

La recherche bio-médicale face aux crises sanitaires liées aux coronavirus : SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2

Coraline Marie Heliot

▶ **To cite this version:**

Coraline Marie Heliot. La recherche bio-médicale face aux crises sanitaires liées aux coronavirus : SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03323123

HAL Id: dumas-03323123

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03323123

Submitted on 20 Aug 2021

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

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

université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2021 Thèse n°84

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Juillet 2021 par

HELIOT Coraline Marie

Née le 23 Août 1996 à BORDEAUX

LA RECHERCHE BIO-MEDICALE FACE AUX CRISES SANITAIRES LIEES AUX CORONAVIRUS : SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2

Sous la direction de Mr. Frédéric VALENTI

Membres du jury :

Dr Marie BAUMEVIEILLE, MCU-HDR Inserm 1219	Présidente du Jury
Mr. VALENTI Frédéric, Manager des chefs de projets chez Excelya	Directeur de thèse
Mme LANDRY Dorothée, Docteur en pharmacie	Examinatrice

Remerciements

J'adresse mes chaleureux remerciements à mon directeur de thèse Mr Frédéric VALENTI, Manager des chefs de projets chez ITEC Services (Excelya Bordeaux). Je le remercie de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Je le remercie également pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail, pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements qui ont permis l'aboutissement de cette étude. Il trouvera dans cette thèse l'expression de mon profond respect.

Je remercie Mme Marie BAUMEVIEILLE, MCU-HDR Inserm 1219, présidente du jury, qui m'a fait l'honneur de présider ma thèse. Je retiendrai de belles années d'enseignement à la faculté de Bordeaux.

Je remercie Mme Dorothée LANDRY, pharmacienne chargée de pharmacovigilance chez ITEC Services (Excelya Bordeaux), membre du jury, pour son implication et son soutien.

Je remercie mes parents, mon frère, ma famille. Ils sont ma plus grande source d'inspiration et mon plus grand soutien dans la vie. Je remercie mes parents de m'avoir inculqué leurs valeurs et leur éducation, qui font la femme que je suis aujourd'hui.

Je remercie Chloé, et notre si belle amitié. Notre rencontre hasardeuse en deuxième année de pharmacie fut le début de nombreuses aventures. Je sais déjà que je te remercierai plus tard de m'avoir permis de vivre ces années de faculté ainsi. Ces années sont si précieuses… Je sais aussi que notre amitié n'est pas une de celles qui s'essouffle au fil des années.

Je remercie Julien et Florian, qui représentent deux amitiés précieuses à mes yeux. Notre amitié est née pendant nos années pharma et n'est que plus solide au fil des années. Je suis heureuse d'avoir des personnes comme vous autour de moi.

Je remercie Anna, une si belle personne. Nous avons vécu nos années lycée ensemble, bravé la PACES ensemble, continué à construire notre amitié ensemble. Tu as tant de valeurs… ne change jamais.

Je remercie Philippine, un rayon de soleil et une femme pétillante. Notre amitié est précieuse, j'ai hâte de partager encore beaucoup de beaux moments avec toi, et nous voir grandir.

Je remercie Camille et Marie-Alizée, et notre amitié née à Paris. Je suis fière de vous avoir comme amies et de voir nos liens se renforcer. Ces beaux moments vécus ensemble ne sont qu'un début.

Je remercie mon amour, je ne peux décrire en si peu de mots ce que tu es pour moi. Je me garde le plaisir de pouvoir te le rappeler encore… et encore.

Je remercie ma grand-mère, qui aura profondément marqué ma vie et qui m'aura laissé un immense amour ainsi qu'une profonde tendresse.

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué de loin ou de près à ce travail et à mon soutien.

« Le succès est un chemin que la patience et le travail rendent accessible », **Pierre-Simon Ballanche.**

~

TABLE DES MATIERES

Remerciements ____ ***2***

TABLE DES MATIERES ____ ***3***

TABLE DES FIGURES ____ ***5***

LISTE DES TABLEAUX ____ ***6***

LISTE DES ABREVIATIONS ____ ***7***

INTRODUCTION ____ ***9***

PARTIE I - La recherche biomédicale face aux principales épidémies/pandémies de maladies infectieuses émergeantes liées aux coronavirus ____ ***11***

I- Aperçu des maladies infectieuses émergeantes les plus marquantes depuis le XIV^{ème} siècle ____ 11

I.1 Chronologie des principales épidémies/pandémies de maladies infectieuses ____ 11

II - Les infections à coronavirus humains ____ 12

II.1 Les coronavirus humains ____ 12

II.2 Trois grandes crises sanitaires liées aux coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV2 ____ 15

II.2.1 Le SARS-CoV : virus, épidémiologie et maladie ____ 15

II.2.2 Le MERS-CoV : virus, épidémiologie et maladie ____ 18

II.2.3 Le SARS-CoV2 : virus, épidémiologie et maladie ____ 19

II.2.4 Les mutations, variants et recombinants du SARS-CoV2 ____ 23

III - La recherche biomédicale face aux coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV2 ____ 24

III.1 Thérapeutiques d'usage habituel face au SRAS ____ 24

III.2 Principaux essais cliniques mis en place lors des épidémies/pandémies de SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2 ____ 26

III.2.a. Utilisation de traitements sur le marché : changement d'indication, combinaison, nouveaux protocoles, … ____ 27

III.2.b Développement de vaccins ____ 32

III.2.c Nouvelles cibles et nouveaux traitements ____ 44

PARTIE II – Avancées dans la recherche biomédicale et axes d'amélioration ____ ***48***

I – Traitements actuellement utilisés contre les coronavirus ____ 48

I-1 Ribavirine ____ 49

I-2 Remdesivir ____ 49

I-3 Corticostéroïdes ____ 49

I-4 Lopinavir/Ritonavir ____ 50

I-5 Chloroquine/Hydroxychoroquine 50
I-6 Plasma 50
II – Perspective de traitements et vaccins contre les maladies infectieuses liées aux coronavirus 52
II.1 Anticorps monoclonaux 53
Actuellement seuls certains traitements à base d'anticorps monoclonaux des sociétés Lilly et Roche sont utilisés. Mi-Mars 2021, l'ANSM a permis l'utilisation en accès précoce de deux bithérapies d'anticorps monoclonaux pour traiter les adultes à risque de forme grave de la COVID-19 dès apparition des symptômes : bithérapies casirivimab/imdevimab du laboratoire Roche et bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Lilly France. Il s'agit de deux ATU de cohorte. Ces anticorps ciblent spécifiquement la protéine S située à la surface du SARS-CoV2, neutralisant la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines(148). 53
II.2 Anticorps polyclonaux 53
II.2 Interférons 53
II.3 Inhibiteurs de protéase 54
II-3-1 Protéase 3CLpro 54
II-3-2 ARN hélicase nsP13 54
II-3-3 Protéase de type papaïne (PLpro) 54
II-3-4 Protéine Spike (S) 54
II.4 Produits naturels 54
III - Quels-sont les axes d'amélioration pour faire avancer plus vite la recherche biomédicale ? 55
III.1 Limites de la recherche sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV 56
III.2 Les leçons du SARS-CoV1 et du MERS-CoV, axes d'amélioration 56
IV - Les procédures et dérogations disponibles mises en place pour accélérer la recherche biomédicale ? 58
IV.1 Des procédures accélérées partout dans le monde 58
IV.1.a *Blueprint* OMS 58
IV.1.b Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP) 59
IV.1.c Medicines end Healthcare produts Regulatory Agency (MHRA) 61
IV.1.d EMA 61
III.1.e Russie 63
IV.2 En France 63
IV.2.a Procédures accélérées Fast-Track 63
IV.2.b Procédures accélérées COVID-19 - EMA 65
IV.3 Limites du cadre juridique actuel dans un tel contexte 66
***DISCUSSION* 67**
***CONCLUSION* 69**
***Bibliographie* 71**

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Frise chronologique des principales MIE depuis le XIVème siècle 12
Figure 2 : Taxonomie des coronavirus 12
Figure 3 : Arbre phylogénétique des Coronavirinae incluant 51 génomes complets, construit par la méthode du Neighbor-joining (2) 13
Figure 4 : Structure des coronavirus : représentation schématique d'une particule virale d'un coronavirus prototype(14) 14
Figure 5 : Cycle infectieux d'un coronavirus(2) (AAA : polyadénylation) 15
Figure 6 : Propagation du SRAS-CoV de Novembre 2002 à Juillet 2003(15) 16
Figure 7 : Microscopie électronique d'une fine section du SARS-CoV dans le cytoplasme d'une cellule infectée(16) 17
Figure 8 : microscopie électronique à transmission colorée du MERS-CoV (19) 18
Figure 9 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude(23) 20
Figure 10 : Microscopie électronique à transmission du SRAS-CoV2 également connu sous le nom de 2019-nCoV, virus qui provoque la Covid-19. Isolé d'un patient aux États-Unis(26) 21
Figure 11 : Les trois principaux variants du SARS-CoV2(31) 24
Figure 12 : Comparaison des 4 vaccins mis sur le marché au 29/03/2021 contre le SARS-CoV2(102) . 42
Figure 13 : Liste des médicaments antiviraux et des approches vaccinales contre le SARS-CoV2, le SARS-CoV, le MERS-CoV et les virus grippaux(145) 51
Figure 14 : Cibles médicamenteuses pour inhiber la réplication du SARS-CoV2(146) 52
Figure 15 : Types de traitements contre la COVID-19 à l'étude aux États-Unis 60
Figure 16 : Stades de développement des essais cliniques aux États-Unis 60

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principales caractéristiques du SARS-COV1, MERS-CoV et SARS-CoV(29) 22
Tableau 2 : protocole de traitement standard du SARS chez les patients adultes 25
Tableau 3 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV1 menés avec des traitements déjà connus 27
Tableau 4 : Exemples d'essais cliniques contre le MERS-CoV menés avec des traitements déjà connus 28
Tableau 5 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV2, menés avec des traitements déjà connus (données issues du site du Ministère des Solidarités et de la Santé)(45) 29
Tableau 6 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le SARS-CoV1 34
Tableau 7 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le MERS-CoV 35
Tableau 8 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le SARS-CoV2 36
Tableau 9 : Avantages et inconvénients des différents types de vaccins(103) 43
Tableau 10 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV1, menés avec de nouveaux traitements 44
Tableau 11 : Exemple d'essais cliniques contre le MERS-CoV, menés avec des nouveaux traitements 44
Tableau 12 : Exemple d'essais cliniques contre le SARS-CoV2, menés avec des nouveaux traitements 46
Tableau 13 : Dispositifs « Fast-Track » pour les essais médicaments(179) 64
Tableau 14 : Dispositifs « Fast-Track » pour les essais médicaments de thérapie innovante (179) 64

LISTE DES ABREVIATIONS

3CLpro : Protéase de type 3C
ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADE : Antibody-dependent enhancement
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ACE2 : Angiotensine convertase 2
ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
BCG : Bacillus Calmette et Guérin
BP : British Pharmacopoeia
BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CAP : Community-Acquired Pneumonia
CAPNET : Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19
CCNE : Comité Consultatif National d'Éthique
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
CNR : Centre National de Référence
COVID-19 : Coronavirus Infectious Disease 2019
CPP : Comité de protection des personnes
CPRD : Clinical Practice Research Datalink
CTAP : Coronavirus Treatment Acceleration Program
CYP3A : Cytochrome P3A
DAD : Dommage Alvéolaire Diffus
DGS : Direction Générale de la Santé
DHSC : Department of Health and Social Care
DPP4 : dipeptidyl peptidase 4
EMA : Agence européenne des médicaments
FDA : Food and Drug Administration
HCoV : coronavirus humains
HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique
HCIP : plasma immunitaire contre le coronavirus humain
HPIV3 : virus para-influenza de type 3
ICTV **:** Comité international de taxonomie des virus
IFN : Interféron
IgA : Immunoglobulines A
Kb : kilobases
MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MHRA : Medicines end Healthcare produts Regulatory Agency
MIE : Maladie Infectieuse Émergeante
MTI : Médicament de thérapie innovante
NC : nucléocapside
NIAID : National Institute of Allergy and Infectious Diseases
NIBSC : National Institute for Biological Standards and Control
NIH : National Institutes of Health
nm : nanomètres
OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIP : Plan d'Investigation Pédiatrique
R&D : Recherche et Développement
RBD : Receptor Binding Domain, domaine de liaison au récepteur
RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux
RIPH : Recherches Impliquant la Personne
SARS-CoV : coronavirus lié au Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SARS-CoV2 : second coronavirus lié au Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SRAS/SARS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère, en anglais « Severe Acute Respiratory Syndrome »
TLR : Toll-like receptors
VHP : Voluntary Harmonised Procedure
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'Histoire a été marquée par plusieurs crises sanitaires liées aux coronavirus. Les virus SARS-CoV1 et MERS-CoV ont émergé respectivement en 2002-2003 et en 2012. Le SARS-CoV 2, nouveau coronavirus identifié en Chine en janvier 2020, a engendré une pandémie sans égal et fait actuellement l'objet d'un très grand nombre de recherches biomédicales.

Le 30 Janvier 2020, le directeur général de l'OMS déclarait l'épidémie de *Coronavirus Infectious Disease 2019* (COVID-19) comme une urgence de santé publique de portée internationale. Entre temps en France, le 24 Janvier 2020, le ministère français chargé de la Santé avait confirmé trois premiers cas de patients infectés. Le Centre National de Référence (CNR) des Virus des infections respiratoires de l'Institut Pasteur a détecté les premiers cas en Europe. Le 12 Février 2020, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) attribuait la nouvelle dénomination SARS-CoV2 au virus compte tenu de son lien phylogénétique avec le coronavirus responsable du syndrome respiratoire aiguë sévère (SARS-CoV1) ayant causé une épidémie en 2002-2003. Par ailleurs, le SARS-CoV2 utilise comme le SARS-CoV1 le récepteur d'entrée dans la cellule, l'angiotensine convertase 2 (ACE2) humaine(1).

L'expérience des épidémies antérieures telles que le SARS-CoV1, le MERS-CoV, la grippe aviaire H5NI et H7N9, la grippe A(H1N1) ou Ebola, ont permis aux autorités de santé publique d'activer des plans de préparation pandémique pour endiguer l'épidémie. Il apparait indispensable d'avoir une coordination étroite entre cliniciens et autorités de santé publique au niveau local, étatique et mondial. La diffusion rapide des données cliniques est cruciale pour faire face à une telle crise sanitaire.

En Europe, les réseaux cliniques et de laboratoires tels que la Plateforme européenne de préparation aux épidémies (ré-)émergente, le consortium français REACTing, le réseau de laboratoires des maladies virales émergentes (EVD-LabNet) et d'autres se sont mobilisés.
Un protocole clinique initialement développé pour la grippe par l'International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium (ISARIC) et l'OMS, a été adapté à la COVID-19, afin de standardiser la collecte et le stockage des données et permettre ainsi une analyse à l'échelle mondiale. Ce protocole avait déjà été utilisé dans le contexte d'autres virus émergents tels que le MERS-CoV.

De nombreuses questions restent sans réponse. Quelles sont les personnes les plus à risque de développer des symptômes graves ? Quel est le niveau de transmissibilité du SARS-CoV-2 dans la population ? Quelle-est la contribution des cas pauci-symptomatiques ou asymptomatiques dans la transmission ? Y répondre reste difficile dans ce contexte de flambée de cette maladie infectieuse sans aucun historique.

La mise en place de cohortes de patients et d'essais cliniques est une priorité absolue pour une meilleure prise en charge des maladies liées aux coronavirus. Des essais cliniques ont été lancés rapidement sous l'égide de l'OMS notamment. Contre la COVID-19, les cliniciens utilisent et testent actuellement des antiviraux connus et efficaces par exemple contre le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et la grippe, ou d'autres traitements déjà couramment utilisés dans d'autres pathologies, que nous évoquerons par la suite. Les chercheurs et les promoteurs d'essais cliniques tentent de développer des nouvelles molécules mais aussi d'utiliser des molécules déjà connues pour un nouvel usage et de nouvelles indications(1).

Il est également nécessaire de comprendre la cinétique de l'excrétion virale dans les divers compartiments allant du tractus respiratoire supérieur aux selles et au sang, ainsi que le suivi des réponses immunitaires selon le degré de sévérité de la maladie, pour comprendre la pathogenèse et

les modes de transmission virale. Cette connaissance du virus est indispensable pour un développement efficace de nouveaux traitements et vaccins.
Par ailleurs, les caractéristiques génétiques et phénotypiques des coronavirus doivent être connues pour identifier leurs propriétés antigéniques, de virulence et de résistance. De nombreux travaux de recherche doivent être menés pour comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la pathogenèse du SARS-CoV1, du MERS-CoV et du SARS-CoV-2 et pour développer de nouveaux outils de diagnostic, de prévention et de traitement(1).

La course contre la montre est lancée pour protéger la population mondiale en développant de nouveaux traitements et vaccins contre le SARS-CoV2. Cependant, quelles stratégies les promoteurs des essais cliniques adoptent-ils pour pouvoir mener leurs recherches en temps record ?

L'objectif de cette thèse est de retranscrire les trois plus grandes crises sanitaires liées aux trois principaux coronavirus que sont le SARS-CoV1, le MERS-CoV et le SARS-CoV2, et de voir comment la recherche biomédicale s'est adaptée pour tenter de développer de nouveaux traitements et vaccins.

Nous évoquerons les caractéristiques des coronavirus, les différences et les similarités entre le SARS-CoV1, le MERS-CoV et le SARS-CoV2. Nous tenterons de comparer ces trois crises et de soulever les différentes méthodes utilisées par les promoteurs des essais cliniques pour développer des traitements et des vaccins. Nous verrons quelles leçons les équipes scientifiques et les promoteurs ont pu tirer des deux premières crises sanitaires liées au SARS-CoV1 et au MERS-CoV, pour la gestion du SARS-CoV2. Nous verrons également si certains axes d'amélioration peuvent être dégagés des premières recherches biomédicales déjà effectuées ou en cours, et de quels dispositifs les promoteurs disposent pour accélérer leur recherche. Nous essaierons de faire un bilan et de dégager certaines limites, scientifiques et juridiques.

Cette thèse s'articule en deux grandes parties. Tout d'abord, nous verrons comment la recherche biomédicale s'est mobilisée face aux principales épidémies/pandémies de maladies infectieuses émergentes liées aux coronavirus. Ainsi, nous aborderons les caractéristiques du SARS-CoV1, du MERS-CoV, du SARS-CoV2 ainsi que les maladies liées à ces trois coronavirus. Nous évoquerons également les principaux essais cliniques mis en place en réponse à chacune des crises sanitaires liées à ces trois coronavirus, et les stratégies adoptées par les promoteurs. La seconde partie permettra de réaliser un bilan des avancées de la recherche biomédicale et de dégager certains axes d'amélioration. Nous verrons quels sont les traitements actuellement utilisés contre le coronavirus et quelles-sont les perspective de traitements et vaccins à venir. Nous verrons que certaines procédures dérogatoires ont été mises en place et permettent aux scientifiques et aux promoteurs d'accélérer la recherche biomédicale.

Toutes les recherches bibliographiques menées dans le cadre de cette thèse s'arrêtent à fin Mars 2021. Le sujet étant évolutif et d'actualité, il est important de noter que les résultats de ces recherches effectuées entre Mars 2020 et Mars 2021 ne sont pas forcément ceux qui seront disponibles le jour de la soutenance.

PARTIE I - La recherche biomédicale face aux principales épidémies/pandémies de maladies infectieuses émergeantes liées aux coronavirus

I- Aperçu des maladies infectieuses émergeantes les plus marquantes depuis le XIV^{ème} siècle

I.1 Chronologie des principales épidémies/pandémies de maladies infectieuses

Selon la définition retenue par le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP), une maladie infectieuse émergente (MIE) est une maladie infectieuse ou présumée infectieuse inattendue, touchant l'homme, l'animal ou les deux. Il peut s'agir d'une entité clinique d'origine infectieuse nouvellement apparue ou identifiée, ou d'une maladie infectieuse connue, dont l'incidence augmente ou dont les caractéristiques se modifient dans un espace ou dans un groupe de population donné(2).

Ci-dessous la Figure n°1 répertorie les principales MIE apparues au cours du temps. Au XIVème siècle l'épidémie de peste noire appelée la Grande Peste a atteint l'Europe. Elle a décimé 25 millions de personnes soit un tiers de la population européenne à l'époque. Elle est transmise par des insectes comme la puce de rat. Dans ses formes les plus graves elle entraîne la peste bubonique qui peut provoquer la mort en quatre jours(3). En 1918 survint la grippe espagnole qui fut une grande catastrophe. D'origine chinoise, elle entraîna dans le monde entre 25 et 40 millions de décès entre avril 1918 et le printemps 1919(4), soit deux à cinq fois plus que le nombre de victimes de la Première Guerre Mondiale, ce qui lui donne le rang de la pandémie la plus grave de l'humanité. Si la propagation de la grippe espagnole fut si forte à l'époque, c'est parce que les populations n'avaient pas conscience des mesures d'hygiène et de précautions (confinement, distanciation sociale, lavage des mains…). Elle se répandit par exemple dans les paquebots remplis de voyageurs qui traversaient l'Atlantique. En Europe, le virus a certainement été rapporté par des soldats américains venus aider la Triple Entente en 1917(5).

Plus tard en 1957 est apparue une pandémie de grippe asiatique originaire de Chine. Cette grippe de sous-type H2N2 se répand largement en Asie et atteint l'Afrique et le monde occidental. Le nombre de décès est estimé entre 2 et 3 millions. Il s'agit de la première pandémie grippale depuis la Seconde Guerre Mondiale(6). La souche évolue encore pour frapper de nouveau en 1968 sous le nom de grippe de Hong-Kong liée au virus A(H3N2) et dès 1997 la sous le nom de grippe aviaire. Cette dernière est une infection provoquée par des virus grippaux de type A, et en particulier par les sous-types H5, H7 et H9. Cette infection peut toucher presque toutes les espèces d'oiseaux sauvages ou domestiques. Son nom « peste aviaire » ou « Ebola du poulet » est dû à une forte mortalité dans les élevages industriels de poulets ou de dindes. Ce virus peut infecter d'autres mammifères dont l'homme(7). Enfin en 2009 apparait la grippe A (H1N1). Ce nouveau virus grippal contient des gènes de plusieurs virus connus d'origine porcine, aviaire et humaine. Il est différent du virus A (H1N1) responsable de la grippe saisonnière et d'origine humaine(8).

Le virus du SIDA a quant à lui émergé dans les années 1980. Il a été décrit pour la première fois en 1981. Il a été diffusé de l'Afrique au continent nord-américain puis à l'Europe. Les homosexuels à partenaires multiples ont été les premiers touchés aux États-Unis. Puis l'épidémie a été révélée chez les personnes transfusées, les hémophiles et les toxicomanes. Actuellement dans le monde entier, le mode de transmission le plus important est la voie hétérosexuelle. Près de 37 millions de personnes seraient aujourd'hui infectées(9).

Le virus ZIKA, *Flavivirus* transmis par les moustiques du genre Aedes, est lui répandu en Asie et en Afrique puis a récemment émergé en Amérique centrale et en Amérique du Sud. En 2007 a eu lieu une

épidémie en Micronésie (Ile de Yap dans le Pacifique) qui a causé 5 000 infections. D'autres épidémies apparaissent ensuite en 2013 en Polynésie française avec 55 000 cas signalés, en 2015 au Brésil avec un nombre de cas rapporté très élevé (entre 440 000 et 1 500 000), en 2016 en Martinique avec 16650 cas évocateurs. En France seuls 176 cas ont été confirmés biologiquement chez des personnes revenant des zones de circulation du virus, mais le virus ZIKA demeure présent dans plusieurs pays comme la Colombie, le Guatemala, le Mexique, le Paraguay, …(10).

Enfin, l'épidémie d'Ebola a frappé l'Afrique de l'Ouest en 2013-2016. Le réservoir naturel du virus serait la chauve-souris(11). L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonce en Juin 2016 la fin officielle de l'épidémie avec un lourd bilan : au moins 28 000 cas officiellement déclarés et plus de 11 000 décès(12).

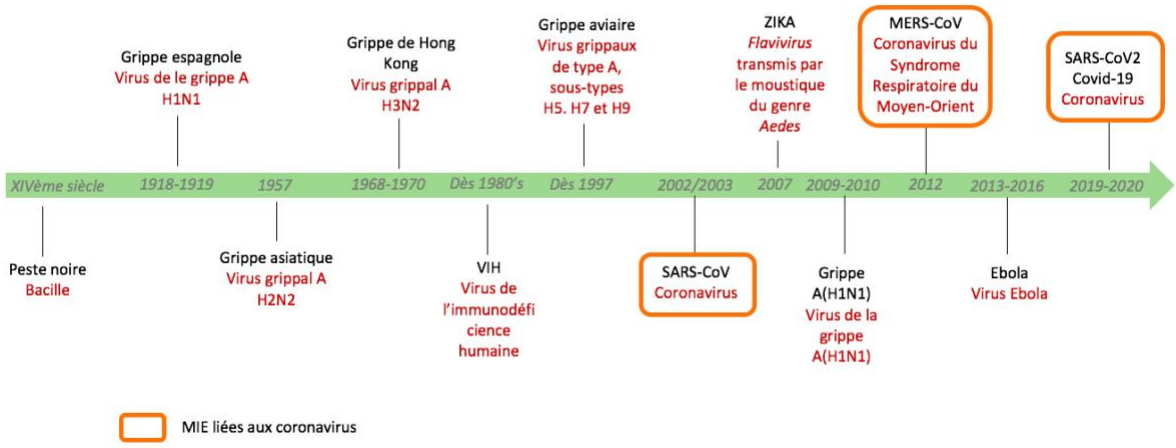


Figure 1 : Frise chronologique des principales MIE depuis le XIVème siècle

Des maladies infectieuses émergentes liées aux coronavirus sont apparues à trois reprises avec le SARS-CoV1 en 2002, le MERS-CoV en 2012 et le SRAS-CoV2 fin 2019. Nous allons détailler les caractéristiques de chacune d'elles ci-après.

II - Les infections à coronavirus humains

II.1 Les coronavirus humains

Les coronavirus humains (HCoV) sont des virus à Acide ribonucléique (ARN) positif simple brin responsables d'infections respiratoires et digestives chez l'Homme et l'animal. Ils appartiennent à la sous-famille des *Coronavininae* contenue elle-même dans la famille des *Coronaviridae* qui fait partie de l'ordre des *Nirovirales* (cf. Figure n°2). Selon la taxonomie actuelle, les Coronavirinae sont subdivisés en quatre genres nommés *Alpha-, Beta-, Gamma- et Deltacoronavirus*.

Nidovirales (ordre) → *Coronaviridae (famille)* → *Coronavirinae (sous-famille)* → *Coronavirus*

Figure 2 : Taxonomie des coronavirus

Il faut distinguer les coronavirus dits « classiques » (HCoV-OC43, HCoV-229E) identifiés dans les années 1960 et ceux dits « nouveaux » (HCoV-NL63, HCoV-HKU1) identifiés plus récemment dans les années 2000 des coronavirus émergeants. Les HCoV-229E et HCoV-NL63 appartiennent au genre *Alphacoronavirus*, tandis que les HCoV-HKU1, HCoV-OC43 appartiennent au genre *Betacoronavirus*.
Le genre Betacoronavirus est lui-même subdivisé en quatre clades nommées A, B, C et D. Les HCoV-HKU1 et HCoV-OC43 appartiennent à la clade A.

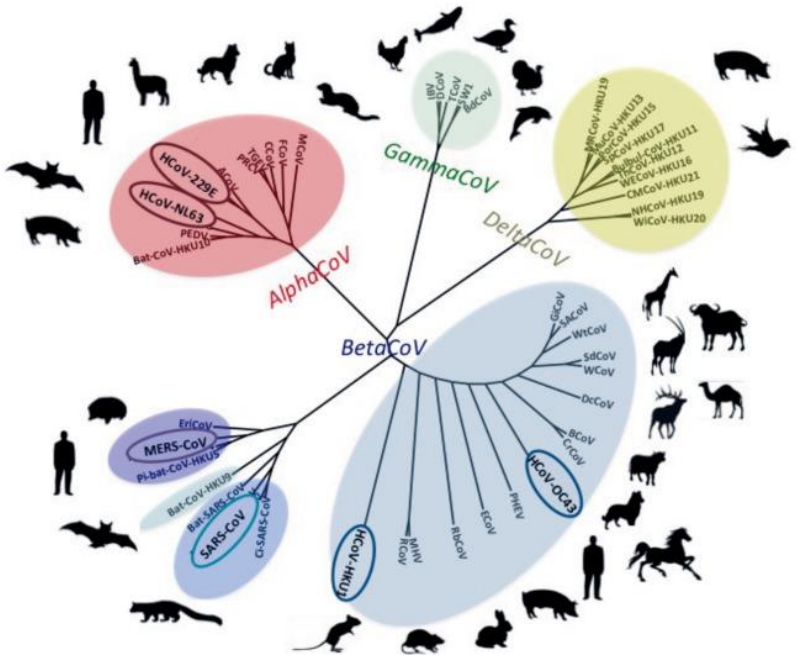


Figure 3 : Arbre phylogénétique des Coronavirinae incluant 51 génomes complets, construit par la méthode du Neighbor-joining (2)

Les coronavirus classiques et nouveaux, dont la circulation est hivernale, sont la plupart du temps à l'origine d'infections respiratoires modérées, mais peuvent être parfois aussi à l'origine d'infections plus sévères dans les populations susceptibles. Le coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le second coronavirus lié au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV2) représentent à eux trois la famille des coronavirus émergeants. Ils sont à l'origine de pathologies respiratoires plus sévères et ont un potentiel épidémique plus élevé. Le SARS-CoV appartient à la clade B du genre *Betacoronavirus* et le MERS-CoV appartient à la clade C du genre *Betacoronavirus*. Nous verrons plus loin qu'ils sont apparus à des périodes différentes et qu'ils présentent certaines similitudes et certaines différences entre eux.

