



SARS-COV-2 : le rôle du pharmacien, comprendre l'émergence d'une pandémie au XXIème siècle et l'adaptabilité d'une profession. Point du début de l'épidémie en décembre 2019 au 20 avril 2021

Wandrille-Emmanuel Hubert

► To cite this version:

Wandrille-Emmanuel Hubert. SARS-COV-2 : le rôle du pharmacien, comprendre l'émergence d'une pandémie au XXIème siècle et l'adaptabilité d'une profession. Point du début de l'épidémie en décembre 2019 au 20 avril 2021. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03325872

HAL Id: dumas-03325872

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03325872>

Submitted on 25 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 PICARDIE JULES VERNE

U.F.R. de Pharmacie

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**SARS-COV-2 : LE ROLE DU PHARMACIEN,
COMPRENDRE L'EMERGENCE D'UNE PANDEMIE
AU XXI^{ème} SIECLE ET L'ADAPTABILITE D'UNE PROFESSION.**

Point du début de l'épidémie en décembre 2019 au 20 avril 2021.

Soutenue publiquement le 31 mai 2021

Par Wandrille-Emmanuel HUBERT

Né le 07 mai 1995

Composition du Jury :

Professeur Romuald MENTAVERRI

Président de thèse

Docteur Isabelle SIX

Directrice de thèse

Docteur Adeline GIRARD

Examineur

Docteur Nicolas SAUVAGE

Examineur

Année 2021

Thèse n°19

Remerciements

Au Professeur Romuald MENTAVERRI d'avoir accepté de présider cette thèse ;

Au Docteur Isabelle SIX d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos remarques et vos conseils pertinents ainsi que pour votre relecture et votre soutien ;

A vous deux, merci pour votre implication tout au long de mes études. Vous m'avez accompagné dans chacune des étapes professionnelles que j'ai été amené à franchir. Je vous dois, outre la réussite dans mes études de pharmacie, ma réussite au master en sciences et dans mes études de médecine. Merci, de m'avoir accordé votre confiance et d'avoir toujours su trouver le temps de me conseiller, de m'aiguiller et de me soutenir dans la poursuite de ces différents cursus ;

Aux Docteurs Adeline GIRARD et Nicolas SAUVAGE d'avoir accepté de faire partie de mon Jury. Merci de m'avoir accueilli, encadré et enseigné le savoir-être et le savoir-faire indispensables à la pratique de l'art de vos disciplines respectives ;

Aux pharmaciens et aux médecins ayant contribué à mon apprentissage en me transmettant leurs connaissances et leurs compétences ;

A ma famille et à mes amis qui, malgré la distance et le peu de temps que j'arrive à leur accorder, m'ont guidé, m'ont soutenu et m'ont toujours permis de garder le cap dans les vagues de la vie ;

A l'ensemble des scientifiques qui œuvrent pour la compréhension des pathologies et l'élaboration de traitements ;

A l'ensemble des professionnels de santé qui travaillent quotidiennement pour le bien-être, la santé et l'accompagnement des patients ;

Aux patients et à leurs familles, que j'ai rencontré durant mes études et dans ma pratique professionnelle et à qui je dois de m'avoir inculqué des leçons de vie et l'art de soigner le corps et l'esprit.

Cette thèse est dédiée à la mémoire des victimes de la crise sanitaire au SARS-CoV-2.

Table des matières

TABLE DES MATIERES.....	II
TABLE DES FIGURES	V
TABLE DES TABLEAUX.....	VI
GLOSSAIRE	VII
INTRODUCTION	1
COMPRENDRE L'HISTOIRE POUR ANALYSER LE PRESENT ET L'AVENIR... 2	
I. LA PESTE	2
1. <i>La peste, une maladie qui existe depuis des millénaires</i>	2
2. <i>La peste noire.....</i>	3
3. <i>Des résurgences fréquentes, une épidémie encore active.....</i>	4
4. <i>Les réactions humaines face à la peste.....</i>	4
5. <i>Lutte contre la peste.....</i>	6
6. <i>Les conséquences de la peste.....</i>	7
II. LA GRIPPE ESPAGNOLE	8
1. <i>Une origine étatsunienne mais une grippe... espagnole</i>	8
2. <i>Deux virus et trois vagues de plus en plus meurtrières</i>	8
3. <i>La première véritable pandémie</i>	10
4. <i>Les moyens de lutte contre la grippe espagnole.....</i>	10
5. <i>Les conséquences de la grippe espagnole</i>	12
LA MONDIALISATION : AU CŒUR DE L'EMERGENCE ET DE LA LUTTE DES PANDEMIES	13
I. LA MONDIALISATION, FACTEUR FAVORISANT LES PANDEMIES	13
1. <i>La pression de la mondialisation sur les écosystèmes.....</i>	13
2. <i>La mondialisation, processus de transformation d'épidémie en pandémie.....</i>	14
II. LA MONDIALISATION, OUTIL DE LUTTE CONTRE LES PANDEMIES.....	16
1. <i>La mondialisation favorise la mise en commun des connaissances</i>	16
2. <i>La mondialisation favorise l'échange de techniques et de moyens de lutte</i>	17

LES PRECEDENTS SYNDROMES RESPIRATOIRES LIES AUX CORONAVIRUS	
SARS-COV-1 ET MERS-COV	18
I. AGENTS MICROBIOLOGIQUES EN CAUSE.....	18
II. ÉPIDEMIOLOGIE.....	20
III. CLINIQUE	21
IV. DIAGNOSTIC.....	21
V. TRAITEMENTS	22
LE SARS-COV-2	23
I. L'ÉMERGENCE DE LA PANDEMIE.....	23
1. Une origine encore inconnue.....	23
2. L'émergence chinoise	24
II. LA PANDEMIE EN QUELQUES DATES CLES	26
III. AGENT MICROBIOLOGIQUE EN CAUSE	29
1. Structure et génome viral du SARS-CoV-2	29
2. Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	31
IV. REACTION IMMUNITAIRE INDUITE PAR LE SARS-CoV-2.....	33
1. Réaction immunitaire innée.....	33
2. Réaction immunitaire adaptative.....	34
V. ÉPIDEMIOLOGIE.....	36
1. Les caractéristiques des populations touchées.....	36
2. Les différents cas possibles d'infection	36
3. Les formes de transmissions	37
4. Les cas asymptomatiques et le risque de contagion	37
5. La période d'incubation.....	38
6. Les facteurs de risques.....	38
7. L'arrivée de nouveaux variants	40
VI. CLINIQUE	42
1. Les symptômes courts	42
2. Les symptômes prolongés - « Covid-long ».....	43
3. Les symptômes atypiques.....	44
VII. DIAGNOSTIC.....	44
1. L'évolution des diagnostics	44
2. Les différents types de prélèvements permettant les tests diagnostiques.....	45
3. Les différents types de tests diagnostiques	46

VIII. CONDUITE A TENIR	49
1. <i>La conduite à tenir pour un patient symptomatique</i>	49
2. <i>La conduite à tenir pour un patient contact avec contact étroit</i>	50
3. <i>La conduite à tenir pour un patient contact sans contact étroit</i>	51
4. <i>La conduite à tenir selon les résultats des tests sérologiques</i>	51
IX. TRAITEMENTS	53
1. <i>Les antiviraux</i>	53
2. <i>Les immunomodulateurs</i>	54
3. <i>Les corticostéroïdes</i>	55
4. <i>La sérothérapie</i>	55
5. <i>Les immunothérapies</i>	56
X. VACCINATION	57
1. <i>Les vaccins à ARNm</i>	58
2. <i>Les vaccins à vecteur viral</i>	60
LE ROLE DES PHARMACIENS DANS L'EPIDEMIE DE SARS-COV-2	62
I. HISTOIRE ET HISTOIRES	62
1. <i>Petit rappel d'une grande Histoire</i>	62
2. <i>La croix officinale : une lumière de confiance dans l'obscurité</i>	63
II. LES ROLES DU PHARMACIEN	64
1. <i>Le rôle dans l'information, la sensibilisation et la prévention</i>	64
2. <i>Le rôle dans le maintien du lien social</i>	65
3. <i>Le rôle dans la gestion des médicaments et des produits de santé</i>	66
4. <i>Le rôle dans la distribution des masques</i>	67
5. <i>Le rôle dans la préparation des solutions hydro-alcooliques</i>	69
6. <i>Le rôle de premier recours aux soins</i>	72
7. <i>Le rôle dans la télésanté</i>	73
8. <i>Le rôle dans le dépistage</i>	74
9. <i>Le rôle dans le « contact-tracing »</i>	75
10. <i>Le rôle dans la vaccination</i>	75
11. <i>Le rôle dans l'interprofessionnalité</i>	78
DISCUSSION.....	79
CONCLUSION	84
BIBLIOGRAPHIE	85

Table des figures

Figure 1. Propagation de la peste en Europe.....	3
Figure 2. Pogrom de Strasbourg en 1349.....	5
Figure 3. Le feu purificateur à Londres.	6
Figure 4. La peste d'Elliant.....	7
Figure 5. Propagation des trois vagues de grippe espagnole	10
Figure 6. Comparaison du taux de mortalité de grippe espagnole entre les villes de Saint Louis et Philadelphie.....	11
Figure 7. Volontaires de la Croix-Rouge durant l'épidémie de grippe espagnole aux États-Unis.....	12
Figure 8. Augmentation du trafic aérien de passagers de 1960 à 2017	15
Figure 9. Augmentation du nombre d'épidémies de maladies infectieuses de 1940 à 2018 ..	15
Figure 10. Émergence des précédents coronavirus humains	19
Figure 11. Répartition géographique du MERS-CoV et modes de transmission	20
Figure 12. Une des portes d'accès à Wuhan fermée à cause du confinement	25
Figure 13. Le 22 juin 2020, les places d'un théâtre de Barcelone, sont occupées par des plantes pendant qu'un quatuor joue une performance diffusée en direct sur Internet	28
Figure 14. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2	30
Figure 15. Représentation schématique du cycle du SARS-CoV-2 au sein des cellules humaines	32
Figure 16. Schématisation de l'immunopathologie du SARS-CoV-2	35
Figure 17. Évolution du nombre de variants parmi les cas détectés dans le Pas-de-Calais (en haut) et la Somme (en bas) depuis début février 2021 jusqu'au 5 mai 2021	41
Figure 18. Modalités de prélèvements nasopharyngé ou oropharyngé.....	45
Figure 19. Sensibilité du test antigénique en fonction du signal de la RT-PCR.....	48
Figure 20. Délai d'apparition des immunoglobulines contre le SARS-CoV-2	52
Figure 21. Délivrance de masque en officine	69
Figure 22. Fabrication de solutions hydro-alcooliques.....	70

Table des tableaux

Tableau 1. Formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'éthanol selon l'annexe I de l'arrêté du 10 juillet 202071

Tableau 2. Formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'isopropanol selon l'annexe II de l'arrêté du 10 juillet 2020.....71

Glossaire

2019-nCoV : 2019-Nouveau CoronaVirus

AFGSU : Attestation de Formation aux Gestes et Soins d'Urgence

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP-HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique Messenger

ATD Quart-Monde : Aide à Toute Détresse Quart-Monde

AVK : Anti-Vitamine K

COG-UK : Covid-19 Genomics United Kingdom (consortium génomique de la Covid-19 au Royaume-Uni)

