Peut-on envisager de ne faire qu'une dose du vaccin lors de la primovaccination ?

- **Certains pays dont l'Angleterre et le Canada ont fait le choix de vacciner rapidement un grand nombre de patients prioritaires avec une seule dose.** Cette stratégie peut augmenter rapidement le nombre de sujets protégés en tenant compte de la lenteur de l'approvisionnement. Cela peut se discuter avec les vaccins à ARN messager qui ont une efficacité élevée même après une dose mais cette stratégie peut avoir différents défauts :
  - l'immunité sera moins forte et moins durable qu'après 2 doses
  - cette immunité réduite fait peser le risque d'une sélection plus importante des variants
  - cette stratégie réduit peut-être moins le risque de s'infecter par le virus et donc d'être à nouveau contagieux.

  C'est un sujet sensible qui suscite un débat intéressant (Kadire et al., 2021).

- **Des résultats préliminaires montrent par exemple qu'en Ecosse une 1ère injection de vaccin ARN (BNT162b2) ou à adénovirus ChAdOx1 permettrait d'avoir une efficacité très importante de 85% et 94% respectivement sur le risque d'hospitalisation dans le mois suivant cette 1ère injection vaccinale (VASILEIOU et al. 2021).**

- **L'efficacité d'une dose unique (BNT162b2 ou ChAdOx1) réduit de 65% le risque d'infection selon une étude britannique.** Cette étude est importante car différents pays comme l'Angleterre ont choisi une stratégie « 1 dose », ce qui a permis mi-avril 2021 de vacciner 62% (32 millions) de Britanniques. Dans cette étude, 373.402 sujets vaccinés et non vaccinés ont été surveillés (du 01/12/2020 au 03/04/2021) avec 1.6 millions de RT-PCR réalisés. Seuls 0.8% des tests étaient positifs dont 90% chez des sujets non vaccinés. Parmi les 10% des sujets vaccinés qui se sont infectés, 9% le sont après 1 dose et 1% seulement après 2 doses. Ainsi, le calcul démontre que le risque de s'infecter avec ou sans symptômes est réduit de 65% chez les sujets vaccinés depuis plus de 21 jours avec une dose. Ce bénéfice semble plus important chez les sujets de plus de 75 ans. La vaccination prévient aussi les formes symptomatiques et surtout elle est efficace sur la charge virale qui est beaucoup plus faible chez les sujets vaccinés qui s'infectent. Les deux vaccins utilisés (BNT162b2 et ChAdOx1) ont une efficacité comparable sur le variant « historique » et le variant « anglais ». Cette étude montre que le risque d'infection persiste après une dose, ce qui justifie de maintenir les mesures de protection tant que le virus circule, mais cela montre aussi que la stratégie « 1 dose » permet de maximiser la couverture initiale avec une bonne efficacité en vaccinant un plus grand nombre de sujets (Pritchard et al., 2021).

- **L'efficacité du vaccin BNT162b2 pendant la campagne de vaccination en Israël a aussi démontré une très bonne efficacité dès la 1ère dose chez près de 600.000 sujets vaccinés.** Ainsi, 14 à 27 jours après la 1ère injection, le risque de mortalité est déjà réduit de 83% (Vasileiou et al., 2021).

- **En France, dans l'état actuel des recommandations (HAS, 6 avril 2021) seule une dose est proposée chez les patients qui ont déjà fait une COVID-19. Ce vaccin doit se faire, selon les situations, 3 à 6 mois après l'infection.**

Références :

HAS (2021). Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 - Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19.

Kadire, S.R., Wachter, R.M., and Lurie, N. (2021). Delayed Second Dose versus Standard Regimen for Covid-19 Vaccination. N Engl J Med *384(9):e28.*

Pritchard, E., Matthews, P.C., Stoesser, N., Eyre, D.W., Gethings, O., Vihta, K.-D., Jones, J., House, T., VanSteenHouse, H., Bell, I., et al. (2021). Impact of vaccination on new SARS-CoV-2 infections in the United Kingdom. Nat. Med. (online first June 9, 2021), doi: 10.1038/s41591-021-01410-w.

Vasileiou, E., Simpson, C.R., Robertson, C., Shi, T., Kerr, S., Agrawal, U., Akbari, A., Bedston, S., Beggs, J., Bradley, D., et al. (2021). Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People (Rochester, NY: Social Science Research Network). Available at SSRN: https://ssrn.com/abstract=3789264 or http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3789264.

92. Peut-on allonger le délai entre les deux injections de vaccin ?

- **Les études avec les deux premiers vaccins à ARN messager ont montré que la deuxième injection pouvait être faite entre 3 et 6 semaines après la première, ce qui a été la recommandation proposée par l'HAS et l'ANSM (HAS, 2021).** Pour les vaccins à ARN m, il faut observer que dans la grande majorité (près de 95%) des cas, la 2ème vaccination a été faite de 19 à 23 jours pour le vaccin à ARN messager de Pfizer-BioNTech et à 28 jours pour le vaccin de Moderna. Ainsi, les autorités ministérielles et l'EMA ont proposé initialement de maintenir strictement ces délais pour s'assurer d'une efficacité (validée) maximale de la vaccination (27/01/2021) Dans un 2ème temps, la 2ème dose du vaccin à Arn messager a été autorisée au 42ème jour pour les sujets (plus jeunes) qui sont susceptibles de s'immuniser sans problème. Les expériences d'une 2ème dose retardée, justifiées pour augmenter la capacité à vacciner un plus grand nombre par une 1ère dose, nécessitent une évaluation stricte pour savoir si la protection est optimale.
  Cette recommandation d'espacement pourrait s'appliquer pour d'autres vaccins comme ceux à adénovirus dont l'efficacité semble meilleure si la 2ème injection est repoussée à 12 semaines.
- **Pour les vaccins à ARN messager et à adénovirus, le principe de la 2ème dose est recommandé car elle augmente fortement l'efficacité (de 50 à 90%).** Cette deuxième injection peut aussi permettre de renforcer la réponse immunitaire en favorisant la constitution d'une réponse immunitaire mémoire qui est portée par des globules blancs très particuliers appelés lymphocytes T et B mémoires. Pour d'autres vaccins, avec un adjuvant notamment la stratégie à une injection peut se discuter.
- **Il faut aussi éviter d'allonger le délai entre deux doses chez les sujets susceptibles d'avoir des difficultés à s'immuniser pour deux raisons :**
  (1) Pour éviter de se contaminer par le virus après la première dose qui n'est pas encore totalement protectrice.
  (2) Pour faciliter chez les sujets significativement immunodéprimés une réponse immunitaire suffisante par une 2ème dose voire une 3ème dose comme cela a été proposé. Chez ces patients qui sont un cas particulier, il faudra certainement définir la ou les stratégies vaccinales les plus immunisantes pour les protéger de façon optimale.
- **Il est important d'induire la meilleure réponse immunitaire vaccinale possible.** En effet, il a été suggéré et même démontré in vitro (càd en culture dans un tube à essai) que si le virus subit une pression par des anticorps insuffisamment neutralisants, il peut se transformer assez rapidement en sélectionnant des mutations qui lui permettent d'échapper au système immunitaire. En revanche, si le taux d'anticorps séroneutralisants (càd bloquant fortement le virus) est suffisant le virus va être assez ébranlé pour ne pas être capable de se transformer.
- **Il est vraisemblable que la stratégie de vaccination notamment le nombre de doses, le délai d'injection de la 2ème dose (et des doses de rappel) et le type de la 2ème dose va évoluer avec les connaissances que nous allons acquérir.**