Le HCoV est impliqué dans 2 à 7% des hospitalisations consécutives à une infection respiratoire, en particulier chez les enfants et les personnes âgées ou immunodéprimées(13). Il appartient au panel de virus respiratoires recherchés lors des diagnostics de routine des infections respiratoires par des outils de biologie moléculaire. Ils doivent être surveillés pour leur risque d'émergence dans la population humaine à partir d'un réservoir animal.

Les coronavirus sont des virus enveloppés pléomorphes[1] dont la taille varie de 80 à 200 nanomètres (nm). Les coronavirus portent leur nom à l'apparence de leurs particules virales qui portent des excroissances évoquant la forme d'une couronne.

[1] Pléomorphe : qui a la capacité de changer de formes

Une particule virale contient une capside entourée d'une enveloppe formées de protéines S (spike), M et M' (membranaires) et E (enveloppe). La capside contient l'ARN génomique associé à la protéine N qui forment tous deux la nucléocapside (NC).

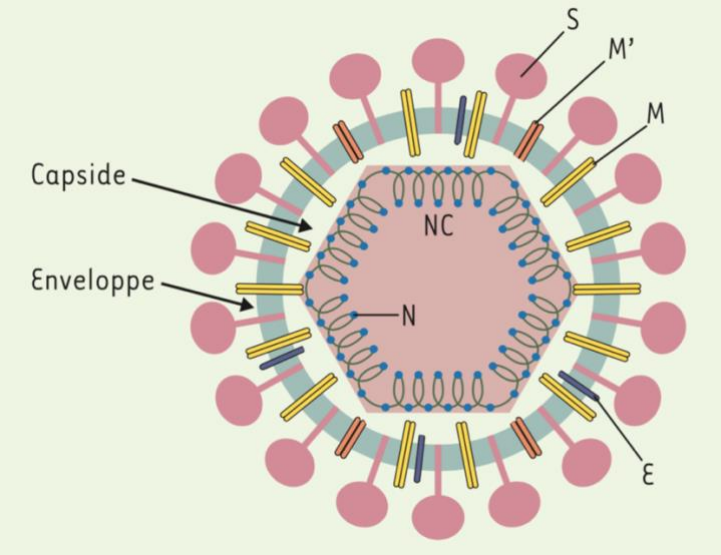


Figure 4 : Structure des coronavirus : représentation schématique d'une particule virale d'un coronavirus prototype(14)

L'observation au microscope électronique permet de distinguer les projections des protéines de surface S à environ 20 nm à la surface du virion. Ce sont ces protéines, ancrées dans la membrane virale, qui confèrent au coronavirus son aspect de couronne et l'origine de son nom, le terme « corona » signifiant « couronne » en latin. Cette protéine S est une glycoprotéine de grande taille de 1 100 à 1 450 acides aminés et forme des extensions appelées spicules à la surface de la particule virale. Celles-ci sont responsables de l'attachement du virus à la cellule hôte, de la fusion membranaire lors de l'infection ainsi que de l'induction d'anticorps neutralisants.

Par ailleurs, les coronavirus sont caractérisés par un génome ARN positif simple brin, non segmenté et polyadénylé. Les génomes des coronavirus ont une taille avoisinant les 30 kilobases (kb), soit 27 à 31 000 nucléotides. Il s'agit des plus grands génomes de virus à ARN répertoriés à ce jour. L'organisation génomique est conservée parmi toutes les espèces de coronavirus(14)(15).

Concernant le cycle infectieux d'un coronavirus, l'ensemble du processus de réplication virale a lieu dans le cytoplasme. Lors d'une infection, il y a interaction des protéines S du virus avec des récepteurs cellulaires puis fusion membranaire. L'ARN génomique viral s'introduit ensuite dans le cytoplasme de la cellule infectée et donne naissance, par traduction, à la réplicase qui porte l'activité polymérase. Cette polymérase entraine la production d'ARN génomique et d'ARN messager (ARNm) codant pour les différentes protéines structurales du coronavirus. L'ARN génomique s'associe ensuite à la protéine N pour former la NC. Les particules virales sont assemblées et excrétées de la cellule via le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et dans l'appareil de Golgi.

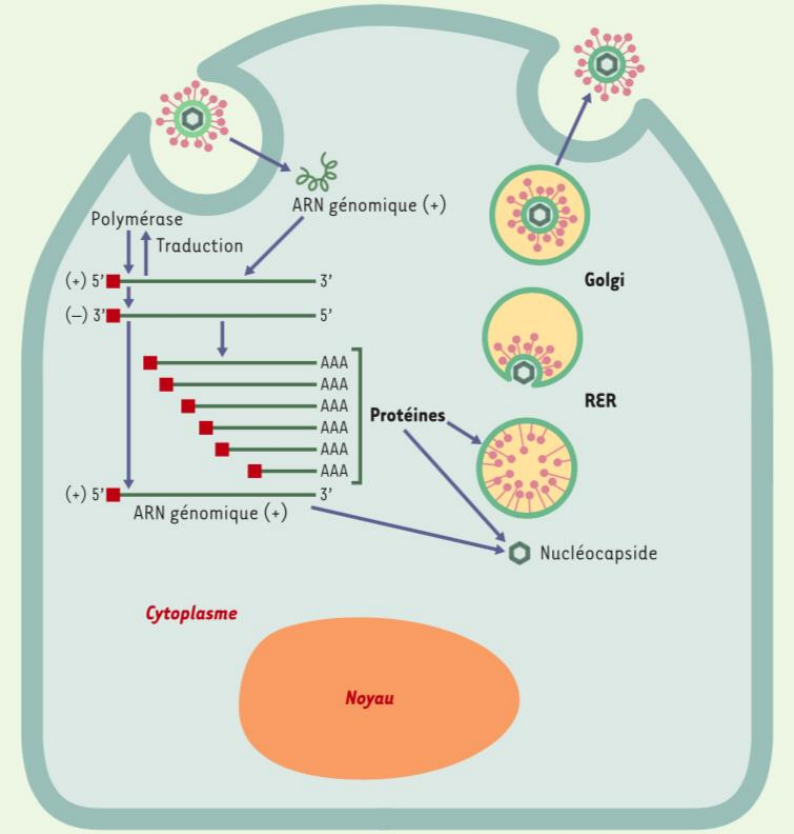


Figure 5 : Cycle infectieux d'un coronavirus(2) (AAA : polyadénylation)

Les durées d'incubation des coronavirus humains sont courtes, de l'ordre de trois jours pour les HCoV classiques. Nous verrons qu'elles sont plus longues pour les coronavirus émergents. L'ARN est détectable pendant environ 14 jours dans les voies respiratoires.

II.2 Trois grandes crises sanitaires liées aux coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV2

Les coronavirus que nous allons décrire ci-dessous représentent à eux-trois les coronavirus émergents et sont à l'origine de MIE dans le monde. Ce sont les seuls à être associés à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA).

II.2.1 Le SARS-CoV : virus, épidémiologie et maladie

En 2003, l'identification d'un coronavirus comme étant l'agent étiologique du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS, SARS en anglais pour « Severe Acute Respiratory Syndrome), circulant de manière pandémique depuis Novembre 2002, a généré un intérêt nouveau pour le groupe viral des coronavirus qui était jusqu'alors très peu étudié en médecine humaine.

L'épidémie de SARS a été divisée en trois périodes dites précoce, intermédiaire, et tardive, sur la base des données moléculaires des souches prélevées chez les patients. La période précoce s'entend de novembre 2002 à janvier 2003, l'intermédiaire de janvier à février 2003, et la tardive de février à juillet 2003. À cette date, la transmission interhumaine de SARS-CoV a été déclarée interrompue(15).

La pandémie de SARS-CoV a débuté en Novembre 2002 dans le delta de la rivière Pearl dans la région de Guangdong au Sud de la Chine, par une vague de pneumonies atypiques touchant au moins 11 personnes. Cette première vague fut à l'origine d'au moins deux clusters épidémiques dans cette même région au cours de l'hiver 2002-2003. En Février 2003, un médecin ayant soigné des patients infectés par le SARS-CoV à l'hôpital de Zhongshan a propagé l'infection à 15 clients de l'Hôtel Métropole de Hong-Kong où il séjournait. Suite à cet évènement s'en suit une propagation de l'épidémie à l'échelle mondiale. Les cas secondairement infectés ont permis la diffusion très large du SARS-CoV, notamment au Vietnam, au Canada et aux USA. Le Canada a été le pays hors Asie le plus touché par cette pandémie.

Cette diffusion a conduit à une pandémie qui a durée 144 jours et a atteint 32 pays. C'est alors que l'OMS déclenche une alerte mondiale en mars 2003. La fin de la pandémie a été déclarée par l'OMS en Juin 2003 avec en bilan plus de 8000 personnes infectées et un taux de mortalité global de 10% soit 774 morts et de plus de 50% chez les personnes âgées(13).

Le réservoir naturel du virus serait les chauve-souris (genre Rhinopophus). Les civettes masquées *Paguma Larvata* et les chiens viverrins (racoon dog) seraient eux des hôtes intermédiaires contaminés lors de leur passage sur les marchés vivants, à l'origine de la contamination de l'homme (cf. Figure n°6 ci-dessous)(15).

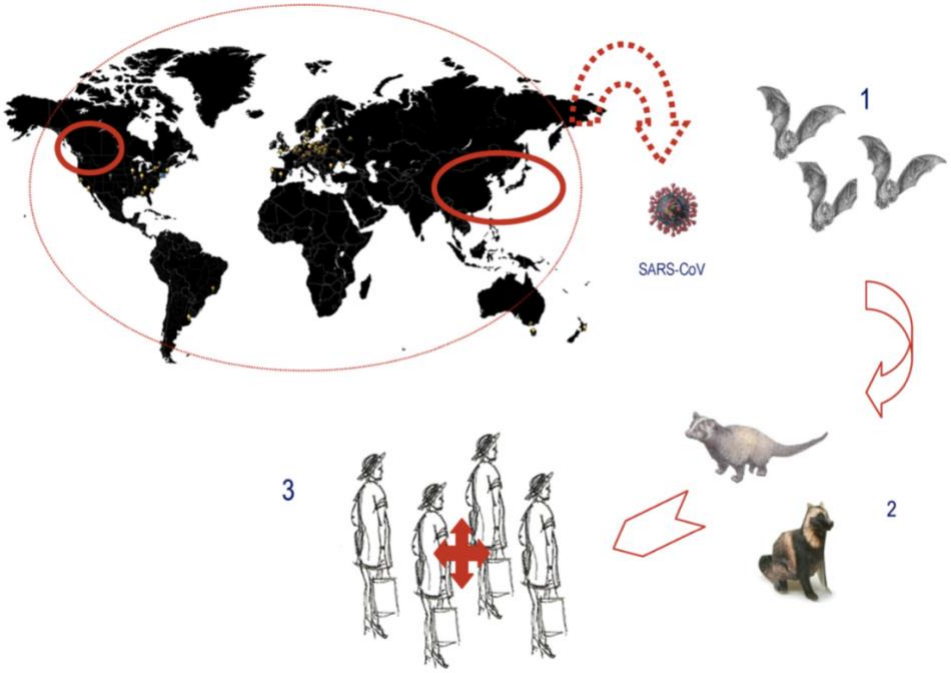


Figure 6 : Propagation du SRAS-CoV de Novembre 2002 à Juillet 2003(15)

La transmission du SARS-CoV, et des coronavirus de manière générale, se fait principalement de façon directe par les gouttelettes de sécrétions oropharyngées dispersées par la toux d'une personne infectée et symptomatique. Les personnes sont infectées par contact rapproché avec un cas. Les modes de transmission ne sont pas encore parfaitement connus car les études de maintien de l'infectiosité dans l'air sont rares et difficiles, mais il semblerait que la dissémination virale aérienne et la transmission indirecte « manuportée » soient deux voies de transmissions très peu fréquentes(15). Le port du masque et le lavage des mains sont les mesures de prévention les plus efficaces. Les coronavirus perdent leur infectiosité au contact des désinfectants communément utilisés.

En 2003 le nombre de cas secondaires du SRAS-CoV à partir d'un cas index a été étudié. Ce coronavirus est modérément contagieux, avec un nombre moyen de cas secondaires estimé de 2,2 à 3,6. Cependant, certains évènements dits de super propagation, avec plusieurs dizaines de cas secondaires, ont aussi été à l'origine de la diffusion de la maladie(15).

Le SARS-CoV est caractérisé par une période d'incubation[2] de 2 à 14 jours. Les premiers symptômes observés sont une forte fièvre (supérieure à 38°C) et un syndrome respiratoire modéré. Chez certains patients peuvent aussi apparaître des toux, des maux de tête ou de gorge et un état de fatigue générale. En quelques jours les symptômes évoluent et provoquent un SDRA pouvant nécessiter une aide respiratoire chez les patients les plus susceptibles.

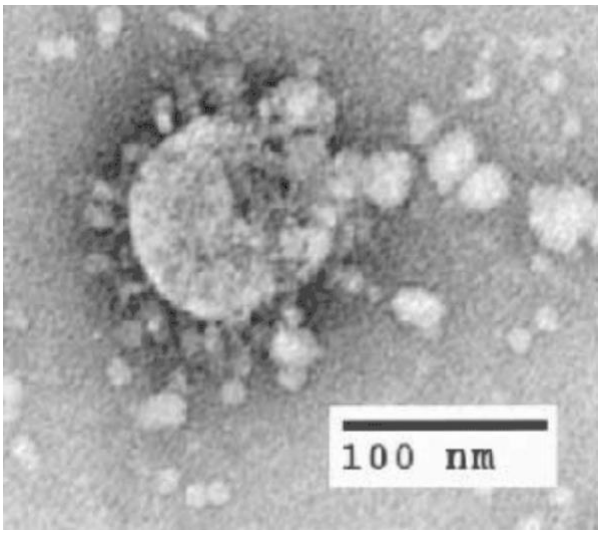


Figure 7 : Microscopie électronique d'une fine section du SARS-CoV dans le cytoplasme d'une cellule infectée(16)

Lors de l'infection par le SARS-CoV, les leucocytes neutrophiles et les macrophages s'infiltrent dans les poumons et initient une réponse inflammatoire. Sont observés un niveau de cytokines pro-inflammatoires qui augmente et une lymphopénie. Ces phénomènes entrainent des altérations des poumons, dont un Dommage Alvéolaire Diffus (DAD), une formation de membranes hyalines et d'œdèmes. Toutes ces altérations morphologiques conduisent à une hypoxie. Par la suite le DAD est associé à une hyperplasie[3] des pneumocytes de type II et à une métaplasie[4] squameuse qui sont révélatrices du processus de cicatrisation des poumons. Si ces altérations histologiques s'aggravent, elles peuvent entraîner une pneumonie sévère et dans les cas les plus graves le décès du patient. Une condensation uni ou bilatérale des poumons peut s'observer.

Les infections par SARS-CoV peuvent rester asymptomatiques ou entrainer des pathologies respiratoires hautes peu sévères. Chez de nombreux patients infectés par le SARS-CoV, des troubles digestifs interviennent, caractérisés le plus souvent par une diarrhée liquide(13).

[2] Période d'incubation : correspond au délai entre l'entrée du virus dans l'organisme et le développement de la maladie, c'est-à-dire l'apparition des premiers symptômes(14).

[3] Hyperplasie : augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent. Elle est l'une des causes de l'hypertrophie qui est l'augmentation du volume d'un tissu ou d'un organe(17).

[4] Métaplasie : transformation d'un tissu différencié en un autre tissu différencié(18).

Concernant la détection du SARS-CoV, son ARN peut être détecté par RT-PCR[5] dans les sécrétions respiratoires, les selles et les urines des patients jusqu'à environ 30 jours après le début des signes cliniques. Les selles ont constitué le meilleur prélèvement pour le diagnostic virologique du SRAS(15).

Les principales mesures ayant permis le contrôle de la maladie par SARS-CoV ont été la détection précoce des cas suspects et probables, les mesures strictes d'isolement respiratoire des cas probables, les mesures de protection du personnel soignant, les mesures de contrôle aux frontières et la mise en place d'un système d'alerte et de surveillance national et international. Ces mesures ont eu pour conséquence une perte économique importante notamment pour l'Asie. Le coût de la gestion de cette pandémie a été estimé entre 30 et 60 milliards de dollars(13).

II.2.2 Le MERS-CoV : virus, épidémiologie et maladie

En 2012 un nouveau coronavirus humain, le MERS-CoV, a émergé au Moyen-Orient. Il est à l'origine d'une pathologie similaire au SRAS.

Le MERS-CoV a été identifié en Septembre 2012, soit 10 ans après le SARS-CoV. La première personne infectée était âgée de 60 ans et séjournait à l'hôpital de JEDDAH en Arabie Saoudite pour une pneumonie sévère. Un second cas a ensuite été détecté aux Royaume-Uni, chez un patient originaire du QATAR qui n'avait pas de lien épidémiologique avec le premier patient. Cependant, le MERS-CoV se serait réellement propagé par une épidémie survenue en Avril 2012 au sein de l'hôpital de ZARQUA en Jordanie. La péninsule Arabique avec notamment l'ARABIE SAOUDITE et le QATAR a été la principale région touchée par l'épidémie, mais le MERS-CoV a aussi été identifié dans 26 pays d'Afrique, d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Asie. Il y eu notamment un foyer infectieux en Corée du Sud avec 166 personnes infectées en moins de deux mois dont 30 décès. Certaines études affirment que le MERS-CoV a circulé sous forme de clusters nosocomiaux ou familiaux, avec une source d'infection différente pour chaque cluster. D'autres données suggèrent que l'épidémie de MERS-CoV serait surtout la conséquence d'une source d'infection mobile d'origine animale. Le réservoir animal suggéré est le dromadaire(13).

La période d'incubation du MERS-CoV est de 2 à 13 jours. La charge virale est plus élevée dans la partie basse du système respiratoire que dans la partie haute. Cela expliquerait en partie le faible potentiel de transmission interhumaine.

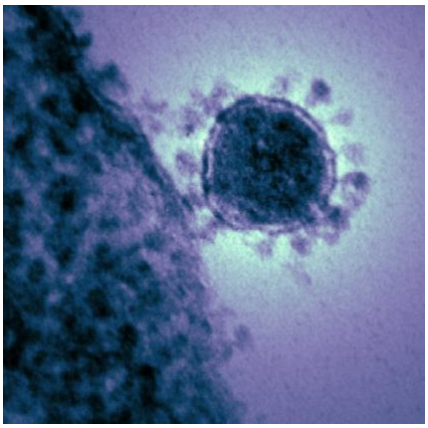


Figure 8 : microscopie électronique à transmission colorée du MERS-CoV (19)

[5] RT-PCR : technique qui permet de faire une PCR (réaction en chaîne par polymérase) à partir d'ARN

La pathogenèse est moins bien connue que celle du SARS-CoV mais il semblerait que les pneumocytes constituent la cible principale du MERS-CoV, entrainant une pathologie respiratoire sévère. Les premiers symptômes observés sont un état pseudo-grippal accompagné de fièvre et d'une toux non productive. L'aggravation de ces symptômes peut entrainer SDRA et une hypoxie, nécessitant souvent une assistance respiratoire. L'insuffisance respiratoire associée à une défaillance multi-organe peut conduire au décès du patient. Les personnes les plus susceptibles sont les patients âgés, immunodéprimés ou ceux présentant une comorbidité comme un diabète de type II, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale chronique ou une obésité. Certains patients peuvent avoir des troubles digestifs liés à la maladie(13).

Depuis Septembre 2012 l'OMS rapporte 1791 cas confirmés et 640 décès pour 27 pays atteints. La principale hypothèse est celle d'une transmission des chauves-souris aux camélidés[6] qui constituent le principal réservoir et la source de transmission à l'homme. La consommation de produits dérivés des animaux comme la viande et le lait crus ou peu cuits est un risque de transmission. Certaines estimations du taux de reproduction du virus allant de 0,5 à 0,69 conduiraient à dire que le MERS-CoV a un potentiel épidémique plutôt faible. Sur la période de 2012 au 30 Juin 2019, le nombre total de cas confirmés d'infections par le MERS-CoV notifiés à l'OMS à l'échelle mondiale s'établit à 2449, dont 845 décès associés(21)

II.2.3 Le SARS-CoV2 : virus, épidémiologie et maladie

Le SARS-CoV 2 est un nouveau coronavirus identifié en Chine en janvier 2020. La maladie provoquée par ce virus a été nommée Covid-19 par l'OMS. Le 30 Janvier 2020, suite aux recommandations du Comité d'urgence, le directeur général de l'OMS a déclaré que l'épidémie constituait une urgence de santé publique de portée internationale. Les scientifiques mondiaux travaillant sur la Covid-19 se sont ensuite réunis au siège de l'OMS à Genève les 11 et 12 Février 2020 pour évaluer le niveau actuel de connaissances sur ce nouveau virus et s'entendre sur les questions de recherche auxquelles il faut répondre d'urgence(22).

La Covid-19 se transmet entre les individus par les gouttelettes (postillons via les éternuements, toux) lors d'un contact étroit ou lorsque les personnes touchent des objets ou surfaces infectés. Les symptômes de la Covid-19 sont la fièvre ou sensation de fièvre, la fatigue, la toux, les maux de gorge, les maux de tête, les courbatures et les essoufflements. Parfois peuvent survenir aussi une diarrhée, une perte brutale de l'odorat sans obstruction nasale et une disparition totale du goût. Les formes les plus graves conduisent comme le SARS-CoV et le MERS-CoV à un SDRA nécessitant une prise en charge hospitalière immédiate.

Lorsque le virus se transmet via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche, une partie de sa protéine de surface (la région RBD de la protéine S) se fixe au récepteur ACE2 exprimé à la surface des cellules qui tapissent nos voies respiratoires. La protéine cellulaire TMPRSS2 permet ensuite au virus de pénétrer dans la cellule. Le virus utilise ensuite la machinerie cellulaire de l'hôte pour s'y multiplier et former de nouveaux virions qui vont aller infecter d'autres cellules(23).

[6] Camélidé : mammifère ruminant tel que le chameau, le dromadaire et le lama(20).

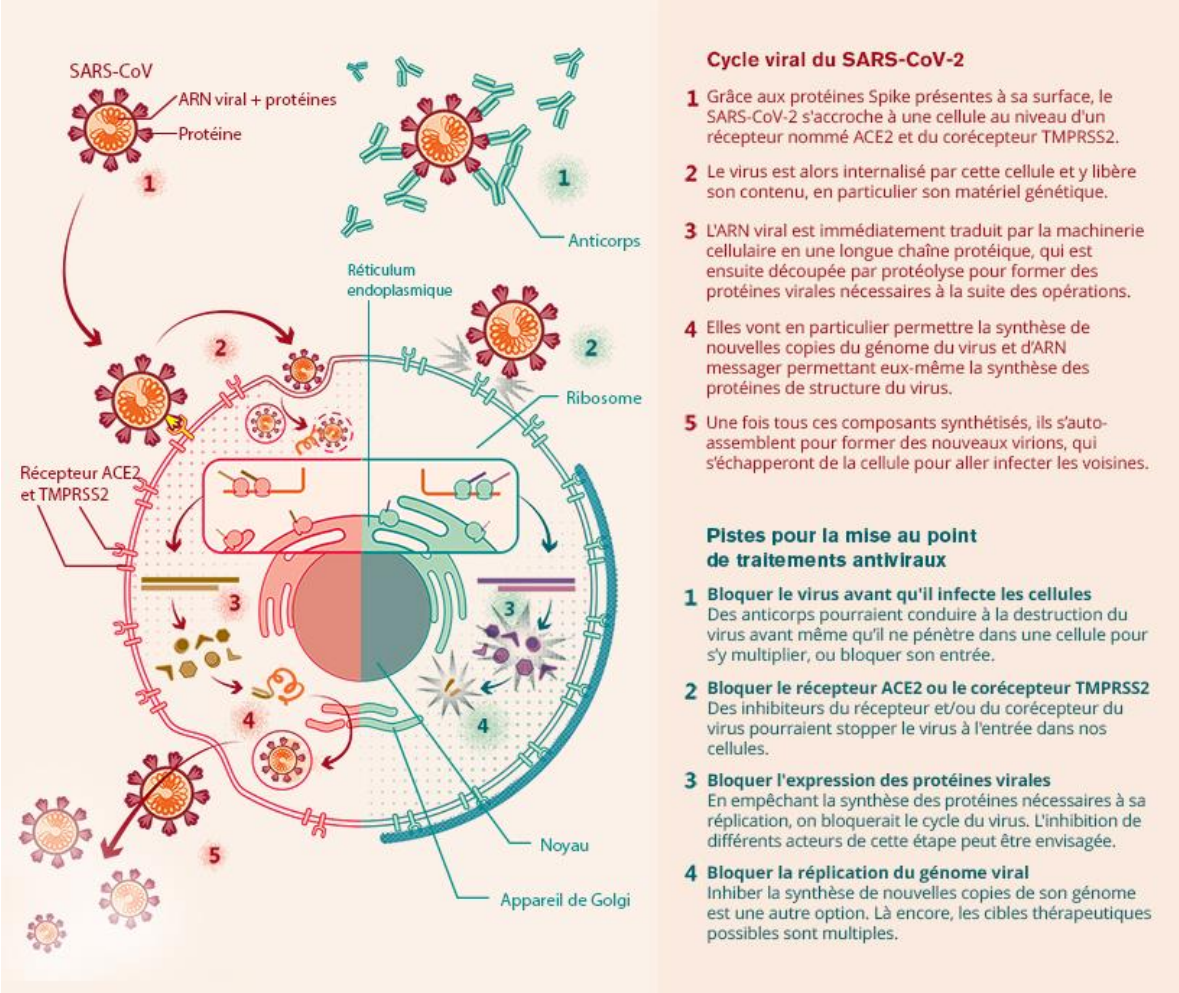


Figure 9 : Le cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques à l'étude(23)

Après une incubation de cinq jours environ, 70% des patients infectés déclarent des symptômes qui peuvent être la toux, la fièvre ou une dyspnée. La phase d'invasion virale est suivie chez certains patients d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par une aggravation de la symptomatologie respiratoire et du syndrome inflammatoire. Cette phase dysimmunitaire, parfois appelée orage cytokinique survient en général huit à dix jours après les premiers symptômes. Elle peut être accompagnée d'une coagulopathie. Certains auteurs parlent de sepsis viral[7]. Beaucoup d'éléments restent encore à explorer concernant cette réaction inflammatoire délétère. Un grand nombre de travaux portent sur l'orage cytokinique dans la COVID-19.
La COVID-19 provoque des atteintes respiratoires, neurologiques, digestives, cardiologiques, hépatiques, oculaires et cutanées(25).

Plusieurs pistes apparaissent ainsi pour la mise en place de traitements antiviraux. Des anticorps pourraient bloquer le virus avant qu'il n'infecte les cellules. Des inhibiteurs du récepteur ACE2 et/ou du corécepteur TMPRSS2 du virus pourraient stopper le virus à l'entrée des cellules. D'autres traitements pourraient bloquer l'expression des protéines virales en empêchant la synthèse des protéines nécessaires à la réplication, et d'autres bloquer la réplication du génome viral en inhibant la synthèse de nouvelles copies.

[7] Le sepsis est le terme anglo-saxon et international employé pour caractériser une réponse inflammatoire généralisée associée à une infection grave(24).

Le SARS-CoV2 a une capacité de contagion plus élevé que les deux autres coronavirus, avec un taux de reproduction de 2,3 (une personne atteinte va en moyenne contaminer 2,3 personnes non malades). Cela est dû à une capacité très importante de multiplication dans l'organisme, avec une charge virale importante dans les sécrétions nasales.

Ainsi la capacité importante du virus à se multiplier et son mode de contamination induisent une propagation très rapide de la maladie, devenue pandémie.

Le SARS-CoV2 aurait tout d'abord été présent au sein d'un réservoir animal et aurait traversé la barrière d'espèces pour infecter l'Homme, grâce à des phénomènes génétiques. Il pourrait y avoir un hôte animal dit « intermédiaire » à l'origine d'une transmission en plusieurs étapes. Les études à l'heure actuelle évoquent la chauve-souris comme animal réservoir. Le ou les hôtes intermédiaires restent inconnus.

Selon l'OMS la période d'incubation du SARS-CoV2 varierait entre 1 et 14 jours, avec une durée moyenne de 5 jours. Un patient infecté peut être contagieux durant cette période.

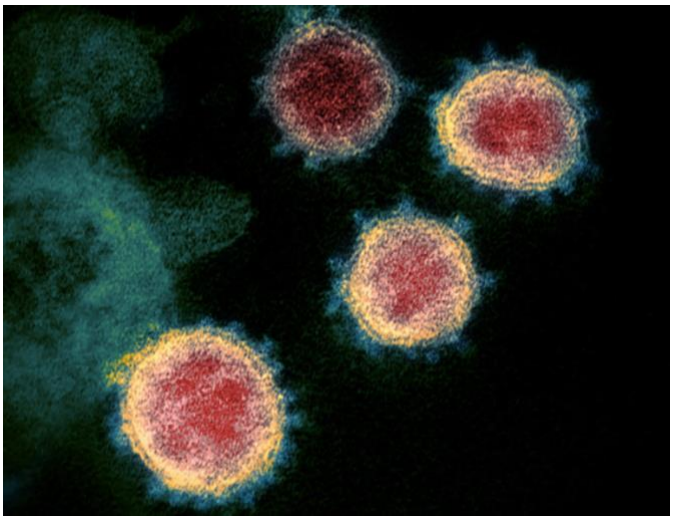


Figure 10 : Microscopie électronique à transmission du SRAS-CoV2 également connu sous le nom de 2019-nCoV, virus qui provoque la Covid-19. Isolé d'un patient aux États-Unis(26)

Le principal test diagnostic du SARS-CoV2 est la RT-PCR. Cette technique permet de révéler la présence du matériel génétique viral au sein d'échantillons recueillis dans le nez ou la gorge des patients. D'autres tests sérologiques sont également utilisés pour détecter une infection par le SARS-CoV2 à partir de prélèvements sanguins sur lesquels on détecte des anticorps(27).