Covid-19 : Coronavirus disease 2019 (maladie à coronavirus 2019)

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DGS : Direction Générale de la Santé

DP : Dossier Pharmaceutique

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

EHPAD : Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

EIOS : Epidemic Intelligence from Open Sources (Intelligence épidémique à partir de sources ouvertes)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FAO : Food and Agriculture Organisation (Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture)

FDA : Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

FFP : Filtering Facepiece (pièce faciale filtrante)

HAS : Haute Autorité de Santé

HCI : Haut Conseil International

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HPST : Hôpital, Patients, Santé et Territoires

IC : Intervalle de Confiance

ICTV : International Committee on Taxonomy of Viruses (comité international de taxonomie des virus)

IFN : Interféron

IFOP : Institut Français d'Opinion Publique

Ig : Immunoglobuline

IL : InterLeukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

JP : Pharmacopeia Japanese (pharmacopée japonaise)

MERS : Middle-East Respiratory Syndrome (syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

MERS-CoV : Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient)

NF- κ B : Nuclear Factor-Kappa B (facteur nucléaire-kappa B)

OIE : Organisation mondiale de la santé animale (*ex-Office Internationale des Epizooties*)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONS : Office Nationale des Statistiques (*Royaume-Uni*)

ORL : Oto-Rhino-Laryngée

PNUE : Programme des Nations Unies pour l'Environnement

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance)

ProMED : Program for Monitoring Emerging Diseases (programme de surveillance des maladies émergentes)

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RT-LAMP : Reverse Transcription Loop-médiated Isothermal Amplification (amplification isotherme médiée par boucle de transcription inverse)

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse)

SAMU : Service d'Aide Médicale Urgente

SARS-CoV-1 : Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 1 (syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 1)

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2 (syndrome respiratoire aigu sévère au coronavirus 2)

SHA : Solution Hydro-Alcoolique

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

TNF : Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

UFR : Unité de Formation et de Recherche

UNESCO : United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture)

USLD : Unité de Soins de Longue Durée

USP : United States Pharmacopeia (pharmacopée américaine)

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Pour la première fois depuis une décennie, un coronavirus zoonotique casse la barrière inter-espèces pour infecter l'Homme. L'épidémie, d'abord localisée à Wuhan en Chine, se propage rapidement à l'ensemble de la planète et devient une pandémie en moins de trois mois.

Les autorités gouvernementales, ainsi que les organismes de santé nationaux et internationaux, sont contraints de mettre en place des mesures sanitaires drastiques pour tenter d'enrayer la pandémie. La pandémie au SARS-CoV-2 a conduit les scientifiques de tous les pays à un effort collectif sans précédent afin de comprendre les caractéristiques de l'agent pathogène et la physiopathologie de la maladie dans l'espoir de développer des traitements et des vaccins. Dans le même temps, cette pandémie a propulsé les professionnels de santé en première ligne. Le pharmacien, par son rôle d'acteur de santé de proximité a été confronté aux craintes, aux questionnements et aux attentes de ses concitoyens ainsi qu'aux directives sanitaires gouvernementales. La profession pharmaceutique a dû s'adapter pour y répondre et participer à la lutte contre la pandémie au SARS-CoV-2.

Cette thèse a pour but de décrire ce qu'est le SARS-CoV-2, ses potentielles causes ainsi que les conséquences cliniques de son infection. Ce travail expliquera comment la mondialisation a amplifié la diffusion de cette épidémie, la rendant différente des épidémies précédemment vécues, et a participé au développement de stratégies de lutttes contre ce virus que ce soit dans les stratégies de traitements mises en places ou dans les vaccins développés.

Nous analyserons également, dans ce travail, les réactions individuelles et collectives ainsi que les moyens de prévention et de lutte proposés afin de comprendre comment les pandémies peuvent désormais se former et comment les prévenir, ou à défaut, les surmonter au XXI^{ème} siècle.

A la lumière de ces explications, nous achèverons cette thèse en détaillant le rôle essentiel du pharmacien dans cette crise sanitaire.

Comprendre l'Histoire pour analyser le présent et l'avenir

« *Le passé doit conseiller l'avenir* »¹.

Sénèque.

Depuis la nuit des temps, l'Homme a dû affronter de nombreuses épidémies qui, pour certaines, ont duré plusieurs années. Comme l'explique P. Debré dans son livre « *Épidémies : Leçons d'Histoire* »², elles sont souvent associées à des contextes difficiles (guerre, famine, conditions climatiques), et sont apparues soit à tour de rôle soit en même temps. Quelques maladies, comme la peste ou la grippe espagnole, particulièrement graves et contagieuses, hantent encore les pensées collectives et font régulièrement l'objet de films ou de livres. L'analyse de ces maladies (contexte historique, origine, propagation, réactions des populations, moyens mis en œuvre pour y faire face, etc...) permet de mieux appréhender et de comprendre la pandémie actuelle de SARS-CoV-2, partant du principe que « *comprendre le passé, c'est entrevoir l'avenir* ».

I. La peste

1. La peste, une maladie qui existe depuis des millénaires

Les premières descriptions d'épidémies mortelles remontent à l'Antiquité où certains auteurs classiques y décrivent des « *némésis* » (ie. *Fléaux*)³, terme emprunté à la mythologie grecque faisant référence à la déesse de « *la colère des Dieux et du juste châtement* » : Némésis⁴. Toutefois, aucun élément scientifique ne permet de les imputer de manière certaine à la peste.

La première épidémie de peste suspectée est celle de Justinien au VI^{ème} siècle après J.-C. Les travaux de F. Dupont en 1984⁵ puis de J.-N. Biraben en 1995⁶ montrent qu'elle tire son origine dans le bassin Chinois et suit le chemin des Hommes en se propageant sur le pourtour méditerranéen, en Afrique, en Germanie et en Gaule. En 2013 M. Harbeck *et al.*⁷ confirment scientifiquement cette épidémie en retrouvant la présence du germe *Yersinia pestis* dans les restes d'un squelette daté de cette époque.

2. La peste noire

La seconde épidémie, plus connue, est celle de la peste noire (appelée « *mort noire* » chez nos voisins anglo-saxons). Elle provient également de Chine et se propage principalement en Mongolie avant de se répandre en Europe en suivant une nouvelle fois les routes commerciales⁸. Un exemple de propagation est celui du siège de la ville de Caffa en 1347. Ce comptoir génois situé sur les bords de la mer Noire est alors assiégé par les Mongols. Les assaillants catapultent des cadavres de pestiférés pour infecter la cité. D'après la publication de M. Wheelis en 2002⁹, ils créèrent ainsi la première guerre bactériologique de l'Histoire.

Malgré le blocus, des galères génoises chargées en marchandises de hautes valeurs réussissent à quitter la ville de Caffa et arrivent à Marseille en novembre 1348¹⁰. Elles seront à l'origine de la propagation de l'épidémie en Europe, qui remontera du Sud de la France en suivant les routes, les chemins fluviaux et les voies maritimes, touchant Bordeaux un mois plus tard, puis l'Angleterre et la Scandinavie en moins d'un an selon les travaux de S. Barry et N. Gualde publiés en 2019¹¹.

Comme l'explique F. Audoin-Rouzeau dans son livre « *Les chemins de la peste : Le rat, la puce et l'homme* »¹², la peste se répand de manière inhomogène. Elle touche principalement les zones urbaines de forte densité (ex-Nord occidental) et impacte moins les zones rurales de faible densité (ex-pourtour méditerranéen). L'épidémie est active pendant près de quatre ans et disparaît en 1352¹³. En Europe, certaines résurgences surviennent mais cet épisode est considéré comme définitivement éteint en 1842^{14,15}.

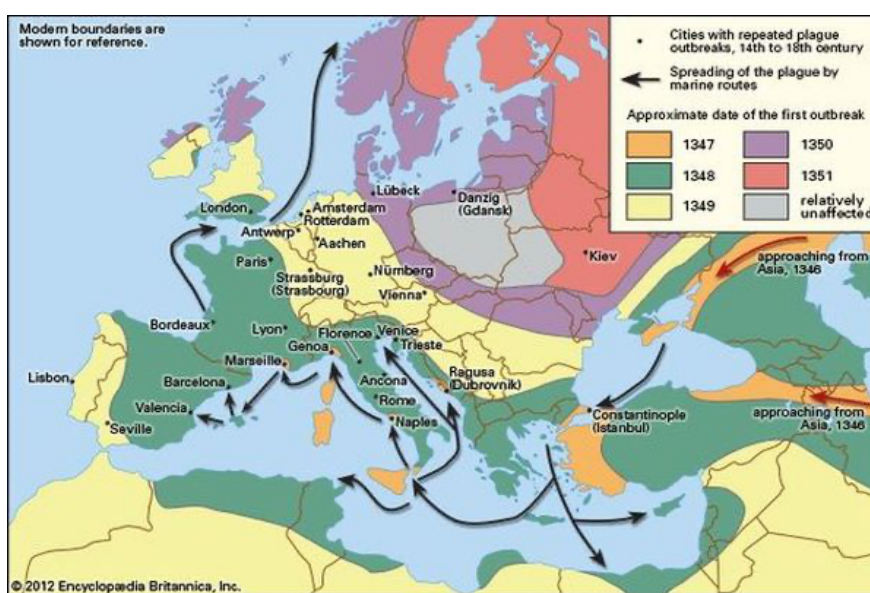


Figure 1. Propagation de la peste en Europe, d'après Encyclopædia Britannica® (2012) ¹⁶.

3. Des résurgences fréquentes, une épidémie encore active

La troisième épidémie part de Chine en 1855. Elle s'étend en Mandchourie dans un contexte de révolte populaire avant d'atteindre Hong-Kong et l'Inde¹². Durant cette épidémie, Alexandre Yersin découvre en 1894, le germe responsable de la maladie¹⁷. Les moyens de transport à vapeur, apparus lors de la révolution industrielle, favorisent la propagation¹². L'essor des échanges commerciaux permet à l'épidémie d'atteindre des territoires jusqu'ici épargnés comme : Madagascar, le Japon et l'Australie. Quelques résurgences apparaissent à Paris en 1920¹⁸ et en Corse en 1947¹⁹, suite aux migrations que provoquent respectivement la Première et la Seconde Guerre mondiale. Aujourd'hui, d'après l'OMS, la peste existe encore ponctuellement sur l'ensemble des continents excepté l'Océanie²⁰ et sévit particulièrement dans quelques pays comme Madagascar²¹, la République du Congo et le Pérou²².