<u>Référence</u> :

HAS (2021). Décaler la deuxième dose de vaccin à 6 semaines pour accélérer la vaccination et faire face à la flambée épidémique. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234139/fr/decaler-la-deuxieme-dose-de-vaccin-a-6-semaines-pour-accelerer-la-vaccination-et-faire-face-a-la-flambee-epidemique.

93. Peut-on consommer de l'alcool après avoir été vacciné contre la COVID-19 ?

- **Le Haut Conseil de la Santé Publique considère que la consommation excessive d'alcool pouvait être un facteur favorisant la non réponse au vaccin notamment contre l'hépatite B.** A ce jour, il n'y a pas de recommandations particulières pour les vaccins anti-COVID-19 à base d'ARN messager, mais il est recommandé pendant la période de stimulation vaccinale d'avoir une hygiène de vie « optimale », si possible sans consommation d'alcool.
- **Il faut tout faire pour favoriser la réponse vaccinale en ayant une hygiène de vie la meilleure possible.**

94. Les variants vont-ils rendre les vaccins inefficaces ?

- **Les anticorps neutralisants vaccinaux sont essentiellement dirigés contre différentes régions de la protéine S (pour les vaccins à ARN messager et à adénovirus) et plus rarement contre différentes autres structures du virus pour d'autres vaccins notamment ceux formés de virus complets.**
- **Pour les premiers variants décrits, les 3 principales mutations (N501Y, E484K/Q, K417N/T) sont situées dans une région très localisée de la protéine S.** Cette région est très importante pour sa fixation sur son récepteur (ACE) ce qui explique qu'elle soit la cible des anticorps neutralisants. Une modification de cette zone peut expliquer une modification significative de la sensibilité de ces « nouveaux » virus aux anticorps induits par une première infection à SARS-CoV-2 ou par la vaccination de 1ère génération.
  La mutation N501Y commune aux différents variants ne semble pas modifier la réponse aux anticorps vaccinaux. En revanche, le variant sud-africain, brésilien, californien et indien ont d'autres mutations de la protéine S comme E484K/Q et K417N/T qui peut induire une résistance au moins partielle aux anticorps anti-SARS-CoV-2 naturels ou induits par la vaccination. Des réinfections avec le variant sud-africain et avec le variant brésilien ont été observées chez des patients qui avaient déjà fait une COVID-19 mais il y a très peu de données rigoureuses publiées.
  Schématiquement, ce sont surtout les variants sud-africain et brésilien et à un degré moindre indien qui exposent à un risque de réduction de l'efficacité de la vaccination actuelle. Dans une étude israélienne, l'analyse de 813 séquences virales de sujets vaccinés infectés par SARS-CoV-2 au moins 7 jours après la 2ème dose montre une surreprésentation du variant sud-africain (Kustin et al., 2021).

(1) L'efficacité des vaccins à ARN messager sur les variants

- **Un travail important d'une équipe de chercheurs associée au laboratoire Pfizer, publié dans la revue Nature Medicine montre l'efficacité du vaccin BNT162b2 sur les 3 variants (Xie et al., 2021).** L'expérience a été réalisée avec 3 pseudos virus qui sont des virus « construits » qui intègrent 3 modifications majeures observées pour les variants anglais et sud-africains actuels (mutations N501Y et E484K et D614 G et délétion S 69/70). Les anticorps des sujets vaccinés avec le BNT162b2 neutralisent ces 3 pseudos virus ce qui est très intéressant. Le seul « bémol » est que ces virus « construits » n'incluent pas l'intégralité des mutations des variants britanniques et sud-africains.
- **D'autres études, pour la plupart non publiées pour l'instant, confirment que le variant anglais est très sensible à la réponse vaccinale induite par les ARN messagers (Muik et al., 2021; Wang et al., 2021).** La sensibilité des variants sud-africain et brésilien semble réduite (de l'ordre de 30%) mais sans remettre en cause l'effet protecteur des vaccins notamment contre les formes sévères. Cette efficacité sur ces deux variants existe surtout quand il y a des taux élevés d'anticorps neutralisants vaccinaux.
- **Une étude in vitro menée par l'institut Pasteur a étudié directement l'effet des anticorps vaccinaux (par le BNT 162b2) sur des souches sud-africaines et indiennes.** Ils montrent une réponse anticorps neutralisants significativement moins bonne contre ces 2 variants (Planas et al., 2021a), mais cela ne signifie pas que ce vaccin n'aura pas d'effets en pratique sur la prévention des formes graves. Cependant des cas d'infection post vaccination avec les variants sud-africains et brésiliens ont été signalés dans la base de pharmacovigilance française.