Le diagnostic des infections à coronavirus de manière générale est réalisé par des techniques de RT-PCR sur des prélèvements respiratoires. Cette détection par RT-PCR a été incluse dans le diagnostic de routine des infections à virus respiratoires après l'émergence du SARS-CoV en 2002-2003. Elle est relativement facile à développer à partir du moment où les premières données génomiques sont disponibles, et peut être mise en œuvre dès les phases précoces de l'épidémie.

Récemment, une équipe de chercheurs a montré que le génome du SARS-CoV2 était à 80% identique à celui du SARS-CoV1 de 2002, tous deux provenant de la chauve-souris. Cette similarité pourrait permettre de se référer à certains protocoles développés auparavant(28).

Ci-dessous un récapitulatif résumant les données démographiques et des caractéristiques du SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2 :

Tableau 1 : Principales caractéristiques du SARS-COV1, MERS-CoV et SARS-CoV(29)

	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Demographic			
Date/Place first detected	November 2002/ Guangdong China	June, 2012/ Jeddah, Saudi Arabia	December, 2019/ Wuhan, China
Age, years (range)	39.9 (1 to 91)	56 (14 to 94)	< 1 to > 80 [16,17]
Confirmed cases	8,096	2,494	75,725*
Mortality rate	744 (9.19%)	858 (34.4%)	2,126 (2.8%)*
Host-Pathogen Interaction			
Possible natural reservoir	Bat	Bat	Bat
Possible intermediate host	Palm civets	Camel	Pangolin**
Predominant cellular receptor	ACE2	Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4, also known as CD26)	ACE2
Emerging characteristic			
Number of affected country	29	27	29*
Reproductive number, R_0	1.4–5.5	< 1	2.2–2.6
Epidemic doubling time	4.6 to 14.2 days (depending on settings)[17]	90 [18]	6.4 [15]

La surveillance des coronavirus émergents est nécessaire du fait de leur potentiel épidémique et de la gravité des infections qu'ils peuvent engendrer. Ils sont caractérisés par un potentiel évolutif élevé et par un risque d'émergence dans la population humaine à partir d'un réservoir animal non négligeable. Leur mode évolutif fait intervenir plusieurs paramètres comme la génération de nombreux mutants lors de la réplication, la possibilité de délétions importantes, la capacité à établir des infections persistantes, la grande flexibilité du génome ou encore la capacité à franchir les barrières d'espèces et à s'adapter au nouvel environnement.

Les progrès réalisés sur la connaissance de ces virus sont significatifs depuis la médiatisation de l'épidémie du SARS-CoV en 2002. Il faut continuer à développer la recherche pour mieux appréhender leur complexité, leur potentiel évolutif et la question du franchissement de barrière d'espèces.

Ces MIE posent des problèmes différents selon la virulence de l'agent infectieux, la mortalité imputée, les modalités de transmission, l'impact sur la transmission maternofoetale, etc. Autant de questions qui doivent être soulevées pour guider la recherche clinique.

II.2.4 Les mutations, variants et recombinants du SARS-CoV2

Les mutations du SARS-CoV2

Les virus à ARN dont le SARS-CoV2 n'ont pas une réplication entièrement fiable et des mutations peuvent apparaitre. Ces mutations peuvent porter sur la protéine S et sur l'ensemble du génome.

Une mutation d'un virus à ARN est la substitution d'une base de l'ARN par une autre au cours d'une erreur de réplication, aboutissant à la modification de l'acide aminé correspondant sur la protéine codée par le gène muté. Cela peut être une mutation par substitution (un acide aminé est remplacé par un autre), par délétion (un acide aminé disparait), par duplication (répétition anormale d'un acide aminé). Concernant le SARS-CoV2, les mutations sont essentiellement des mutations par substitution. Ces diverses mutations conduisent à des lignées de virus. Une lignée peut contenir plusieurs variants de virus distincts(30).

Les variants du SARS-CoV2

Un groupe de virus partageant un même ensemble de mutations est appelé variant. Si ce variant accumule diverses mutations l'entrainant à se comporter différemment, on peut parler de souche.

Trois variants ressortent des dernières études (données disponibles en Mars 2021), appartenant à trois lignées différentes :

- Le variant britannique 501Y.V1 de la lignée B.1.1.7, observé pour la première fois au Royaume-Uni en Décembre 2020
- Le variant sud-africain 501Y.V2 de la lignée B.1.351, d'abord identifié en Afrique du Sud en Décembre 2020
- Le variant brésilien 501Y.V3 de la lignée P.1 ou B.1.1.248, d'abord signalé au Japon chez des personnes revenant du Brésil. Cette lignée aurait émergé vers Octobre 2020 dans la région de Manaus en Amazonie(30)

Ces trois variants pourraient présenter une meilleure capacité à infecter les cellules cibles et être davantage transmissibles. Ils entraineraient également une réduction de la liaison aux anticorps et de la protection immunitaire. L'efficacité de certains vaccins pourrait également être réduite contre les variants sud-africain et brésilien.

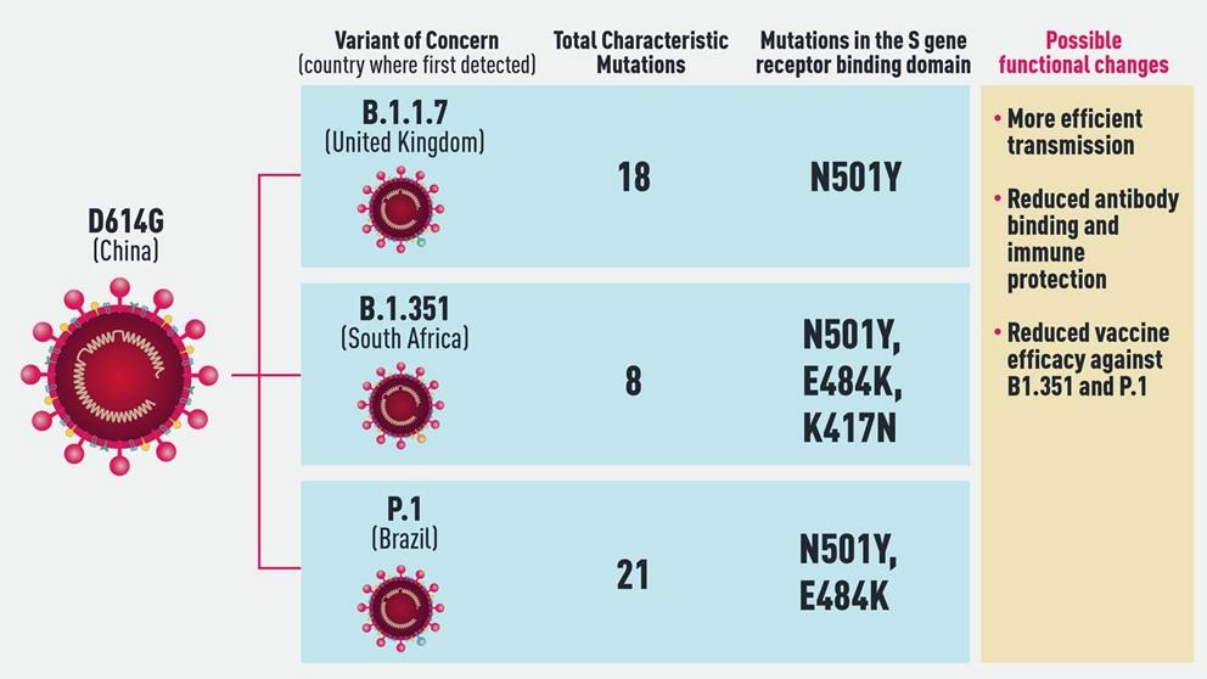


Figure 11 : Les trois principaux variants du SARS-CoV2(31)

Les recombinants du SARS-CoV2

L'infection d'une même personne par deux virus différents est à l'origine des recombinants du virus. En effet ces deux virus différents libèrent leur génome (ARN) qui vont être répliqués dans le noyau de la cellule. Durant la réplication, les génomes des deux virus se rencontrent et mutent pour former une nouvelle combinaison. L'enveloppe virale se recréé dans la cellule infectée et le nouveau virus est formé. Celui-ci présente des propriétés des deux virus différents ayant initialement infecté une même cellule chez une même personne.

III - La recherche biomédicale face aux coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV et SARS-CoV2

III.1 Thérapeutiques d'usage habituel face au SRAS

Empiriquement, certains traitements sont utilisés pour lutter contre le SRAS déclenché par les coronavirus. Malgré une marge de progrès pour la découverte de nouveaux traitements efficaces, le personnel soignant, utilise les traitements disponibles et habituellement utilisés dans un tel contexte pour soigner au mieux les patients. Ces traitements sont ceux généralement utilisés pour les pneumopathies :

- Antiviraux
- Antibiotiques à large spectre
- Corticostéroïdes, pour la réduction de la réaction inflammatoire

Le protocole de traitement standard du SRAS chez les patients adultes est le suivant(32) :

Tableau 2 : protocole de traitement standard du SARS chez les patients adultes

<table>
<tr><th>Traitement antibactérien</th><th>Ribavirine (antiviral) et méthylprednisolone (corticoïde)*</th><th>Régime standard de corticostéroïdes pendant 21 jours</th></tr>
<tr><td>500 mg de lévofloxacine une fois par jour par voie IV ou orale</td><td>Régime de ribavirine pendant 10-14 jours

● Ribavirine 400 mg toutes les 8 h (1200 mg par jour) en intraveineuse pendant au moins 3 jours (ou jusqu'à ce que l'état devienne stable)

● Puis ribavirine 1200 mg deux fois par jour (2400 mg par jour) par voie orale</td><td rowspan="2">● Méthylprednisolone 1 mg/kg toutes les 8 h (3 mg/kg par jour) par voie intraveineuse pendant 5 jours

● Puis méthylprednisolone 1 mg/kg toutes les 12 h (2 mg/kg par jour) en intraveineuse pendant 5 jours

● Puis prednisolone 0-5 mg/kg deux fois par jour (1 mg/kg par jour) par voie orale pendant 5 jours

● Puis prednisolone 0,5 mg/kg par jour par voie orale pendant 3 jours

● Puis prednisolone 0,25 mg/kg par jour par voie orale pendant 3 jours</td></tr>
<tr><td>Ou clarithromycine 500 mg deux fois par jour par voie orale plus co-amoxiclav (amoxicilline et acide clavulanique) 375 mg trois fois par jour par voie orale si la patiente est âgée de moins de 18 ans, enceinte ou suspectée de tuberculose</td><td>Méthylprednisolone pulsée (en bolus)

● Donnez de la méthylprednisolone pulsée si l'état clinique, la radiographie pulmonaire ou la saturation en oxygène s'aggrave (au moins deux de ces éléments) et si la lymphopénie persiste

Donner sous forme de méthylprednisolone 500 mg deux fois par jour en intraveineuse pendant 2 jours, puis revenir au régime standard de corticostéroïdes</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ventilation</td></tr>
<tr><td colspan="3">Envisager une ventilation non invasive ou une ventilation mécanique (intubation) si la saturation en oxygène est inférieure à 96 % alors que le patient reçoit > 6 L d'oxygène par minute ou s'il se plaint d'un essoufflement croissant (majoration de la dyspnée)</td></tr>
</table>

*Ajout d'un traitement combiné avec de la ribavirine et de la méthylprednisolone lorsque qu'il y a une implication radiographique thoracique étendue ou bilatérale, une implication persistante de la radiographie pulmonaire et une fièvre élevée persistante pendant 2 jours, des résultats cliniques de radiographie pulmonaire ou de laboratoire (biologique) suggérant une aggravation, ou une saturation en oxygène <95% dans l'air ambiant.

**Cet anti viral a été choisi pour son efficacité reconnue sur différents virus à Acide désoxyribonucléique (ADN) et surtout à ARN(33).

Ce protocole thérapeutique a été appliqué à 31 patients. Une réponse rapide (24 à 48 h) a été observée après mise en route de l'association corticoïdes-ribavirine chez 17 malades sur 30. Chez les 13 autres patients, une augmentation des doses de méthylprednisolone avec ou sans bolus a été nécessaire. Seize malades ont reçu de l'oxygène et l'état de 4 d'entre eux a imposé une ventilation non invasive de courte durée. Aucun patient n'a dû être intubé et aucun n'est décédé.

Certaines mesures de précaution sont cependant importantes et doivent être respectées pour éviter toute contamination. Les mesures d'hygiène générales doivent être prises en compte pour toute personne visitant une ferme, un marché, une étable ou tout endroit où se trouve des dromadaires et d'autres animaux : lavage de mains après avoir touché les animaux, pas de contact avec les animaux malades. De plus, il faut être vigilant lors de la consommation de produits animaux crus ou mal cuits, y compris le lait et la viande. Les produits d'origine animale qui ont été cuits ou pasteurisés correctement peuvent être consommés sans danger, mais doivent être manipulés avec précaution pour éviter toute contamination croisée avec des aliments crus. Les personnes atteintes de diabète, d'insuffisance rénale, de pneumopathie chronique ou d'immunodéficience sont considérées comme particulièrement vulnérables aux formes graves de la maladie en cas d'infection par le MERS-CoV. Il est recommandé à ces personnes d'éviter tout contact avec les chameaux, de ne pas boire de lait cru ou d'urine de chameau et de ne pas consommer de viande mal cuite(21).

III.2 Principaux essais cliniques mis en place lors des épidémies/pandémies de SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2

Sur le site *Clinicaltrials.gov(34)*, plusieurs résultats de recherches (à fin Mars 2021) mettent en évidence une grande diversité d'essais cliniques qui ont été menés lors de ces trois crises sanitaires. Concernant :

- Le SARS-CoV1 : il est relativement difficile d'obtenir les résultats séparés du SARS-CoV1 par rapport au SARS-CoV2, les deux virus étant liés au SARS. Cependant, nous pouvons obtenir des résultats en triant par date. En effet, en appliquant la recherche avec le mot clé « SARS disease » et en filtrant par date antérieure au 31/12/2019, nous obtenons 1 437 résultats de recherche. Nous pouvons en déduire qu'il s'agit de recherche liée au SARS-CoV1 et non au SARS-CoV2, ce dernier n'étant pas encore apparu. De la même manière, en appliquant la recherche avec « SARS-CoV Infection » en mot clé et en filtrant par date antérieure au 31/12/2019, nous obtenons 887 résultats de recherche.

- Le MERS-CoV : 39 études(35) en date du 06/06/2020 ont été menées dont 27 études interventionnelles et 12 études observationnelles. Sur le site *Clinicaltrials.gov*, en filtrant avec le mot clé « MERS » nous obtenons 46 résultats de recherche au 31/03/2021, et avec le mot clé « MERS (Middle East Respiratory Syndrome) » nous obtenons 15 résultats de recherche au 31/03/2021.

- Le SARS-CoV2 : sur le site *Clinicaltrials.gov*, en filtrant avec le mot clé « SARS-CoV2 Infection », nous obtenons 5 732 résultats de recherche, avec le mot clé « SARS-CoV2 Acute Respiratory Disease » nous obtenons 532 résultats de recherche.

Au vu du nombre très important d'études et pour les interpréter au mieux, nous allons détailler uniquement certaines d'entre elles par tableaux comparatifs. Toutes nos recherches liées à ces essais cliniques se sont arrêtées à fin Mars 2021.

Dans un premier temps, nous mettrons en évidence certains essais qui ont porté sur des traitements déjà connus et utilisés dans d'autres indications, avec pour objectif de leur découvrir des nouvelles

propriétés thérapeutiques. Puis nous évoquerons certains essais portant sur des vaccins. Enfin, nous mettrons en avant certains essais concernant de nouvelles cibles ou de nouveaux traitements.

III.2.a. Utilisation de traitements sur le marché : changement d'indication, combinaison, nouveaux protocoles, …

Un grand nombre d'essais cliniques ont été et sont conduits en utilisant des médicaments déjà prescrits dans d'autres maladies. Cela est appelé le repositionnement thérapeutique. La stratégie d'utiliser des molécules déjà connues dans d'autres pathologies présente plusieurs avantages car la toxicité et la posologie des molécules sont souvent déjà connues. Cela permet d'accélérer le processus d'évaluation.

Ci-dessous figurent quelques exemples d'essais cliniques menés sur des traitements déjà connus et/ou utilisés, pour les trois coronavirus :

Tableau 3 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV1 menés avec des traitements déjà connus

SARS-CoV1

Date	Promoteur	Médicament/ Molécule	Type d'essai et patients inclus	Objectif
2015(36)	Faron pharmaceuticals	Interféron bêta-1a humain	Phase 3 Double aveugle Versus placebo Groupes parallèles Randomisé *301 patients*	Montrer l'efficacité et la sécurité d'un nouveau médicament **FP-1201-lyo (interféron bêta-1a humain recombinant)** chez les patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré ou sévère. Ce médicament a pour objectif de réduire le temps à compter duquel le patient doit être ventilé et d'améliorer ses chances de survie. Il a inclus 301 patients
2018(37)	Beni-Suef University	Héparine non fractionnée	Phase III Randomisé Triple aveugle *60 patients*	Comparaison de l'effet de la nébulisation de l'héparine par rapport à la streptokinase
Interféron bêta : utilisé dans la prise en charge de scléroses en plaque(38) *Héparine : anticoagulant d'action immédiate(39)*				

Nous avons choisi comme exemples l'Interféron bêta-1a et l'Héparine car il s'agit de traitements utilisés dans d'autres pathologies courantes.

L'Interféron bêta fait partie de la famille des interférons, protéines d'origine naturelle produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Les interférons sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. L'interféron bêta est utilisé dans la prise en charge de la sclérose en plaques. L'AVONEX® et le REBIF® sont deux traitements prescrits dans le traitement de cette maladie(40).

L'Héparine non fractionnée est le plus ancien des anticoagulants injectables(41). Il s'agit d'une substance naturelle qui neutralise les facteurs IIa (thrombine) et Xa. Elle a une action anticoagulante et est indiquée dans la thrombose veineuse, les embolies pulmonaires et artérielles, l'infarctus du myocarde et les coagulopathies. Elle permet de prévenir les accidents thromboemboliques veineux et artériels(42).

Les promoteurs cherchent donc à démontrer un autre usage de ces traitements connus dans l'indication contre le SARS-CoV1.

Tableau 4 : Exemples d'essais cliniques contre le MERS-CoV menés avec des traitements déjà connus

MERS-CoV

Date	Promoteur	Médicament/ Molécule	Type d'essai	Objectif
2016-2020 (34)	King Abdullah International Medical Research Center	Lopinavir/Ritonavir et interféron bêta-1b	Phase II, III Randomisé Multicentrique Double aveugle Versus placebo *95 patients*	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de la combinaison Lopinavir/Ritonavir et de l'interféron bêta-1b chez des patients hospitalisés atteints de MERS-CoV
Lopinavir/Ritonavir : antirétroviral actif sur le VIH (Kaletra®)				

De la même manière les scientifiques s'intéressent à des molécules connues comme le Lopinavir/Ritonavir et l'Interféron bêta-1b dans la lutte contre le MERS-CoV. Nous ne détaillerons ci-après que l'usage du Lopinavir/Ritonavir car l'utilisation courante de l'interféron-bêta a déjà été évoquée ci-dessus dans le cadre du SARS-CoV1.

Le Lopinavir/Ritonavir, connu sous le nom commercial KALETRA®, est un antirétroviral actif sur VIH. Le Lopinavir est le composant actif. C'est un inhibiteur de la protéase du VIH, empêchant la reproduction du virus dans les cellules infectées. Le Ritonavir permet quant à lui de donner un effet dit « booster » dans l'association avec le Lopinavir, en augmentant les concentrations du Lopinavir dans l'organisme. Il s'agit également d'un inhibiteur de protéase, mais non utilisé à une dose antivirale dans cette association avec le Lopinavir(43).
Cette association Lopinavir/Ritonavir est indiquée en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le VIH(44).

Cette stratégie de mener des études sur des molécules antivirales déjà utilisées dans d'autres indications permet aux promoteurs d'avoir un certain recul sur des études/résultats déjà parus et de s'en inspirer pour aller plus loin dans la recherche clinique. Cela peut être également un gain de temps et permet d'éviter de reproduire un certain nombre d'études précliniques voire cliniques.

Tableau 5 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV2, menés avec des traitements déjà connus (données issues du site du Ministère des Solidarités et de la Santé)(45)

SARS-CoV2

Date	Promoteur /Acronyme	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2020	Inserm/ Discovery	Remdesivir Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) Lopinavir/Ritonavir + Interferon bêta-1a Hydroxychloroquine	Multicentrique Randomisé Patients adultes hospitalisés (≥18 ans) *3200 patients dont 800 en France*	L'objectif général de l'étude est d'évaluer l'efficacité clinique et la sécurité de différentes thérapies expérimentales par rapport au groupe témoin chez les patients hospitalisés atteints de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)
2020	SANOFI EFC16855	Hydroxychloroquine	Phase 1b Randomisée Double aveugle Contrôlée Versus placebo *210 patients*	Évaluer l'effet de l'hydroxychloroquine par rapport au placebo sur les signes et symptômes cliniques et l'évolution de la maladie chez les adultes en consultation externe atteints de COVID- 19. Évaluer la sécurité et la tolérance de l'hydroxychloroquine chez les adultes en consultation externe atteints de COVID-19
2020	GILEAD Sciences/ GILEAD modéré	Remdesevir	Randomisé Phase 3 *600 patients dont 40 en France*	Évaluer l'innocuité et l'activité antivirale du remdesivir (GS-5734TM) chez les participants atteints de COVID- 19 modéré par rapport au traitement standard (Remdesivir 5j contre 10j)
2020	University Medical Center Utrecht. AP-HP REMAP-CAP	Hydrocortisone 7j Hydrocortisone dépendant du choc	*152 patients*	L'objectif principal de cette étude REMAP CAP Covid 19 est d'évaluer l'efficacité de différentes stratégies de corticostéroïdes par rapport à l'absence de corticostéroïdes dans le traitement de la « Community-acquired

				Pneumonia » (CAP) à coronavirus, au sein de la plateforme internationale d'essais thérapeutiques « REMAP-CAP »
2020	Asan Medical Center	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) Hydroxychloroquine sulfate (Oxiklorin®)	Phase 2 Multicentrique Randomisé Contrôlé 3 bras : lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine et bras contrôle *65 patients*	Comparaison du Lopinavir/Ritonavir et de l'Hydroxychloroquine chez les patients atteints de COVID-19 non sévère
2020	F. Hoffmann-La Roche Ltd / COVACTA	Tocilizumab (Actemra®)	Randomisé Double aveugle Versus placebo Multicentrique*450 au total dont 50 en France*	Évaluer la sécurité et l'efficacité de TOCILIZUMAB chez les patients atteints de pneumonies graves liées au COVID-19
2020	ALEXION ECU COV 401	Eculizumab (Soliris®)	Adultes hospitalisés pour COVID-19 sévère 100 *patients*	Evaluer la survie des participants au COVID-19 sous Soliris® Programme d'accès élargi pour le traitement d'urgence en milieu hospitalier
2020	AP-HP Stroma-Cov 2	Cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical	*40 patients*	Démontrer que l'administration intraveineuse de cellules stromales mésenchymateuses issues de cordon ombilical, ajoutée à une prise en charge standard, améliore la résolution du syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au nouveau coronavirus, en comparaison à l'administration d'un placebo ajouté à la prise en charge standard
2020	AP-HP INHASCO	Corticoïdes inhalés (Symbicort®)	*436 patients*	Comparer le temps à l'amélioration clinique chez les patients recevant des soins standard associés à la combinaison

				budésonide/formotérol ou aux soins standard uniquement.
2020	AP-HP CORIMMUNO-19	Tocilizumab (Actemra®) Sarilumab (Kevzara®) Anakinra (Kineret®) Sarilumab + Azithromycine + Hydroxycloroquine vs Sarilumab Eculizumab (6) Plasmas convalescents Baricitinib Sécukinumab	Randomisé Ouvert	L'objectif général de l'étude est de déterminer quels traitements présentent le rapport bénéfice-risque le plus favorable chez les patients adultes hospitalisés avec COVID-19

Concernant le SARS-CoV2, nous retrouvons plusieurs essais menés sur le Lopinavir/Ritonavir et certains interférons. D'autres essais portent sur des molécules antivirales comme le Remdesevir. Celui-ci a été identifié comme pouvant inhiber la multiplication du virus Ebola et a également montré une efficacité *in vitro* contre le virus de la maladie de Marburg et contre certains virus à ARN, le MERS-CoV et le SARS-CoV1. Il s'agit d'un analogue nucléosidique de l'adénosine diminuant la production d'ARN viral.

Des essais sont également menés sur l'Hydroxychloroquine qui est une molécule proposée dans une approche empirique, connue sous le nom commercial de PLAQUENIL®. Il s'agit d'un antirhumatismal d'action lente, ayant des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. Ce traitement est indiqué dans le traitement de certains rhumatismes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte et l'arthrite juvénile idiopathique chez l'enfant. Il est également indiqué contre le lupus érythémateux disséminé et utilisé dans la prévention des lucites chez l'adulte(46).

Cependant début Mars 2021, un groupe d'experts de l'OMS déconseille vivement le recours à l'Hydroxychloroquine comme traitement préventif au SARS-CoV2 : *« Des recherches ont permis de démontrer avec certitude que l'hydroxychloroquine n'a pas d'effet significatif sur le risque de décès ou d'admission à l'hôpital, tandis que d'autres recherches ont montré que l'hydroxychloroquine n'a pas d'effet sur le nombre de cas de Covid-19 rapportés positifs confirmés par les laboratoires et qu'elle augmente probablement le risque d'effets indésirables »,* souligne le groupe d'experts(47).

D'autres essais portent sur des anticorps comme le Tocilizumab, anticorps monoclonal humanisé indiqué dans l'arthrite juvénile idiopathique systémique et la polyarthrite rhumatoïde, et l'Eculizumab, anticorps monoclonal indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne et le syndrome hémolytique et urémique atypique.

L’utilisation de cellules stromales mésenchymateuses issues du cordon ombilical peut également être une piste contre le SARS-CoV2. Il s’agit d’une population cellulaire capable d’agir sur la réparation et la régénération tissulaires par différents mécanismes allant du remplacement cellulaire à la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Elles ont été utilisés dès les années 1990 dans un contexte hématologique et dans le traitement de la réaction du greffon contre l’hôte(48).

Enfin, d’autres essais portent également sur des corticostéroïdes et corticoïdes inhalés d’usage courant comme l’Hydroxycortisone indiquée dans de très nombreuses pathologies (dermatite atopique, dermites, eczéma, érythèmes, piqûres d’insectes, etc) et le SYMBICORT® indiqué dans la Bronchopneumopathie Chronique Obstructive (BPCO).

III.2.b Développement de vaccins

Aujourd'hui, sur le marché, plusieurs vaccins existent contre le SARS-CoV2 mais aucun contre le SARS-CoV1 et le MERS-CoV. La vaccinologie relative aux CoV est assez pauvre en applications pratiques. Néanmoins, sur le plan des connaissances de base, elle s'est récemment enrichie des travaux menés sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV.

Selon les recherches menées sur le MERS-CoV et le SARS-CoV, et les premières données sur la réponse immunitaire au SARS-CoV2, il semble qu’un bon candidat vaccin doit à la fois stimuler la réponse humorale et la réponse cellulaire, en particulier la réponse locale au niveau des muqueuses respiratoires. La production des anticorps neutralisants s’avère être corrélée avec la résolution rapide des symptômes. L’immunité cellulaire semble elle importante pour la réduction de la charge virale, la stimulation de l’immunité humorale, la constitution de la mémoire immunitaire et de l’immunité locale dans les muqueuses des voix aériennes, par le biais des immunoglobulines A (IgA) et des cellules dendritiques(49).

Concernant la mémoire immunitaire du SARS-CoV1, une étude(50) a montré la disparition complète des anticorps neutralisants et des lymphocytes B mémoire 8 ans après l’infection. Des lymphocytes T activement réactifs au SARS-CoV1 ont été détectés jusqu’à 11 ans après l’infection. Dans le cas du MERS-CoV, des anticorps neutralisants spécifiques ont été mesurés jusqu'à 34 mois après l'infection, mais nous disposons de moins de recul qu'avec le SARS-CoV1. Nous ignorons encore la durée de persistance de l'immunité cellulaire après l’infection.

D’autres études montrent que l'âge exerce divers effets négatifs sur l'immunité : diminution du répertoire des cellules naïves B et T, moins bonne présentation des antigènes, récepteurs de type Toll moins fonctionnels (les « Toll-like receptors » (TLR), chargés de reconnaître les motifs conservés entre différentes souches d'un même pathogène), baisse des capacités de migration des cellules dendritiques des voies respiratoires(49). Selon des données récentes(51), il existerait une possible corrélation entre la réponse humorale et l’immunité cellulaire : la réponse humorale serait plus intense lorsque l’immunité cellulaire est moins performante. Un point intéressant de cette étude est la différence de réponse immunitaire entre les 15-39 ans et les 40-59 ou les 60-85 ans. Ces deux derniers groupes avaient des taux sanguins d'anticorps neutralisants significativement plus élevés que les 15-39 ans, mais avaient des taux sanguins de lymphocytes significativement plus faibles. Ainsi, il se pourrait que la réponse humorale soit plus intense lorsque l'immunité cellulaire est moins performante (avec une possible corrélation avec la plus grande vulnérabilité des personnes âgées). À l'inverse, chez les patients les plus jeunes, la plus grande réactivité de l'immunité cellulaire rendrait moins essentielle la réponse humorale.