4. Les réactions humaines face à la peste

La peste noire marque les esprits par sa virulence. Elle maintient les populations dans une insécurité permanente jusqu'au XVIII^{ème} siècle à l'origine de différents types de réactions :

a. Les réactions individuelles²³ :

- **Le déni** : les individus refusent de reconnaître la peste et ne prennent aucune précaution particulière, du moins au début de l'épidémie.
- **La brutalité** : des réactions brutales sont observées comme le suicide, souvent collectif bien que, dans la société très religieuse du Moyen-Âge, le suicide soit un péché.
- **La peur** : la présence très forte de la religion entraîne des peurs irrationnelles. La crainte d'être exposé à une damnation éternelle en n'étant pas inhumé dans une terre consacrée car les cimetières sont pleins. La peur de ne pas pouvoir transmettre son patrimoine ou faire recevoir son testament puisque la plupart des notaires et des curés ont péri.
- **La fuite** : les individus essayent de fuir la progression de la maladie en quittant leur village. Cette migration des populations va grandement favoriser la diffusion de la maladie.

b. Les réactions collectives :

- **L'euphorie** : suivant un esprit épicurien de grandes fêtes avec beaucoup de vins et des prostituées sont organisées²⁴.
- **La piété** : la peste est perçue comme un châtiment divin résultant d'une faute de la population. Pour se racheter, des processions et des pèlerinages sont organisés, des sommes importantes sont versées à l'Eglise²⁴.
- **L'agressivité** : des mouvements apparaissent comme celui des Flagellants. Cette communauté religieuse, née en France, cristallise un certain fanatisme²⁵. Ils traversent l'Europe de ville en ville pour prier et rechercher des boucs-émissaires qu'ils trouveront en la personne des Juifs (accusé d'avoir tué le Christ) et des lépreux (marqués de la « faute »)²⁶. Ces boucs-émissaires sont accusés d'être à l'origine de la diffusion de la peste. Le Pape condamne ces mouvements et les menace d'excommunication. Paradoxalement en France et en Europe Centrale, les populations juives enfermées dans des ghettos, payent le plus lourd tribut face à la peste²⁷. On observe aussi des réactions semblables à l'encontre des Musulmans, notamment en France, alors sous domination musulmane¹¹.



Figure 2. Pogrom de Strasbourg en 1349, huile sur toile d'Emile Schweitzer (1894).

Image libre de droit provenant de la bibliothèque nationale et universitaire de Strasbourg
(référence 636916).

5. Lutte contre la peste

Au Moyen-Âge, les autorités civiles s'associent à l'autorité religieuse pour lutter contre la peste. On voit s'accroître l'organisation de prières, de messes, de processions et de pèlerinages. L'Église s'enrichit grâce à l'épidémie de peste car des familles lui donnent toute leur fortune par piété²³. Deux idées émises deux millénaires avant par Hippocrate resurgissent :

- **La quarantaine** : Hippocrate considère qu'il faut quarante jours à une maladie pour se déclarer²⁸. De cette hypothèse naît les quarantaines instaurées en premier par les villes portuaires de Raguse et Venise²⁹.
- **La théorie des miasmes** : Hippocrate développe également l'idée que les émanations malsaines viciant l'air sont à l'origine des maladies et propose l'emploi du feu et d'aromates pour lutter. C'est de cette idée que naît l'emploi de masques en forme de bec remplis d'aromates par les médecins. Le feu revêt également un caractère purificateur dans le contexte religieux de l'époque. Les maisons sont remplies de cierges, à Montpellier, une ceinture de cierges est installée sur les remparts pour éloigner la maladie³⁰. Les municipalités mettent en place des mesures de protection et d'assainissement : de grands feux sont organisés pour favoriser les vents et l'assainissement de l'air, les rues sont nettoyées, les maisons des pestiférés brûlées et les dépouilles sont enterrées loin de la ville²³.

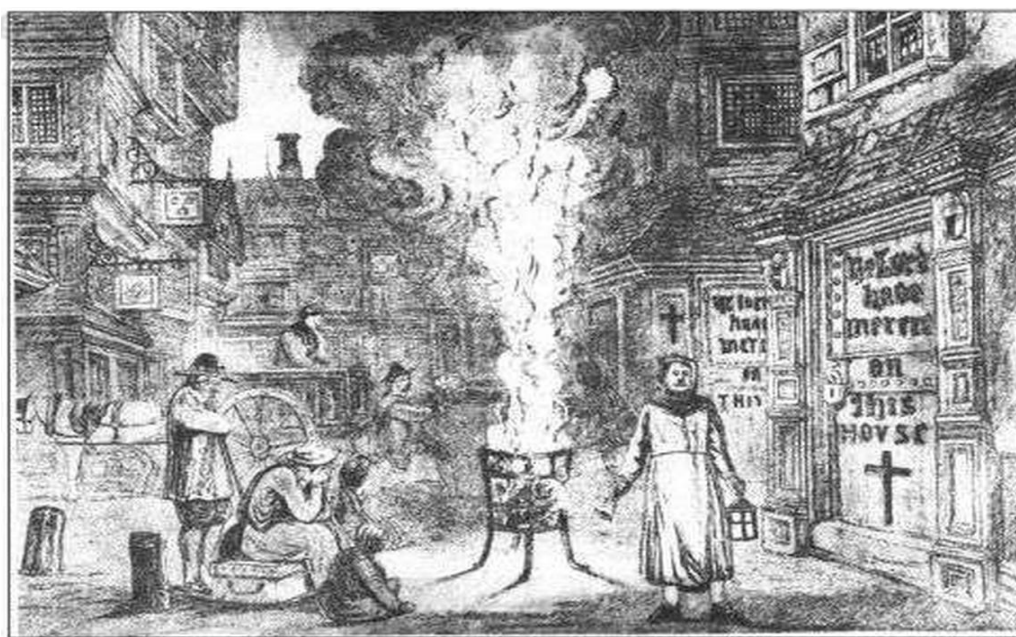


Figure 3. Le feu purificateur à Londres, artiste anonyme (1665), d'après Heritage Image Partnership Ltd[©] et Alamy banque d'images^{© 31}.

6. Les conséquences de la peste

Les trois épidémies de peste provoquent le décès d'environ 200 millions de personnes^{5,6}, à l'origine de grandes crises économiques, psychologiques et de réactions paradoxales²³.

La baisse de la démographie dans les villes ainsi que la présence de travail avec l'apparition de la révolution industrielle entraînent des mouvements migratoires inverses : les populations rurales désertent les campagnes pour les villes. Les terres, auparavant morcelées entre les petites familles, sont rassemblées sous l'autorité d'un unique riche propriétaire qui rachète les terres des défunts. On passe de petites exploitations faisant vivre une famille à des exploitations de grande taille. La démographie s'étant réduite alors que la subsistance reste la même, on observe une disparition des famines. De plus, l'épidémie permet de dynamiser l'élevage et la culture et notamment d'améliorer le mode de production des céréales. Après les épidémies, on observe une augmentation des mariages et des naissances. Le même phénomène s'est produit après la Première Guerre mondiale.



Figure 4. La peste d'Elliant, Louis Duveau (1849).

Image libre de droit provenant du musée des Beaux-Arts de Quimper³².

II. La grippe espagnole

1. Une origine étatsunienne mais une grippe... espagnole

L'origine précise de la grippe espagnole demeure encore aujourd'hui mystérieuse et plusieurs hypothèses sont avancées. En janvier 2019, M. Worobey *et al.*³³ étudient ces différentes hypothèses et retiennent que la grippe espagnole serait apparue dans la petite ville de County Haskell (1 720 habitants) au Kansas à partir d'un oiseau contaminé. Cette hypothèse s'appuie en partie sur les travaux de T. Tumpey *et al.*³⁴ en 2005 qui, après avoir extrait les restes enterrés dans le pergélisol en Alaska d'une femme décédée en 1918, ont réussi à reconstituer le virus et ont confirmé son origine aviaire.

Bien qu'originale des États-Unis, on donne le nom de « grippe espagnole » à cette maladie puisque l'Espagne, non impliquée dans le conflit de la Première Guerre mondiale, fut le premier pays à publier publiquement des données sur l'épidémie³⁵.

2. Deux virus et trois vagues de plus en plus meurtrières

Fin janvier 1918, le Dr. L. Miner observe des cas de pneumonie, peu mortels mais atypiques auprès de certains de ses patients à County Haskell. Après avoir mené des recherches, il conclut à la présence d'un virus jusque-là inconnu : le « virus père ». Il alerte les autorités sanitaires mais son avertissement reste sans réponse³⁶.

Il faut attendre le 4 mars 1918, pour que le premier cas officiel de grippe espagnole soit recensé dans le camp militaire de Fort Riley et que la découverte du Dr. L. Miner intéresse les autorités³⁷. Le patient zéro, un fermier de County Haskell mobilisé dans l'armée, aurait été contaminé par l'un de ses oiseaux domestiqués, lui-même infecté par un oiseau sauvage³⁷. La première vague naît de ce contingent de 50 000 à 70 000 militaires infectés au camp de Fort Riley qui débarquent ensuite en renfort sur le front européen à Bordeaux en avril 1918³³. Elle se propage rapidement dans toute l'Europe, atteignant son paroxysme durant le mois de juin 1918³⁸.

Dans le contexte de guerre, les pays belligérants étouffent les informations afin de ne pas affecter le moral de leurs troupes car malgré le caractère hautement contagieux de l'épidémie, le taux de mortalité (0,15%) est comparable à celui des épidémies de grippe saisonnière³⁹. Durant l'été 1918, l'Europe considère l'épidémie comme éteinte³⁹. La souche virale précise de ce « virus père » demeure encore inconnue à ce jour.

La seconde vague survient à partir de la mi-septembre 1918. Une fois encore son origine provient des États-Unis, prenant naissance dans la région de Boston. A l'inverse de la première vague, elle s'avère être 10 à 30 fois plus mortelle avec un taux de mortalité oscillant entre 2,5 et 4%³⁸. Elle serait due à la mutation du « virus père », formant une souche virale H1N1⁴⁰. Elle se propage en quelques jours à l'ensemble de la côte Est des États-Unis profitant des transports maritimes et ferroviaires alors en plein essor. Elle contamine l'ensemble des États-Unis en moins de deux semaines à l'exception des personnes infectées lors de la première vague par le « virus père » qui semblent avoir développé une immunité à la souche H1N1. En parallèle, on constate des cas en Europe, probablement dus à l'arrivée de soldats américains^{35,41}.

Dans la continuité de la seconde, la troisième vague se caractérise par sa diffusion mondiale, passant d'épidémie à pandémie. Dès le début du mois d'octobre 1918, l'ensemble de l'Amérique du Nord est touché ainsi que la France. Mi-octobre, la pandémie se propage désormais à l'ensemble de l'Europe de l'Ouest. A la fin du mois, elle s'étend à l'Afrique, l'Amérique du Sud, l'Océanie et l'Asie par l'intermédiaire des échanges entretenus par les pays Européens avec leurs colonies et leurs comptoirs de l'époque.

La pandémie s'éteint progressivement au milieu de l'année 1919. La principale hypothèse avancée serait le développement d'une immunité collective contre le virus H1N1 associée à la mutation du virus en une forme moins virulente à l'origine des épidémies de grippe saisonnières actuelles. On retrouve encore aujourd'hui des traces de cette immunité par la présence d'anticorps anti-H1N1 chez les patients ayant contracté une grippe avant les années 1950⁴².

3. La première véritable pandémie

Par son origine nord-américaine, sa diffusion européenne puis sa propagation vers l'Afrique, l'Amérique du Sud et l'Asie, l'épidémie de grippe espagnole fut la première pandémie. La guerre ainsi que l'essor des échanges intercontinentaux ont été des facteurs propices au développement de la pandémie grâce aux flux de populations souvent affaiblies.