- **Une étude israélienne a comparé (étude cas-contrôles) 149 patients infectés au moins une semaine après la 2ème dose de BNT162b2 à des sujets infectés non vaccinés.** Ils ont constaté que le variant B.1.351 (sud-africain) qui est rare en Israël (<1% des cas) était 8 fois plus fréquent comparé aux témoins infectés non vaccinés (Kustin et al., 2021).
- **Des données du Quatar, un pays où les variants sud-africain et anglais représentent respectivement 50% et 43% des contaminations, confirment une très bonne efficacité du BTN162b2 contre ces 2 variants.** Le vaccin est efficace à 89.5% contre l'infection par le variant anglais et à 75% contre le variant sud-africain (Abu-Raddad et al., 2021).
- **Des éléments concernant le variant californien, qui a des mutations spécifiques dont L452 R, montre une résistance partielle à l'immunité naturelle anti-SARS-CoV-2 issue de l'infection par les premiers variants.** Ce variant semble aussi moins sensibles aux vaccins à ARN. Ces données sont à confirmer.
- **De premières données avec les vaccins à ARN messager suggèrent une efficacité nette sur le variant indien, même si elle est légèrement réduite.** Des travaux écossais et des données de l'agence PHE (Public Health England) montrent une efficacité du BNT162b2 de 96 à 80% pour le risque d'infection et d'hospitalisation après 2 doses (Sheikh et al., 2021; Wadman, 2021). Globalement, même si les vaccins ont une efficacité réduite ils sont efficaces pour prévenir les formes graves (Planas et al., 2021b).
- **Des études récentes ont montré que la réponse cellulaire (par les lymphocytes T LTCD8) développée après une infection naturelle ou une vaccination à ARN messager, agit sur l'ensemble des variants en particulier sud-africain et brésilien (Tarke et al., 2021)**. Cela va dans le sens d'un effet protecteur global des vaccins par une réponse immunitaire humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocyte) (Redd et al., 2021).

  (2) L'efficacité des autres vaccins sur les variants
- **L'efficacité des autres vaccins doit être vérifiée mais de premières données avec le vaccin ChAdOx1 suggèrent une efficacité réduite de l'ordre de 21% contre le variant sud-africain dans une étude conduite en Afrique du Sud chez 2021 volontaires sains âgés en moyenne de 30 ans.** Il faut être attentif au fait que le nombre de participants de cette étude était assez faible et le délai entre les 2 doses était de 4 semaines (21-35jours) au lieu de 9-12 semaines.

  Cette étude démontre une faible efficacité sur les formes symptomatiques, sans pouvoir étudier l'effet sur les formes graves, trop rares dans cette jeune population. Des études sérologiques ont étudié les anticorps neutralisants sur des pseudovirus et des cultures virales montrant une réponse faible contre le variant B.1.351 mais des tests lympocytaires montrent une réponse cellulaire très bien conservée contre la majorité des anticorps T dépendants de la protéine S (Madhi et al., 2021).

  D'autres données suggèrent une efficacité de ce vaccin contre le variant sud-africain à condition d'avoir des taux élevés d'anticorps neutralisants. Des études complémentaires sont donc encore nécessaires mais l'espacement entre la 1ère et la 2ème dose à au moins 45 semaines pourrait avoir une efficacité qui favoriserait la protection vaccinale contre les variants.
- **Le ChAdOx1 garde une efficacité contre le variant brésilien chez les patients avec des taux d'anticorps neutralisants élevés.**
- **Le ChAdOx1 après une injection ne semble pas suffisant pour le variant indien, mais l'efficacité après deux doses est préservée.** Des données écossaises et de l'agence PHE (Public Health England) suggèrent une efficacité de 92% à 60% après 2 doses pour le risque d'infection et d'hospitalisation (Sheikh et al., 2021).

- **Des études préliminaires avec le vaccin NVX-CoV2373 de Novavax et l'Ad26 CoV2S de Janssen semblent montrer une efficacité de l'ordre de 60% contre ce variant sud-africain avec surtout une protection contre les formes sévères de l'ordre de 85% avec le vaccin de Janssen.**
  Le vaccin Coronavac aurait une efficacité de l'ordre de 50% contre le variant brésilien comme le suggèrent des données chiliennes.
- Des données non publiées sans suffisamment de rigueur suggèrent une efficacité réduite des vaccins chinois, notamment à virus inactivé. Il est difficile de se faire une idée, mais leur utilisation dans des pays, notamment d'Amérique du Sud où circule le variant brésilien, pourrait être une explication. Des données complémentaires sont nécessaires.

(3) L'évolution des vaccins et des stratégies vaccinales

- **Il est urgent d'imaginer l'évolution des vaccins et de la stratégie vaccinale.** L'intérêt majeur des vaccins à ARN messager est de s'adapter facilement à des nouveaux variants. Il est techniquement facile de synthétiser de nouveaux ARN messagers de la protéine S spécifique de ces nouveaux variants, mais la contrainte est d'avoir des lignes de production efficaces. Il est certainement très important d'ores et déjà de prévoir l'ouverture de lignes de production pour développer de nouveaux vaccins pour revacciner contre les nouveaux variants ce que Moderna, Pfizer-BioNTech et AstraZeneca / Oxford ont déjà annoncé. D'autres industriels et consortiums vont certainement aller dans le même sens. Les industriels des vaccins à ARN messager (Pfizer-BioNTech et Moderna) ont déjà débuté une étude de phase 1 pour évaluer l'efficacité d'une 3ème dose du vaccin (identique à la 2ème dose) pour lutter contre les variants. Ce sont des patients de 18 à 85 ans ayant participé aux premières études. Cette 3ème dose est administrée 6 à 12 mois après la 2ème dose. Dans un 2ème temps, l'objectif sera de modifier la composition de ces vaccins pour être plus efficaces contre les variants. De premières études, par exemple avec le mRNA-1273.351 qui cible le variant sud-africain (et le mRNA-1273.211 qui combine le mRNA-1273 et le 1273.351) suggèrent une efficacité.
  Ainsi, il a été démontré qu'un rappel à 6 mois avec une 3ème dose de m-RNA 1273 ou de m-RNA 1273.351 de 2ème génération (conçu contre le variant sud-africain) va renforcer la réponse vaccinale en rehaussant les taux d'anticorps neutralisants efficaces contre les variants sud-africain et brésilien. Les deux formes de vaccins protègent, même si le vaccin de 2ème génération a un effet supérieur. Ce résultat préliminaire sur 40 sujets ne montre pas de signal d'intolérance particulier après cette 3ème injection (Wu et al., 2021).
  D'autres études vont suivre. La stratégie vaccinale pourrait être adaptée de façon annuelle ou pluriannuelle selon l'évolution de l'écosystème viral. En France, la plateforme Covirevac pilotée par l'Inserm et l'ANRS va étudier l'effet du vaccin sur les différents variants. Cette plateforme a débuté en mars 2021 le recrutement d'une cohorte de 10.500 volontaires dont 8.500 patients souffrants de comorbidités (diabète, obésité, déficit immunitaire) pour étudier grâce à des prélèvements réguliers (pendant 2 ans) la réponse immunitaire des personnes vaccinées contre les différents variants.
- **Pour lutter contre l'émergence de nouveaux variants, l'HAS préconise une vaccination réactive autour des personnes infectées.** La stratégie vaccinale peut se faire en « anneau » càd par la vaccination de tous les contacts directs (première génération) mais aussi des cas contacts des contacts (deuxième génération) mais la courte incubation de la Covid (5 jours en moyenne) rend cette stratégie peu efficace. Il est donc possible d'agir de façon plus réactive en « anneau » càd en vaccinant d'emblée l'ensemble de l'entourage du cas infecté (individus