L'objectif d'un vaccin contre un coronavirus est de stimuler l'immunité humorale sans provoquer l'apparition d'anticorps facilitants[8]. Dans le cas de la vaccination contre le SARS, l'apparition d'anticorps facilitants est plus fréquente lorsque l'antigène utilisé est la protéine S (spike protein, celle de la couronne du coronavirus) dans son intégralité. Pour prévenir cet effet indésirable, il existe deux stratégies : envisager le masquage des épitopes qui déclenchent la production d'anticorps facilitants par une glycosylation bien ciblée, ou bien utiliser des épitopes qui déclenchent uniquement la production d'anticorps neutralisants ("immunofocusing").

Pour faire face à cette épidémie du SARS-CoV1, les équipes de l'Institut Pasteur se sont mobilisées, en proposant plusieurs stratégies vaccinales, dont un candidat-vaccin basé sur la « plateforme du vaccin contre la rougeole » (le vaccin contre la rougeole peut être recombiné et utilisé comme un véhicule pour induire une réponse immunitaire contre d'autres agents pathogènes, ici SARS-CoV-1. Depuis le début des années 2000, cette plate-forme dite Rougeole se sert du vaccin à virus vivant atténué (non pathogène) de la rougeole pour y ajouter des morceaux (antigènes) d'autres virus : sida, dengue, chikungunya, virus de Lhassa... De fait, le vaccin contre la rougeole est l'un des meilleurs vaccins existants, utilisé depuis plus de 40 ans, déjà administré à plus de 2 milliards d'enfants pour une protection de 95% sans aucun effet secondaire. En le modifiant pour faire des vaccins contre d'autres pathogènes, il s'agit de bénéficier de tous ces avantages.

En 2004, ce candidat-vaccin contre SARS-CoV-1 a fait l'objet d'une déclaration d'invention *(« Le virus rougeole recombinant MVSchw2-SARS-Ssol peut être utilisé pour la production en quantité et la purification de l'antigène Ssol en vue d'applications diagnostiques et vaccinales. »*)(52). Ce candidat-vaccin contre SARS-CoV-1 n'a pas été expérimenté chez l'homme car, quand il était prêt, l'épidémie était terminée, et il n'y avait plus de patients sur lesquels proposer de le tester.

Des chercheurs américains des National Institutes of Health (NIH) ont également réussi à immuniser des singes contre le SARS-CoV1 avec un vaccin recombinant utilisant le virus para-influenza atténué. Des chercheurs ont modifié le virus para-influenza de type 3 (HPIV3) en y insérant la séquence entière de la protéine Spike S du coronavirus responsable du SARS. Chez les singes vaccinés avec le vaccin recombinant HPIV3/SARS, les chercheurs ont observé la production dans le sérum d'anticorps neutralisant le coronavirus du SARS, indiquant que l'immunisation par les muqueuses induit une réponse immunitaire systémique. Après inoculation du coronavirus du SARS, tous les singes du groupe contrôle ont excrété le coronavirus pendant 5 à 8 jours, alors qu'aucun des animaux ayant reçu le vaccin HIPV3/SRAS n'a excrété le virus. Ces résultats montrent qu'une seule dose d'un vaccin utilisant comme vecteur un virus respiratoire permet d'obtenir une immunisation directe des voies respiratoires(53).

Le savoir-faire développé contre SARS-CoV-1, et le candidat-vaccin breveté en 2004(52), sont actuellement appliqués par les scientifiques concernés pour un projet en cours de vaccin potentiel contre SARS-CoV-2 (responsable du Covid-19), notamment en utilisant la plateforme rougeole(54). Cependant, les résultats de l'essai de phase 1 conduit sur 90 volontaires se sont révélés décevants. Le laboratoire MERCK, partenaire de l'Institut Pasteur, a interrompu le développement et l'Institut Pasteur a annoncé le 25 Janvier 2021 l'abandon de ce vaccin(55).

Le préprint d'une étude singapourienne, publié le 27 mai 2020(56) a observé la persistance d'une immunité cellulaire (CD4 et CD8) contre le virus du SARS, 17 ans après la maladie, chez 24 personnes qui avaient souffert de SARS. Cette immunité cellulaire était dirigée contre des épitopes issus de la nucléoprotéine NP du SARS-CoV-1, mais aussi contre la nucléoprotéine du SARS-CoV-2, conférant ainsi une forme d'immunité croisée. Il semble de plus en plus probable que la nucléoprotéine coronavirale

[8] Anticorps facilitants : anticorps de l'hôte qui favorisent l'entrée du virus dans les cellules hôtes et sa réplication

soit une bonne source d'épitopes pour le développement d'un vaccin contre la Covid-19, qui serait ainsi probablement efficace contre le SARS et le MERS.

Ci-dessous figure un tableau recensant certains essais cliniques dans le cadre de la recherche d'un vaccin contre le SARS-CoV1.

Tableau 6 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le SARS-CoV1

SARS-CoV1

Date	Inventeur	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2004	Institut Pasteur	Candidat vaccin contre le SARS-CoV1		
2007(57)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	VRC-SRSDNA015-00-VP	Phase I	Evaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité d'un vaccin plasmidique à ADN recombinant chez des volontaires adultes en bonne santé

Si la recherche vaccinale contre le SARS-CoV-1 s'est un relativement éteinte à la suite de la disparition de cette infection, celle visant le MERS-CoV est toujours très active et c'est dans ce domaine qu'ont eu lieu les avancées les plus récentes. Des chercheurs ont particulièrement travaillé sur l'immunogénicité d'un peptide inclus dans la nucléoprotéine N du MERS-CoV (également appelée nucléocapside) : il s'agit du peptide N353 (également appelé N353-367). Dans le contexte du MERS-CoV, l'administration de ce peptide par voie intranasale à des souris produit une réponse immunitaire cellulaire solide avec apparition de lymphocytes T spécifiques dans les voies aériennes(58). Ces lymphocytes T sécrètent des quantités significatives d'interféron gamma, une cytokine clé de la réponse cellulaire. À ce jour, cet épitope semble le plus prometteur en termes de stimulation croisée de la réponse cellulaire contre MERS-CoV et SARS-CoV-1. Le fait que la séquence correspondante à N353 soit strictement conservée entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 ouvre la voie à l'exploration de l'efficacité de cet épitope dans la vaccination contre la COVID-19.

Certains vaccins, pour certains encore en cours d'étude clinique, sont centrés sur la protéine S, parfois dans son intégralité, sous la forme d'ADN ou d'ARN messager codant pour cette protéine : ARNm-1273, Ad5-nCoV, bacTRL-spike, ChAdOx1-nCoV-19 et INO4800. Ce choix de la protéine S intégrale comme antigène pose la question de la production d'anticorps facilitants. INO4800, un vaccin similaire, INO4700 contre le MERS-CoV, a été testé en phase I avec production d'anticorps neutralisants pendant au moins 60 semaines et une réponse cellulaire "large", mais sans information sur d'éventuels anticorps facilitants(59).

Des chercheurs du NIH viennent de rendre publics les résultats d'un essai du vaccin ChAdOX1 (protéine S du MERS-CoV portée par un adénovirus du chimpanzé) contre le MERS(60). Le vaccin a été administré à 3 groupes de 6 macaques, dont un groupe contrôle. Les deux protocoles choisis étaient soit une vaccination unique 28 jours avant le challenge viral, soit une double administration 56 jours puis 28 jours avant le challenge viral. Les deux groupes expérimentaux ont été protégés de l'apparition de

symptômes, avec une forte réduction de la charge virale pulmonaire. De plus, aucun signe de réplication virale n'a été détecté dans le groupe doublement vacciné. In vitro, les anticorps obtenus neutralisent 6 souches de MERS-CoV. Aucune donnée n'a été publiée sur la présence éventuelle d'anticorps facilitants, ni sur la réaction à un challenge viral plus tardif. Un essai de phase 1 avec ce vaccin est actuellement mené chez l'homme au Royaume-Uni et en Arabie saoudite.

Ci-dessous figurent des exemples d'essais cliniques menés sur des vaccins contre le MERS-CoV.

Tableau 7 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le MERS-CoV

MERS-CoV

Date	Promoteur	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2018-2021(61)	Université d'Oxford	Vaccin contre le MERS-CoV	Phase I Interventionnel Non randomisé Affectation parallèle	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du candidat vaccin ChAdOx1, chez des adultes sains en Angleterre
2019-2021(62)	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Vaccin contre le MERS-CoV	Phase Ib Randomisé Double-aveugle Versus placebo 2 centres	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du candidat vaccin MVA-MERS-S_DF-1
2017-2020(63)	Marylyn Addo Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Vaccin contre le MERS-CoV	Phase I Non randomisé Ouvert Centre unique	Evaluation de l'efficacité, de la tolérance et de l'immunogénicité de deux doses ascendantes d'un candidat vaccin MVA-MERS-S
2019-2020(64)	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation	Vaccin contre le MERS-CoV	Phase I, II Randomisé En double aveugle versus placebo	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité d'un candidat vaccin BVRS-GamVac-Combi
2021(65)	AP HP COVID BCG	Vaccination au Bacillus Calmette et Guérin (BCG)	1120 Professionnels de santé (médicaux ou non) dans les hôpitaux en contact direct avec les patients COVID-19	Évaluer, parmi les travailleurs de la santé exposés, la protection assurée par le BCG contre la COVID-19

2020(66)	ABIVAX MIR-AGE	Etude de phase 2/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'ABX464 dans le traitement de l'inflammation et la prévention de l'insuffisance respiratoire aigüe associée au COVID- 19	ABX464 690/344 patients	L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'efficacité d'ABX464 50mg pour prévenir l'insuffisance respiratoire ou la mort chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2 âgés de 65 ans et plus, ou âgés de 18 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque associé
2021-2023(67)	Inovio Pharmaceuticals	INO-4700 administré par injection intradermique suivie d'une électroporation à l'aide du dispositif CELLECTRA™ 2000	Phase IIa Randomisé Double aveugle Versus placebo *542 patients*	Evaluation de la sécurité, la tolérance et l'immunogénicité chez des volontaires adultes sains atteints d'une infection MERS-CoV

La recherche clinique s'est en partie inspirée des travaux menés sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV pour trouver des vaccins efficaces contre le SARS-CoV2. Ci-dessous figurent des exemples d'essais cliniques menés dans le cadre de la recherche de vaccins contre le SARS-CoV2. Ce tableau des candidats-vaccins contre le COVID-19 actuellement testés chez l'humain a été établi le 17 Décembre 2020 :

Tableau 8 : Exemples d'essais cliniques relatifs à des vaccins contre le SARS-CoV2

SARS-CoV2

Date	**Promoteur**	**Candidat vaccin**	**Type d'essai**	**Objectif**
2020(68)	BioNTech RNA Pharmaceuticals et Pfizer	BNT162b2 vaccin à ARNm	Phase I/II/III 43998 participants estimés Randomisé, Versus placebo	Recherche de dose, sélection de candidats-vaccins et étude d'efficacité chez des personnes en bonne santé.
2020(69)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases et Moderna	ARNm-1273 vaccin à ARNm	Phase III 30000 participants estimés Randomisé Bras parallèles Versus placebo	Evaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin ARNm-1273 contre le SRAS-CoV-2 chez les adultes de 18 ans et plus, pour prévenir la COVID-19 jusqu'à 2 ans après

				la deuxième dose d'ARNm-1273.
2020(70)	University of Oxford et Astra Zeneca	AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) vaccin à vecteur	Phase III, 40 000 participants estimés, Bras parallèles, Versus placebo	Evaluation de l'innocuité, de l'efficacité et de l'immunogénicité de l'AZD1222, un vaccin à vecteur ChAdOx1 non répliquant, pour la prévention de la COVID-19.
2020(71)	Sinovac et Buta ntan Institute	Inactivated SARS-CoV-2 virus inactivés	Phase III 13 060 participants estimés, Randomisé, Bras parallèles, Versus placebo	Evaluation de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin COVID-19 (inactivé) adsorbé fabriqué par Sinovac chez les professionnels de la santé
2020(72)	Hennan Provincial Center for Disease Control and Prevention et Si nopharm	virus inactivés	Phase I/II, Randomisé, Doubles aveugle, Bras parallèles, versus placebo	Évaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du vaccin COVID-19 inactivé (cellules Vero) dans la population saine âgée de 6 ans et plus
2020(73)	Beijing Institute of Biological Products Co., LTD	virus inactivés	Phase I/II Randomisé Double aveugle, versus placebo	Évaluation de l'innocuité et de l'immunogénicité du vaccin inactivé contre le nouveau coronavirus (2019-CoV) (cellules Vero) dans la population saine âgée de 3 ans et plus : un essai clinique de
2020(74)	Janssen Vaccines & Prevention (Johnson & Johnson)	Ad26.COV2.S vaccin à vecteur	Phase III, Randomisé, Double aveugle, Versus placebo	Evaluation de l'efficacité et de la sécurité de l'Ad26.COV2.S pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes âgés de 18 ans et plus
2020(75)	CanSino Biologics	Ad5-nCoV vaccin à vecteur	Phase II, Randomisé, Double aveugle, Versus placebo,	Évaluation de la sécurité et de l'immunogénicité d'un vaccin recombinant contre la COVID-19 (vecteur adénoviral) chez des adultes en bonne santé âgés de plus de 18 ans
2020(76)	Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry	Gam-COVID-Vac vaccin à vecteur,	Phase I/II, 38 participants, Non-randomisé, Bras parallèles,	Evaluation de la sécurité, de la tolérabilité et de l'immunogénicité du "Gam-COVID-Vac", une solution pour l'injection intramusculaire, chez des volontaires sains

	of the Russian Federation		Étude ouverte, prospective	
2020(77)	Wuhan Provincial Center for Disease Control and Prevention	virus inactivés	Phase III, Randomisé, Double aveugle, Bras parallèles, Versus placebo,	Evaluation de la sécurité et de l'efficacité protectrice du vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 dans une population saine âgée de 18 ans et plus
2020(78)	Novavax	NVX-CoV2373 protéines recombinantes	Phase III, Randomisé, Versus placebo	Evaluation de l'efficacité et de l'innocuité d'un vaccin recombinant à base de nanoparticules de protéine Spike contre la COVID-19 avec matrice - M1™ Adjuvant chez des participants adultes âgés de 18 à 84 ans au Royaume-Uni
2020(79)	Medicago	CoVLP protéines recombinantes	Phase II/III, 30 612 participants, Randomisé, Versus placebo	Evaluation de la sécurité, de l'efficacité et de l'immunogénicité d'un vaccin recombinant COVID-19 chez les adultes de 18 ans ou plus
2020(80)	Bharat Biotech International Ltd	BBV152 - COVAXIN virus inactivés	Phase III, Multicentrique Randomisé, en double aveugle, contrôlée par placebo	Évaluer l'efficacité, la sécurité, l'immunogénicité et la cohérence entre les lots du BBV152, un vaccin à virion entier inactivé contre le SRAS-CoV-2 chez les adultes âgés de 18 ans ou plus.
2020(81)	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.	Recombinant new coronavirus vaccine (CHO cell) protéines recombinantes	Phase I, Multicentrique , en double aveugle, randomisé et contrôlé en parallèle par placebo	Evaluation de l'innocuité et de la tolérance d'un nouveau vaccin recombinant contre le coronavirus (cellules CHO) chez des personnes en bonne santé âgées de 18 à 59 ans
2020(82)	Curevac	CVnCoV Vaccine vaccin à ARNm	Phase I, partiellement en aveugle, contrôlé par placebo, à doses croissantes, le premier chez l'homme	Evaluation de l'innocuité, de la réactogénicité et de l'immunogénicité après 1 et 2 doses du vaccin expérimental à ARNm CVnCoV-CoV-2 contre le SRAS administré par voie intramusculaire à des adultes en bonne santé

2020(83)	AnGes Inc., Japan Agency for Medical Research and Development	AG0302-COVID19 vaccin à ADN	Phase II/III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo	Evaluation de la sécurité, de l'immunogénicité et de l'efficacité de deux fois la dose intramusculaire de AG0302-COVID19 (2mg) chez des adultes en bonne santé
2020(84)	Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine virus inactivés	Phase Ia/IIa, Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Evaluation de la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 chez des personnes âgées de 18 à 59 ans en bonne santé
2020(85)	Inovio Pharmaceuticals	INO-4800 vaccin à ADN	Étude ouverte de phase I	Evaluation de l'innocuité, de la tolérance et de l'immunogénicité du vaccin prophylactique INO-4800 contre le SRAS-CoV-2, administré par voie intradermique suivie d'une électroporation, chez des volontaires sains
2020(86)	Kentucky BioProcessing Inc.	KBP-201 protéines recombinantes	Phase I/II, groupe parallèle, randomisée, contrôlée par placebo et en aveugle	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du vaccin KBP-COVID-19 SARS-CoV-2 avec adjuvant chez des adultes séronégatifs sains âgés de 18 à 49 ans et de 50 à 70 ans
2020(87)	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	cellules recombinantes	Phase I/II, Multicentrique 100 participants	Essai de phase I/II du vaccin minigène lentiviral (LV-SMENP) du coronavirus Covid-19
2020(88)	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Covid-19/aAPC cellules recombinantes	Phase I, 100 participants,	Évaluation de la sécurité et de l'immunité d'un vaccin cellulaire présentant un antigène artificiel du coronavirus A Covid-19
2020(89)	Genexine Inc.	GX-19 vaccin à ADN	Phase I/IIa, Multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo	Evaluation de la sécurité, de la tolérance et de l'immunogénicité du GX-19, un vaccin COVID-19 à ADN préventif chez des sujets sains
2020(90)	Cadila Healthcare Ltd	nCov Vaccine vaccin à ADN	Phase I/II, prospective, randomisée et adaptative	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du nouveau vaccin candidat contre le Corona Virus -2019-nCov de M/s Cadila Healthcare Limited par voie intradermique chez des sujets sains

2020(91)	Imperial College London	COVAC1 (LNP-nCoVsaRNA) vaccin à ARNm	Phase I	Evaluation de la sécurité et l'immunogénicité d'un vaccin à base d'acide ribonucléique auto-amplifié (saRNA) codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2, l'agent causal de COVID-19
2020(92)	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	EpiVacCorona protéines recombinantes	Phase I/II, en aveugle, contrôlée par placebo et randomisée	Evaluation de l'innocuité, de la réactogénicité et de l'immunogénicité d'un vaccin à base d'antigènes peptidiques pour la prévention du COVID-19 (EpiVacCorona), chez des volontaires âgés de 18 à 60 ans
2020(93)	Sanofi Pasteur & Glaxo Smith Kline	Sanofi-GSK protéines recombinantes	Phase I/II, Randomisé, 440 participants	Evaluation de l'immunogénicité et de la sécurité des formulations de vaccins protéiques recombinants contre le SRAS-CoV-2 (avec ou sans adjuvant) chez les adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus
2020(94)	Israel Institute for Biological Research	rVSV-SARS-CoV-2-S vecteur vaccinal	Phase I/II randomisée, multicentrique, contrôlée par placebo et à échelle de doses	Evaluation de la sécurité, de l'immunogénicité et de l'efficacité potentielle d'un vaccin rVSV-SARS-CoV-2-S (IIBR-100) chez les adultes
2020(95)	Arcturus Therapeutics, Inc.	ARCT-021 vaccin à ARNm	Phase I/II, randomisée, à doses croissantes, en double aveugle et contrôlée par placebo	Evaluation de l'innocuité, de la tolérance et de l'immunogénicité de l'ARCT-021 chez des sujets adultes en bonne santé
2020(96)	Serum Institute of India Pvt Ltd	RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP Vaccine protéines recombinantes	Phase I/II, multicentrique randomisé, contrôlé par placebo	Evaluation de la sécurité et de l'immunogénicité du vaccin COVID-19 chez l'adulte en bonne santé
2020(97)	Biological E.Limited	BECT062 protéines recombinantes	Phase I/II, étude prospective ouverte randomisée	Evaluation de la sécurité, de la réactogénicité et de l'immunogénicité du nouveau vaccin Covid-19 de Biological E administré par voie intramusculaire selon un

	schéma à deux doses (0, 28D) à des volontaires sains

Parmi ces exemples d'essais cliniques menés sur des vaccins contre le SARS-CoV2, nous allons détailler ceux concernant les principaux vaccins actuellement sur le marché (en date de fin Mars 2020 au moment de la rédaction), à savoir :

- Les vaccins MODERNA et PFIZER

Il s'agit de vaccins à ARNm (injection au patient d'un fragment de matériel génétique du SARS-CoV-2). Suite à l'injection, les cellules produisent certaines protéines de SARS-CoV-2 et le système immunitaire devient capable de reconnaître cette partie du virus. Des anticorps sont créés chez le patient et doivent être capables de protéger le sujet en cas de rencontre avec le SARS-CoV-2.

Le laboratoire MODERNA, société de biotechnologies américaine, a collaboré avec les scientifiques de l'Institut National de l'Allergie et des Maladies Infectieuses pour mutualiser les compétences et les connaissances. MODERNA possède une expertise en matière de technologie ARN. L'Institut détient lui d'immenses capacités scientifiques et de recherches, avec de nombreux laboratoires.

La stratégie du laboratoire PFIZER pour développer ce vaccin a été de s'allier avec l'entreprise BioNTech qui travaille sur les immunothérapies de la prochaine génération et qui est pionnière dans les nouvelles thérapies contre le cancer, les maladies infectieuses et les maladies rares. Elle a une grande expertise dans les vaccins à ARNm(98).

Cette collaboration a visé à faire progresser rapidement plusieurs candidats vaccins contre la COVID-19, en s'appuyant sur les plateformes de développement de vaccins à base d'ARNm appartenant à BioNTech. PFIZER détient une expertise en matière de recherche et développement de vaccins, de grandes capacités réglementaires et un réseau mondial de production et de distribution. *« Pour faire face à la pandémie de COVID-19, les entreprises qui évoluent au sein de l'écosystème de l'innovation devront s'allier et unir leurs capacités comme jamais auparavant »*, a déclaré Mikael DOLSTEN, Directeur scientifique et Président en charge de la recherche mondiale, du développement et du médical chez PFIZER. *« Je suis fier de la collaboration établie entre PFIZER et BioNTech, et j'ai toute confiance dans notre capacité à exploiter ensemble la puissance de la science afin de mettre au point le plus rapidement possible le vaccin dont le monde a actuellement besoin. »* Selon un communiqué PFIZER, BioNTech aurait reçu un paiement initial de 185 millions de dollars, dont environ 113 millions de dollars en prise de participation, et a pu par la suite recevoir des paiements d'étape, jusqu'à 563 millions de dollars, soit un montant total potentiel de 748 millions de dollars(99).

- Les vaccins ASTRA ZENECA et JANSSEN

Ces deux vaccins sont des vaccins à vecteur viral (injection d'un virus rendu inoffensif et transformé pour contenir une partie de matériel génétique du SARS-CoV2). L'injection permet au virus modifié de pénétrer dans les cellules du patient qui produisent des protéines du SARS-COV2 reconnues par son système immunitaire. Des anticorps sont créés et doivent être capables de reconnaître et d'éliminer le SARS-CoV2 en cas d'infection.

De la même façon le laboratoire pharmaceutique ASTRA ZENECA a collaboré avec l'Université d'OXFORD pour le développement du candidat vaccin. Dans un communiqué d'ASTRA ZENECA, le laboratoire annonce sa collaboration qui permettra le développement mondial, la fabrication et la distribution du vaccin à l'échelle mondiale. Pascal SORIOT, directeur général d'ASTRA ZENECA, a déclaré : *« Alors que le COVID-19 poursuit son emprise sur le monde, le besoin d'un vaccin pour vaincre*

le virus est urgent. Cette collaboration réunit l'expertise de classe mondiale de l'Université d'OXFORD en vaccinologie et les capacités mondiales de développement, de fabrication et de distribution d'ASTRA ZENECA. Nous espérons qu'en unissant nos forces, nous pourrons accélérer la mondialisation d'un vaccin pour combattre le virus et protéger les gens de la pandémie la plus meurtrière depuis une génération. »(100)

Le laboratoire pharmaceutique JANSSEN indique lui un partenariat historique avec le Ministère de la santé américaine(101).

Ci-dessous la Figure n°12 récapitule les éléments caractérisant chacun des quatre vaccins commercialisés. Il s'agit d'un tableau récapitulatif issu d'un support rédigé par l'ARS Île de France pour aider les professionnels de santé engagés dans la vaccination et confrontés aux questions éventuelles des usagers.

Vaccin COVID-19
SE VACCINER, SE PROTÉGER

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

ars Agence Régionale de Santé Île-de-France

COVID-19 : Comprendre les différents vaccins	**Vaccin Moderna**	**Vaccin Pfizer**	**Vaccin Astra Zeneca**	**Vaccin Janssen*** (Johnson & Johnson)
Comment fonctionne le vaccin ?	**Vaccins à ARNm :** on injecte un fragment de matériel génétique du SARS-CoV-2. Les cellules produisent alors certaines protéines de SARS-CoV-2 et le système immunitaire devient capable de reconnaître cette partie du virus, sans l'avoir jamais rencontré. Les anticorps ainsi créés sont par la suite capables de protéger le sujet en cas de rencontre avec le SARS-CoV-2.		**Vaccin à vecteur viral :** on injecte un virus rendu inoffensif, transformé pour contenir une partie de matériel génétique du SARS-CoV-2. Ce virus modifié pénètre dans les cellules, qui produisent alors certaines protéines de SARS-CoV-2. Le système immunitaire devient capable de reconnaître cette partie du virus, sans l'avoir jamais rencontré. Les anticorps ainsi créés sont par la suite capables de protéger le sujet en cas de rencontre avec le SARS-CoV-2.	
Comment le vaccin est-il conservé ?	Au congélateur entre -25°C et -15°C, puis au réfrigérateur entre 2°C et 8°C (pour une durée maximale de 30 jours une fois décongelé)	Au congélateur à -70°C pour une conservation longue durée. Au congélateur à -20°C des flacons non-ouverts pendant une durée de 2 semaines. Une fois décongelé, au réfrigérateur entre 2°C et 8°C pour une durée maximale de 5 jours.	Transport et stockage à des températures comprises entre 2°C et 8°C	
Le vaccin est-il efficace contre les formes graves ?	**94% à 95% d'efficacité** selon les données en vie réelle comme dans les essais cliniques		**62% à 80% d'efficacité** selon les essais cliniques **94% d'efficacité** selon les données en vie réelle	**93% d'efficacité** selon les essais cliniques (pas encore de données en vie réelle)
Au bout de combien de temps suis-je protégé(e) ?	Protection partielle 2 semaines après la 1ère injection **Protection maximale 10 jours après la 2nde injection**		Protection partielle 3 semaines après la 1ère injection **Protection maximale 10 jours après la 2nde injection**	**Protection maximale 2 semaines après l'unique injection**
Quel intervalle entre les deux doses ?	**4 semaines**	**3 à 4 semaines**	**9 à 12 semaines**	**1 seule injection**

* Disponible en France courant avril selon les dernières prévisions

Le 29-03-2021

Figure 12 : Comparaison des 4 vaccins mis sur le marché au 29/03/2021 contre le SARS-CoV2(102)

Cette analyse des quatre vaccins commercialisés nous montre que la stratégie des laboratoires pharmaceutiques est de s'allier à des structures détenant une expertise dans le domaine des vaccins et une grande capacité de recherche. Cette alliance permet aux laboratoires d'avoir le cocktail parfait alliant connaissances scientifiques et capacités réglementaires, de production et de distribution. Tous ces ingrédients apparaissent indispensables pour mettre aussi rapidement un vaccin sur le marché, à l'échelle mondiale. Les deux parties des alliances semblent donc indispensables.

Ci-dessous figure un tableau récapitulant les avantages et les inconvénients des différents types de vaccins. Les vaccins à virus entier inactivé induisent une réponse immunitaire plus forte mais présentent une altération potentielle de l'épitope par un processus d'inactivation. Ce type de vaccin a

été développé par exemple contre la typhoïde, le choléra, l'hépatite A. Les vaccins à virus vivant atténué induisent une réponse immunitaire forte mais un risque de virulence résiduelle, en particulier pour les personnes immunodéprimées. Ce type de vaccin a été utilisé contre la rougeole, les oreillons, la Polio notamment. Les vaccins à vecteur viral induisent une réponse immunitaire renforcée tout en préservant l'antigène natif. Cependant le processus de fabrication est plus compliqué. Les vaccins sous-unité sont eux bien tolérés et présentent une faible immunogénicité. Les vaccins à particule de type viral sont également bien tolérés et imitent la conformation native du virus. Leur immunogénicité est faible. Des vaccins de ce type contre l'hépatite B et contre le papilloma virus ont été développés.

Enfin, les vaccins à ADN sont bien tolérés, stables à température ambiante et très adaptables à un nouvel agent pathogène. Les inconvénients sont une immunogénicité faible, une voie d'administration difficile et un risque d'intégration génomique. Les vaccins à ARN sont également bien tolérés, adaptables à un nouvel agent pathogène. Leur immunogénicité est faible et ils nécessitent un stockage et un transport à basse température(103).