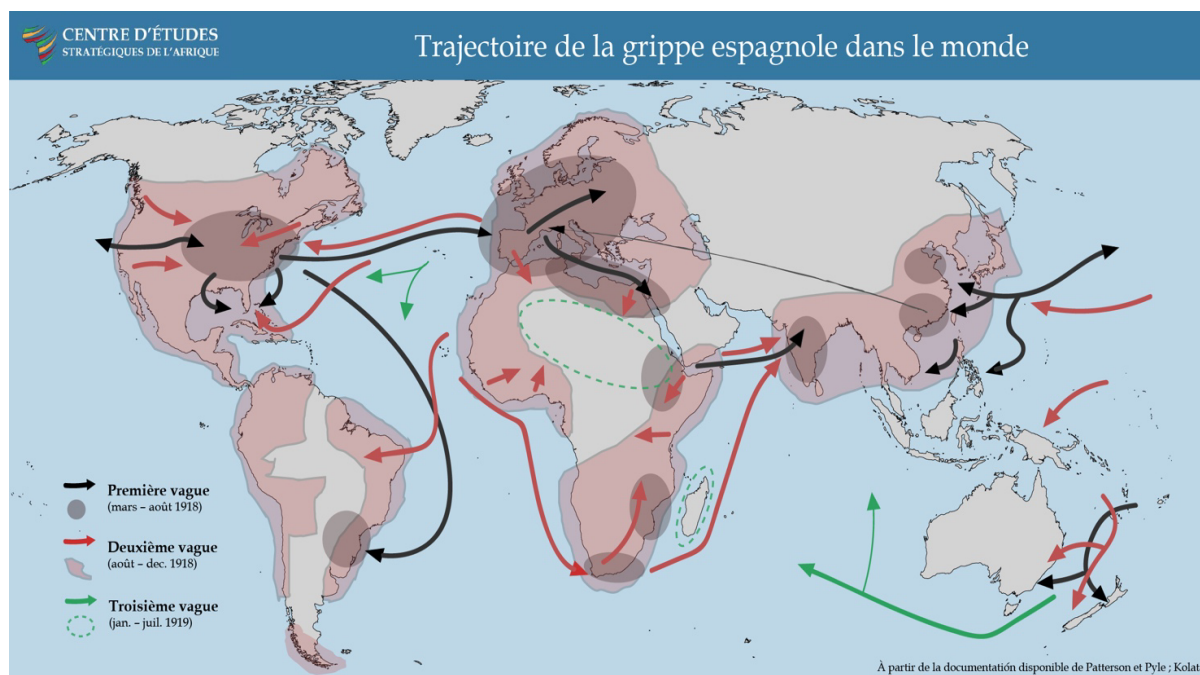


Figure 5. Propagation des trois vagues de grippe espagnole, d'après le Centre d'études stratégiques de l'Afrique (2020) ⁴³.

4. Les moyens de lutte contre la grippe espagnole

La grippe espagnole est à l'origine de l'instauration de mesures sanitaires encore d'actualité. On retrouve la mise en place des premiers gestes : port du masque, mise en quarantaine, fermeture des écoles et des divertissements publics, interdiction d'affluence dans les commerces, lavage des mains, interdiction de cracher par terre⁴⁴... Cependant ces réglementations et mesures varient d'un pays ou d'une région à l'autre. Deux exemples, durant le mois de septembre 1918, témoignent des différentes approches de la distanciation sociale pour contenir l'épidémie :

- A Philadelphie (Pennsylvanie), une parade est organisée pour promouvoir la vente d'obligations de guerre du gouvernement malgré les avertissements des experts de santé de l'époque. Le mois suivant, on dénombre plus de 10 000 morts à Philadelphie⁴⁵.
- A Saint-Louis (Missouri), la parade est annulée. Le mois suivant, on ne dénombre « que » quelques centaines de morts. Cette ville réussit à avoir le taux de mortalité le plus bas des États-Unis tout au long de la pandémie^{45,46}.

En parallèle, on voit apparaître des mouvements s'élevant contre les mesures sanitaires. Ainsi, la ligue anti-masque de San Francisco parvient à faire lever l'obligation de port de masque dans la ville en pleine seconde vague⁴⁷. Le taux de mortalité atteint un niveau record de septembre 1918 à janvier 1919 approchant 3 000 décès pour 100 000 habitants⁴⁸.

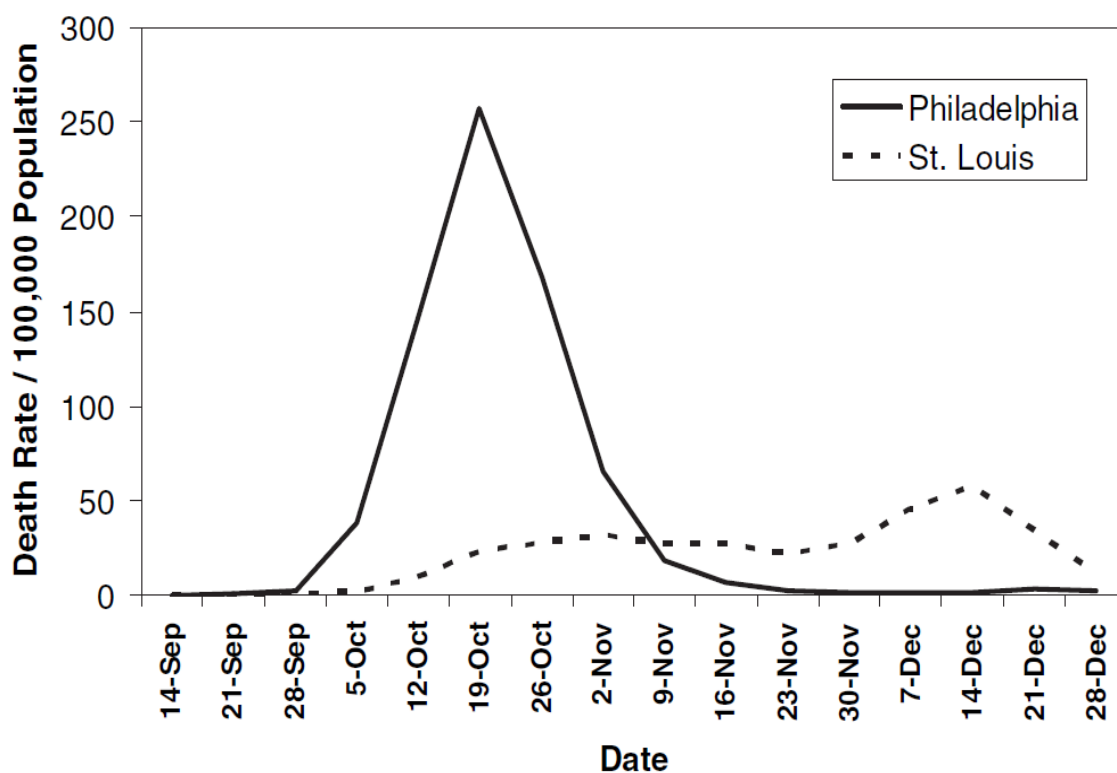


Figure 6. Comparaison du taux de mortalité de grippe espagnole entre les villes de Saint Louis et Philadelphie, d'après L. Sattenspiel *et al.*⁴⁹.

5. Les conséquences de la grippe espagnole

Même si les chiffres avancés diffèrent selon les études, le bilan humain de la grippe espagnole est effroyable. D'après l'OMS⁵⁰ et les travaux de J. Taubenberger et de D. Morens publiés en 2006⁵¹, la grippe espagnole a contaminé environ 500 millions de personnes à travers le monde faisant entre 20 à 50 millions de morts soit entre 2,5 et 5% de la population mondiale. A titre de comparaison, la Première Guerre mondiale a fait environ 20 millions de morts (9,7 millions de militaires et 10 millions de civils)⁵².

La grippe espagnole est également à l'origine de la création d'institutions sanitaires internationales. Ainsi, la Société des Nations, initiée lors du traité de Versailles en 1919, fonde en 1923 « l'Organisation de la santé ». Cette dernière sera à l'origine de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1948 à la suite de la dissolution de la Société des Nations en 1946⁵³.



Figure 7. Volontaires de la Croix-Rouge durant l'épidémie de grippe espagnole aux États-Unis, auteur anonyme (1918), d'après Hulton Archive (*référence 24107*) de Gettyimages^{© 54}.

La mondialisation : au cœur de l'émergence et de la lutte des pandémies

« La mondialisation pourrait être définie comme l'extension à l'échelle mondiale d'enjeux qui étaient auparavant limités à des régions ou des nations. »⁵⁵.

Guy Rocher.

I. La mondialisation, facteur favorisant les pandémies

1. La pression de la mondialisation sur les écosystèmes

La pression exercée par l'Homme sur les écosystèmes n'a jamais été aussi forte. La croissance démographique induit un étalement urbain au détriment des écosystèmes naturels afin d'accueillir les 7,8 milliards d'humains⁵⁶. L'augmentation incessante des modes de production et de consommation entraîne une déforestation massive pour laisser place à l'agriculture (notamment l'agriculture céréalière à destination des élevages) ou aux exploitations minières⁵⁷.

La diminution du nombre, de la taille et de la diversité des biotopes constitue un des facteurs favorisant l'émergence d'agents pathogènes d'origine animale. On recense aujourd'hui plus de 2 000 maladies infectieuses et parasitaires touchant l'Homme dont environ 60% sont d'origine animale (75% lorsqu'on analyse les maladies récentes)⁵⁸. D'après L. Dombreval, docteur vétérinaire, on estime qu'il y aurait également plus d'1,4 millions de virus et de bactéries dans la nature dont 800 000 seraient pathogènes pour l'Homme⁵⁹.

Ainsi, la traque massive de certaines espèces animales entraîne une forte diminution de leur population. En 1988, R. Lande définit le concept de « *goulot d'étranglement génétique* » qui explique qu'une moindre diversité d'individus au sein d'une population entraîne une variété d'agents pathogènes plus réduite et donc, plus adaptée à l'espèce hôte et plus virulente⁶⁰.

R. Lande s'appuie notamment sur l'exemple de la fièvre hémorragique de Lassa décrite en 1969. Les réfugiées des zones de guerre en Sierra Leone et au Liberia ont fui vers la Guinée. Accablés par la faim, ils ont alors déforesté et chassé, en particulier une espèce de rat : le « *Mastomys natalensis* ». La diminution de la population de cette espèce a conduit à la sélection de formes très pathogènes du virus de Lassa qui a contaminé les chasseurs⁶¹. Selon l'OMS, la

fièvre hémorragique de Lassa sévit encore actuellement en Afrique, tuant environ 5 000 personnes par an en Afrique de l'Ouest⁶².

On constate que ces agents pathogènes sauvages se transmettent à l'Homme, par sa proximité directe, par l'intermédiaire d'un animal domestique infecté ou encore par les élevages intensifs⁶³. Ces foyers épidémiques se propagent alors à très haute vitesse à l'échelle planétaire grâce aux transports modernes et deviennent rapidement des pandémies en l'absence de mesures prises à temps⁶⁴.

2. La mondialisation, processus de transformation d'épidémie en pandémie

Depuis les années 1950, le monde a vu se développer une croissance exponentielle, des échanges commerciaux et des personnes, permis notamment par l'apparition de moyens de transports plus rapides et la baisse de leurs coûts. L'évolution du trafic aérien mondial est un exemple frappant. En 1980, il transporte 642 millions de passagers, 40 ans plus tard et juste avant la crise sanitaire, plus de 4,5 milliards de passagers, soit un taux d'évolution de 600%⁶⁵. L'augmentation des flux induit davantage d'interactions et d'échanges entre les pays et les populations, favorisant ainsi la transmission des agents pathogènes.