du foyer, du travail et/ou du lien d'enseignement). Il faut que cette stratégie soit très rapide pour être efficace en établissant des « centres de vaccination éphémères » utilisant des vaccins à ARN messager dont l'efficacité (notamment après 1 dose) est plus importante sur l'ensemble des variants.

- **Le succès des vaccins ARN messager est une excellente nouvelle dans la lutte contre les variants puisqu'il est extrêmement facile et rapide de modifier ces vaccins.** En effet, ce n'est pas un antigène recombinant (qui nécessite une chaîne de production avec de nombreuses mises au point) qui est injecté, mais « un ARN messager qui peut être assez simplement synthétisé. C'est ce qui explique qu'il ne s'est écoulé que deux mois l'an passé entre la publication de la séquence du virus SARS-CoV-2 et le début des essais cliniques de ces vaccins à ARN messager. Un record historique.

Références :

Abu-Raddad, L.J., Chemaitelly, H., and Butt, A.A. (2021). Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. N. Engl. J. Med. N. Engl. J. Med. 385(2):187-189.

Kustin, T., Harel, N., Finkel, U., Perchik, S., Harari, S., Tahor, M., Caspi, I., Levy, R., Leshchinsky, M., Ken Dror, S., et al. (2021). Evidence for increased breakthrough rates of SARS-CoV-2 variants of concern in BNT162b2-mRNA-vaccinated individuals. Nat. Med. (online first June 6, 2021), doi: 10.1038/s41591-021-01413-7.

Madhi, S.A., Baillie, V., Cutland, C.L., Voysey, M., Koen, A.L., Fairlie, L., Padayachee, S.D., Dheda, K., Barnabas, S.L., Bhorat, Q.E., et al. (2021). Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med. N Engl J Med. 384(20):1885-1898.

Muik, A., Wallisch, A.K., Sanger, B., Swanson, K.A., Muhl, J., Chen, W., Cai, H., Maurus, D., Sarkar, R., Tureci, O., et al. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. Science 371, 1152–1153.

Planas, D., Bruel, T., Grzelak, L., Guivel-Benhassine, F., Staropoli, I., Porrot, F., Planchais, C., Buchrieser, J., Rajah, M.M., Bishop, E., et al. (2021a). Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. Nat Med. 27, 917–924.

Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., Rajah, M.M., Planchais, C., Porrot, F., Robillard, N., Puech, J., et al. (2021b). Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature (online first, July 8 2021), doi: 10.1038/s41586-021-03777-9.

Redd, A.D., Nardin, A., Kared, H., Bloch, E.M., Pekosz, A., Laeyendecker, O., Abel, B., Fehlings, M., Quinn, T.C., and Tobian, A.A.R. (2021). CD8+ T cell responses in COVID-19 convalescent individuals target conserved epitopes from multiple prominent SARS-CoV-2 circulating variants. Open Forum Infect. Dis. ofab143.

Sheikh, A., McMenamin, J., Taylor, B., and Robertson, C. (2021). SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. The Lancet 397, 2461–2462.

Tarke, A., Sidney, J., Methot, N., Zhang, Y., Dan, J.M., Goodwin, B., Rubiro, P., Sutherland, A., Antunes, R. da S., Frazier, A., et al. (2021). Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. BioRxiv 2021.02.27.433180.

Wadman, M. (2021). California coronavirus strain may be more infectious—and lethal.

Wang, P., Nair, M.S., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., Yu, J., Zhang, B., Kwong, P.D., et al. (2021). Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization. BioRxiv 2021.01.25.428137.

Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., Huang, W., Oestreicher, J., Colpitts, T., Bennett, H., et al. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. MedRxiv 2021.05.05.21256716.

Xie, X., Liu, Y., Liu, J., Zhang, X., Zou, J., Fontes-Garfias, C.R., Xia, H., Swanson, K.A., Cutler, M., Cooper, D., et al. (2021). Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera. Nat Med.

95. Quand et comment faire un « rappel » de 3ème injection du vaccin ?

- **La durée et la qualité de la réponse vaccinale n'est pas précisément connue.** La vaccination induit une réponse anticorps (anti-S) neutralisante certainement durable, mais aussi une réponse lymphocytaire T qui ne peut pas être mesurée en routine. Cette réponse immunitaire permet la mise en place d'une réponse « mémoire » faite de lymphocytes T et B qui ont une « longue vie ».
- **Il a été démontré que la réponse anticorps est durable (au moins 6 mois) mais il y a des variations importantes selon les individus.** On ne connaît pas précisément le taux « protecteur » d'anticorps neutralisants mais des taux élevés le sont contre les principaux variants, même si la protection est moins forte pour les variants avec des mutations E484K/Q et d'autres comme L452R.
- **Une 3ème dose (rappel) de m-RNA 1273 ou de son évolution de 2ème génération m RNA 1273-351 (développé contre le variant sud-africain) rehausse d'une manière significative les taux d'anticorps neutralisants efficaces sur les variants sud-africain et brésilien (Wu et al., 2021).** Une étude avec une 3ème dose de BNT162b2 montre que cette réinjection à 6 mois après la 2ème dose induit une production d'anticorps 5 à 10 fois plus élevé qu'avec la 2ème dose (communication Pfizer et BioNTech).
- **Une étude anglaise appelée CoV-Boost évalue l'effet d'un rappel (3ème dose) chez 3.000 patients en utilisant 7 vaccins différents (Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Moderna, Janssen, Novavax, Valvena, Curevax) avec des résultats attendus en septembre (Dépêche APM 20/05/2021).**

- **Une 3ème dose est discutée dans certaines conditions en particulier pour les patients immunodéprimés, ce qui est une situation particulière.** L'indication de ce rappel pourrait être guidée par un contrôle des anticorps ou effectué de façon systématique. Le type de vaccin de rappel, éventuellement de 2ème génération (adapté au nouveaux variants) et l'agenda de la stratégie vaccinale seront à définir.