Tableau 9 : Avantages et inconvénients des différents types de vaccins(103)

Vaccine platform	Advantages	Disadvantages	Clinically approved examples
Whole inactivated virus vaccine	Stronger immune response; Safer than live attenuated virus	Potential epitope alteration by inactivation process	Typhoid, Cholera, Hepatitis A virus, Plague, Rabies, Influenza, Polio (Salk)
Live attenuated virus vaccine	Stronger immune response; Preservation of native antigen; Mimicking natural infection	Risk of residual virulence, especially for immunocompromised people	Measles, Mumps, Polio (Sabin), Rota virus, Yellow Fever, Bacillus Calmette–Guérin (BCG), Rubella, Varicella
Viral vector vaccine	Stronger immune response; Preservation of native antigen; Mimicking natural infection	More complicated manufacturing process; Risk of genomic integration; Response dampened by pre-existing immunity against vector	Ebola virus
Subunit vaccine	Safe and well-tolerated	Lower immunogenicity; Requirement of adjuvant or conjugate to increase immunogenicity	Pertussis, Influenza, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae type b*
Viral-like particle vaccine	Safe and well-tolerated; mimicking native virus conformation	Lower immunogenicity; More complicated manufacturing process	Hepatitis B virus, Human Papilloma-virus
DNA vaccine	Safe and well-tolerated; Stable under room temperature; Highly adaptable to new pathogen; Native antigen expression	Lower immunogenicity; Difficult administration route; Risk of genomic integration	NA
RNA vaccine	Safe and well-tolerated; Highly adaptable to new pathogen; Native antigen expression	Lower immunogenicity; Requirement of low temperature storage and transportation; Potential risk of RNA-induced interferon response	NA

En conclusion, il reste encore beaucoup de chemin à faire dans la compréhension de l'immunité contre les coronavirus, en particulier celle relative à la production d'une mémoire immunitaire durable. Les vaccins actuellement à l'étude semblent davantage centrés sur la production d'anticorps neutralisants que sur la stimulation de l'immunité cellulaire, en particulier locale, et ce en dépit des enseignements obtenus en étudiant le SARS-CoV1 ou le MERS-CoV, ou de ceux issus de la recherche récente sur la réponse immunitaire face au SARS-CoV-2.

D'autres essais sur des vaccins par voie orale ou en spray sont en cours, mais sont encore très peu avancés (phase I). Ils sont difficiles à développer et l'immunité induite par ces vaccins est souvent de courte durée.

Nous pouvons nous interroger sur la capacité des laboratoires pharmaceutiques à développer des vaccins aussi rapidement. La phase de recherche d'un vaccin se fait habituellement avec les phases I,

II, et III successives. Les candidats vaccins ont pu se développer rapidement car les phases de développement ont pu être conduites en parallèle au lieu de les faire se succéder les unes après les autres. Cela ne remet cependant pas en cause les contrôles qualité de chaque étape. Par ailleurs, ils ne sont enregistrés/autorisés que lorsque les autorités indépendantes confirment leur qualité, leur sécurité et leur efficacité.

III.2.c Nouvelles cibles et nouveaux traitements

La recherche clinique s'est également développée pour trouver de nouveaux traitements efficaces contre les coronavirus. Ci-dessous figurent des exemples d'essais cliniques menés contre les trois coronavirus SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2.

Tableau 10 : Exemples d'essais cliniques contre le SARS-CoV1, menés avec de nouveaux traitements

SARS-CoV1

Date	Promoteur	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2006(104)	AIM ImmunoTech Inc.	Alferon LDO	Phase II Randomisé Bras parallèles *10 patients*	Evaluation de l'innocuité et de l'activité de l'interféron alfa-n3 à faible dose administré par voie orale en tant qu'antiviral et immunomodulateur chez des sujets asymptomatiques ayant récemment été exposés à une personne atteinte du SARS

L'Alferon LDO contient un interféron alfa-n3 oral à faible dose, dérivé de leucocytes humains. Ce traitement pourrait agrandir la famille des interférons alfa, qui sont de petites molécules protéiques produites et sécrétées par les cellules en réponse à des infections virales ou à des inducteurs synthétiques et biologiques. Ces interférons se fixent à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire et déclenchent une séquence complexe de réactions intracellulaires et l'induction d'enzymes. Les réponses cellulaires à l'interféron peuvent être l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par le virus, la suppression de la prolifération cellulaire ou bien des activités immunomodulatrices(105).

Tableau 11 : Exemple d'essais cliniques contre le MERS-CoV, menés avec des nouveaux traitements

MERS-CoV

Date	Promoteur	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2016-2018(106)	National Institute of Allergy and Infectious	SAB-301 : pAb d'hIgG purifié (médicament biologique)	Phase I Randomisé Double-aveugle	Evaluation de la sécurité, tolérance et pharmacocinétique du SAB-301 chez les adultes sains

	Diseases (NIAID)		Versus placebo	
2014-2016(107)	King Abdullah International Medical Research Center	Thérapie plasmatique convalescente anti-MERS-COV	1 seul bras *20 patients*	Evaluation de la pharmacocinétique de l'immunoglobuline en réponse à l'administration de plasma en convalescence
2018-2019(108)	NIAID	REGN3048 REGN3051	Phase I Randomisé Bras parallèles Double aveugle *48 patients*	Evaluation de l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'immunogénicité des anticorps co-administrés REGN3048 et REGN3051 par rapport au placebo chez des adultes en bonne santé
2016-2018(109)	NIAID	SAB-301 (anticorps polyclonal d'immunoglobuline G (hIgG) humain purifié)	Phase I Randomisé Double aveugle Versus placebo	Evaluation de l'innocuité et de la tolérabilité du SAB-301 chez les adultes en bonne santé
2016-2018(110)	NIAID	Le SAB-301 est un anticorps polyclonal d'immunoglobuline G (hIgG) humain purifié conçu pour se lier spécifiquement à la protéine de pointe MERS-CoV (S)	Phase I Randomisé Double-aveugle Versus placebo	Evaluation de l'innocuité, de la tolérance et de la pharmacocinétique du SAB-301 chez des adultes en bonne santé

La recherche clinique s'est développée contre le MERS-CoV autour de plusieurs axes dont :

- Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux REGN3048 et REGN3051 visent la protéine de pointe du MERS-CoV employée par le virus pour se fixer et infecter les cellules cibles(111).
Les anticorps dits « monoclonaux » sont des anticorps fabriqués par des cellules en culture pour traiter des maladies spécifiques. Ils sont obtenus en exposant des cellules immunitaires rigoureusement identiques à une protéine dite « cible » contre laquelle les cellules immunitaires fabriquent un anticorps. Les anticorps monoclonaux permettent de cibler de manière précise une protéine sans affecter les autres(113).

Ces anticorps monoclonaux ont révolutionné la prise en charge de nombreuses maladies. Plusieurs anticorps monoclonaux sont actuellement commercialisés en France pour traiter des maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, psoriasis,…) et certains cancers. Ils sont également utilisés contre le rejet de greffe.

- Les anticorps polyclonaux

Les anticorps polyclonaux sont eux un mélange complexe de plusieurs anticorps qui sont habituellement produits par différents clones de lymphocytes B d'un animal. Ils permettent de reconnaitre plusieurs épitopes présents à la surface d'une cellule cible et donc présentent un intérêt particulier pour les variants. Ils maintiennent une efficacité liée à la diversité des cibles.

Le procédé de fabrication des anticorps polyclonaux est relativement peu couteux et il est possible d'isoler de grandes quantités d'anticorps dans une extraction unique. Cependant ils présentent une variabilité importante entre les lots, ce qui entraine des affinités différentes aux antigènes selon les anticorps. De plus, le niveau de pureté et de concentration d'un anticorps spécifique est plus faible chez les anticorps polyclonaux que chez les anticorps monoclonaux(112).

Prenons l'exemple du XAV-19, anticorps polyclonal développé par XENOTHERA, qui sera ré-évoqué dans le Tableau 12 ci-dessous. Nous savons que les variants du SARS-CoV2 peuvent réduire l'efficacité des anticorps monoclonaux. L'intérêt des anticorps polyclonaux est alors d'avoir une meilleure efficacité contre les variants. Le XAV-19 est un anticorps polyclonal porcin « glyco-humanisé » dirigé contre le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine de pointe Wuhan-Hu-1 du SARS-CoV2. Les épitopes cibles de XAV-19 sont répartis sur l'ensemble du RBD et couvrent particulièrement les motifs de liaison au récepteur (RBM), sur des sites de contact direct avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE-2). A été analysé in vitro l'impact de mutations ponctuelles et groupées de la protéine S correspondant aux variantes B.1.1.7 (forme britannique ; UK) et B.1.351 (forme sud-africaine, SA). Il a été constaté que la neutralisation par XAV- 19 présentait peu ou pas de sensibilité à ces mutations. Le XAV-19, qui est actuellement évalué chez des patients hospitalisés atteints de COVID19 (phase 2a-2b) dans l'étude POLYCOR (ClinicalTrial.gov, NCT04453384), pourrait constituer un nouvel outil thérapeutique efficace pour lutter contre le SARS-CoV2 et ses variants.

- La thérapie plasmatique convalescente

Le principe de la thérapie plasmatique convalescente repose sur l'injection du plasma d'une personne rétablie du virus à une personne infectée. Ce traitement fournit au patient des anticorps pour lutter contre le virus.

Tableau 12 : Exemple d'essais cliniques contre le SARS-CoV2, menés avec des nouveaux traitements

SARS-CoV2

Date	Promoteur	Médicament/Molécule	Type d'essai	Objectif
2020(114)	XENOTHERA	XAV-19 – anticorps protecteurs similaires à la réponse naturelle de l'homme POLYCOR	Essai de Phase IIa et IIb	Traitement du COVID-19 par anticorps purifiés à partir de patients guéris. XENOTHERA a prouvé in vitro que ses anticorps ont des propriétés particulières qui évitent le phénomène d' « antibody-dependent enhancement »

				(ADE)[9]
03/03/2021(115)	XENOTHERA	XAV-19 EUROXAV	Phase III International Versus placebo Double aveugle Randomisé	Evaluation de l'efficacité et la sécurité d'une perfusion de 150 mg de XAV-19, chez des patients atteints de COVID-19 modéré à sévère
2020-2021(116)	NIAID IMPLICIT BIOSCIENCE	IC14 (anticorps)	Phase II Randomisé, Double-aveugle, Versus placebo, Bras parallèles	Evaluation de l'efficacité et de l'innocuité de l'IC14 réduire la gravité de la maladie
2022-2023(117)	JOHNS HOPKINS UNIVERSITY	Plasma de convalescence SARS-CoV-2	Phase II Randomisé, Triple aveugle, 500 participants	Comparaison de l'efficacité et de l'innocuité du plasma immunitaire contre le coronavirus humain (HCIP) par rapport au plasma témoin (SARS-CoV-2 non immunisé)
2020-2021(118)	SYNAIRGEN RESEARCH LTD.	SNG001 (IFN-β1a pour nébulisation)	Phase II Randomisée, Double-aveugle, Versus placebo, 820 participants	Déterminer l'innocuité et l'efficacité du SNG001 inhalé
2021(119)	WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE	NT-I7 (interleukine-7 à action prolongée)	Phase I Randomisé, Bras parallèles, 42 participants	Evaluation de l'effet de NT-I7 pour augmenter le nombre de lymphocytes et améliorer la clairance immunitaire du SRAS-CoV-2
2020-2021(120)	RIDGEBACK BIOTHERAPEUTICS, LP	EIDD-2801 (analogue du nucléoside cytidine)	Phase Iia Randomisé, Double-aveugle, Bras parallèles	Evaluation de l'innocuité de l'EIDD-2801 et son effet sur l'excrétion virale du SRAS-CoV-2

[9] ADE : problème rencontré fréquemment dans les infections virales comme la dengue ou le coronavirus. Ce mécanisme est un risque réel avec les anticorps de patient, alors qu'il est exclu avec le XAV-19.

2021(121)	ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS	Alisporivir	Phase II Randomisé, Bras parallèles, 100 participants	Evaluation de l'efficacité, l'innocuité et de la tolérabilité de l'alisporivir plus « Standard of Care » (SOC) par rapport au SOC pour le traitement des patients hospitalisés atteints d'infections dues au SRAS-CoV-2
2021(122)	ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI	Peginterferon Lambda-1A	Phase II Randomisé	Evaluation de l'innocuité et de l'efficacité d'un médicament expérimental peginterféron lambda-1a

La recherche clinique contre le SARS-CoV2 s'est développée autour de diverses classes thérapeutiques. Nous retrouvons, tout comme certains essais menés contre le SARS-CoV1 et le MERS-CoV, des essais cliniques menés sur des anticorps monoclonaux et polyclonaux, des interférons et du plasma de convalescence. D'autres essais cliniques portent sur des nouvelles molécules antivirales comme l'alisporivir (inhibiteur de la cyclophiline) et l'EIDD -2801 (analogue du nucléoside cytidine). Un essai est également mené sur l'action de l'interleukine-7 comme immuno-adjuvent.

Nous remarquons une similarité entre les classes thérapeutiques faisant l'objet d'essais cliniques, du SARS-CoV1 au SARS-CoV2. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les recherches menées sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV sont précieuses dans la lutte actuelle contre le SARS-CoV2 puisqu'elles constituent une mine d'informations et permettent d'avoir un recul scientifique. Bien qu'aucun traitement contre le SARS-CoV1 et le MERS-CoV mis sur le marché ne ressorte de ces précédentes études, celles-ci constituent un point de départ pour pouvoir approfondir la recherche clinique.

PARTIE II – Avancées dans la recherche biomédicale et axes d'amélioration

I – Traitements actuellement utilisés contre les coronavirus

L'émergence du SARS-CoV1, du MERS-CoV et du SARS-CoV-2 a créé de nouveaux paradigmes de santé publique mondiale et a remis en question la médecine en raison du manque de médicaments antiviraux et d'anticorps spécifiques.

Des thérapies potentielles sont utilisées pour tenter de prévenir une morbidité et une mortalité graves. En l'absence de thérapies antivirales efficaces et éprouvées contre ces types de coronavirus, les patients infectés doivent recevoir une thérapie de soutien et des combinaisons de médicaments.

Nous pouvons classer les thérapies déjà proposées pour lutter contre les coronavirus en deux catégories : la première catégorie agit sur les cellules humaines ou le système immunitaire, tandis que la seconde agit sur le virus lui-même. Dans le cas du système immunitaire, la réponse innée agit pour combattre la réplication du coronavirus et l'infection. Par exemple, les interférons améliorent le système immunitaire du patient. Les thérapies qui agissent sur le virus lui-même comprennent celles

qui bloquent la synthèse de l'ARN en agissant sur le matériel génétique viral, inhibent la réplication des enzymes fondamentales et empêchent le virus de se lier aux récepteurs des cellules humaines. Il a été démontré que le blocage des voies de signalisation des cellules humaines a un effet antiviral, en raison de leur rôle dans la réplication du virus.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de prévention efficace ni de traitement ciblé pour les trois coronavirus, mais un soutien symptomatique est disponible. La prise en charge des infections liées à ces coronavirus repose sur des traitements symptomatiques et des soins de support. Les traitements délivrés à l'hôpital incluent souvent des antibiothérapies prophylactiques pour prévenir les infections secondaires. Les médicaments fréquemment utilisés pour traiter les symptômes sont les antibiotiques, les médicaments antiviraux (ribavirine, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, interféron) et les stéroïdes. L'antibiothérapie empirique est largement utilisée car les patients peuvent avoir des infections bactériennes avec des complications.

Nous allons détailler ci-après les caractéristiques des traitements les plus couramment utilisés.

I-1 Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique. Cette molécule a une activité antivirale contre divers virus à ADN et ARN, directement lié à son activité mutagène. Elle empêche notamment la multiplication de l'hépatite C. Son efficacité reste controversée même si elle a été largement utilisée dans le traitement des coronavirus. Une étude de cohorte rétrospective portant sur le MERS-CoV montre que la ribavirine combinée à l'IFN alpha a amélioré de manière significative le taux de survie des patients à 14 jours(123). Une autre étude rétrospective portant sur des patients gravement malades atteints de MERS-CoV a suggéré que la ribavirine et l'IFN n'entraînent pas une élimination plus rapide de l'ARN du MERS-CoV et qu'ils sont associés à une mortalité plus élevée à 90 jours chez les patients gravement malades(124).

La ribavirine et les glucocorticoïdes ont été largement utilisés comme traitement de première ligne chez les patients gravement malades atteints du SARS, mais les résultats du traitement ont suggéré que l'association des deux n'a pas apporté de bénéfice significatif. Par ailleurs, la ribavirine présente des signes de toxicité. L'utilisation de fortes doses peut entraîner une anémie hémolytique progressive, une bradycardie et une hypomagnésémie(125). Les effets exacts de la ribavirine sont inconnus en raison de l'utilisation mixte de plusieurs médicaments. D'autres recherches doivent être menées pour consolider les connaissances sur l'action de cette molécule.

I-2 Remdesivir

Le remdesivir possède une activité anti-coronavirus. Il est capable d'inhiber la réplication du SARS-CoV et du MERS-CoV dans les cellules épithéliales humaines, d'améliorer la fonction pulmonaire et de réduire la charge virale(126). Le remdesivir a été montré comme étant efficace pour contrôler l'infection par le SARS-CoV2 in vitro(127).
Cependant, nous devons avoir plus de recul et attendre de recueillir davantage de preuves par d'autres essais cliniques pour valider l'action du remdesevir sur le SARS-CoV2.

I-3 Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont couramment utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires et auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé. Les corticostéroïdes ont des effets anti-inflammatoires, peuvent améliorer les lésions pulmonaires et réduire la mortalité dans le SDRA. Les trois coronavirus peuvent provoquer le développement du SDRA

chez les patients à travers lequel l'organisme produit un grand nombre de facteurs inflammatoires(128). Les corticostéroïdes peuvent être efficaces pour soulager les symptômes chez les patients atteints de la COVID-19. Chez les patients atteints du SDRA diagnostiqués avec COVID-19, le traitement à la méthylprednisolone a réduit le risque de décès(129). D'un autre côté, dans un autre essai évaluant l'efficacité et la sécurité des corticostéroïdes pour le traitement du SDRA, la méthylprednisolone a augmenté le risque de décès après l'utilisation de corticostéroïdes, bien que la fonction cardiopulmonaire des patients se soit améliorée(130)(131).
Cependant, leur efficacité doit être prouvée à travers d'autres essais cliniques pour en faire des traitements de référence fiables.

I-4 Lopinavir/Ritonavir

Le lopinavir/ritonavir est un inhibiteur de protéase. La capacité antivirale du ritonavir est faible, car son rôle est d'augmenter la concentration sérique du lopinavir. Il inhibe son métabolisme médié par le Cytochrome P3A (CYP3A). Des tests in vitro montrent que le lopinavir a des effets antiviraux sur le SARS-CoV1(132).

L'utilisation initiale du lopinavir/ritonavir a engendré une réduction de l'utilisation des corticostéroïdes, de la charge virale, de la mortalité globale et des taux d'intubation(132)(133). Dans une étude in vitro contre le MERS-CoV, une faible concentration de lopinavir a inhibé la réplication du MERS-CoV(134). Cependant, dans le cas du SARS-CoV2, le lopinavir/ritonavir n'a pas entraîné de diminution significative de la charge virale ni d'amélioration clinique significative et était plus susceptible de provoquer des effets indésirables gastro-intestinaux, notamment l'anorexie et la nausée(135).

I-5 Chloroquine/Hydroxychoroquine

La chloroquine et l'hydroxychloroquine sont des antipaludiques et présentent des effets antiviraux et immunomodulateurs(138). Des expériences in vitro ont révélé que la chloroquine était efficace dans la prévention et le traitement de l'infection par le SARS-CoV1. La chloroquine a inhibé la réplication du MERS-CoV de manière dose-dépendante, avec une concentration efficace à 50% de 3,0 µM. Le rôle de la chloroquine dans le SARS-CoV2 est similaire à celui du SARS-CoV1(136)(137).

Un autre essai randomisé de COVID-19 a montré que l'hydroxychloroquine raccourcissait considérablement le temps de récupération clinique et favorisait la réduction de la pneumonie(138).

Cependant, d'autres études ont démontré la toxicité à long terme de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine. Une toxicité aiguë a été signalée après des traitements à la dose standard après seulement 2 mois(139)(140). Une revue systématique de la littérature publiée dans *Academic Emergency Medicine* a révélé qu'il n'y a pas assez de données pour soutenir l'utilisation systématique de l'Hydroxychloroquine ou de la Chloroquine comme voie thérapeutique contre la COVID-19(141).

I-6 Plasma

Le plasma en phase de récupération contient des anticorps. L'immunothérapie passive par administration de plasma peut supprimer la virémie et neutraliser les agents pathogènes(142)(143). Cinq patients gravement malades atteints de la COVID-19 et ayant reçu du plasma en convalescence ont vu leur charge virale diminuer et leur pronostic s'améliorer.

Cependant, il existe certaines incertitudes et limites dans l'utilisation du plasma, comme le manque d'essais cliniques randomisés, le risque de transmission de l'infection aux professionnels de santé, et

le choix approprié des donneurs(144). Par conséquent, tous ces éléments sont à prendre en considération lors des transfusions de plasma.

Ci-dessous, la Figure n°13 récapitule les traitements les plus utilisés contre le SARS-CoV1, le MERS-CoV et le SARS-CoV2 :

TABLE 2 | List of antiviral drugs and vaccine approaches for SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and influenza viruses.

Virus	Drug or vaccine	Drug mechanism of action/comments
SARS-CoV-2	Bevacizumab, Chloroquine phosphate, Methylprednisolone, Fingolimod, Favipiravir, Lopinavir and ritonavir, Remdesivir, mRNA-1273*, ChAdOx1 nCoV-19*	• **Bevacizumab:** inhibiting vascular endothelial growth factor (VEGF), which is higher in COVID-19 patients than in healthy controls; VEGF is the most potent vascular permeability inducer that induces hypoxia and severe inflammation • **Chloroquine:** increasing endosomal pH, which is required for virus fusion; interfering with the glycosylation of cellular receptors of SARS-CoV; suppressing the production or release of tumor necrosis factor α and interleukin 6 • **Glucocorticoids:** suppressing "cytokine storms" • **Fingolimod:** preventing acute respiratory distress syndrome development • **Favipiravir:** based on the results of two trials conducted in Wuhan and Shenzhen, China recommended this drug as a treatment approach for COVID-19 • **Lopinavir/ritonavir:** reducing viral replications in patients infected with SARS and MERS; ritonavir reduces the first pass metabolism of lopinavir to increase its bioavailability • **Remdesivir:** antiviral drug against a wide array of RNA viruses that works by combining with the nascent viral RNA chains to result in premature termination, reducing virus infections (82, 117–122)
SARS-CoV	Ribavirin, Methylprednisolone, Interferons, Lopinavir and ribavirin, Pentaglobin*	• **Ribavirin:** preventing replication of RNA and DNA viruses • **Methylprednisolone:** using interferons plus corticosteroids to reduce disease-associated impaired oxygen saturation, radiographic lung abnormalities, and creatine kinase levels (controversial arguments about using corticosteroids in SARS) • **Interferons:** reducing viral replication • **Lopinavir and ribavirin:** blocking the final step of virion assembly; reducing the peak viral load and the associated immunopathological damage (123)
MERS-CoV	Ribavirin and interferon-α2a, Lopinavir/ritonavir, Convalescent plasma*	• **Ribavirin:** combining interferon-α2b to reduce MERS-CoV replication • **Lopinavir/ritonavir:** improving the outcomes of MERS-CoV infection; improving pulmonary function but not reducing virus replication or severe lung pathology (124)
Influenza A virus (drugs recommended by CDC to treat flu in the 2019–2020 season)	Oseltamivir phosphate, Zanamivir, Peramivir, Baloxavir marboxil, flu vaccines (such as flu shots, nasal spray flu vaccine, quadrivalent influenza)	• **Oseltamivir:** blocking neuraminidases on the surfaces of influenza viruses; interfering with host cell release of complete viral particles • **Zanamivir:** inhibiting influenza A and B virus neuraminidases; preventing the release of progeny viruses from host cell surfaces; inhibiting viral replication • **Peramivir:** inhibiting influenza virus neuraminidases • **Baloxavir marboxil:** inhibiting polymerase acidic endonuclease, an enzyme essential for viral replication; being a prodrug converted by the hydrolysis of baloxavir • **Flu vaccines:** including flu shots, nasal spray flu vaccine (FluMist Quadrivalent), quadrivalent influenza vaccine, flu vaccination by jet injector, Fluzone high-dose seasonal influenza vaccine, flu vaccine with adjuvant (FLUAD), cell-based flu vaccines (Flucelvax Quadrivalent), recombinant influenza vaccine, and intradermal influenza vaccination (125, 126)

Figure 13 : Liste des médicaments antiviraux et des approches vaccinales contre le SARS-CoV2, le SARS-CoV, le MERS-CoV et les virus grippaux(145)

La Figure n°13 ci-dessous répertorie diverses stratégies thérapeutiques qui visent à interférer avec la réplication virale à différents stades, de l'attachement à l'assemblage du virus. Le cycle de réplication du virus est composé des étapes suivantes : Fusion, Endocytose, Traduction, Protéolyse, Traduction et réplication de l'ARN, Conditionnement.

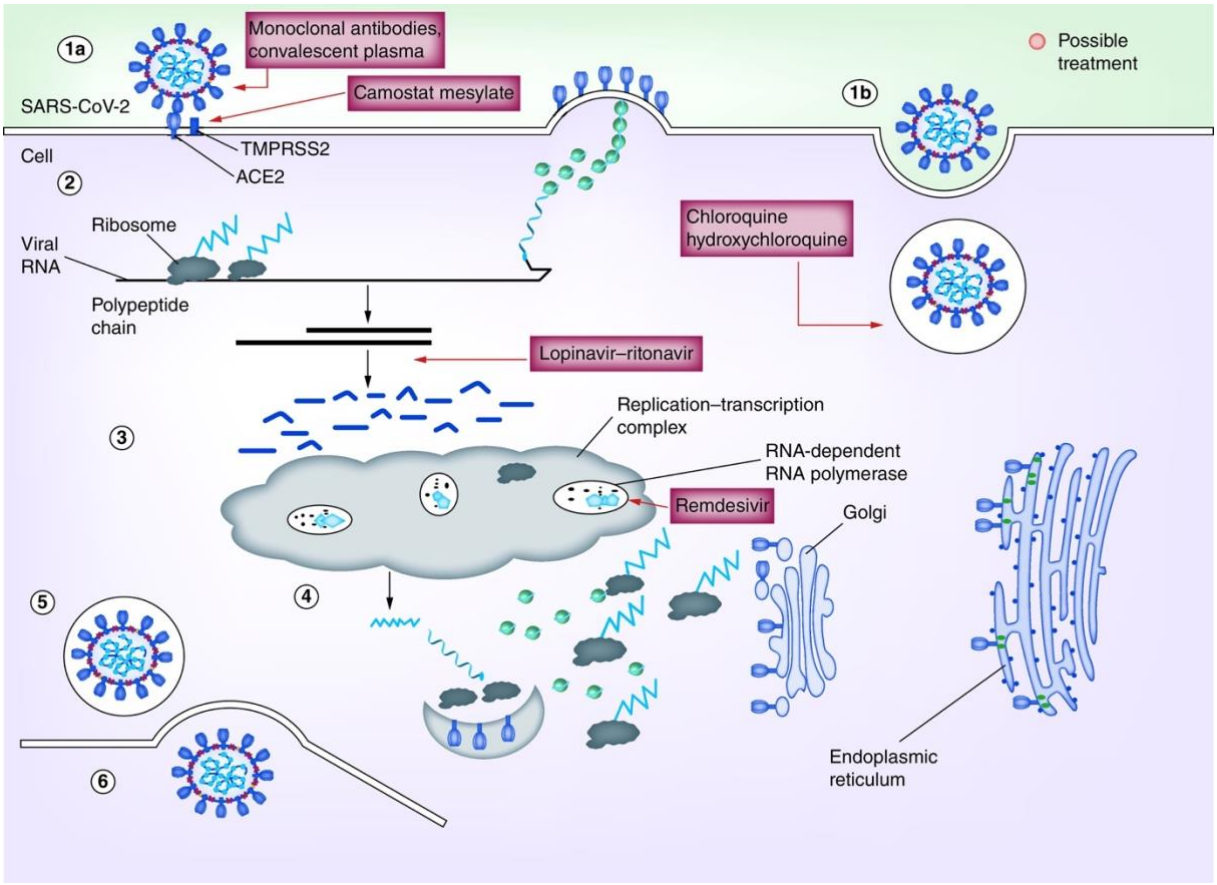


Figure 14 : Cibles médicamenteuses pour inhiber la réplication du SARS-CoV2(146)

En conclusion, il n'existe pas réellement de traitement curatif contre ces trois coronavirus. Les personnes infectées sont priées de rester en isolement tout en recevant un traitement symptomatique. Pour mieux comprendre la pathogenèse et les cibles thérapeutiques du SARS-CoV2, un plus grand nombre d'études sur les animaux et d'essais cliniques sont nécessaires.

II – Perspective de traitements et vaccins contre les maladies infectieuses liées aux coronavirus

La communauté scientifique a mis au point des stratégies pour créer de nouveaux traitements contre les coronavirus. Une première stratégie peut être l'utilisation d'antiviraux à large spectre couramment utilisés pour traiter la pneumonie, tels que les interférons, la ribavirine et la cyclophiline inhibée. Une autre stratégie peut reposer sur l'utilisation de bases de données de molécules pour suivre les nouveaux composés qui ont un effet thérapeutique contre le virus. Enfin, une stratégie basée sur l'information génomique et les caractéristiques pathologiques peut être employée dans le développement de nouveaux médicaments.