La mondialisation est également à l'origine de l'accélération du réchauffement climatique. Le dérèglement climatique est responsable d'une augmentation de la diffusion d'agents pathogènes, que ce soit à partir de régions chaudes vers des régions tempérées par des insectes vecteurs (Arboviroses) ou à partir de régions polaires avec la décongélation d'agents pathogènes inconnus jusqu'alors emprisonnés dans le pergélisol⁶⁶.

Jusqu'à la fin du XVII^{ème} siècle, les épidémies grippales se produisaient en moyenne tous les 50 à 60 ans⁶⁷. A partir de la fin du XIX^{ème} siècle, la croissance démographique, l'urbanisation de la population et l'augmentation des flux mondiaux liés à la mondialisation réduisent les émergences à une fréquence moyenne de 10 à 40 ans, fréquence en diminution depuis le début du millénaire^{67,68}.

La mondialisation, en dépit de tous les bénéfices qu'elle apporte, principalement aux pays développés, est aujourd'hui au cœur d'une réflexion profonde pour changer nos modes de vie.

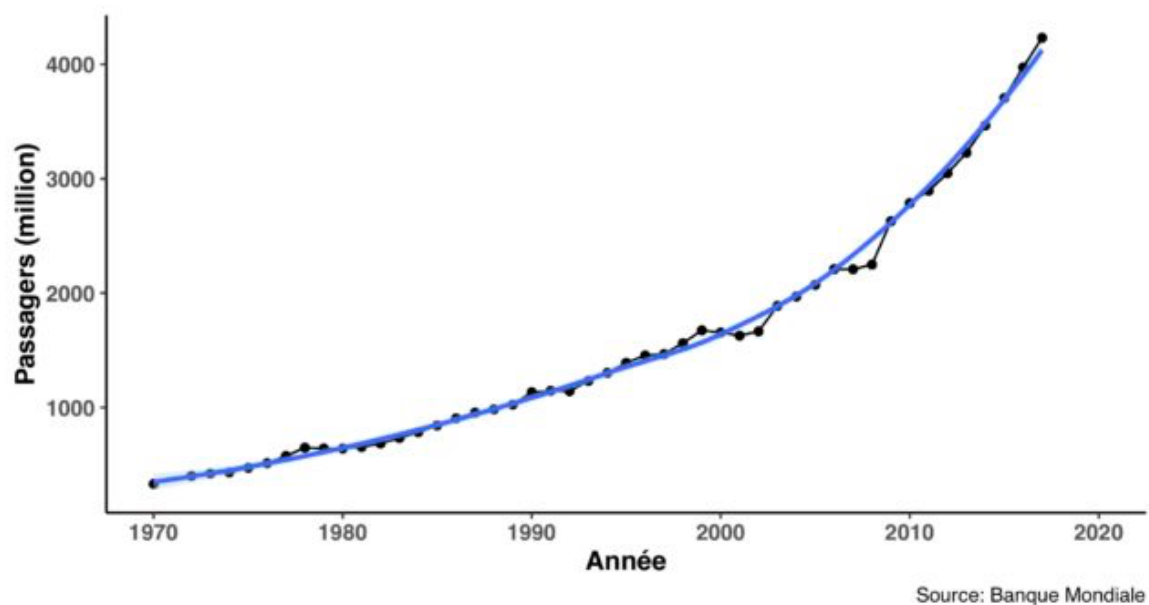


Figure 8. Augmentation du trafic aérien de passagers de 1960 à 2017 (données de la Banque Mondiale), d'après S. Morand et B. Walther⁶⁹.

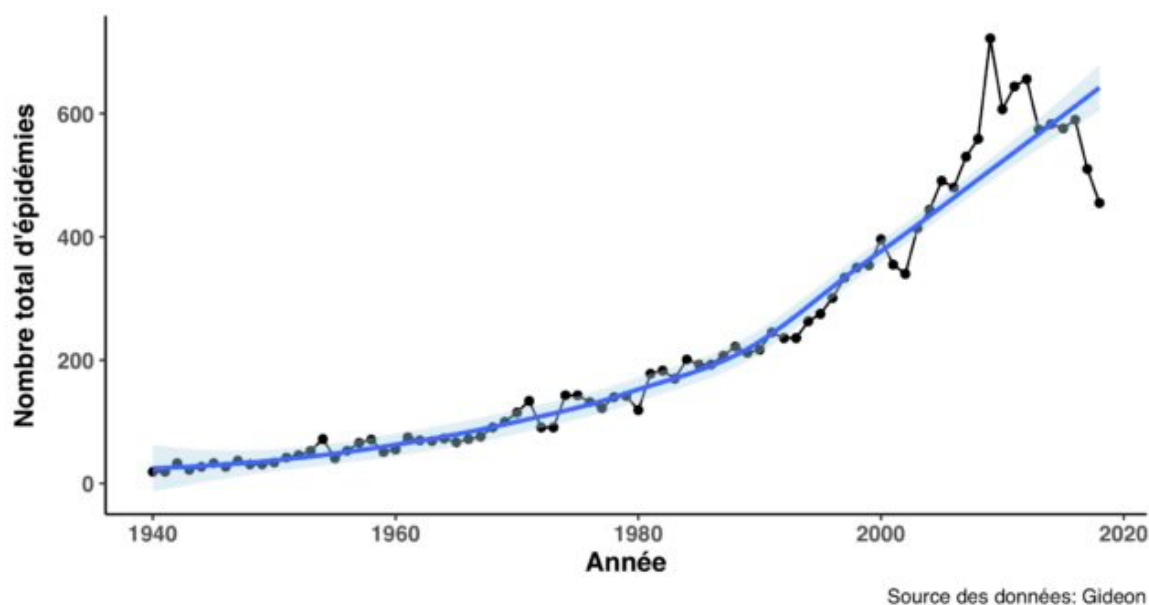


Figure 9. Augmentation du nombre d'épidémies de maladies infectieuses de 1940 à 2018 (données de la base Gideon), d'après S. Morand et B. Walther⁶⁹.

II. La mondialisation, outil de lutte contre les pandémies

1. La mondialisation favorise la mise en commun des connaissances

La mondialisation est un formidable outil de lutte contre la pandémie au SARS-CoV-2. Alors que progressivement les villes et les pays se verrouillaient, la recherche quant à elle s'est ouverte d'une manière inédite.

Depuis février 2020, de nombreux éditeurs d'articles scientifiques et de nombreuses revues ont adopté une politique de « science ouverte », offrant ainsi le libre accès à leur contenu en rapport avec la pandémie au SARS-CoV-2⁷⁰.

De même, alors qu'il faut compter en moyenne, 6 mois pour qu'une étude passe en comité de relecture et soit validée, l'urgence imposée par le contexte sanitaire, a permis la prépublication d'études avant leur relecture. Cette précocité de publication a aidé à sauver des vies mais a également eu des effets contraires. L'accès à l'information scientifique par tous a donné lieu à des interprétations erronées de certains articles scientifiques. Fin janvier 2020, P. Pradhan *et al.*⁷¹ sortent une étude en « *pré-print* » sur le serveur bioRxiv[©] dans laquelle ils mettent en évidence la présence de séquences génomiques identiques entre le VIH et le SARS-CoV-2. Rapidement, beaucoup de théories conspirationnistes prennent naissance, parfois relayées par des scientifiques reconnus, affirmant que le virus aurait été fabriqué en laboratoire⁷². Les auteurs démentent ces théories et se retrouvent contraints de retirer leur article quelques jours plus tard.

Les prestigieuses revues « *The Lancet* » et « *The New England Journal of Medicine* » ont-elles aussi été amenées à retirer des études portant respectivement sur l'*hydroxychloroquine* et le rôle des traitements antihypertenseurs dans la gravité de l'infection. Bien qu'extrêmement rares (3 cas pour environ 250 000 publications portant sur l'infection à SARS-CoV-2), ces exemples ont eu des répercussions sur la crise sanitaire. La publication de « *The Lancet* » avait notamment été à l'origine de l'arrêt du recrutement de patient dans le bras *hydroxychloroquine* lors de l'essai « *SOLIDARITY* » et avait conduit, en France, à la suspension de 16 essais cliniques.

Ces « maladroites » ont porté un coup dur à la crédibilité des scientifiques au moment même où tous, œuvraient main dans la main pour lutter contre la pandémie⁷³.

2. La mondialisation favorise l'échange de techniques et de moyens de lutte

La mondialisation favorise la concurrence mondiale. Les entreprises, y compris dans le secteur de la santé, accroissent leurs capacités de créativité et d'innovation. Elles concourent à la recherche et au développement de nouveaux moyens de lutte contre les épidémies et les pandémies en développant de nouvelles techniques et thérapeutiques.

La mondialisation précipite l'émergence de moyens modernes de santé publique qui permettent désormais l'identification, la surveillance et le suivi précoce des foyers potentiellement épidémiques. Ces moyens offrent une connaissance et une compréhension plus rapide et approfondie des caractéristiques de l'épidémie et permettent de prendre les mesures d'endiguements adéquates. De même, la mondialisation favorise l'essor de nouvelles technologies de communication qui garantissent la transmission d'informations aussi bien entre autorités sanitaires nationales, internationales et au sein de la population.

La mondialisation favorise également la circulation mondiale des biens et des personnes. Elle offre ainsi la possibilité de vite diffuser des ressources sanitaires à l'échelle planétaire et assure une réponse rapide, coordonnée et adaptée aux situations sanitaires. La mondialisation permet aussi d'étendre les moyens et les outils de santé publique internationaux aux pays les plus pauvres ce qui augmente l'espérance de vie de leur population⁷⁴.

Quelques exemples illustrent le rôle joué par la mondialisation dans la pandémie actuelle. Ainsi, les masques fabriqués en Chine ou les vaccins produits en Inde peuvent aujourd'hui être expédiés en quelques jours partout dans le monde. Cette libre diffusion comporte aussi des défauts. Par exemple, l'un des principaux constituants des masques est produit à plus de 80% par des usines situées à Wuhan qui ont stoppé leurs activités lors du confinement de la ville engendrant une pénurie mondiale⁷⁵.

La mondialisation engendre une interdépendance mondiale des pays pouvant être à l'origine de problématique. Toutefois, la mondialisation permet aussi la conception, la fabrication et la diffusion à grande échelle et sur l'ensemble du globe de produits indispensables au maintien de la santé. Le processus de mondialisation permet de concevoir et produire des produits de santé à l'international qui sont ensuite dispensés localement par les pharmaciens au sein de leurs officines de proximité.

Les précédents syndromes respiratoires liés aux coronavirus SARS-CoV-1 et MERS-CoV

« Le virus est le dernier prédateur de l'homme. »⁷⁶.

Robin Cook.