Une 3ème dose pour les immunodéprimés (DGS, 5 mai 2021)

Indications :
- transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques
- chimiothérapie lymphopéniante
- immunosuppression comme les anti-métabolisants (acide mycohématologique, azothropine, cyclophosphamide, …) et les anti-CD20 (rituximab, omalizumab) et autres immunosuppresseurs (au cas par cas)
- dialyses chroniques
- déficits immunitaires primitifs

Schéma vaccinal :
1ère dose ChAdOx1
2ème dose ARN messager 12 semaines après la 1ère injection
3ème dose ARN messager 4 semaines après la 2ème injection

1ère dose ARN messager
2ème dose ARN messager 4 semaines après la 1ère injection
3ème dose ARN messager 4 semaines après la 2ème injection

△ Pour les immunodéprimés qui ont déjà fait une COVID-19, il est recommandé de faire un schéma à 3 doses
△ Les proches des immunodéprimés doivent être vaccinés

- **Une 3ème dose pourrait être recommandée pour les sujets vaccinés début 2020.** Des données israéliennes suggèrent un risque d'infection (parfois symptomatique) chez les sujets qui ont été vaccinés en janvier et février 2021 notamment dans le contexte actuel de circulation massive du variant delta. Le vaccin (ARN messager) reste néanmoins efficace contre les formes graves. Ainsi, une 3ème dose avec le vaccin de 1ère génération pourrait maintenir un niveau de protection élevé notamment chez des sujets fragiles et âgés (> 80 ans). A titre d'exemple, près de 30% des patients en EHPAD vaccinés avec 2 doses n'ont pas d'anticorps anti-S après quelques mois. Ces données ainsi que celles obtenues avec un vaccin à ARN messager de 2ème génération (efficace contre le delta) seront soumis à la FDA et l'EMA rapidement (Juillet 2021). Pour l'instant, la FDA et les CDC (Centers for Diseases Control and Prevention) et le NIH (National Institute of Health) ne recommande pas cette 3ème dose estimant que 2 doses en l'état protègent contre les formes graves (13 juillet 2021).

  En France, le Conseil scientifique propose une 3ème dose 6 mois après la 2ème dose chez les sujets fragiles, en particulier ceux âgés de plus de 80 ans (12/07/2021). Il est possible que cette recommandation vaccinale s'étende à l'ensemble de la population si l'épidémie persiste.

Référence :

Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., Huang, W., Oestreicher, J., Colpitts, T., Bennett, H., et al. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. MedRxiv 2021.05.05.21256716.

96. Les sujets vaccinés contre la COVID-19 peuvent-ils être volontaires pour le don du sang, d'organes et de tissus ?

- **Le HCSP a précisé que les sujets vaccinés, même récemment par un vaccin à ARN messager, peuvent être donneurs de sang, de tissu ou d'organes sans aucune exclusion même très provisoire (HCSP, 2021).**

Références :

HCSP (2021). Critères d'exclusion ou non des donneurs faisant l'objet d'une vaccination anti-Covid-19. https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=972.

Wu, K., Choi, A., Koch, M., Ma, L., Hill, A., Nunna, N., Huang, W., Oestreicher, J., Colpitts, T., Bennett, H., et al. (2021). Preliminary Analysis of Safety and Immunogenicity of a SARS-CoV-2 Variant Vaccine Booster. MedRxiv 2021.05.05.21256716.

97. Quel plan d'action est proposé par l'Europe (UE) pour répondre à l'évolution de l'épidémie, notamment à l'apparition des variants ?

- **Pour soutenir l'effort contre la pandémie, la Commission Européenne a détaillé le 17 février 2021 un plan d'action pour lutter contre les variants du SARS-CoV-2 (Fontanet et al., 2021).**
  Ce plan appelé Hera Incubator sera financé par l'UE avec différents objectifs :

☆ Mettre en place une surveillance virale avec au moins 5% de tests virologiques positifs étudiés par séquençage pour connaître les variants « actifs »

☆ Faciliter les échanges entre les états membres pour renforcer la recherche

☆ Accélérer la campagne vaccinale notamment des enfants et adultes jeunes dans des essais en réseau (« Vaccelerate COVID-19 »)

☆ Renforcer la capacité de production dans le cadre du projet « Fab UE » qui va mettre en place un réseau de capacité de production en urgence de vaccins et des médicaments en Europe, incluant des procédures pour faciliter les transferts de technologies. Cela permet de construire la future Hera (Health Emergency Response Authority), future agence européenne à l'image de la Biomedical Advanced Research and Development américaine

☆ Accélérer l'homologation des vaccins adaptés aux variants par une procédure appelée « Rolling Review » ce qui est déjà appliquée pour d'autres traitements importants.

- **Le cahier des charges de ces nouveaux vaccins a été établi par le CMUH européen (Comité des Médicaments à Usage Humain)**

  - le vaccin « variant » sera conçu et produit selon la même technologie et sur la même plateforme avec comme seule différence le ou les antigènes choisis pour déclencher la réponse immunitaire. Pour des vaccins multivalents càd ciblant plusieurs variants, des données complémentaires doivent être fournies pour garantir de la qualité des substances actives.
  - le vaccin « variant » ne justifie donc pas d'études cliniques à grande échelle mais des études d'immunogénécité chez des sujets déjà vaccinés mais aussi non vaccinés
  - le vaccin « variant » ne justifie pas d'études précliniques (in vitro ou in vivo) mais une surveillance prolongée post autorisation
  - le vaccin « variant » doit être produit par le même fabricant selon la même procédure industrielle validée en démontrant que la qualité est conforme aux normes établies pour le vaccin « initial ».

  Ces exigences de l'EMA (Europe) sont comparables à celles exigées par la FDA (Food and Drug Administration) américaine. Ces 2 agences se réunissent pour se coordonner dans le cadre de l'ICMRA (International Coalition of Medicine Regulation Authorities) qui regroupe 25 autorités de régulation des médicaments dans le monde, associées à des experts de l'OMS.