Chaque type de virus réagit différemment au traitement. Dans le cas du MERS-CoV par exemple, les thérapies sont utilisées au stade final de la maladie, car l'immunopathologie prédomine et les antiviraux ont peu d'effet bénéfiques chez les patients.

Nous allons décrire ci-dessous certaines alternatives envisagées, telles que les anticorps monoclonaux, les interférons et les inhibiteurs de protéase. Nous verrons également que certains produits naturels peuvent être utilisés contre les coronavirus.

II.1 Anticorps monoclonaux

L'une des modalités de traitement utilisées pour réduire la réplication du virus et sa propagation est l'immunisation passive avec des anticorps monoclonaux. Des études ont déjà démontré que ces anticorps ont un fort potentiel pour combattre les maladies virales hautement pathogènes, en agissant par la neutralisation prophylactique et thérapeutique des protéines structurelles du virus.

Des études in vitro et in vivo évaluant l'utilisation des anticorps anti-SARS et anti-MERS ont fait état d'une inhibition de la réplication virale et d'une amélioration de l'état clinique des patients. Une autre étude a également fait état d'une inhibition virale avec l'utilisation d'anticorps contre la glycoprotéine S du MERS-CoV après 24 heures d'infection dans un modèle de souris DPP4 humanisé(147).

Actuellement seuls certains traitements à base d'anticorps monoclonaux des sociétés Lilly et Roche sont utilisés. Mi-Mars 2021, l'ANSM a permis l'utilisation en accès précoce de deux bithérapies d'anticorps monoclonaux pour traiter les adultes à risque de forme grave de la COVID-19 dès apparition des symptômes : bithérapies casirivimab/imdevimab du laboratoire Roche et bamlanivimab/etesevimab du laboratoire Lilly France. Il s'agit de deux ATU de cohorte. Ces anticorps ciblent spécifiquement la protéine S située à la surface du SARS-CoV2, neutralisant la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaines(148).

II.2 Anticorps polyclonaux

Comme nous l'avons évoqué dans la partie III.2.c, ces mélanges complexe de plusieurs anticorps sont très prometteurs car ils présentent un intérêt contre les variants et une meilleure action anti SARS-CoV2 que les anticorps monoclonaux. Les sérums à base d'anticorps polyclonaux, comme le XAV-19 évoqué en partie III.2.c, agissent directement sur le virus avant que l'organisme du patient n'ait sa propre réaction immunitaire. Ces antiviraux ont pour but de prévenir l'aggravation de la maladie. Pour être efficaces, ils doivent être administrés rapidement après l'apparition des symptômes, dans les cinq premiers jours environ.

II.2 Interférons

Les interférons (IFN) comprennent une classe d'immunomodulateurs produits par les cellules en réponse à la détection de cibles pathogènes spécifiques qui agissent sur la cellule stimulée et ses voisines. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques(149). Ce type de thérapie est couramment utilisé pour traiter les infections virales émergentes, telles que le SARS-CoV1, le MERS-CoV et peut même être utilisé pour le SARS-CoV2(149).

Les IFN sont divisés en types I et II, et l'IFN-α, qui appartient au type I, est produit rapidement à partir de la réponse immunitaire innée provoquée par les infections virales. Des études ont démontré l'inhibition de la réplication du SARS-CoV1 in vitro grâce à l'utilisation d'IFN de type I, dont l'IFN-β. Il a été démontré que l'utilisation de l'IFN-α-2a et de la ribavirine avait un puissant effet inhibiteur sur la réplication du virus MERS-CoV, améliorant ainsi la survie des patients(98). En outre, l'utilisation de l'IFN de type I a réduit la réplication virale in vitro et a montré des avantages dans des modèles in vivo d'infection chez les primates.

Toutefois, l'efficacité des IFN fait encore l'objet d'un débat. Bien que des études aient montré que leur utilisation peut réduire la charge virale et améliorer l'état clinique de l'homme et les animaux infectés par le CoV(150), d'autres études rapportent que l'IFN n'était pas meilleur que le placebo(151)(152).

II.3 Inhibiteurs de protéase

II-3-1 Protéase 3CLpro

Les inhibiteurs de protéase sont des cibles largement utilisées pour le développement de médicaments contre les coronavirus. La protéase de type 3C (3CLpro) est la principale protéase. Parmi les brevets, plusieurs ont présenté des suggestions d'inhibiteurs de cette protéase(153).

II-3-2 ARN hélicase nsP13

L'hélicase virale nsP13 est l'une des protéines nécessaires à la réplication des gènes viraux et également l'une des principales cibles pour le développement d'antiviraux potentiels. Certains inventeurs ont indiqué que ces composés pourraient également contribuer à améliorer les symptômes de l'infection, comme la forte fièvre présente dans les infections causées par le MERS-CoV, le SARS-CoV1 et actuellement le SARS-CoV2(153).

II-3-3 Protéase de type papaïne (PLpro)

Une seule invention a montré des composés ayant une activité inhibitrice de la protéase de type papaïne. Dans ce brevet, un test de biocapteur de l'activité PLpro du MERS-CoV a été réalisé, montrant une inhibition de 73 % des cellules lorsqu'elles étaient traitées avec 10 µM de PL-4. Ce composé, le PL-4, également connu sous le nom de kanamycine, de la bactérie *Streptomyces*, est le premier inhibiteur PLpro approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis(154).

II-3-4 Protéine Spike (S)

La protéine S est une coprotéine de surface responsable de la liaison aux récepteurs de la membrane cellulaire, qui intervient également dans la fusion des membranes virales et de l'hôte.
Certaines inventions concernent l'inhibition de la protéine S du SARS-CoV1 et d'autres l'inhibition de la protéine S du MERS-CoV. Une étude montre que l'utilisation de peptides synthétiques(155) ciblant quatre régions de la protéine S ont permis de réduire le niveau d'ARN viral intracellulaire et la charge virale, en plus de prévenir l'entrée du SARS-CoV1 dans les cellules hôtes.

II.4 Produits naturels

Les produits naturels sont des sources inestimables de nouvelles entités chimiques présentant des profils chimiques innovants et des propriétés biologiques essentielles.

La Chine a toujours été connue pour son utilisation fréquente de la phytothérapie traditionnelle pour traiter les maladies, y compris les infections virales. Certaines preuves scientifiques démontrent déjà l'efficacité de l'utilisation de médicaments à base de plantes avec des activités antivirales contre les coronavirus basées sur l'inhibition de la réplication virale(156)(157); leur capacité à traiter les symptômes de la maladie tels que la fièvre et la toux ; ainsi que le renforcement de l'immunité chez les patients atteints du SARS-CoV-2(158). De plus, les analyses pharmacologiques de plusieurs

substances végétales ont permis de prédire de fortes propriétés in vivo liées à l'infection virale, à la réponse anti-inflammatoire et à l'hypoxie(159).

Un produit naturel aux propriétés antivirales connues est le resvératrol, un stilbène naturel qui a plusieurs effets biologiques dont des capacités antioxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices(160). Des chercheurs ont montré que le resvératrol était capable d'inhiber l'infection par le MERS-CoV en réduisant l'expression protéique de la nucléocapside N, réduisant ainsi l'apoptose cellulaire induite par le virus et augmentant la survie cellulaire post-infection.

Autre produit naturel, la baicaline(161), est un flavonoïde obtenu à partir de la plante médicinale chinoise *Scutellaria baicalensis Georgi.* Elle a une forte activité antivirale contre la famille des *Coronaviradae*. Ce composé pourrait être utile pour améliorer l'immunité de l'hôte et combattre la lymphopénie des patients atteints du SARS-CoV2(162).

Enfin, un brevet a fait état de l'utilisation de la bryostatine-1, une substance provenant de l'animal benthique marin Bugula neritinac, pour traiter le SARS-CoV1. Il s'agit du premier macrolide à avoir une activité anticancéreuse et de fortes propriétés thérapeutiques dans le traitement des leucémies, des cancers du rein et du col de l'utérus, des mélanomes et des lymphomes. Il peut également être utilisé pour traiter la pneumonie atypique présente dans le tableau clinique des infections à coronavirus.

Le traitement des maladies générées par les coronavirus, en particulier la COVID-19, apparaît aujourd'hui comme un défi pour l'humanité toute entière. Les brevets de thérapies ciblent les coronavirus en utilisant des médicaments antiviraux qui étaient essentiels dans le traitement du SARS-CoV1 et du MERS-CoV. Plusieurs pistes apparaissent possibles pour le traitement du SARS-CoV2. L'utilisation des IFN, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de protéase et de produits naturels a contribué à la mise au point de traitements et à l'atténuation des symptômes, améliorant ainsi l'état clinique des patients et réduisant le nombre de décès.

Les données présentées n’excluent pas la nécessité d'études supplémentaires et de nouvelles propositions thérapeutiques pour faire face à la menace de la COVID-19. Les connaissances acquises dans le traitement d'autres types de coronavirus sont précieuses pour la recherche biomédicale actuelle.

Bien que l’évaluation de traitements connus pour traiter les coronavirus aide la recherche actuelle de traitements efficaces, nous soulignons également l'importance de mener la recherche sur de nouveaux médicaments. L'amélioration clinique chez les patients ne correspond pas toujours à l'effet d'un médicament particulier, mais souvent à un ensemble de mesures et de traitements qui permettent l’évolution vers un bon pronostic. Les essais cliniques randomisés et en double aveugle restent fondamentaux pour trouver les meilleurs traitements contre la COVID-19(153).

III - Quels-sont les axes d’amélioration pour faire avancer plus vite la recherche biomédicale ?

Suite à l’émergence de la COVID-19, diverses perspectives de traitement et de vaccins ont vu le jour en seulement quelques mois. La recherche biomédicale a avancé à une vitesse inédite. Beaucoup des connaissances développées ont pu l’être rapidement grâce aux travaux qui avaient déjà été établis lors de la recherche contre le SARS-CoV1 et le MERS-CoV. Certains chercheurs travaillent déjà depuis des années sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV. Cependant, nous pouvons nous interroger sur les limites de la recherche contre les deux coronavirus SARS-CoV1 et MERS-CoV. Comment se fait-il qu’après plusieurs années aucun traitement reconnu n’existe ?

III.1 Limites de la recherche sur le SARS-CoV1 et le MERS-CoV

Tout d'abord, bien que nous disposions de la technologie nécessaire pour développer des médicaments capables de combattre certains de ces virus, l'investissement des entreprises pharmaceutiques ne semblait pas toujours justifié. Lors de l'épidémie du SARS-CoV1, de nombreuses entreprises nord-américaines ont notamment réduit les fonds consacrés à la recherche sur cette maladie qui a été rapidement maîtrisée. Le nombre de cas atteints du SARS-CoV1 a rapidement diminué, ce qui laissait peu de patients à inclure dans les nouveaux essais cliniques. L'enjeu n'étant pas de taille contrairement à celui du SARS-CoV2, par conséquent de nombreux chercheurs ont stoppé leurs travaux.

Par ailleurs, la géographie des populations touchées par ces trois coronavirus est très différente. Pour le SARS-CoV1 et le MERS-CoV, le virus était confiné à seulement quelques régions contre le monde entier pour le SARS-CoV2. Il était donc plus difficile de regrouper les moyens à la fois humains et financiers pour développer des nouveaux traitements. Les chercheurs avaient également moins de recul qu'à ce jour sur la physiopathologie et les caractéristiques des coronavirus(163).

III.2 Les leçons du SARS-CoV1 et du MERS-CoV, axes d'amélioration

Tout d'abord, les professionnels de santé ont été largement contaminés lors des épidémies de SARS-CoV1 et de MERS-CoV. Cela a contribué à la flambée des cas avec 18,6% des cas de MERS-CoV survenant chez les professionnels de santé et 21% des cas pour le SARS-CoV1(164)(165). Cette contamination a été en partie dû à l'utilisation des nébuliseurs, l'aspiration et l'intubation endotrachéales, la réanimation cardiopulmonaire, l'alimentation nasogastrique et des débits élevés en oxygène. Par ailleurs, une évaluation inadéquate des risques concernant l'urgence de la situation sanitaire ainsi que des rapports limités sur le virus en Chine ont contribué à la propagation rapide dans toute la Chine continentale et dans les pays voisins. L'évaluation des risques devrait inclure une évaluation de la norme actuelle de la surveillance épidémiologique et l'identification des facteurs de risque de transmission interhumaine à partir de cas symptomatiques et asymptomatiques.

Comparé au SARS-CoV1 et au MERS-CoV, le SARS-CoV2 s'est propagé plus vite. La mondialisation accrue et le foyer en Chine à Wuhan ont été des facteurs de propagation. En effet Wuhan est une grande plaque tournante reliant le Nord, le Sud, l'Est et l'Ouest de la Chine via des chemins de fer et un grand aéroport international. Le virus a pu se propager dans toute la Chine et dans le monde.

Nous pouvons citer certaines leçons tirées du SARS-CoV1 ayant permis une amélioration de la gestion du SARS-CoV2. Dès l'émergence du SARS-CoV2, a été prononcée la fermeture des marchés des espèces sauvages, l'interdiction du commerce des espèces sauvages et l'interdiction de la consommation d'animaux sauvages comme nourriture, contrairement à la crise liée au SARS-CoV1. Bien que le SARS-CoV2 soit plus contagieux et se répande plus rapidement que le SARS-CoV1, les mesures de restrictions de voyage ont été plus drastiques suite à l'émergence du SARS-CoV2. La mobilisation du personnel de santé s'est faite également plus rapidement, tout comme la mise en place de quarantaines strictes et de nouvelles normes d'hygiène/gestes barrière (porter correctement le masque, lavage des mains efficace, contact social minimal). Des tests diagnostiques ont vu rapidement le jour pour permettre un diagnostic précoce, un traitement précoce et un isolement des cas. Les corticoïdes étaient utilisés pour traiter les patients atteints de forme sévère, alors que pour les patients atteints de COVID-19 un traitement multidisciplinaire et multi organique est privilégié. La médecine de soins intensifs est cruciale pour les formes sévères. Par ailleurs, la supplémentation en oxygène et la ventilation mécanique sont tous deux essentiels dans le traitement des formes graves. Enfin, la nécessité de

développer un vaccin plus rapidement est apparue. En effet, aucun vaccin n'a été approuvé par la FDA contre le SARS-CoV1(166).

Par rapport à l'ensemble des essais cliniques cités précédemment, nous pouvons dégager certains axes d'amélioration pour les essais cliniques ultérieurs. Tout d'abord, il semblerait nécessaire de mener d'autres essais cliniques comparatifs randomisés à grande échelle. Nous devrions privilégier l'inclusion de patients atteints de formes graves de COVID-19 plutôt que les patients atteints de formes légères à modérées dans la population étudiée. Par ailleurs, il faut éviter les biais de confusion tels que les agents antiviraux utilisés dans les groupes de contrôle. La posologie et la durée initiale des traitements doivent être normalisés. Les agents anti coronavirus devraient être utilisés dès les premiers stades de la maladie.

Enfin, doivent être estimés plusieurs paramètres spécifiques tels que la mortalité, l'éradication virologique, l'élimination de la charge virale et l'évaluation des résultats cliniques (comprenant l'amélioration des symptômes, l'amélioration des résultats radiographiques, le taux d'intubation et l'admission aux soins intensifs)(167).

La propagation du SARS-CoV 1 s'est faite de par l'absence de recul et de connaissance que nous avions sur les caractéristiques cliniques de la maladie au début de l'épidémie. Les équipements de protection de la population étaient insuffisants. Dans le cas contraire cela aurait pu ralentir la propagation de la maladie.

Le MERS-CoV ne s'est lui pas propagé rapidement à l'échelle mondiale, en partie avec le risque plus faible de transmission interhumaine de ce virus. Beaucoup de cas asymptomatiques ont également rendu plus difficile la détection des cas et leur prise en charge. Cela a complexifié le contrôle de la maladie. L'éradication de la maladie a été difficile de par la variabilité des cas et l'insuffisance du contrôle des infections dans la région la plus touchée qui est le Moyen-Orient (manque de barrières physiques, manque de méthodes appropriées d'hygiène et d'assainissement.

Lorsque la COVID-19 a émergé, peu de politiques de collaboration intersectorielles étaient en place et un manque de fournitures médicales (pénurie de masques,…) se faisait ressentir. De plus, beaucoup de personnes atteintes de la COVID-19 était asymptomatiques, ce qui rendait la détection des cas difficile en l'absence de tests diagnostiques.

Par ailleurs, les médias contrôlés par l'État chinois ont mis beaucoup de temps à révéler la nature du virus, laissant la pandémie s'installer. Cela a donc certainement contribué à un échec de l'évaluation et de la gestion des risques par le gouvernement chinois et le ministère de la Santé.

Nous pouvons mettre en parallèle le SARS-CoV1 et le SARS-CoV2 dont la propagation a débuté en Chine. Des conditions similaires ont conduit à la propagation rapide de ces virus. Le MERS-CoV et le SARS-CoV2 peuvent également être mis en parallèle dans la mesure où les cas peuvent rester asymptomatiques tout en continuant à propager la maladie.

Ces virus ont tous les trois éclos avec aucun vaccin ni traitement à disposition et spécifiquement recommandé. Cela rend difficile leur freinage et entrave les efforts de santé publique et des médecins pour limiter leur propagation(163).

Enfin, des recherches supplémentaires devraient être menées sur la mise au point de méthodes efficaces pour permettre une détection précoce et opportune de ces maladies. Ces méthodes devraient avoir le potentiel de réduire la morbidité et la mortalité. Les recherches futures devraient

également tenter d'inclure davantage l'utilisation des nouvelles technologies comme l'Internet des objets (IoT[10] pour « Internet of Things » en anglais) pour cartographier la propagation de l'infection.

IV - Les procédures et dérogations disponibles mises en place pour accélérer la recherche biomédicale ?

Pour faire face aux conséquences de la COVID-19, chaque pays a établi des mesures dites « accélérées » pour que les délais de la recherche soient réduits à tous les niveaux et ne soient plus un frein. En France notamment nous avons adopté la Loi n°2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence. Celle-ci énonce la prise de mesures par les autorités, leur permettant de prendre toutes mesures relevant du code de la santé publique et du code de la recherche afin, dans le respect des meilleures pratiques médicales et de la sécurité des personnes, de simplifier et d'accélérer la recherche fondamentale et clinique visant à lutter contre l'épidémie(169). Ci-dessous nous évoquerons certaines des principales mesures prises dans le monde pour accélérer la recherche contre la COVID-19.

IV.1 Des procédures accélérées partout dans le monde

IV.1.a *Blueprint* OMS

Dans le monde entier, le nombre d'agents pathogènes potentiels est très important, tandis que les ressources consacrées à la recherche et au développement (R&D) pour certaines des maladies engendrées sont limitées. Le Blueprint mis en place par l'OMS a pour objectif de garantir des efforts déployés en R&D. Pour que ces efforts soient ciblés et productifs, une liste d'agents pathogènes et de maladies prioritaires a été établie, afin de déployer des efforts de R&D dans des contextes d'urgence sanitaire(22).

Ce programme de l'OMS permet ainsi de distinguer les maladies qui présentent le plus grand risque pour la santé humaine en raison de leur potentiel épidémique. À l'heure actuelle, les maladies prioritaires sont les suivantes :

- **COVID-19**
- Fièvre hémorragique de Crimée-Congo
- Maladie du virus Ebola et maladie du virus de Marburg
- La fièvre de Lassa
- **MERS-CoV et SARS-CoV**
- Maladies de Nipah et henipavirales
- La fièvre de la vallée du Rift
- Zika
- Maladie X[11]

Cette liste n'est pas exhaustive, l'OMS révise et met à jour cette liste au fur et à mesure des besoins et des changements. En fonction des maladies prioritaires, l'OMS s'emploie ensuite à élaborer des feuilles de route de R&D pour chacune d'entre elles(170).

La pandémie actuelle de COVID-19 est sans précédent, mais la réponse mondiale s'appuie sur les leçons tirées d'autres épidémies au cours des dernières décennies. Dans le cadre de la réponse de

[10] IoT « Internet of Things » représente l'interconnexion des objets physiques connectés ayant leur propre identité numérique et capables de communiquer les uns avec les autres(168).

[11] La maladie X représente la connaissance qu'une grave épidémie internationale pourrait être provoquée par un agent pathogène dont on ignore actuellement la cause chez l'homme. Le plan directeur de R&D vise explicitement à permettre une préparation précoce et transversale de la R&D qui soit également pertinente pour une "maladie X" inconnue.

l'OMS, le *Blueprint* R&D a été activé pour accélérer les diagnostics, les vaccins et les thérapies pour ce nouveau coronavirus. Ce plan directeur vise à améliorer la coordination entre les scientifiques et les professionnels de la santé au niveau mondial, à accélérer le processus de recherche et de développement et à élaborer de nouvelles normes et standards pour tirer des enseignements de la réponse mondiale et l'améliorer.

Le 30 janvier 2020, suite aux recommandations du Comité d'urgence, le directeur général de l'OMS a déclaré que l'épidémie constitue une urgence de santé publique de portée internationale

Les scientifiques mondiaux de COVID-19 se sont ensuite réunis au siège de l'Organisation mondiale de la santé à Genève les 11 et 12 février 2020 pour évaluer le niveau actuel des connaissances sur le nouveau virus, s'entendre sur les questions de recherche essentielles auxquelles il faut répondre d'urgence et trouver des moyens de collaborer pour accélérer et financer les recherches prioritaires visant à endiguer cette épidémie et à se préparer à celles à venir.

La discussion a abouti à un accord sur deux objectifs principaux. Le premier était d'accélérer la recherche innovante pour aider à contenir la propagation de l'épidémie et faciliter les soins aux personnes touchées. Le second était de soutenir les priorités de recherche qui contribuent aux plateformes de recherche mondiales dans l'espoir de tirer des enseignements de la réponse actuelle à la pandémie afin de mieux se préparer à la prochaine épidémie imprévue.

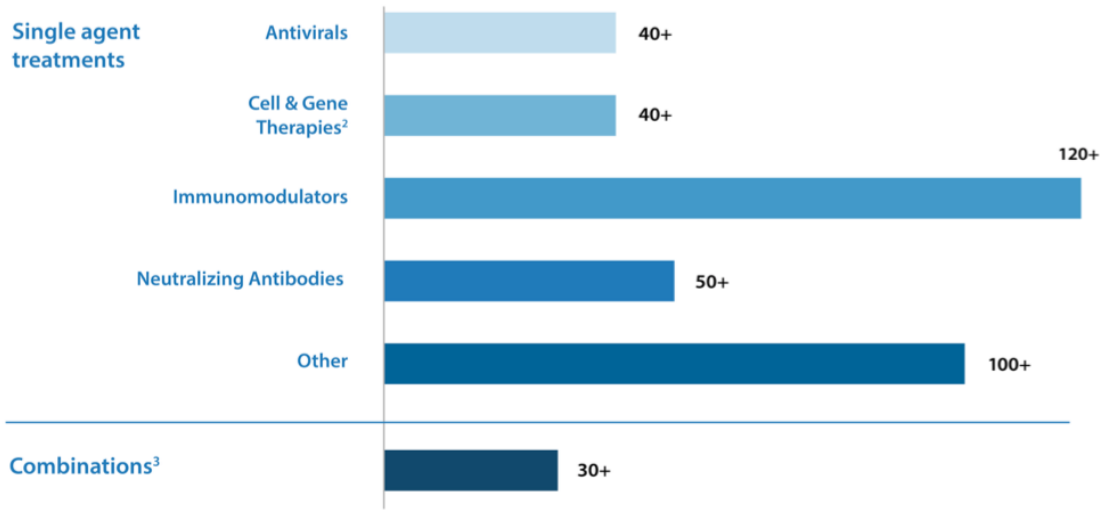
S'appuyant sur la réponse aux récentes flambées du virus Ebola, du SRAS-CoV et du MERS-CoV, le *Blueprint* R&D a permis une réponse coordonnée et accélérée au COVID-19, un programme sans précédent pour développer un vaccin, la recherche de traitements pharmaceutiques potentiels et le renforcement des canaux de partage d'informations entre les pays.

IV.1.b Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP)

La Food and Drug Administration (FDA) a créé un programme spécial d'urgence pour les éventuelles thérapies contre les coronavirus, appelé *Coronavirus Treatment Acceleration Program* (CTAP). Ce programme utilise toutes les méthodes disponibles pour faire parvenir les nouveaux traitements aux patients le plus rapidement possible, tout en déterminant s'ils sont utiles ou nocifs. L'objectif est de soutenir les essais cliniques qui testent les nouveaux traitements contre la COVID afin d'acquérir des connaissances précieuses sur leur sécurité et leur efficacité(171).

Un aperçu du développement des thérapies potentielles du COVID-19 au 31 décembre 2020 est :

- Plus de 590 programmes de développement de médicaments en phase de planification (hors vaccins)
- Plus de 400 essais cliniques déjà examinés par la FDA (hors vaccins)
- 8 traitements actuellement utilisés dans le cadre des autorisations d'utilisation d'urgence (*Emergency Use Authorizations(172)*)
- 1 traitement approuvé par la FDA utilisé contre la COVID-19



[1] Corresponds to number of safe to proceed INDs. Excludes INDs related to vaccines
[2] For additional information, please see Cellular & Gene Therapy Products
[3] Includes INDs with more than one product

Figure 15 : Types de traitements contre la COVID-19 à l'étude aux États-Unis

La diversité des approches thérapeutiques étudiées est importante car elle permet d'élargir notre compréhension et de multiplier les catégories de traitements potentiels. Nous retrouvons

- Les médicaments antiviraux empêchant les virus de se multiplier,
- Les immunomodulateurs visant à atténuer la réaction immunitaire de l'organisme au virus,
- Les thérapies à base d'anticorps neutralisants pouvant aider les individus à combattre le virus (anticorps fabriqués, thérapies à base d'anticorps d'origine animale, produits dérivés du sang tels que le plasma de convalescence et la globuline hyperimmune contenant des anticorps prélevés sur des personnes ayant déjà eu la COVID-19)
- Les produits de thérapie cellulaire (immunothérapies cellulaires, cellules souches, …)
- Les produits de thérapie génique visant à modifier ou à manipuler l'expression d'un gène ou à altérer les propriétés biologiques de cellules vivantes à des fins thérapeutiques.

Les essais en cours se répartissent en deux catégories : les essais en phase initiale et en phase avancée.

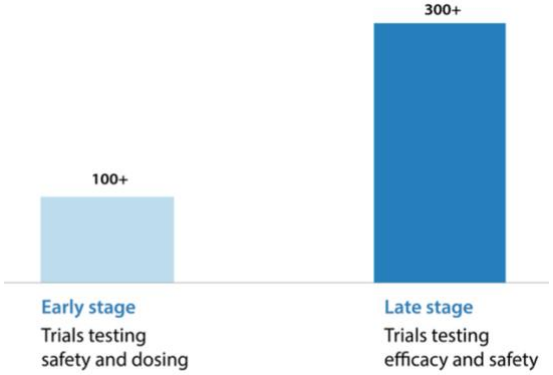


Figure 16 : Stades de développement des essais cliniques aux États-Unis

Les essais au stade précoce permettent de tester la sécurité et parfois le dosage. Ils fournissent rarement des preuves suffisantes pour justifier une autorisation ou une approbation d'utilisation d'urgence.

Les essais au stade tardif évaluent la sécurité et établissent si le traitement est efficace. Ils peuvent générer des preuves suffisantes pour soutenir les normes légales d'autorisation ou d'approbation d'utilisation d'urgence.

Au 31 Décembre 2020 la FDA comptait plus de 100 essais cliniques au stade précoce et plus de 300 essais cliniques au stade tardif.

IV.1.c Medicines end Healthcare produts Regulatory Agency (MHRA)

La MHRA travaille en étroite collaboration avec le *Department of Health and Social Care* (DHSC) et d'autres partenaires du secteur de la santé sur la COVID-19. La MHRA accorde la priorité au soutien et à l'autorisation du développement de vaccins, aux essais cliniques de nouveaux médicaments, à la gestion de l'approvisionnement en médicaments et en produits de santé. Elle fournit des informations aux patients, aux fabricants et aux professionnels de la santé par le biais de canaux d'information et de systèmes d'alerte établis.

Le National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC), un centre de la MHRA, joue également un rôle majeur dans la garantie de la qualité des médicaments biologiques dans le monde. Le NIBSC a développé un portefeuille de réactifs de référence et de recherche pour soutenir les domaines du diagnostic, du développement de vaccins et de la recherche sur la COVID-19.

Le Clinical Practice Research Datalink (CPRD), un autre centre de l'agence, fait de la recherche sur le COVID-19 une priorité absolue en accélérant les protocoles de recherche sur la COVID-19. Tous les résumés des protocoles d'étude approuvés sont publiés dans les 72 heures afin d'assurer la transparence. La British Pharmacopoeia (BP) élargit également ses produits et ses services durant l'épidémie(173).

IV.1.d EMA

L'Agence européenne des médicaments (EMA) fournit des conseils aux concepteurs de médicaments et aux sociétés pharmaceutiques pour les aider à accélérer le développement et l'approbation des médicaments et des vaccins pour COVID-19, et sur la manière dont ils devraient relever les défis réglementaires découlant de la pandémie de COVID-19. Des conseils peuvent être demandés à chaque étape du cycle de vie du produit pour les développeurs de médicaments et les titulaires d'autorisations de mise sur le marché ainsi que pour les demandeurs de traitements et de vaccins COVID-19. L'EMA propose des procédures rapides, impose des exigences ou des flexibilités applicables aux médicaments contre la COVID-19 aux stades de Recherche et Développement, d'évaluation et autorisation de mise sur le marché, de post-autorisation.

L'Agence a mis en place des procédures d'examen rapides (« Fast-track procedures) afin de fournir des évaluations des demandes de haute qualité des promoteurs dans les délais les plus courts possibles tout en garantissant des avis scientifiques solides.