I. Agents microbiologiques en cause

Les virus regroupent de nombreuses familles. Les coronavirus (acronyme : CoV) appartiennent à la famille des *Coronaviridae*⁷⁷. Ce sont des virus sphériques enveloppés à ARN. Les coronavirus possèdent un ARN monocaténaire et produisent de multiples ARNm sous-génomiques lors de l'infection. Les coronavirus contiennent des spicules, une enveloppe, une membrane et une capside capables de changer à la suite de modifications génomiques dont ils sont souvent sujets. Les coronavirus sont largement répandus chez les humains, les autres mammifères et les oiseaux⁷⁸.

Les caractéristiques des séquences génomiques des coronavirus permettent de les classer en quatre genres : *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* (auquel appartiennent le SARS-CoV-1, le MERS-CoV et le SARS-CoV-2), *Gammacoronavirus* et *Deltacoronavirus*)⁷⁹.

Chez l'Homme, les souches de coronavirus sont connues pour être responsables d'infections respiratoires bénignes (rhumes, rhinites, etc...) ⁸⁰. Du fait de leur grande capacité à muter, la famille des coronavirus s'agrandit régulièrement⁸¹.

Avant l'apparition du SARS-CoV-2, on dénombrait 6 espèces de coronavirus⁸² :

- 4 virus (229E, OC43, NL63 et HKU1) sont omniprésents et provoquent généralement des rhumes chez les individus immunocompétents⁸²,
- 2 virus (SARS-CoV-1 et MERS-CoV) sont d'origine zoonotique et ont été associés à des maladies infectieuses mortelles⁸³⁻⁸⁵.

En 2003, un nouveau coronavirus est identifié, le SARS-CoV (« *severe acute respiratory syndrome coronavirus* », responsable du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère = SRAS⁸⁶. L'agent microbiologique responsable du SRAS est dénommé : SARS-CoV⁸⁷. Depuis la pandémie au SARS-CoV-2, il est renommé SARS-CoV-1⁸⁸. Ce virus ne circule plus, c'est pourquoi nous ne détaillerons pas son diagnostic et ses traitements. Une décennie plus tard, en 2012, a été identifié un nouvel agent viral, responsable du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient = MERS : le MERS-CoV (« *Middle-East Respiratory Syndrome coronavirus* »)⁸⁹. Ce virus circule encore aujourd'hui à faible vitesse et reste localisé principalement en Arabie saoudite selon l'OMS⁹⁰.

Coronavirus humain (HCoV)	Origine possible (hypothèse)	Hôte intermédiaire identifié	Date d'émergence (détermination du MRCA)	Circulation chez l'humain
HCoV-229E <i>Alphacoronavirus</i>		 Camelidae, <i>Alpaca</i> sp.	Début XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-NL63 <i>Alphacoronavirus</i>		?	XIII ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-OC43 <i>Betacoronavirus</i> Clade A	 ?	 Bovidae	Fin XIX ^e siècle	Ubiquitaire, saisonnier
HCoV-HKU1 <i>Betacoronavirus</i> Clade A	 ?	 ?	?	Ubiquitaire, saisonnier
SARS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade B		 <i>Paguma larvata</i> (civette)	2002	Pandémie décembre 2002 – juillet 2003 Arrêt de la circulation
MERS-CoV <i>Betacoronavirus</i> Clade C		 <i>Camelus dromedarius</i>	2012	Circulation péninsule arabique. Risque pandémique lié aux voyages

Figure 10. Émergence des précédents coronavirus humains, d'après A. Vabret et M. Gouilh⁹¹.

L'analyse phylogénétique a révélé que la séquence génétique du SARS-CoV-2 avait une similitude significative avec les virus de chauve-souris⁹²⁻⁹⁵. Les chauves-souris pourraient être le principal réservoir possible^{92,95,96}. L'hôte intermédiaire et le transfert ultérieur ne sont pas encore connus, bien que le transfert d'humain à humain soit largement confirmé par une transmission de type « gouttelettes »⁹⁷⁻¹⁰⁰ et peut-être par une transmission de type aérosols¹⁰¹.

II. Épidémiologie

La pandémie due au SARS-CoV-1 débute en Chine et se diffuse rapidement dans 30 pays avant de s'interrompre en 6 mois, grâce à des mesures de prévention et de contrôle drastiques. Le SARS-CoV-1 cumule le triste bilan de 8094 cas confirmés et 774 décès, soit un taux de mortalité à 9.5%¹⁰².

La pandémie due au MERS-CoV démarre dans la péninsule arabique. L'épicentre de l'infection reste localisé dans cette zone, essentiellement en Arabie Saoudite. Les cas notifiés hors de cette région ont tous séjourné dans la zone à risque dans les jours précédents la maladie ou font partie d'une chaîne de transmission générée à partir d'un cas importé⁸⁹. Au 31 janvier 2019, le nombre total de cas de MERS-CoV confirmé et notifié à l'OMS était de 2298 cas avec 811 décès, soit un taux de mortalité à 35.3%¹⁰³. La plus importante épidémie importée se développe en République de Corée en 2015 avec 185 cas confirmés tous liés à un seul cas importé. En France, deux cas ont été diagnostiqués en mai 2013 (dans le Pas-de-Calais) dont le cas index importé et le second dû à une transmission intra-hospitalière¹⁰⁴. L'infection des camélidés (dromadaires, chameaux), à partir du réservoir principal, probablement les chauves-souris, est à l'origine de cette émergence chez l'Homme¹⁰⁵. Actuellement, il existe deux modalités de transmission à l'Homme : une transmission zoonotique à partir des camélidés (sécrétions, lait non pasteurisé, urines, viande crue) et une transmission interhumaine^{106,107}.

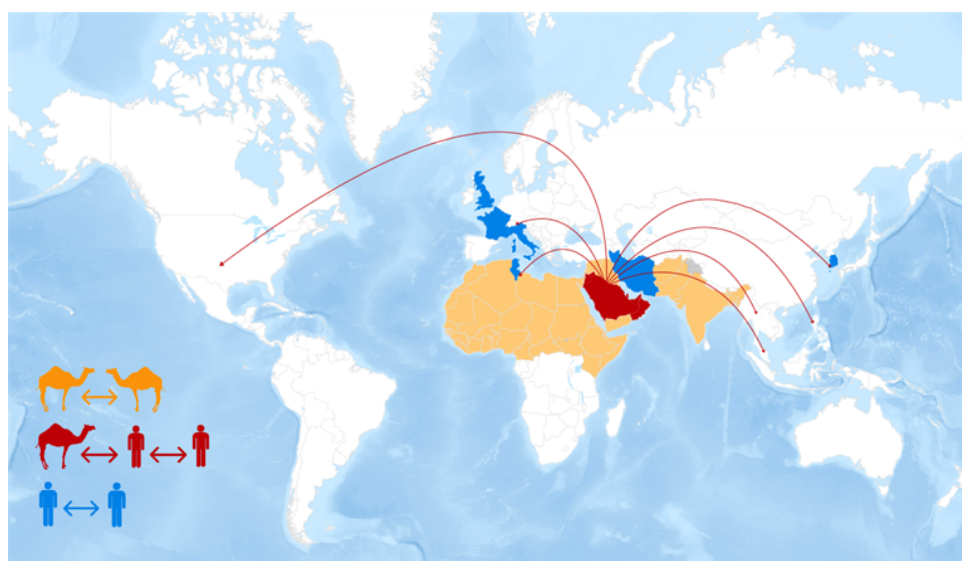


Figure 11. Répartition géographique du MERS-CoV et modes de transmission, d'après l'OMS (2019)¹⁰⁸.

III. Clinique

D'après les études précédentes ainsi que les données de l'OMS^{90,109,110} et de l'INSERM¹¹¹, les infections à SARS-CoV et MERS-CoV ont des périodes d'incubation variant de 2 à 11 jours (6 jours en moyenne), avec une période d'incubation maximale fixée à 14 jours.

Pour le SARS-CoV, le tableau clinique comportait de la fièvre (plus de 95% des cas), un syndrome pseudo-grippal (30 à 75% des cas), des syndromes respiratoires (50 à 70% des cas) et des signes digestifs (10 à 25% des cas)^{87,110,111}.

Pour le MERS-CoV, la prévalence des cas asymptomatiques parmi les patients infectés est estimée entre 3% à 5%. Typiquement, la maladie à MERS-CoV commence par de la fièvre et de la toux, des frissons, des maux de gorge, des arthralgies (douleurs articulaires) suivis par une dyspnée (difficultés respiratoires) progressant rapidement vers un tableau de pneumonie. Des signes digestifs (diarrhées, douleurs abdominales, vomissements) sont présents dans près de 30% des cas^{89,111}.

Dans les formes sévères, ces infections peuvent aboutir à un syndrome de détresse respiratoire aigüe et à une défaillance multiviscérale.

IV. Diagnostic

On dénombre plusieurs cas devant faire évoquer une infection au MERS-CoV⁹⁰. Ainsi, la détection d'un cas repose principalement sur une symptomatologie associant les signes d'une infection pulmonaire (quelle que soit sa gravité), de fièvre et de toux chez un patient revenant d'un voyage en zone épidémique ou ayant été en contact avec un cas confirmé^{89,90,109}.

L'OMS tient régulièrement à jour une liste des zones épidémiques¹⁰³. La possibilité d'une contagion doit également être évoquée devant toute personne ayant eu un contact proche avec un dromadaire ou un produit issu de camélidés (lait non pasteurisé, viande cru, urine) dans un des pays listés et ayant présenté une infection respiratoire aigüe quelle que soit sa gravité, dans les 14 jours suivant ce contact^{90,109}. Pour les personnes immunodéprimées, ou présentant une pathologie chronique, il faut également considérer la survenue d'un syndrome fébrile avec diarrhée et/ou un tableau clinique sévère^{90,109}.

V. Traitements

L'impossibilité d'exclure initialement une origine bactérienne autorise l'administration d'une antibiothérapie initiale ciblant une pneumonie bactérienne communautaire. En cas d'hypoxie, une oxygénothérapie, voire une ventilation assistée sont indiquées^{109,110}.

L'*interféron alpha* ou *beta* associé à la *ribavirine* avec ou sans les inhibiteurs de protéase *lopinavir/ritonavir* sont les traitements les plus étudiés pour l'infection à MERS-CoV¹¹²⁻¹¹⁴. Dans un modèle de singe macaque rhésus infecté par MERS-CoV, l'IFN administré en combinaison avec la *ribavirine* et/ou le *lopinavir* a permis une réponse de l'hôte et une amélioration du pronostic clinique¹¹⁵. Cependant, plusieurs études rétrospectives, de faible effectif, étudiant des patients avec une atteinte sévère liée au MERS-CoV n'ont pas permis d'observer un bénéfice sur la mortalité¹¹⁶. Des vaccins ciblant la protéine virale spike qui a un rôle important dans la pathogénèse virale sont en cours d'élaboration et sont au stade pré-clinique^{88,117,118}.

Les premières hypothèses pour le développement de traitements et des vaccins contre l'épidémie au SARS-CoV-2 proviennent de la lutte contre le MERS-CoV.

Le SARS-CoV-2

« *Le coronavirus est l'intrus qui est venu faire prendre conscience à l'humanité de sa fragilité.* » ¹¹⁹.

Dona Maurice ZANNOU.

I. L'émergence de la pandémie

1. Une origine encore inconnue

L'origine du SARS-CoV-2 demeure mystérieuse. Alors que de nombreuses publications (cf. I.2. *L'émergence chinoise*) tendent à montrer une émergence chinoise en décembre 2019, quelques publications remettent en cause cette hypothèse en affirmant que le virus circulait déjà en Europe dès le mois de septembre 2019.