<u>Référence</u> :

Fontanet, A., Autran, B., Lina, B., Kieny, M.P., Karim, S.S.A., and Sridhar, D. (2021). SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. Lancet *397*, 952–954.

98. Pourquoi la France n'a pas pu mettre au point un vaccin anti-SARS-CoV-2 ?

- **L'incapacité de la France à disposer d'un vaccin est un sujet de souveraineté aussi médical que politique.** Ce constat n'est pas un échec scientifique mais surtout un échec majeur de notre stratégie industrielle d'innovation, notamment dans le domaine de la bio protection.
- **Contrairement à l'Allemagne, l'Angleterre et les USA, nous avons été incapables de rassembler universités, start-up et industriels de santé autour d'une même table.** Le développement d'un vaccin est surtout une entreprise organisationnelle permettant de passer de la validation du concept scientifique (assez simple et rapide) à une industrialisation du produit final destiné à vacciner des millions voire des milliards d'individus.
  Dans ce contexte de crise, il faut être réactif, s'engager et financer. L'exemple du vaccin VAL 2001 développé par une firme française est intéressant car ce laboratoire n'a pas obtenu de soutien financier français suffisant. Il est vraisemblable que ce vaccin a suscité un soutien limité car il s'agit d'une stratégie vaccinale « classique » (virus inactivé + adjuvant). Ainsi, le développement de ce vaccin a été fait avec des capitaux étrangers avec une industrialisation en Ecosse.
- **Il faut un sursaut majeur de notre recherche en santé car nous sommes maintenant « décrochés » comme l'illustre l'histoire du vaccin anti-SARS-CoV-2.**

☆ Notre pays n'investit pas dans sa recherche avec un investissement public loin des 3% du PIB que beaucoup de pays proches ont dépassé. L'investissement public dans le domaine de la recherche en biologie et santé n'est que de 17.8% (en décrochage permanent alors qu'il est de plus de 40% dans des pays comme l'Angleterre et l'Allemagne).

☆ Nous n'avons pas confiance dans nos industries de santé, en permanence soupçonnées de corruption et rejetées par de nombreux citoyens et des officines et médias qui ont perdu le sens de l'intérêt général. En conséquence, les industriels du médicament ont « quitté » la France avec une quasi disparition de la R/D dans notre pays.

☆ Nous n'avons pas la culture d'une innovation générée par des collaborations public-public et public-privé et cela malgré la formidable compétence de nos chercheurs et une capacité d'innovation et de créativité très intéressante illustrée par la richesse de nos start-ups.

☆ Nous avons du mal à garder nos meilleurs chercheurs et médecins et nous ne savons pas développer nos start-up qui sont souvent rachetés par un grand laboratoire étranger.

(1) Il faut tirer les conclusions de cette pandémie en créant une nouvelle dynamique collaborative associant tous les acteurs académiques et privés pour être capables de faire face aux grands enjeux sanitaires de demain.

99. Comment adapter la stratégie vaccinale pour réduire les inégalités de santé, sociales et territoriales ?

- **La Covid-19 touche plus particulièrement les populations en situation de précarité sociale.** C'est un facteur de surmortalité importante comme cela a été démontré dans différents pays comme les USA, mais aussi en France. Ce risque de forme grave est lié au fait que ces populations ont un nombre de facteurs de risques importants comme l'obésité, le diabète et les complications cardiovasculaires en raison de conditions de vie, de soin et d'hygiène alimentaire dégradées. Cela s'explique par une méconnaissance des recommandations d'hygiène et de protection et surtout des moyens économiques insuffisants. Les ressources limitées de ces populations nuisent non seulement à l'accès au système de santé mais aussi à une information éclairée et à des moyens de prévention efficaces comme les masques et le gel hydro-alcoolique. La vie en promiscuité, souvent intergénérationnelle, aggrave encore le risque de transmission qui peut être négligé, comme d'autres risques sanitaires, par des populations dont le niveau socioculturel et/ou socioéconomique est limité.
- **Ces inégalités sociales sont parfois (aussi) territoriales car dans certaines régions et même dans certains quartiers l'organisation du système de santé est insuffisante notamment pour des populations âgées ou handicapées.** Ainsi, cette précarité territoriale doit aussi être prise en compte dans l'adaptation de la stratégie vaccinale. La crise sanitaire a révélé et accentué les difficultés et les carences de notre système de santé, déjà en grande souffrance avant cette tornade virale.
- **Dans différents pays, comme la France, des recommandations de stratégie vaccinale pour protéger ces populations en grande précarité sont faites.** Ces recommandations sont importantes car ces populations ont un accès à la vaccination limité souvent car elles ne bénéficient pas d'une information éclairée et de mesures d'accès simplifiées aux centres de vaccination. A titre d'exemple, avec des moyens de communication numériques réduits, les prises de rendez-vous sont plus difficiles en particulier dans certains quartiers ou territoires. Différentes institutions, comme la Conférence Nationale de Santé (CNS), proposent des recommandations pour étendre la couverture vaccinale à ces populations en précarité sociale et/ou territoriale grâce à des moyens de communication et des actions adaptés.
- **Cette réflexion doit être étendue à l'échelle mondiale pour des populations en précarité sur d'autres continents**

  - nous devons avoir la conscience que l'éradication espérée de cette pandémie ne peut se faire que par une stratégie internationale de « panvaccination »

  - cette dimension donne à la vaccination « un sens universel » maintenant bien compris. Encore faut-il que cela soit pris en compte dans les faits.
- **Ces éléments sont importants pour renforcer une lecture éthique et sociale mais aussi politique de cette pandémie complémentaires d'une lecture biomédicale, indispensable, mais insuffisante.**

100. Comment est développé, produit et distribué un vaccin ? Qu'est-ce qui peut expliquer une pénurie ?

- **Pour tout médicament et pour tous les vaccins, le « cheminement » est long avant d'être mis à disposition en pratique quotidienne (mise sur le marché).**

☆ **La 1ère phase est d'imaginer, à partir de données de la science fondamentale, un nouveau procédé ou une nouvelle molécule.** C'est l'étape fondatrice. Ainsi, si les scientifiques n'avaient pas découvert comment préparer optimalement des ARN messagers pour les injecter, il n'y aurait pas eu de nouveaux vaccins à ARN messager.