- ⇨ Avis scientifique rapide : moins de 20 jours, au lieu du délai standard de 40 à 70 jours

L'EMA fournit aux développeurs des conseils rapides pour les guider sur les meilleures méthodes et les meilleurs plans d'étude afin de générer les preuves scientifiquement solides nécessaires pour déterminer la sécurité, l'efficacité et la qualité des traitements et des vaccins contre la COVID-19 dans les plus brefs délais.

Ci-dessous sont détaillées les principales mesures accélérées proposées par l'EMA(174) :

- ⇨ Accord rapide des Plans d'Investigation Pédiatriques (PIPs) : environ 20 jours, au lieu du délai standard de 120 jours maximum

Les besoins des enfants doivent être pris en compte dans le développement de chaque médicament par le biais d'un PIP qui est approuvé par l'EMA. Pendant la pandémie COVID-19, l'EMA accélère l'examen des demandes d'approbation d'un PIP (ou de reports ou de dérogations, selon le cas) pour les traitements et les vaccins contre COVID-19 afin de garantir que les programmes de développement puissent progresser rapidement.

- ⇨ Examen continu : cycles de 2 semaines

En cas d'urgence de santé publique, l'EMA évalue les données relatives aux médicaments ou vaccins prometteurs au fur et à mesure de leur disponibilité. Grâce à l'examen continu, l'EMA peut exceptionnellement commencer à évaluer les données alors que le développement est encore en cours. Lorsque le développement du médicament est suffisamment avancé pour une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM), la procédure d'évaluation formelle peut avoir lieu dans un délai très court, car les données ont déjà été examinées au cours de l'examen continu.

- ⇨ Évaluation accélérée : moins de 150 jours, au lieu du délai standard de 210 jours

Cette procédure permet à l'EMA d'examiner les demandes d'AMM de produits présentant un intérêt majeur pour la santé publique dans un délai plus court que d'habitude afin d'accélérer leur approbation et leur disponibilité. Elle est une option lorsque l'examen continu n'est pas applicable, lorsqu'il existe un besoin urgent de santé publique. Dans la pratique, les délais d'évaluation seront réduits au minimum absolu.

- ⇨ Extension d'indication et extension d'AMM

Les médicaments qui sont déjà autorisés pour d'autres maladies peuvent également agir contre la COVID-19. L'EMA est prête à appliquer une plus grande flexibilité en raccourcissant les délais d'examen des demandes d'extension d'indications pour les médicaments déjà autorisés, qui sont en cours de développement ou de réorientation pour le traitement ou la prévention de la COVID-19.

- ⇨ Utilisation compassionnelle des traitements potentiels contre la COVID-19

Des programmes d'usage compassionnel peuvent être mis en place par les différents États membres de l'Union Européenne pour donner accès à des traitements en cours de développement qui n'ont pas reçu d'AMM. L'EMA donne des recommandations sur la manière dont ces médicaments devraient être utilisés pour traiter la COVID-19 afin de soutenir une approche harmonisée dans toute l'Europe.

III.1.e Russie

En Russie, l'évaluation des produits en cours de développement est assurée par le *"Centre scientifique pour l'expertise des médicaments"* du ministère de la Santé. Selon le site officiel sur les vaccins, *"contrairement à de nombreux pays, il existe en Russie un système d'essais étatiques, utilisant des médicaments de comparaison, une méthode en double aveugle et d'autres essais contrôlés sans la participation des développeurs".* Le président Vladimir Poutine a chargé le gouvernement de simplifier la procédure d'enregistrement par l'Etat de certains médicaments pour accélérer le processus de validation du vaccin anti-Covid(175).

IV.2 En France

L'ANSM, la DGS et les Comités de Protection des Personnes (CPP) ont mis en place des procédures accélérées pour l'évaluation des essais cliniques en lien avec la prise en charge du SARS-CoV2. Cette démarche permet de prioriser les études à fort potentiel afin de les accélérer.

Le conseil scientifique de REACTing, qui est un consortium multidisciplinaire dans le domaine des maladies infectieuses émergentes, a défini des critères de priorisation évolutifs. Par ailleurs, le Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19 (CAPNET) a attribué un label de « priorité nationale de recherche » à un nombre limité d'études sur la base de ces recommandations. Ainsi deux cas de figure se présentent : le promoteur sollicite ou non le label de priorité nationale. Si le promoteur sollicite le label de priorité nationale, le dossier doit être adressé en amont de la soumission ANSM / CPP via à la DGS qui transmet le dossier à REACTing pour examen scientifique et méthodologique par son Conseil Scientifique. A cette étape, il peut être proposé au promoteur un regroupement avec d'autres projets similaires, s'ils existent. Le projet est examiné par le CAPNET une fois le rapport d'expertise transmis. Le CAPNET délibère de son caractère prioritaire au plus tard quatorze jours après la soumission. Les essais ayant reçu le label de priorité nationale peuvent être soumis selon la procédure de Fast Track 2 (cf. IV.2.a).

Si le promoteur ne sollicite pas le label de priorité nationale, il dépose son dossier auprès de l'ANSM et sur le SI RIPH[12] selon les procédures habituelles. Un CPP tiré au sort est désigné et prend en compte la demande. Dans ce cas de figure, le promoteur ne peut pas bénéficier de la procédure accélérée et le traitement du dossier se fait dans les délais habituels d'examen(177).

IV.2.a Procédures accélérées Fast-Track

Il existe actuellement deux dispositifs accélérés d'autorisation d'essais cliniques appelés :

- **Fast-Track 1 : Accès à l'innovation**

⇨ Accès plus rapide aux traitements innovants pour les patients (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques

- **Fast-Track 2 : Soutien au développement**

⇨ Accélération de la mise en place de nouveaux essais cliniques avec une molécule déjà connue (molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM)

[12] SI RIPH : plateforme sécurisée de dépôt des dossiers de demande d'avis au CPP de projet de RIPH(176)

Ils ont été mis en place le 15 Octobre 2019 pour le médicament et a été élargi aux essais à design complexe et aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) depuis le 18 Février 2019(178), avec des critères d'éligibilité différents.

Tableau 13 : Dispositifs « Fast-Track » pour les essais médicaments(179)

Dispositif	**FT1** FT1D avec document additionnel cf § III.2 FT1R sans document additionnel cf § IV	**FT2** FT2 avec document additionnel cf § III.2
Objectifs	**Accès à l'innovation** : Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	**Soutien au développement** : Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	- Essais précoces [1] (simple ou de design complexe [3]) - Onco pédiatrie et hémato pédiatrie - Maladies rares	- Molécule ou association de molécules déjà évaluées en France Et dans la même indication [2] que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain	1er essai France Essai de design complexe [3]

Tableau 14 : Dispositifs « Fast-Track » pour les essais médicaments de thérapie innovante (179)

Dispositif	**FT1** FT1R sans document additionnel cf § IV	**FT2** FT2R sans document additionnel cf § IV
Objectifs	**Accès à l'innovation :** Accès rapide pour les patients aux traitements innovants (nouvelle molécule ou nouvelle association) dans les essais cliniques	**Soutien au développement :** Accélérer la mise en place des essais cliniques pour les molécules ou associations de molécules déjà évaluées par l'ANSM
Critères d'éligibilité	- Essais précoces [4] - Pédiatrie - Maladies rares	Médicament de thérapie innovante déjà évalué en France Et dans la même indication [5] que l'essai concerné
Critères de non éligibilité	Essai portant sur le volontaire sain Essai de design complexe [6]	1er essai France Essai de design complexe [6]

Ces deux dispositifs ont pour but de rendre l'innovation en santé accessible plus rapidement pour les patients en réduisant les délais d'instruction des demandes d'autorisation d'essais cliniques.

La procédure Fast-Track porte sur le médicament et le médicament de thérapie innovante, toutes les phases d'essais de médicaments (phases 0, 1, 2, 3 ou 4), toutes les aires thérapeutiques, l'autorisation initiale de l'essai et tous les promoteurs d'essais cliniques, qu'ils soient académiques ou industriels.

Concernant le médicament, la procédure Fast-Track 1 a pour objectif de rendre une décision en 40 jours maximum après réception par l'ANSM d'une demande complète, et en 25 jours maximum pour la procédure Fast-Track 2.

Concernant le médicament de thérapie innovante, la procédure Fast-Track 1 a pour objectif de rendre une décision en 110 jours maximum après réception par l'ANSM d'une demande complète, et en 60 jours maximum pour la procédure Fast-Track 2.
Pour chacune des situations, la recevabilité est toujours faite sous une durée égale à 5 jours au maximum(180)(181).

IV.2.b Procédures accélérées COVID-19 - EMA

Les équipes développant des médicaments ou des vaccins sont invitées à contacter l'EMA dès que possible pour partager des informations sur leur projet en envoyant un courriel. L'EMA offre une dispense de frais et une procédure accélérée pour les avis scientifiques. Lors d'une première série de discussions, l'EMA peut fournir des commentaires préliminaires informels et un retour d'information sur l'évolution de la situation. Cela permettra ensuite à l'Agence d'identifier les produits qui sont suffisamment matures pour bénéficier d'un avis scientifique rapide, afin de garantir une utilisation optimale de cet outil. Dans le contexte de la pandémie de COVID-19, grâce à ces conseils scientifiques accélérés, l'Agence peut fournir aux développeurs des conseils et des orientations rapides sur les meilleures méthodes et les meilleurs plans d'étude afin de générer des informations solides sur l'efficacité et la sécurité d'un médicament ou d'un vaccin.

Depuis le début de l'épidémie, l'Agence a organisé des téléconférences avec plusieurs concepteurs de médicaments et de vaccins potentiels contre la COVID-19. Les États membres sont tenus informés de ces activités. L'EMA travaille également en étroite collaboration avec les autorités réglementaires internationales.

L'EMA soutient activement les activités de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sur la hiérarchisation et l'analyse des preuves disponibles. La plupart des thérapeutiques potentielles initialement identifiées dans ce contexte sont des agents de reconversion (c'est-à-dire des médicaments déjà autorisés pour un autre usage) ou des agents expérimentaux qui sont ou seront étudiés pour le traitement et dans certains cas pour la prophylaxie contre la maladie. La priorité de l'EMA est d'accélérer l'approbation de candidats thérapeutiques sûrs et efficaces pour traiter le plus rapidement possible les personnes infectées par le virus.

Le développement de vaccins en est encore à ses débuts. Il n'existe pas de vaccins existants qui pourraient être réadaptés pour agir contre le nouveau virus. Les délais de développement des vaccins sont difficiles à prévoir à ce stade, mais on estime actuellement que les premiers essais cliniques ne commenceront pas avant avril/mai 2020. Cela signifie qu'il faudra plusieurs mois avant que les vaccins candidats ne soient prêts pour des études cliniques plus importantes. Dès que les informations disponibles seront suffisantes, l'EMA sera prête à évaluer toute demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans les délais les plus courts possibles.

L'EMA dispose d'une série de mesures de soutien qui peuvent contribuer à faciliter et à accélérer le développement de médicaments. Outre les conseils scientifiques accélérés, ces mesures comprennent le système PRIME, l'évaluation accélérée et les procédures d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle. Une démonstration adéquate de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité est attendue afin de soutenir l'autorisation des médicaments en tenant dûment compte du contexte d'une urgence sanitaire mondiale(182).

Dans le « Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC » (Version 3 28/04/2020), il est dit que les États membres doivent soutenir la soumission et la présentation de protocoles d'essais multinationaux à grande échelle pour la recherche de nouveaux traitements pour la COVID-19(183).

Les promoteurs sont encouragés à soumettre de telles demandes d'évaluation par le biais d'une procédure d'harmonisation volontaire accélérée (VHP) lorsque cela est possible. Afin de réduire au minimum les délais d'examen harmonisés, les promoteurs doivent contacter à l'avance l'autorité compétente nationale de référence proposée afin d'étudier la faisabilité d'une procédure VHP accélérée.

Dans le cadre du programme Horizon 2020, la Commission européenne a mobilisé de nouveaux fonds pour la recherche sur le développement, le traitement et le diagnostic du vaccin COVID-19(184).

IV.3 Limites du cadre juridique actuel dans un tel contexte

Le cadre juridique actuel avec toutes les procédures accélérées a été élaboré en faveur des scientifiques et des promoteurs.
En réponse à l'urgence sanitaire liée à la pandémie de SARS-CoV2, le Parlement a également autorisé le gouvernement à déroger par ordonnance à diverses dispositions législatives. L'article 17 de l'ordonnance d'Avril 2020(185) vise à accélérer la recherche impliquant la personne humaine. Elle vise à accélérer l'examen des Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) si ceux-ci ne comportent *« aucun risque ni contrainte »* et sont développés contre la COVID-19.

Cependant, cela n'apparait pas toujours vrai dans les faits. Nous pouvons nous interroger sur les limites de ce cadre juridique. Au vu de l'urgence sanitaire et du contexte si particulier lié à la pandémie de la COVID-19, ne pourrait-on pas diminuer encore les délais pour un plus grand nombre de recherches biomédicales ?

En effet, bien que de nombreux dispositifs soient mis en place pour favoriser et accélérer la recherche contre la COVID-19, les process restent lourds pour les promoteurs. Par expérience d'essais cliniques menés au sein d'une société prestataire « Contract Research Organisation » (CRO), l'éligibilité à ces dispositifs reste difficile à obtenir et les délais totaux pour mener à bien une recherche ne sont pas réellement raccourcis.

Par ailleurs, le brevet est un titre de propriété intellectuelle important pour une entreprise du médicament. Le brevet a une durée limitée de 20 ans à compter du jour du dépôt de la demande. Un « Certificat Complémentaire de Protection » (CCP) peut prolonger la durée du brevet de cinq ans au maximum. Lorsque les droits de propriété intellectuelle expirent, l'invention « tombe dans le domaine public ». Le médicament original peut alors être copié(186). Dans un contexte d'urgence sanitaire tel que la COVID-19, nous pouvons alors nous demander si cela ne constitue pas un frein pour l'accès aux nouveaux traitements et vaccins dans le monde. En effet, bien que ces droits de propriété intellectuelle permettent aux entreprises du médicament d'avoir un retour sur investissement, nous pouvons nous demander s'il ne serait pas plus bénéfique de partager ces informations scientifiques. Nous pourrions imaginer une dérogation qui, dans un tel contexte, empêcherait les entreprises du médicament de breveter les nouvelles molécules.

DISCUSSION

Dans le contexte de crise sanitaire mondiale, l'urgence à apporter des réponses aux intérêts politiques et économiques peut parfois s'opposer aux principes fondamentaux de la recherche bio-médicale qui nécessitent du temps et de la méthode. Le recul nécessaire pour définir la balance bénéfice risque peut paraître long aux yeux du grand publique mais doit rester la clef de voûte pour la sécurité des patients.

En effet, si on regarde plus particulièrement le SARS-CoV2, plusieurs molécules ont été mises en avant à travers les médias et ont fait l'objet de controverses. La solution la plus « rapide » est le repositionnement de molécules déjà disponibles, les associations de thérapies avec des ajustement de doses. Les équipes de soins ont fait preuve de beaucoup d'abnégation pour trouver des solutions souvent de manière empirique pour améliorer la prise en charge des malades. Ce partage d'expérience et les recherches associées doivent être le point de départ des recherches biomédicales robustes mais ne peuvent constituer des standards sans évidence éprouvée selon les règles méthodologiques en vigueur. L'Hydroxychloroquine en est l'exemple qui a marqué la première partie de la crise par des positionnements extrêmes et une confusion sur la valeur scientifique. L'affirmation selon laquelle les médicaments antipaludiques tels que la Chloroquine et l'Hydroxychloroquine peuvent guérir la COVID-19 est devenu le centre de batailles politiques féroces qui ont opposé notamment les présidents Bolsonaro et Trump contre les élites californiennes. Ces batailles opposent différentes définitions de l'efficacité thérapeutiques et placent au cœur des débats le rôle complexe des essais cliniques randomisés pour en prouver l'efficacité. Les avis des experts et des gouvernements peuvent parfois fleurter avec la réglementation des produits pharmaceutiques sous la pression de la situation sanitaire et des attentes de la population.

Une crise sanitaire telle que la COVID-19 remet en cause l'essence même et les codes de la recherche biomédicale. En effet, les cliniciens se sont lancés dans une recherche effrénée d'un traitement efficace contre le SARS-CoV2 et ont parfois largement discuté la nécessité de randomiser les allocations et d'avoir un groupe contrôle ou groupe témoin comparatif. Ces deux points étaient toujours apparus comme nécessaires et essentiels pour apporter la preuve d'efficacité d'une thérapie. Ce qui compte comme preuve même de l'efficacité d'un médicament a été remis en question.

La mise en avant et la médiatisation de personnalités scientifiques a engendré de la confusion dans ce contexte d'urgence. Certains spécialistes des maladies infectieuses en France ont largement médiatisé leur vision de la Chloroquine et de l'Hydroxychloroquine à un moment où le nombre d'admissions en réanimation et le taux de mortalité commençaient à augmenter.

Une pré-publication accélérée d'une étude clinique non randomisée sur l'Hydroxychloroquine menée par le Pr Raoult et ses collaborateurs a été publiée en Mars 2020 et a eu un large retentissement car l'auteur a montré que les patients ayant reçu la molécule ont été guéris en six jours(187). En France Philippe DOUSTE-BLAZY, ancien ministre de la santé, a lancé une pétition en faveur de l'Hydroxychloroquine qui a connu son succès. Cependant l'étude du Pr Raoult a connu de nombreuses critiques et controverses. Son étude est décrite comme étant une étude « un seul bras », le groupe témoin étant composé de patients hospitalisés dans la région de Marseille, qui semblait différer significativement du « groupe hydroxychloroquine ».

En Avril 2020, la Société Internationale de chimiothérapie antimicrobienne (ISAC), qui avait initialement accéléré la publication de l'article du Pr Raoult et de ses collaborateurs, a déclaré publiquement que l'article ne répondait pas à la norme de la Société, notamment en terme de rationalité des critères d'inclusion des patients et de « triage » des patients. Par ailleurs, ils soupçonnent les auteurs d'avoir exclu les données des patients qui ne répondaient pas bien au

traitement. Le Pr Raoult a alors riposté et a publié une chronique d'opinion dans le journal Le Monde en dénonçant certains scientifiques comme des « maniaques de la méthodologie » et leur reproche d'oublier le premier devoir du médecin qui est de sauver des vies.

Nous voyons donc bien que le clivage scientifique/politique entraine des conclusions hâtives sur des traitements pour lesquels d'autres recherches bio-médicales devraient être menées pour consolider les connaissances.

L'essai clinique randomisé reste le « gold standard » de la recherche biomédicale. La « médecine factuelle » ou « evidence based-medecine » en anglais, se soucie de la rationalisation des choix thérapeutiques. Elle repose sur les résultats des essais cliniques contrôlés qui garantissent le niveau de preuve le moins discutable et le plus fiable(188). Pour être valable, un essai clinique contrôlé doit remplir des conditions méthodologiques précises. Il doit tout d'abord répondre à un objectif principal qui est de confirmer ou d'infirmer une hypothèse préalable. Il faut pouvoir comparer l'amélioration dans un groupe traité par rapport à celle dans un groupe contrôle, comparable au groupe traité. Le groupe contrôle ne reçoit pas le traitement ou l'intervention à évaluer. Il est nécessaire que les deux groupes ne soient différents que par le traitement reçu. L'attribution des traitements aux patients doit se faire par tirage au sort. L'observation des patients et l'analyse des résultats doivent être effectués en aveugle. L'analyse des résultats de l'essai est réalisée en intention de traiter, c'est-à-dire en tenant compte de tous les patients inclus et randomisés dans l'essai(188).

Dans l'urgence sanitaire, cet affrontement entre différentes approches médicales est d'autant plus marqué. Certains professionnels de santé sont à l'origine de protocoles de soin sur la base de cas cliniques, sans études contrôlées à l'appui. Cependant, il ne faut pas remettre en cause la nécessité du soin dans l'urgence et les adaptations médicales qui sont réalisées en amont des études cliniques avec des méthodologies acceptables. Ensuite, des études comme les méta-analyses et les études épidémiologiques peuvent appuyer les premiers résultats de recherche. Tout cela vient finalement affirmer ou infirmer les hypothèses.

Ainsi, les problématiques de santé peuvent souvent être appropriées par les politiques, les médias, l'opinion publique, ainsi que par certains chercheurs ou cliniciens. La situation sanitaire comme celle de la pandémie de COVID-19 est complexe car biaisée par tous ces facteurs et par l'impact économique. Dans l'urgence publique certains chercheurs sortent des codes de la recherche biomédicale. Cependant, il apparait nécessaire et indispensable d'adopter une méthodologie stricte et rigoureuse, celle des essais cliniques randomisés, pour avoir des résultats d'efficacité les plus fiables possible. La recherche doit être coordonnée, optimisée, mais ne doit pas être altérée.

Nous devons rappeler que le délai moyen d'accès au marché d'un nouveau médicament est égal à douze ans(189). Sur ces douze années, certains temps sont incompressibles. Le défi des scientifiques et des industriels est alors de développer de nouvelles molécules et d'avoir un retour sur investissement, sans garantie que la maladie perdure. Nous avons vu l'exemple du SARS-CoV1 et du MERS-CoV dont la contamination a rapidement chuté, et dont les traitements en développement n'ont plus eu un grand intérêt. L'objectif des équipes scientifiques et d'accélérer la recherche en respectant les codes et les fondamentaux, pour soigner les patients dans l'urgence.

CONCLUSION

Le SARS-CoV1, le MERS-CoV et le SARS-CoV2 sont donc les trois principaux coronavirus ayant marqué l'Histoire depuis le XIV^{ème} siècle. Ils représentent à eux trois la famille des coronavirus émergeants. Ils sont à l'origine de pathologies respiratoires sévères et ont un potentiel épidémique élevé. Ce sont les seuls coronavirus à être associés à un SDRA.

Ils présentent des similarités au niveau de la constitution du virus en lui-même, de la pathogenèse, de la transmission et des pathologies qu'ils engendrent. Il est important de pouvoir comparer et appréhender ces trois coronavirus, afin de tirer profit des premières recherches biomédicales liées au SARS-CoV1 et au MERS-CoV pour pouvoir combattre le SARS-CoV2. En effet les essais cliniques développés contre le SARS-CoV1 puis le MERS-CoV ont permis d'explorer certaines pistes et d'avancer dans le développement de nouveaux traitements. Même si à ce jour aucune molécule n'a été prouvée comme étant efficace contre le SARS-CoV1 ou contre le MERS-CoV, les travaux de recherches ont nourri les connaissances scientifiques dont les chercheurs peuvent repartir pour développer de nouveaux vaccins et traitements contre le SARS-CoV2 et contre les potentiels futurs coronavirus.

En effet, au vu de la mondialisation, de l'impact de l'Homme et des conditions climatiques changeantes, le monde de demain sera certainement propice au développement de nouveaux coronavirus. L'idéal serait de pouvoir anticiper cela et de continuer la recherche biomédicale contre les coronavirus, même si la pandémie de SARS-CoV2 finit par s'estomper et le nombre de cas se nullifier dans les prochains mois ou années.

Actuellement, il existe un protocole standard de traitement du SARS chez les patients adultes. Mais cela n'est pas suffisant en pratique pour soigner les personnes atteintes de la COVID-19. Les promoteurs adoptent différentes stratégies pour développer de nouveaux traitements et vaccins. La première stratégie est d'opter pour des essais cliniques concernant des molécules déjà connues, et tenter d'étendre ses indications. Nous avons vu l'exemple de l'interféron bêta contre le SARS-CoV1 et du Lopinavir/Ritonavir contre le MERS-CoV et le SARS-CoV2. La stratégie d'utiliser des molécules déjà connues dans d'autres pathologies permet d'accélérer le processus d'évaluation. La seconde stratégie est de développer des nouvelles molécules et de nouveaux vaccins. Nous avons vu l'exemple de l'Alferon LDO contre le SARS-CoV1 et de divers anticorps monoclonaux et polyclonaux ou d'interférons contre le MERS-CoV et le SARS-CoV2. Cette seconde stratégie est plus longue et laborieuse car cela nécessite de passer par toutes les phases des essais cliniques, mais indispensable pour explorer de nouvelles molécules ou candidats vaccins.

Actuellement, il n'existe pas de traitement efficace contre le SARS-CoV2. Certains traitement sont utilisés par les cliniciens en dehors de la thérapeutique d'usage habituel du SARS chez l'adulte, comme la Ribavirine, le Remdesevir ou le Lopinavir/Ritonavir.

De nouvelles perspectives de traitement existent contre le SARS-CoV2 avec notamment le développement d'anticorps monoclonaux et polyclonaux, d'interférons et d'inhibiteurs de protéase.

L'espoir aujourd'hui serait de se dire que si les équipes scientifiques, cliniciens et chercheurs s'en tiennent aux codes et aux fondamentaux de la recherche clinique, les essais cliniques en cours et à venir pourraient être très prometteurs. La recherche clinique doit être coordonnée, optimisée, mais ne doit pas être altérée. Les règles doivent être résistantes au contexte d'urgence et aux pressions publiques, médiatiques et politiques. Nous pouvons imaginer que les vaccins seront de plus en plus efficaces contre tous les variants, permettant de contenir la pandémie. La vaccination ne sera pas la seule arme thérapeutique mais des traitements prometteurs comme les antirétroviraux ou les

anticorps seront efficaces contre le SARS-CoV2. Nous sommes intimement convaincus qu'il faut continuer la recherche biomédicale, même entre les crises sanitaires, pour anticiper les prochaines.

Les stratégies de recherche misent en place par les scientifiques doivent respecter des protocoles soucieux des valeurs engagées et se référer aux méthodologies et standards internationaux. Les dérogations à ces règles doivent rester exceptionnelles et doivent être justifiées. Un équilibre doit être trouvé entre l'éthique de la recherche, l'éthique médicale et le soin.

La loi n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine(190) affirme que *« L'intérêt des personnes qui se prêtent à une recherche impliquant la personne humaine prime toujours les seuls intérêts de la science et de la société. La recherche impliquant la personne humaine ne peut débuter que si l'ensemble de ces conditions sont remplies. Leur respect doit être constamment maintenu. »* Le 13 Mars 2020, le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) confirme ces propos en affirmant que *« même en situation d'urgence, les pratiques de la recherche impliquant l'être humain doivent respecter le cadre éthique et déontologique, notamment à l'égard des patients qui sont inclus dans les protocoles de recherche clinique. »(191)*

La Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme(192) évoque les circonstances pour lesquelles l'intérêt supérieur de la recherche biomédicale justifierait que l'on déroge, dans un cadre prescrit et pour un temps limité, aux principes fondamentaux. Ce serait par exemple le cas en situation de pandémie comme le SARS-CoV2. Selon cette déclaration, *« les intérêts et le bien-être de l'individu devraient l'emporter sur le seul intérêt de la science ou de la société. »* Il convient donc de préserver un équilibre entre l'éthique, la protection des personnes et le respect des codes de la recherche biomédicale.

Bibliographie

1. Edito-VIRO-COVID19-FR.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2021]. Disponible sur: https://bo.jle.com/library/contenu/VIR/Edito-VIRO-COVID19-FR.pdf

2. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. Revue Francophone des Laboratoires. 1 déc 2016;2016(487):25-33.

3. Grande peste noire en France et en Europe au XIVe siècle [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.histoire-pour-tous.fr/dossiers/5635-la-grande-peste-ou-peste-noire-xive-siecle.html

4. En 1919, comment le monde s'est-il sorti de la pandémie de grippe espagnole ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/en-1919-comment-le-monde-s-est-il-sorti-de-la-pandemie-de-grippe-espagnole_143396

5. Maurel C. Grippe espagnole et coronavirus : pourquoi le contexte est très différent [Internet]. The Conversation. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: http://theconversation.com/grippe-espagnole-et-coronavirus-pourquoi-le-contexte-est-tres-different-133836

6. Propagation d'une pandémie de la grippe asiatique | Perspective monde [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://perspective.usherbrooke.ca/bilan/servlet/BMEve?codeEve=1661

7. Grippe aviaire : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/grippe-aviaire

8. La Grippe A(H1N1)v - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Pandemie-grippale/La-Grippe-A-H1N1-v/(offset)/0

9. Sida / VIH [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sida-vih

10. Zika [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/zika

11. Ebola : informations et traitements - Institut Pasteur [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/ebola?emkfid=EMF-50482477131-k-le%20virus%20ebola-210364464441-b-

12. Ebola 2013-2016, ou comment faire face aux nouvelles épidémies… [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/ebola-2013-2016-ou-comment-faire-face-aux-nouvelles-epidemies

13. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. Revue Francophone des Laboratoires. 1 déc 2016;2016(487):25-33.

14. Tratner I. SRAS : 1. Le virus. Med Sci (Paris). 1 août 2003;19(8-9):885-91.

15. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). Pathologie Biologie. 1 mars 2009;57(2):149-60.

16. Providers PC. English: An electron microscopic image of a thin section of SARS-CoV within the cytoplasm of an infected cell, showing the spherical particles and cross-sections through the viral nucleocapsid. [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SARS_virion.gif

17. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - hyperplasie [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/hyperplasie/13697

18. Définition de métaplasie - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.universalis.fr/dictionnaire/metaplasie/

19. NIAID. MERS-CoV [Internet]. 2012 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.flickr.com/photos/niaid/8225159754/

20. Larousse É. Définitions : camélidé - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cam%C3%A9lid%C3%A9/12501

21. OMS | Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) – Royaume d'Arabie saoudite [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/csr/don/24-july-2019-mers-saudi-arabia/fr/

22. R&D Blueprint and COVID-19 [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/teams/blueprint/covid-19

23. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov

24. Sepsis / septicémie [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 18 mai 2021]. Disponible sur: https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sepsis-septicemie

25. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne. juin 2020;41(6):375-89.