En Italie, G. Apolone *et al.*¹²⁰ analysent des prélèvements sanguins réalisés sur des patients asymptomatiques engagés dans un protocole de recherche contre le cancer du poumon. Ils constatent des traces d'infection au SARS-CoV-2 en mettant en évidence la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez plus d'une centaine d'individus dès septembre 2019.

En France, A. Deslandes *et al.*¹²¹ effectuent une analyse rétrospective portant sur 124 prélèvements nasopharyngés effectués sur des patients atteints de pneumonie entre le 2 décembre 2019 et le 16 janvier 2020. D'après leurs résultats, un patient porteur du SARS-CoV-2 aurait été identifié le 27 décembre au sein de l'hôpital Jean Verdier alors que le premier cas officiellement recensé en France date du 24 janvier 2020¹²².

De même le Dr. M. Schmitt explique avoir retrouvé les traces d'une infection au SARS-CoV-2 chez un patient hospitalisé le 16 novembre 2019 après avoir analysé 2500 scanners thoraciques entre le 1^{er} novembre 2019 et le 30 avril 2020¹²³. Cette affirmation ne fera l'objet d'aucune publication retrouvée dans la base de données PubMed[©].

2. L'émergence chinoise

Le 16 décembre 2019, le Docteur Ai Fen, cheffe des urgences de l'hôpital central de Wuhan en Chine constate la prise en charge d'un nombre croissant de patients « *souffrant d'un mal mystérieux* » qu'aucun médicament ne soulage et atteints d'une forte fièvre et de quintes de toux. Elle demande alors une analyse approfondie virologique, parasitologique et bactériologique à un laboratoire de Pékin dont les résultats confirment qu'il s'agit d'une infection due à un virus inconnu proche du SARS-CoV-1. Elle alerte alors sa hiérarchie¹²⁴.

Le soir du 30 décembre 2019, un « *avis urgent sur une pneumonie de cause inconnue* », reprenant les constatations du Docteur Ai Fen est émis par l'administration médicale de la commission municipale de la santé de Wuhan¹²⁵.

Le 31 décembre 2019, un rapport officiel des autorités de la province du Hubei déclare que 27 cas d'une pneumonie virale inconnue ont été diagnostiqués¹²⁶. Sur ces 27 cas, 7 sont dans un état critique et les autres dans un état jugé contrôlable. Deux cas se sont améliorés et devraient être autorisés à sortir d'hospitalisation. Ce rapport montre que l'ensemble de ces cas provient du marché de vente en gros de fruits de mer dans le district de Jiangnan à Wuhan. Ce même jour, un journaliste du « *China Business News* » appelle la hotline officielle de la commission municipale de la santé de Wuhan et obtient la confirmation que l'avis est vrai, il est alors largement diffusé sur Internet¹²⁷.

Le bureau de l'OMS en République populaire de Chine recueille le communiqué de presse de cette conférence et alerte alors le service de régulation internationale sanitaire. En parallèle, la plateforme EIOS (Epidemic Intelligence from Open Sources) de l'OMS recueille également un rapport médiatique sur ProMED (un programme de la Société internationale des maladies infectieuses) sur ce même foyer de cas « *d'une pneumonie de cause inconnue* »¹²⁷. Ce même jour, 59 cas suspects sont transférés dans le même hôpital afin d'être pris en charge¹²⁸. Une alerte sanitaire à destination de l'OMS est alors lancée. Le centre chinois de contrôle et de prévention des maladies dépêche une équipe d'intervention rapide constituée de médecins, d'épidémiologistes, de virologistes et de membres des autorités officielles pour accompagner les autorités sanitaires de la province du Hubei afin d'approfondir l'enquête épidémiologique et étiologique.

Au 1^{er} Janvier, on dénombre 41 cas confirmés de Covid-19. Sur ces 41 cas, 27 (66%) ont fréquenté le marché de Wuhan¹²⁸. L'âge moyen de ces patients est de 49 ans et 13 patients (32%) souffrent de pathologies chroniques en plus de l'infection virale¹²⁸. 33% des patients ont dû être admis dans une unité de réanimation, et 6 sont décédés (dont 3 qui n'avaient aucune autre pathologie associée)¹²⁸. Le 1^{er} Janvier 2020, le marché de Wuhan est fermé¹²⁹. L'OMS demande aux autorités chinoises des informations sur cette pneumonie atypique. Elle active son équipe d'appui à la gestion des incidents dans le cadre de sa procédure d'intervention d'urgence afin d'assurer la coordination des activités et de la réponse aux trois niveaux de l'OMS (siège, région, pays) pour les urgences de santé publique¹³⁰.



Figure 12. Une des portes d'accès à Wuhan fermée à cause du confinement de la ville.

Crédit photo : Hector Retamal (2020) pour AFP®.

II. La pandémie en quelques dates clés

Les dates clés proposées ci-dessous ont été sélectionnées par rapport à leur pertinence vis-à-vis du sujet de cette thèse :

- **9 janvier 2020** : l'OMS annonce officiellement la Covid et nomme provisoirement le virus : 2019-nCoV¹³¹.
- **10 janvier 2020** : la séquence génétique du 2019-nCoV est publiée sur GenBank (accession MN908947 24.1k)¹³².
- **24 janvier 2020** : les trois premiers cas d'infection au 2019-nCoV sont officiellement recensés en France¹³³.
- **30 janvier 2020** : l'OMS déclare l'état d'urgence sanitaire¹³⁴. La DGS demande d'acquérir « dès que possible » plus d'un million de masques FFP2¹³⁵.
- **7 février 2020** : la DGS demande de porter le nombre de masques FFP2 à plus de 28 millions¹³⁵.
- **11 février 2020** : l'OMS annonce officiellement le changement d'appellation de la pneumonie et de son agent causal¹³⁶. Ainsi, l'agent appelé 2019-nCoV devient SARS-CoV-2 sur recommandation de l'ICTV. La maladie est appelée « coronavirus disease 2019 » (Covid-19).
- **14 février 2020** : le premier mort d'une infection au SARS-CoV-2 est recensé en France à l'hôpital Bichat¹³⁷.
- **3 mars 2020** : identification du premier grand cluster important en France lors d'un rassemblement religieux à Mulhouse¹³⁸.
- **11 mars 2020** : création du conseil scientifique contre la Covid-19¹³⁹. L'OMS classe l'épidémie au SARS-CoV-2 en pandémie¹⁴⁰.
- **13 mars 2020** : déclenchement du « plan blanc maximal » dans l'ensemble des hôpitaux de France (déprogrammation des interventions chirurgicales non urgentes)¹⁴¹.
- **14 mars 2020** : passage en stade 3 de l'épidémie¹⁴².

- **17 mars 2020** : instauration du confinement sur l'ensemble du territoire nationale¹⁴³.
- **23 mars 2020** promulgation de la loi sur l'état d'urgence sanitaire¹⁴⁴.
- **2 avril 2020** : passage du seuil de 1 million de cas dans le monde¹⁴⁵.
- **7 avril 2020** : passage du seuil des 10 000 décès en France¹⁴⁶.
- **11 mai 2020** : déconfinement progressif en France¹⁴⁷.
- **17 juin 2020** : l'OMS stoppe son bras « *hydroxychloroquine* » dans son essai SOLIDARITY¹⁴⁸.
- **4 juillet 2020** : l'OMS stoppe son bras « *lopinavir/ritonavir* » dans son essai SOLIDARITY¹⁴⁹. L'INSERM stoppe ses bras « *hydroxychloroquine* » et « *lopinavir/ritonavir* » dans son essai DISCOVERY¹⁴⁹.
- **25 septembre 2020** : le seuil des 1 million de morts est franchi dans le monde¹⁵⁰.
- **23 octobre 2020** : passage du seuil des 1 million de cas confirmés en France¹⁵¹.
- **30 octobre 2020** : nouveau confinement généralisé en France¹⁵².
- **2 décembre 2020** : autorisation du vaccin Pfizer® au Royaume-Uni¹⁵³.
- **15 décembre 2020** : déconfinement progressif en France¹⁵⁴.
- **27 décembre 2020** : premières vaccinations en France dans des EHPAD volontaires¹⁵⁵.
- **26 janvier 2021** : passage du seuil des 100 millions de cas dans le monde¹⁵⁶.
- **24 février 2021** : passage du seuil des 2,5 millions de décès dans le monde¹⁵⁷.
- **10 mars 2021** : passage du seuil des 4 millions de cas en France¹⁵⁸.
- **3 avril 2021** : troisième confinement généralisé sur le territoire Français¹⁵⁹.
- **15 avril 2021** : passage du seuil des 100 000 morts en France¹⁶⁰.
- **17 avril 2021** : passage du seuil des 3 millions de morts dans le monde¹⁶¹.

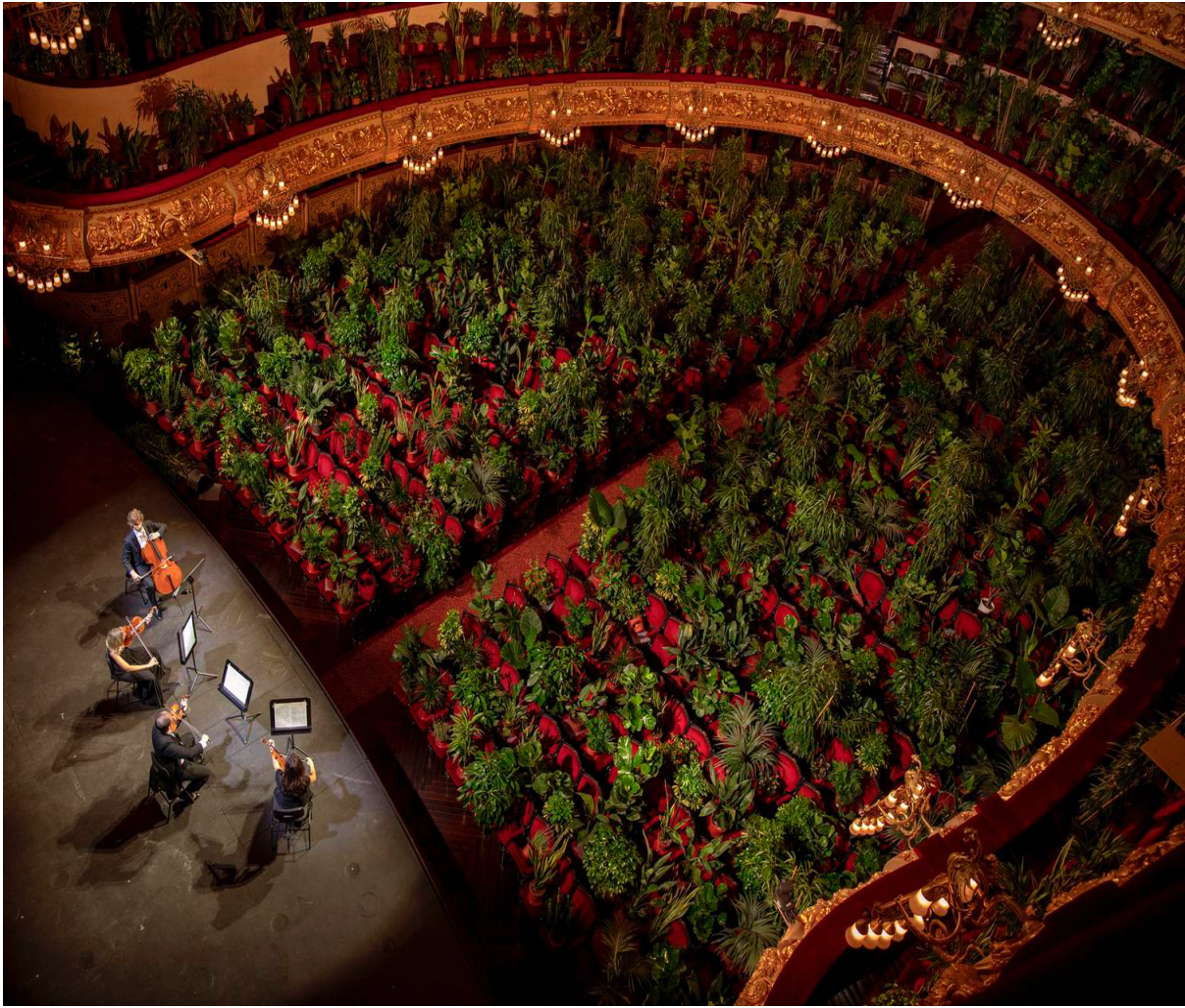


Figure 13. Le 22 juin 2020, les places d'un théâtre de Barcelone, sont occupées par des plantes pendant qu'un quatuor joue une performance diffusée en direct sur Internet.