☆ **La 2ème phase est de transformer l'hypothèse scientifique en « produit » administrable à l'homme, ce qui est une étape importante.** Beaucoup de concepts « passent aux oubliettes » car il y a de nombreuses conditions très strictes pour autoriser l'administration à l'homme. Cette étape est souvent gérée par des start-up qui ont imaginé le concept grâce à des équipes de chercheurs souvent issus de nos universités. C'est ce qui s'est passé pour les vaccins anti-SARS-CoV avec les firmes BioNTech, Moderna, Curevac et l'équipe de l'université d'Oxford.

Il faut être capable de prendre des risques scientifiques mais surtout économiques. C'est pour cela que beaucoup de start-up disparaissent sans devenir célèbres en valorisant leurs découvertes. Cette étape demande déjà un investissement souvent extrêmement couteux dans des chaines de production, voire de bioproduction, incluant de nombreuses contraintes réglementaires et un besoin de compétences métiers précieuses.

☆ **La 3ème phase est d'évaluer cette nouvelle molécule d'abord expérimentalement (phase de modélisation) et chez l'animal (phase préclinique) puis chez l'homme (phase clinique).** Cette procédure est longue et compliquée, mais toutes ces étapes peuvent être concentrées tout en respectant les règles d'évaluation de la tolérance et de l'efficacité. Les phases cliniques (appelées 1,2 et 3) sont validées par des agences internationales indépendantes comme la FDA (Amérique du Nord) et l'EMA (Europe) afin de s'assurer des critères de rigueur et de qualité. Cela a été le cas pour les vaccins anti-SARS-CoV-2 qui ont bénéficié d'une procédure de suivi accélérée mais sans complaisance.

☆ **La 4ème phase, qui doit être anticipée, est celle de la production industrielle. Une chaîne de production d'un vaccin coûte 500 millions de dollars et met 3 ans à être construite en moyenne.** Seuls 5 industriels étaient capables de produire des vaccins avant l'épidémie à SARS-CoV-2. Ces industriels ont donc dû investir, sans garantie de rentabilité, pour se donner la chance de produire un vaccin en très grande quantité dans un délai compétitif le plus court possible.

C'est donc un choix stratégique qui engage fondamentalement l'entreprise pharmaceutique qui réfléchit en se fondant sur un modèle économique crédible. L'objectif pour un industriel de droit privé est de générer des bénéfices, mais il peut raisonner aussi en image « corporate » pour donner de la notoriété à l'entreprise. Pour la vaccination anti-SARS-CoV-2, il a fallu faire très vite, plus vite que les autres en prévoyant la production de très grandes quantités de vaccins car la demande en cas de pandémie est massive.

☆ **La dernière phase est la mise sur le marché autorisée par les agences internationales et nationales avec un prix qui n'est pas fixé par la firme pharmaceutique mais par les pays qui autorisent cette commercialisation.** Le prix dépend en France de différents facteurs comme le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) mais aussi de négociations commerciales prix-volume (souvent non publiques) avec le laboratoire. Dans

ce contexte, un état ou une fédération (comme l'Europe) peut acheter une grande quantité définie de molécules à un prix négocié.

- ☆ **Cette négociation dépend aussi des investissements d'état dont bénéficient les industriels,** ce qui a été très important aux USA, en Chine et même en Allemagne et en Angleterre dans la course aux vaccins anti-SARS-CoV-2. Ainsi, l'industriel peut donner une préférence à un état qui l'aurait subventionné. Ainsi, la France paye son incapacité à financer la recherche, mais aussi à générer un secteur R/D des industries de santé sur notre sol. Nous n'avons pas eu la capacité de générer une collaboration public-privé comme savent le faire les Américains, les Chinois, les Anglais ou les Allemands. Notre recherche en santé française est en perdition ! Nous l'avons vu pour la recherche COVID-19.
- ☆ **Dans cette négociation peuvent aussi intervenir des éléments de souveraineté nationale, voire d'hégémonie (biopolitique) comme on l'a vu pour les vaccins anglais, américains, russes et chinois.** Le vaccin devient alors un étendard politique voire géopolitique pour diffuser une forme de pouvoir. Les stratégies de collaboration pour les vaccins l'on bien démontré avec les stratégies russes, chinoises mais aussi allemandes, américaines, anglaises et même françaises.

- **Toute cette démarche permet d'expliquer la disparité de répartition des stocks de vaccins.** L'Europe qui a négocié (à la place des états) a été timorée. Elle a été beaucoup moins efficace que d'autres pays dont certains comme Israël ont « acheté » des stocks de vaccins en acceptant de payer un prix plus élevé (+40%). Quoiqu'il en soit, cette distribution dépend fondamentalement des capacités industrielles qui ne sont pas illimitées car il faut aussi continuer à produire tous les autres vaccins. La demande de vaccins anti-SARS-CoV-2 est gigantesque dans cette pandémie qui touche tous les pays au même moment. Ce sont donc des milliards de doses qu'il faut produire en particulier en l'absence d'autres possibilités thérapeutiques (pour l'instant). La « vaccination pour tous » est pour l'instant la seule solution. Pour la meilleure mise en œuvre, les limites actuelles sont donc exclusivement industrielles (en excluant toute autre décision qui serait politique) :
  - L'appareil de production doit être suffisant, efficace et adaptatif
  - Les chaînes de production nécessitent un personnel qualifié
  - Le vaccin est produit à partir d'une matière première (verre, bouchon, solution, antigène ou ARN) qui doit être suffisamment disponible
  - La logistique de distribution (variable selon les vaccins) doit être efficace.

  Toute insuffisance de ces 4 points peut entraîner une pénurie vaccinale.

  Ainsi, la stratégie de vaccination est avant tout un problème industriel de production et un problème logistique d'administration. La vaccination est très rarement un problème scientifique même si cela est compliqué pour certains virus (VIH, VHC, ….). Pour réussir une stratégie vaccinale, il faut donc être capable de s'organiser pour produire et pour vacciner. Cela demande une organisation, une agilité et un engagement (financier), sans dogmatisme, qui respectent l'intérêt général.