26. Novel Coronavirus SARS-CoV-2 | This transmission electron mi… | Flickr [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.flickr.com/photos/niaid/49534865371

27. Tout savoir sur le Sars-CoV-2 – Covid-19 [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/virus-emergents/tout-savoir-sur-le-coronavirus-covid-19

28. Le coronavirus 2019-nCoV est similaire à 80% au SRAS, ce qui pourrait permettre de mieux le combattre [Internet]. Trust My Science. 2020 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://trustmyscience.com/2019ncov-similaire-80pourcent-sras-permettrait-mieux-le-combattre/

29. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS

epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol [Internet]. 2020 [cité 21 févr 2021]; Disponible sur: http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf

30. COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K… de quoi parleton ? [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

31. Wanner M. The emergence of SARS-CoV-2 variants sparks concern [Internet]. The Jackson Laboratory. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.jax.org/news-and-insights/2021/february/new-coronavirus-variants-spark-concerns

32. So LK, Lau ACW, Yam LYC, Cheung TMT, Poon E, Yung RWH, et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. Lancet. 10 mai 2003;361(9369):1615-7.

33. Masson E. Syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) : le point à l'ATS [Internet]. EM-Consulte. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/rmr/article/143662

34. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/

35. Search of: MERS - List Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=MERS+&term=&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search

36. Efficacy and Safety of FP-1201-lyo (Interferon Beta-1a) in Patients Having Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02622724

37. Mahmoud AAA. Streptokinase Versus Unfractionated Heparin Nebulization in Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Partially Randomized Controlled Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 mars [cité 20 févr 2021]. Report No.: NCT03465085. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03465085

38. Interféron bêta : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

39. Héparine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

40. Interféron bêta : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

41. Les médicaments de la thrombose veineuse [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

42. ficheside. Héparines standards non fractionnées - Médicaments [Internet]. Fiches IDE. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.fiches-ide.fr/medicaments/heparines-non-fractionnees-hnf/

43. LOPINAVIR/RITONAVIR MYLAN - VIDAL [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lopinavir-ritonavir-mylan-75573.html

44. anx_149529_fr.pdf [Internet]. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201116149529/anx_149529_fr.pdf

45. Ministère des Solidarités et de la Santé - [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. [cité 21 févr 2021]. Disponible sur: http://solidarites-sante.gouv.fr/

46. PLAQUENIL [Internet]. VIDAL. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

47. Covid-19 : l'OMS déconseille vivement l'hydroxychloroquine comme traitement préventif [Internet]. ONU Info. 2021 [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: https://news.un.org/fr/story/2021/03/1090612

48. Jorgensen C, Deschaseaux F, Planat-Benard V, Gabison É. Les cellules souches mésenchymateuses - Actualités thérapeutiques. Med Sci (Paris). 1 mars 2011;27(3):275-84.

49. Vers un vaccin COVID19 : les leçons du SRAS, du MERS et des données récentes sur la réponse immunitaire au SARSCoV2 [Internet]. VIDAL. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

50. Tang F, Quan Y, Xin Z-T, Wrammert J, Ma M-J, Lv H, et al. Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. JI. 15 juin 2011;186(12):7264-8.

51. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. :20.

52. EP1694829B1.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: https://patentimages.storage.googleapis.com/e0/4e/2e/09e238c87e2d20/EP1694829B1.pdf

53. APMnews - SRAS: UN CANDIDAT VACCIN PREVENTIF EFFICACE CHEZ LE SINGE [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://www.apmnews.com/freestory/10/137339/sras-un-candidat-vaccin-preventif-efficace-chez-le-singe

54. La Gazette du LABORATOIRE Brèves [Internet]. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: https://www.gazettelabo.fr/breves/9556Coronavirus-Institut-Pasteur-fausses-informations.html

55. Pourquoi l'Institut Pasteur abandonne son vaccin contre le Covid-19 ? [Internet]. Sciences et Avenir. [cité 24 févr 2021]. Disponible sur: https://www.sciencesetavenir.fr/sante/pourquoi-l-institut-pasteur-abandonne-son-vaccin-covid-19_151291

56. Bert NL, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. Different pattern of pre-existing SARS-COV-2 specific T cell immunity in SARS-recovered and uninfected individuals [Internet]. Immunology; 2020 mai [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.26.115832

57. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I Study of the Safety and Immunogenicity of a SARS Recombinant DNA Plasmid Vaccine, VRC-SRSDNA015-00-VP, in Healthy Adult Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2017 juin [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT00099463. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00099463

58. Zhao J, Zhao J, Mangalam AK, Channappanavar R, Fett C, Meyerholz DK, et al. Airway Memory CD4+ T Cells Mediate Protective Immunity against Emerging Respiratory Coronaviruses. Immunity. 21 juin 2016;44(6):1379-91.

59. Le TT, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nature Reviews Drug Discovery. 9 avr 2020;19(5):305-6.

60. van Doremalen et al. - 2020 - A single dose of ChAdOx1 MERS provides broad prote.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.13.036293v1.full.pdf

61. Safety and Immunogenicity of a Candidate MERS-CoV Vaccine (MERS001) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03399578

62. Safety and Immunogenicity of the Candidate Vaccine MVA-MERS-S_DF-1 Against MERS - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04119440

63. Addo M. An Open, Single Center Phase I Trial to Assess the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two Ascending Doses of the Candidate Vaccine MVA-MERS-S [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 11 avr 2021]. Report No.: NCT03615911. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03615911

64. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian Federation. Double-blind, Placebo-controlled Study With an Open Dose Selection Period for Assessing the Safety and Immunogenicity of the Drug « BVRS-GamVac », a Vector Vaccine for the Prevention of the Middle East Respiratory Syndrome, Lyophilisate for the Preparation of a Solution for Intramuscular Administration, With the Participation of Healthy Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 11 avr 2021]. Report No.: NCT04130594. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130594

65. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Randomized Controlled Trial Evaluating the Efficacy of Vaccination With Bacillus Calmette and Guérin (BCG) in the Prevention of COVID-19 Via the Strengthening of Innate Immunity in Health Care Workers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04384549. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04384549

66. Abivax S.A. A Phase 2/3, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and the Safety of ABX464 in Treating Inflammation and Preventing COVID-19 Associated Acute Respiratory Failure in Patients Aged ≥ 65 and Patients Aged ≥18 With at Least One Additional Risk Factor Who Are Infected With SARS-CoV-2. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 22 févr 2021]. Report No.: study/NCT04393038. Disponible sur:

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04393038

67. Inovio Pharmaceuticals. Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4700 for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Healthy Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 21 févr 2021]. Report No.: results/NCT04588428. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04588428

68. BioNTech SE. A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, IMMUNOGENICITY, AND EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY INDIVIDUALS [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04368728. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728

69. ModernaTX, Inc. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04470427. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427

70. AstraZeneca. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study in Adults, to Determine the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of AZD1222, a Non-replicating ChAdOx1 Vector Vaccine, for the Prevention of COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04516746. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746

71. Butantan Institute. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate Efficacy and Safety in Healthcare Professionals of the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04456595. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595

72. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52227

73. ChiCTR2000032459

[Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=53003

74. Janssen Vaccines & Prevention B.V. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study to Assess the Efficacy and Safety of Ad26.COV2.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults Aged 18 Years and Older [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04505722. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722

75. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=52006

76. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Health Ministry of the Russian

Federation. An Open Study of the Safety, Tolerability and Immunogenicity of the Drug « Gam-COVID-Vac » a Solution for Intramuscular Injection With the Participation of Healthy Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04436471. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04436471

77. Chinese Clinical Trial Register (ChiCTR) - The world health organization international clinical trials registered organization registered platform [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=56651

78. Novavax. A Phase 3, Randomised, Observer-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine (SARS-CoV-2 rS) With Matrix-M1™ Adjuvant in Adult Participants 18-84 Years of Age in the United Kingdom [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04583995. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995

79. Medicago. Randomized, Observer-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study to Assess the Safety, Efficacy, and Immunogenicity of a Recombinant Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine in Adults 18 Years of Age or Older [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04636697. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04636697

80. CTRI [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48057&EncHid=&userName=sars-cov-2%20vaccine

81. Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd. A Multi-center, Double-blind, Randomized, Placebo Parallel Controlled, Safety and Tolerability Phase I Clinical Trial of Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cells) in Healthy People Between 18 and 59 Years of Age [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04445194. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445194

82. CureVac AG. COVID-19: A Phase 1, Partially Blind, Placebo-controlled, Dose Escalation, First-in-human, Clinical Trial to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity After 1 and 2 Doses of the Investigational SARS-CoV-2 mRNA Vaccine CVnCoV Administered Intramuscularly in Healthy Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 déc [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04449276. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04449276

83. AnGes, Inc. A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase II / III Study to Assess Safety, Immunogenicity and Efficacy of Twice Dosing of Intramuscular AG0302-COVID19 (2mg) in Healthy Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04655625. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655625

84. Li Q. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase Ia/IIa Trial of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy People Aged 18 to 59 Years [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 22

févr 2021]. Report No.: NCT04412538. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04412538

85. Inovio Pharmaceuticals. Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of INO-4800, a Prophylactic Vaccine Against SARS-CoV-2, Administered Intradermally Followed by Electroporation in Healthy Volunteers [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04336410. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410

86. Kentucky BioProcessing, Inc. A First-in-human, Observer-blinded, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of KBP-COVID-19 SARS-CoV-2 Vaccine With Adjuvant in Healthy Seronegative Adults Aged 18-49 and 50-70 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04473690. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04473690

87. Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Phase I/II Multicenter Trial of Lentiviral Minigene Vaccine (LV-SMENP) of Covid-19 Coronavirus [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mars [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04276896. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896

88. Chang L-J. Safety and Immunity Evaluation of A Covid-19 Coronavirus Artificial Antigen Presenting Cell Vaccine [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mars [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04299724. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724

89. Genexine, Inc. A Phase 1/2a, Multi-center, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of GX-19, a COVID-19 Preventive DNA Vaccine in Healthy Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juill [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04445389. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04445389

90. CTRI [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45306&EncHid=&userName=vaccine

91. ISRCTN - ISRCTN17072692: Clinical trial to assess the safety of a coronavirus vaccine in healthy men and women [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://www.isrctn.com/ISRCTN17072692

92. Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology « Vector ». Simple, Blind, Placebo-controlled, Randomized Study of the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Vaccine Based on Peptide Antigens for the Prevention of COVID-19 (EpiVacCorona), in Volunteers Aged 18-60 Years (I-II Phase) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04527575. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04527575

93. Sanofi Pasteur, a Sanofi Company. Immunogenicity and Safety of SARS-CoV-2 Recombinant Protein Vaccine Formulations (With or Without Adjuvant) in Healthy Adults 18 Years of Age and Older [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04537208. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537208

94. Israel Institute for Biological Research (IIBR). A Phase I/II Randomized, Multi-Center, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Immunogenicity and Potential Efficacy of an rVSV-SARS-CoV-2-S Vaccine (IIBR-100) in Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04608305. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608305

95. Arcturus Therapeutics, Inc. A Phase 1/2 Randomised, Double Blinded, Placebo Controlled, Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of ARCT-021 in Healthy Adult Subjects [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04480957. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04480957

96. ANZCTR - Registration [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: https://anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=380145&isReview=true

97. CTRI [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: http://ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=48329&EncHid=&userName=covid-19%20vaccine

98. Pfizer et BioNTech ont finalisé l'évaluation des critères primaires d'efficacité de l'étude de Phase 3 sur leur candidat-vaccin contre la COVID-19 | Pfizer France [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.pfizer.fr/pfizer-et-biontech-ont-finalise-evaluation-des-criteres-primaires-efficacite-de-etude-de-phase

99. Pfizer et BioNTech dévoilent de nouveaux détails à propos de leur collaboration en vue d'accélérer le développement global d'un vaccin contre le COVID-19 | Pfizer France [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.pfizer.fr/pfizer-et-biontech-d%C3%A9voilent-de-nouveaux-d%C3%A9tails-%C3%A0-propos-de-leur-collaboration-en-vue-d%E2%80%99acc%C3%A9l%C3%A9rer

100. AstraZeneca and Oxford University announce landmark agreement for COVID-19 vaccine [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/astrazeneca-and-oxford-university-announce-landmark-agreement-for-covid-19-vaccine.html

101. Un candidat vaccin contre le COVID-19 [Internet]. Janssen France. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.janssen.com/france/un-candidat-vaccin-contre-le-covid-19

102. 20210329_Comprendre les différents vaccins_VDEF.pdf [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: https://www.iledefrance.ars.sante.fr/system/files/2021-04/20210329_Comprendre%20les%20diff%C3%A9rents%20vaccins_VDEF.pdf

103. Li et al. - 2020 - Coronavirus vaccine development from SARS and MER.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2021]. Disponible sur: https://jbiomedsci.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12929-020-00695-2.pdf

104. AIM ImmunoTech Inc. A Randomized, Dose-ranging Study of Alferon® LDO {Low Dose Oral Interferon Alfa-n3 (Human Leukocyte Derived)} in Normal Volunteers and/or Asymptomatic Subjects

With Exposure to a Person Known to Have SARS or Possible SARS [Internet]. clinicaltrials.gov; 2013 avr [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT00215826. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00215826

105. Interféron alfa : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

106. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAB-301 in Healthy Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788188

107. Anti-MERS-CoV Convalescent Plasma Therapy - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02190799

108. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase I Trial to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Immunogenicity of Co-administered MERS-CoV Antibodies REGN3048 and REGN3051 vs. Placebo in Healthy Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 janv [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT03301090. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03301090

109. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of SAB-301 in Healthy Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 mai [cité 21 févr 2021]. Report No.: study/NCT02788188. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02788188

110. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1, Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of SAB-301 in Healthy Adults [Internet]. clinicaltrials.gov; 2018 mai [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT02788188. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02788188

111. Le test clinique de la phase 1 donne des résultats prometteurs pour des anticorps monoclonaux contre des coronavirus de MERS [Internet]. News-Medical.net. 2021 [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.news-medical.net/news/20210223/25890/French.aspx

112. Quels sont les anticorps polyclonaux (pAbs) ? [Internet]. News-Medical.net. 2018 [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.news-medical.net/life-sciences/Polyclonal-Antibodies-(French).aspx

113. Les anticorps monoclonaux [Internet]. VIDAL. [cité 10 avr 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/

114. Le XAV-19 de XENOTHERA, un traitement prometteur pour les cas graves de coronavirus [Internet]. Atlanpole Biotherapies. 2020 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://www.atlanpolebiotherapies.com/actualites/le-xav-19-de-xenothera-un-traitement-prometteur-pour-les-cas-graves-de-coronavirus/

115. Clinical Trials register - Search for eudract_number:2020-005979-12 [Internet]. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005979-12

116. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of Anti-CD14 Treatment in Hospitalized Patients With COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04391309. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04391309

117. Johns Hopkins University. Convalescent Plasma to Stem Coronavirus: A Randomized, Blinded Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 nov [cité 22 févr 2021]. Report No.: NCT04323800. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323800

118. Synairgen Research Ltd. A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial to Determine the Safety and Efficacy of Inhaled SNG001 (IFN-β1a for Nebulisation) for the Treatment of Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT04385095. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04385095

119. Washington University School of Medicine. A Phase I and Pilot Study Evaluating the Effect of NT-I7, a Long Acting Interleukin-7, to Increase Lymphocyte Counts and Enhance Immune Clearance of SARS-CoV-2 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT04498325. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04498325

120. The Safety of Molnupiravir (EIDD-2801) and Its Effect on Viral Shedding of SARS-CoV-2 (END-COVID) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04405739

121. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Evaluation of the Efficacy, Safety and Tolerability of Alisporivir for the Treatment of Hospitalised Patients With Infections Due to SARS-CoV-2 (COVID-19). A Randomised, Open-label, Proof of Concept, Phase 2 Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT04608214. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608214

122. Marron T. A Randomized Phase 2 Trial of Peginterferon Lambda-1a (Lambda) for the Treatment of Hospitalized Patients Infected With SARS-CoV-2 With Non-critical Illness [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 juin [cité 21 févr 2021]. Report No.: NCT04388709. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04388709

123. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidaroos AY, et al. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. nov 2014;14(11):1090-5.

124. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. Clin Infect Dis. 15 avr 2020;70(9):1837-44.

125. Muller MP, Dresser L, Raboud J, McGeer A, Rea E, Richardson SE, et al. Adverse events associated with high-dose ribavirin: evidence from the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome. Pharmacotherapy. avr 2007;27(4):494-503.

126. T.P. Sheahan, A.C. Sims, R.L. Graham, V.D. Menachery, L.E. Gralinski, J.B. Case, et al., Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses, Sci. Transl. Med. 9 (396) (2017). - Recherche Google [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://stm.sciencemag.org/content/9/396/eaal3653

127. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro | Cell Research [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0

128. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 15 févr 2020;395(10223):497-506.

129. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184

130. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 20 avr 2006;354(16):1671-84.

131. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 15 mars 2018;197(6):757-67.

132. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. mars 2004;59(3):252-6.

133. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MML, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. Hong Kong Med J. déc 2003;9(6):399-406.

134. de Wilde AH, Jochmans D, Posthuma CC, Zevenhoven-Dobbe JC, van Nieuwkoop S, Bestebroer TM, et al. Screening of an FDA-approved compound library identifies four small-molecule inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus replication in cell culture. Antimicrob Agents Chemother. août 2014;58(8):4875-84.

135. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults

Hospitalized with Severe Covid-19. New England Journal of Medicine. 7 mai 2020;382(19):1787-99.

136. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. The Lancet Infectious Diseases. 1 nov 2003;3(11):722-7.

137. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. mars 2020;30(3):269-71.

138. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial | medRxiv [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3

139. Marmor MF, Kellner U, Lai TYY, Melles RB, Mieler WF, American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). Ophthalmology. juin 2016;123(6):1386-94.

140. document.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01524470/document

141. Chowdhury MS, Rathod J, Gernsheimer J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. Acad Emerg Med. juin 2020;27(6):493-504.

142. Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect. juill 2004;10(7):676-8.

143. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983

144. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liumbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus. mars 2016;14(2):152-7.

145. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. Front Immunol [Internet]. 2020 [cité 12 juin 2021];11. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.552909/full

146. Rehman M, Tauseef I, Aalia B, Shah SH, Junaid M, Haleem KS. Therapeutic and vaccine strategies against SARS-CoV-2: past, present and future. Future Virol [Internet]. [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386380/

147. Totura AL, Bavari S. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. Expert Opin Drug Discov. avr 2019;14(4):397-412.

148. Actualité - Anticorps monoclonaux : l'ANSM permet l'utilisation en accès précoce de deux

bithérapies contre la COVID-19 - ANSM [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/actualites/anticorps-monoclonaux-lansm-permet-lutilisation-en-acces-precoce-de-deux-bitherapies-contre-la-covid-19

149. Interféron alfa : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/substances/interferon-alfa-10737.html

150. Chafekar A, Fielding BC. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. Viruses. 24 févr 2018;10(2).

151. Tan ELC, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS Coronavirus Infection In Vitro with Clinically Approved Antiviral Drugs. Emerg Infect Dis. avr 2004;10(4):581-6.

152. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. juill 2017;39(5):529-39.

153. Nascimento Junior JAC, Santos AM, Quintans-Júnior LJ, Walker CIB, Borges LP, Serafini MR. SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. Expert Opin Ther Pat. août 2020;30(8):567-79.

154. Choi SD, Prasannavenkatesh, Shi HJ, et al., inventors; Univ Ajou Ind Academic Coop Found, assignee. Composition for preventing or treating middle east respiratory syndrome-coronavirus MERS-CoV infection. Republic of Korea patent KR 20180002504. 2018 Jan 08. - Recherche Google [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: https://patents.google.com/patent/KR101934199B1/en

155. Zheng B, Guan Y, Huang J, et al., inventors; The University of Hong Kong, assignee. Synthetic peptide targeting critical sites on the SARS-associated coronavirus spike protein responsible for viral infection and method of use thereof. United States patent US 20060110758. 2006 May 25. - Recherche Google [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=Zheng+B%2C+Guan+Y%2C+Huang+J%2C+et+al.%2C+inventors%3B+The+University+of+Hong+Kong%2C+assignee.+Synthetic+peptide+targeting+critical+sites+on+the+SARS-associated+coronavirus+spike+protein+responsible+for+viral+infection+and+method+of+use+thereof.+United+States+patent+US+20060110758.+2006+May+25.

156. Li S-Y, Chen C, Zhang H-Q, Guo H-Y, Wang H, Wang L, et al. Identification of natural compounds with antiviral activities against SARS-associated coronavirus. Antiviral Res. juill 2005;67(1):18-23.

157. Yang Y, Islam MS, Wang J, Li Y, Chen X. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. Int J Biol Sci. 15 mars 2020;16(10):1708-17.

158. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. J Med Virol. juill 2020;92(7):797-806.

159. Zhang D-H, Wu K-L, Zhang X, Deng S-Q, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. J Integr Med. mars 2020;18(2):152-8.

160. Li H, Xia N, Hasselwander S, Daiber A. Resveratrol and Vascular Function. Int J Mol Sci [Internet]. 30 avr 2019 [cité 20 mars 2021];20(9). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6539341/

161. Chen et al. - (75) Inventors Kwok Yung Yuen, Hong Kong (CN);.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2021]. Disponible sur: https://patentimages.storage.googleapis.com/3f/e9/ef/a2052d5ee09dd2/US7605135.pdf

162. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol. mai 2020;92(5):479-90.

163. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? International Journal of Epidemiology. 1 juin 2020;49(3):717-26.

164. Park J-E, Jung S, Kim A, Park J-E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. BMC Public Health. déc 2018;18(1):574.

165. Malave A, Elamin EM. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS): Lessons for Future Pandemics. AMA Journal of Ethics. 1 sept 2010;12(9):719-25.

166. Liu Q, Xu K, Wang X, Wang W. From SARS to COVID-19: What lessons have we learned? J Infect Public Health. nov 2020;13(11):1611-8.

167. Research C for DE and. Drug Development Inquiries for Drugs to Address the COVID-19 Public Health Emergency. FDA [Internet]. 23 oct 2020 [cité 4 avr 2021]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/drug-development-inquiries-drugs-address-covid-19-public-health-emergency

168. Définition | Internet des objets - IdO - Internet of things - IOT | Futura Tech [Internet]. [cité 3 avr 2021]. Disponible sur: https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/internet-internet-objets-15158/

169. LOI n° 2020-290 du 23 mars 2020 d'urgence pour faire face à l'épidémie de covid-19 (1). 2020-290 mars 23, 2020.

170. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts

171. Research C for DE and. Coronavirus Treatment Acceleration Program (CTAP). FDA [Internet]. 3 oct 2021 [cité 21 mars 2021]; Disponible sur: https://www.fda.gov/drugs/coronavirus-covid-19-drugs/coronavirus-treatment-acceleration-program-ctap

172. Commissioner O of the. Emergency Use Authorization. FDA [Internet]. 18 mars 2021 [cité 21

mars 2021]; Disponible sur: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization

173. MHRA guidance on coronavirus (COVID-19) [Internet]. GOV.UK. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.gov.uk/government/collections/mhra-guidance-on-coronavirus-covid-19

174. infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf [Internet]. [cité 21 mars 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/infographic-fast-track-procedures-treatments-vaccines-covid-19_en.pdf

175. Vaccins: des procédures accélérées partout dans le monde [Internet]. VOA. [cité 26 mars 2021]. Disponible sur: https://www.voaafrique.com/a/vaccins-des-procédures-accélérées-partout-dans-le-monde-/5685716.html

176. Presentation SI RIPH juin 2019.pdf [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://cncpp.fr/wp-content/uploads/2020/03/Presentation%20SI%20RIPH%20juin%202019.pdf

177. Dossier thématique - Demande d'autorisation initiale pour un es - ANSM [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/covid-19-vos-demarches-durant-la-pandemie/demande-dautorisation-initiale-pour-un-essai-clinique-en-lien-avec-la-prise-en-charge-du-covid-19

178. Dispositif accéléré d'autorisation d'essais cliniques (Fast Track) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-et-produits-biologiques/Dispositif-accelere-d-autorisation-d-essais-cliniques-Fast-Track/(offset)/11

179. aec-doc020a-v02-practical-guide-fast-track-18022019-en-1.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/17/aec-doc020a-v02-practical-guide-fast-track-18022019-en-1.pdf

180. 0db3a9b6880a8e7282b13a34392948be.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0db3a9b6880a8e7282b13a34392948be.pdf

181. COVID-19 - Essais cliniques en cours - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques/COVID-19-Essais-cliniques-en-cours/(offset)/0

182. Anonymous. Accelerated assessment [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment

183. guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf

184. FRANCISCO EM. COVID-19: developers of medicines or vaccines to benefit from free scientific advice [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice

185. Ordonnance n° 2020-460 du 22 avril 2020 portant diverses mesures prises pour faire face à l'épidémie de covid-19.

186. Développement, brevets et marques [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/developpement-brevets-et-marques

187. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents. juill 2020;56(1):105949.

188. L'essai clinique contrôlé randomisé – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 24 mai 2021]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/lessai-clinique-controle-randomise/

189. Recherche et développement [Internet]. [cité 25 mai 2021]. Disponible sur: https://www.leem.org/recherche-et-developpement

190. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine (1). 2012-300 mars 5, 2012.

191. « La contribution du CCNE à la lutte contre COVID-19 : Enjeux éthiques face à une pandémie ». | Comité Consultatif National d'Ethique [Internet]. [cité 2 juin 2021]. Disponible sur: https://www.ccne-ethique.fr/fr/actualites/la-contribution-du-ccne-la-lutte-contre-covid-19-enjeux-ethiques-face-une-pandemie

192. Déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme: UNESCO [Internet]. [cité 1 juin 2021]. Disponible sur: http://portal.unesco.org/fr/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

AUTEUR : HELIOT Coraline Marie

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Bordeaux, le 06 Juillet 2021

TITRE : La recherche biomédicale face aux crises sanitaires liées aux coronavirus : SARS-CoV1, MERS-CoV et SARS-CoV2

RESUME : Plusieurs épidémies ou pandémies de maladies infectieuses liées aux coronavirus sont apparues ce dernier siècle. Les trois principales crises sanitaires sont apparues en 2002/2003 avec l'émergence SARS-CoV1, 2012 avec l'émergence du MERS-CoV et 2019/2021 avec l'émergence du SARS-CoV2. Ces trois coronavirus appartiennent à la même sous-famille des *coronavirinae*, présentent la même structure et de nombreuses similarités en termes de caractéristiques, de transmission et de pathogenèse. Pour faire face à ces trois coronavirus, les équipes scientifiques ont mis au point des recherches biomédicales selon plusieurs stratégies : utilisation de molécules déjà connues et utilisées dans une autre indication, développement de nouvelles molécules thérapeutiques et de nouveaux vaccins. A ce jour, il existe un protocole thérapeutique d'usage habituel contre le Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère (SRAS) mais aucun traitement réellement efficace contre le SARS-CoV1, le MERS-CoV ou le SARS-CoV2. Plusieurs traitements sont actuellement utilisés contre la COVID-19 comme la Ribavirine, le Remdesevir, le Lopinavir/Ritonavir et les corticostéroïdes. Des perspectives de nouveaux traitements contre la COVID-19 comme les anticorps monoclonaux/polyclonaux, les interférons et les inhibiteurs de protéase donnent espoir. Les équipes scientifiques ont pu tirer certaines leçons des recherches biomédicales passées pour s'améliorer dans le lutte contre la COVID-19. Il existe cependant encore certains axes d'amélioration. Enfin, la recherche biomédicale contre le SARS-CoV2 connait de nombreuses procédures accélérées dans le monde qui permettent théoriquement aux promoteurs de gagner du temps pour mener à bien leurs recherches.

MOTS-CLES : coronavirus, COVID-19, fast-track, MERS-CoV, recherche bio-médicale, SARS, SARS-CoV1, SARS-CoV2, pandémie, vaccin, variant

---

TITLE : Biomedical research in response to coronavirus-related health crises: SARS-CoV1, MERS-CoV and SARS-CoV2

ABSTRACT : Several epidemics or pandemics of coronavirus-related infectious diseases have occurred in the last century. The three main health crises occurred in 2002/2003 with the emergence of SARS-CoV1, 2012 with the emergence of MERS-CoV and 2019/2021 with the emergence of SARS-CoV2. These three coronaviruses belong to the same subfamily of *coronavirinae*, have the same structure and many similarities in terms of characteristics, transmission and pathogenesis. To face these three coronaviruses, scientific teams have developed biomedical researches according to several strategies: use of molecules already known and used for another indication, development of new therapeutic molecules and new vaccines. To date, there is a therapeutic protocol of usual use against Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) but no really effective treatment against SARS-CoV1, MERS-CoV or SARS-CoV2. Several treatments are currently used against COVID-19 such as Ribavirin, Remdesevir, Lopinavir/Ritonavir and corticosteroids. Prospects for new treatments against COVID-19 such as monoclonal/polyclonal antibodies, interferons and protease inhibitors give hope. Scientific teams have been able to learn some lessons from past biomedical research to improve the fight against COVID-19. However, there are still some areas for improvement. Finally, biomedical research against SARS-CoV2 has many fast-track procedures around the world that theoretically allow sponsors to gain time to complete their research.

KEYWORDS : coronavirus, COVID-19, fast-track, MERS-CoV, biomedical research, SARS, SARS-CoV1, SARS-CoV2, pandemic, vaccine, variant

---

DISCIPLINE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORTOIRE : Université de Bordeaux, Campus Carreire, U.F.R des Sciences pharmaceutiques - 14 Rue Dr Hoffmann Martinot, 33000 Bordeaux