L'agenda de recherche SARS-CoV-2 – COVID-19 : 20 objectifs clefs

(1) Etudier la phylogénie de SARS-CoV-2 pour mieux comprendre le risque épidémique lié aux coronavirus

(2) Déterminer la dynamique de l'évolution génétique de ce virus pour définir son comportement futur

(3) Développer de nouvelles méthodes diagnostiques virologiques, métaboliques, sérologiques, simples, rapides et frugales

(4) Déterminer la réponse immunitaire naturelle et vaccinale, en particulier le rôle de l'immunité innée (dans les muqueuses) et les éléments de mémoire immunitaire

(5) Définir des outils de routine, simples à manier, pour surveiller la réponse immunitaire humorale et cellulaire

(6) Etudier les facteurs de risques immunogénétiques qui favorisent les formes sévères, en dehors des comorbidités « classiques »

(7) Comprendre les mécanismes qui expliquent l'impact des comorbidités (âge, obésité, diabète, HTA, …) sur la sévérité de la COVID-19

(8) Comprendre les formes prolongées de COVID-19 « Covid long » et leur impact sur la santé physique et mentale des adultes, mais aussi des enfants et des adolescents

(9) Comprendre les mécanismes qui expliquent le neurotropisme de SARS-CoV-2 et ses conséquences notamment liées à une neuro-inflammation chronique

(10) Comprendre la susceptibilité individuelle à différentes manifestations systémiques ou d'organes de COVID-19

(11) Comprendre l'hétérogénéité de l'épidémie à SARS-CoV-2 en étudiant de façon détaillée les mécanismes de transmission et les mesures qui permettent de l'éviter

(12) Etudier les conséquences sanitaires, médico-économiques et socio-économiques de la pandémie

(13) Etudier les conséquences de la pandémie sur la prise en charge et le pronostic des autres maladies, en imaginant de nouvelles modalités de soins incluant l'e-santé par un système de santé solidaire plus performant

(14) Déterminer les conséquences de la pandémie sur les adolescents, les enfants et les populations âgées et en précarité

(15) Déterminer les meilleures stratégies de prévention applicables en cas de pandémie selon l'évolution de la dissémination virale

(16) Déterminer comment construire une culture scientifique citoyenne pour préparer l'avenir sanitaire de nos sociétés

(17) Déterminer comment construire une stratégie planétaire « solidaire » en cas de pandémie

(18) Définir une stratégie de production des médicaments, des vaccins et des produits de santé qui permettent de répondre à des situations d'urgence à grande échelle

(19) Déterminer les conséquences de cette pandémie sur l'organisation de nos systèmes de santé mais aussi sur le fonctionnement et les valeurs de nos sociétés

(20) Réfléchir à une nouvelle façon de construire le « vivre ensemble » dans le respect de chacun, mais aussi dans le respect du vivant et de notre planète

En conclusion,

Cette pandémie à SARS-CoV-2 est une expérience sans précédent qui a révélé la force du vivant et la fragilité de nos organisations humaines. Au-delà de l'expérience sanitaire, cette année aura été un rappel à faire preuve d'humilité.

Nous avons pris conscience, du moins faut-il l'espérer, de la nécessité de revoir notre mode de vie, mais aussi nos échelles de valeur pour revenir à des choses plus essentielles.

Nous avons aussi découvert ou plutôt redécouvert, dans un moment critique, ce qui fait de l'homme un être paradoxal capable d'exploits scientifiques et médicaux, de générosité et de résilience, mais aussi aveuglé parfois par sa cupidité, son arrogance et des idéologies sectaires.

Souhaitons, tous ensemble, que cette pandémie, qui marque notre histoire, soit le début d'une nouvelle aventure humaine. C'est le message de SARS-CoV-2 ! Ce virus n'aura certainement pas été le virus le plus virulent pour notre espèce, mais il aura impacté notre monde dans un moment de grande fragilité et de doute.

Nous espérons que ce document a pu répondre à quelques questions que vous vous posez, sans exhaustivité, car le champ de l'incertitude est immense. Cela, SARS-CoV-2 nous l'a aussi rappelé.

Que ces quelques questions et leurs réponses, conscients des limites et de la labilité de la connaissance, transmettent aussi un message d'optimisme. Nos inquiétudes sont légitimes, mais nos rêves et nos espoirs sont infinis.

« Jamais les crépuscules ne vaincront les aurores. Étonnons-nous des soirs, mais vivons les matins ». Guillaume Apollinaire « Le guetteur mélancolique »

Jean SIBLIA

Samira FAFI-KREMER, Philippe DERUELLE, Jean-Luc IMLER, Yves HANSMANN, Arnaud SAUER, Francis SCHNEIDER, Marc SCHERLINGER

Avis du Conseil Scientifique Covid-19 (Conseil Scientifique Covid-19, 2020) :

06/07/2021 : Réagir maintenant pour limiter une nouvelle vague associée au variant delta
24/05/2021 : Les variants B.1.617 dits « Indiens »
06/05/2021 : Printemps 2021 : pour une réouverture prudent et maîtrisée avec des objectifs sanitaires
03/05/2021 : Utilisation d'un pass sanitaire lors des grands rassemblements
21/04/2021 : Organisation de la sortie de l'état d'urgence sanitaire le 1er juin 2021
19/04/2021 : Les autotests : une opportunité de santé publique
16/04/2021 : Le variant « brésilien » P1 : anticiper pour l'été
26/02/2021 : Outre-mer : Nouveaux enjeux à l'heure des variants
12/02/2021 : Variant « sud-africain » 501y.v2 et départements de l'Est de la France
12/01/2021 : Entre vaccins et variants : une course contre la montre
08/01/2021 : Prorogation de l'état d'urgence sanitaire
22/12/2020 : Le clone anglais « VUI-UK ». Anticiper une reprise épidémique en janvier
14/11/2020 : Disponibilité des tests rapides : définir une stratégie de tests
26/10/2020 : Une deuxième vague entraînant une situation sanitaire critique
22/09/2020 : Un contrôle renforcé de l'épidémie pour « mieux vivre avec le virus »
03/09/2020 : Stratégie et modalités d'isolement
27/07/2020 : Se préparer maintenant pour anticiper un retour du virus à l'automne
10/07/2020 : Arrivée en France depuis les pays considérés à risque
09/07/2020 : Vaccins contre le SARS-CoV-2 – 9 juillet 2020 – Une stratégie de vaccination
24/04/2020 : Enfants, écoles et environnement familial dans le contexte de la crise Covid-19
08/04/2020 : Avis pour les territoires d'Outre-mer
16/03/2020 : Recommandations
14/03/2020 : Recommandations
12/03/2020 : Recommandations

Référence : Conseil Scientifique Covid-19 (2020). Avis et notes du Conseil scientifique Covid-19. https://www.vie-publique.fr/avis-et-notes-du-conseil-scientifique-covid-19.