Crédit photo : Emilio Morenatti (2020) pour AP[©].

Au 20 avril 2021 soit près d'un an et quatre mois après le début de l'épidémie on dénombre en France 5 339 920 cas, 101 597 décès¹⁶², trois confinements généralisés et des perspectives à court, à moyen et à long terme incertaines.

Au niveau mondial la pandémie a fait 136 508 474 cas et 2 944 827 morts¹⁶².

III. Agent microbiologique en cause

1. Structure et génome viral du SARS-CoV-2

Dès janvier 2020, R. Lu *et al.*¹⁶³ isolent 9 liquides bronchoalvéolaires issus de patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2 à Wuhan. Ils retrouvent que l'agent pathogène en cause appartient à la famille des *Betacoronavirus*. Ils montrent également une correspondance de 79% avec le SARS-CoV-1 et de 50% avec le MERS-CoV. L. Mousavizadeh *et al.*¹⁶⁴ retrouvent sensiblement ces mêmes similarités et supposent que les différences retrouvées au sein des génomes peuvent expliquer la virulence du SARS-CoV-2. Ces deux articles montrent que le SARS-CoV-2 est un virus sphérique enveloppé à ARN monocaténaire associé à une nucléoprotéine au sein d'une capsidie incluse dans une matrice de protéines.

Début 2020, F. Wu *et al.*¹⁶⁵ montrent que le génome viral du SARS-CoV-2 est constitué de 29 903 bases et mettent à disposition sa séquence génétique sur la plateforme GenBank. Leurs travaux révèlent que le génome viral code pour un cadre de lecture ouvert (ORF1ab), une glycoprotéine spike (S), une enveloppe, une membrane, une nucléocapsidie et des hémagglutinines estérases. Le cadre de lecture ouvert (ORF1ab) serait spécifique au SARS-CoV-2. Ils comparent la structure de la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 avec d'autres glycoprotéines de coronavirus de la même famille, en particulier le SARS-CoV-1, et montrent que la structure de la glycoprotéine S contient un acide aminé de type Valine en position 470 qui lui assure un changement conformationnel à l'inverse des autres coronavirus.

Dans un article publié en janvier 2021, R. Chilamakuri *et al.*¹⁶⁶ effectuent une revue de littérature et proposent une illustration de la structure et de l'organisation du génome viral du SARS-CoV-2 dans un schéma divisé en quatre parties :

- **partie A** : une représentation schématique des structures interne et externe du virus,
- **partie B** : l'organisation du génome viral. Les domaines ORF1ab codent pour des protéines non structurales comme la protéase de type papaïne, la 3CL-protéase, l'ARN polymérase, l'hélicase et l'endoribonucléase. Le génome code également pour la glycoprotéine S, l'enveloppe, la membrane et la nucléocapsidie. Dans ce schéma, les positions génomiques sont indiquées par des lignes pointillées suivies du numéro de position du nucléotide dans

le génome viral de l'ARN. L'encadré met en évidence l'organisation du gène S montrant des segments de codage distincts des sous-unités S1 et S2,

- **partie C** : représentation de la glycoprotéine S avec ses deux sous-unités S1 et S2,
- **partie D** : représentation cristallographique de la structure de la glycoprotéine S montrant le domaine de liaison au récepteur de l'ECA.

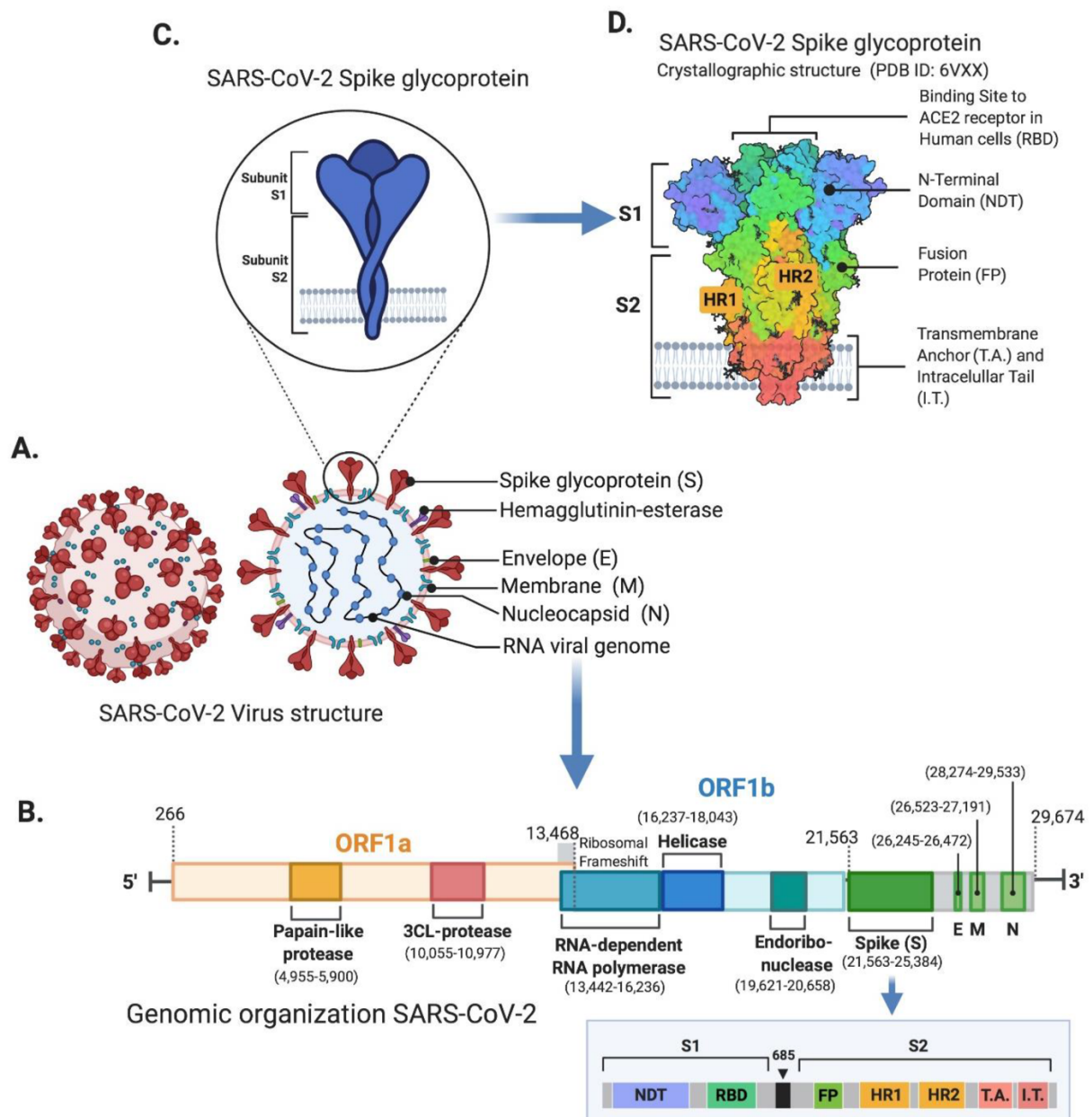


Figure 14. Structure et organisation génomique du SARS-CoV-2, d'après R. Chilamakuri *et al.*¹⁶⁶.

2. Le rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Dans leurs travaux de janvier 2020, R. Lu *et al.*¹⁶³ et F. Wu *et al.*¹⁶⁵ suggèrent pour la première fois que le génome viral du SARS-CoV-2 code l'expression d'un domaine de liaison au récepteur dont la conformation, permise par l'insertion d'une Valine en position 470, lui assure une liaison avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ils soumettent l'hypothèse de cette porte d'entrée dans l'organisme humain et supposent que la Valine confère au SARS-CoV-2 une capacité de fixation plus forte à l'ECA pouvant expliquer la transmission interhumaine.

Quelques jours plus tard, P. Zhou *et al.*¹⁶⁷ confortent les travaux de R. Lu *et al.*¹⁶³ et F. Wu *et al.*¹⁶⁵ en étudiant la fixation du SARS-CoV-2 sur le récepteur ECA grâce à des techniques de marquage par immunohistochimie sur des cellules HeLa modifiées pour exprimer différents types de récepteurs.

En mars 2020, les travaux de A. Walls *et al.*¹⁶⁸ et de M. Hoffmann *et al.*¹⁶⁹ démontrent que les cellules exprimant le plus d'ECA sont celles qui sont le plus infectées par le virus. M. Hoffmann *et al.* décrivent le rôle joué par la protéase sérine cellulaire (TMPSS2) qui potentialise l'action de la protéine spike dans sa fusion avec l'ECA.

Bayati *et al.*¹⁷⁰ confirment que le SARS-CoV-2 utilise sa protéine spike afin de reconnaître le récepteur à l'ECA. Ils montrent que le complexe ECA - SARS-CoV-2 est endocyté par la cellule et qu'il vient fusionner avec un endosome permettant ainsi à l'ARN d'être transféré dans le cytosol.

M.A. Sheereen *et al.*¹⁷¹ montrent que la protéine S subit des changements conformationnels une fois liée au récepteur ECA qui permettent la fusion de l'enveloppe du SARS-CoV-2 avec la membrane cellulaire. Le virus peut ainsi libérer son ARN au sein de la cellule hôte afin de commencer son processus de réplication. Ils montrent que l'ARN viral est tout d'abord traduit en deux polyprotéines virales (pp1a et pp1ab) qui vont être clivées en protéinases virales. Ces protéinases virales vont être reconnues par la polymérase de la cellule hôte qui va produire une série d'ARNm qui seront ensuite traduits en protéines virales. Enfin, au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, ces protéines virales sont assemblées en virions et transportées en dehors de la cellule hôte grâce à des vésicules.

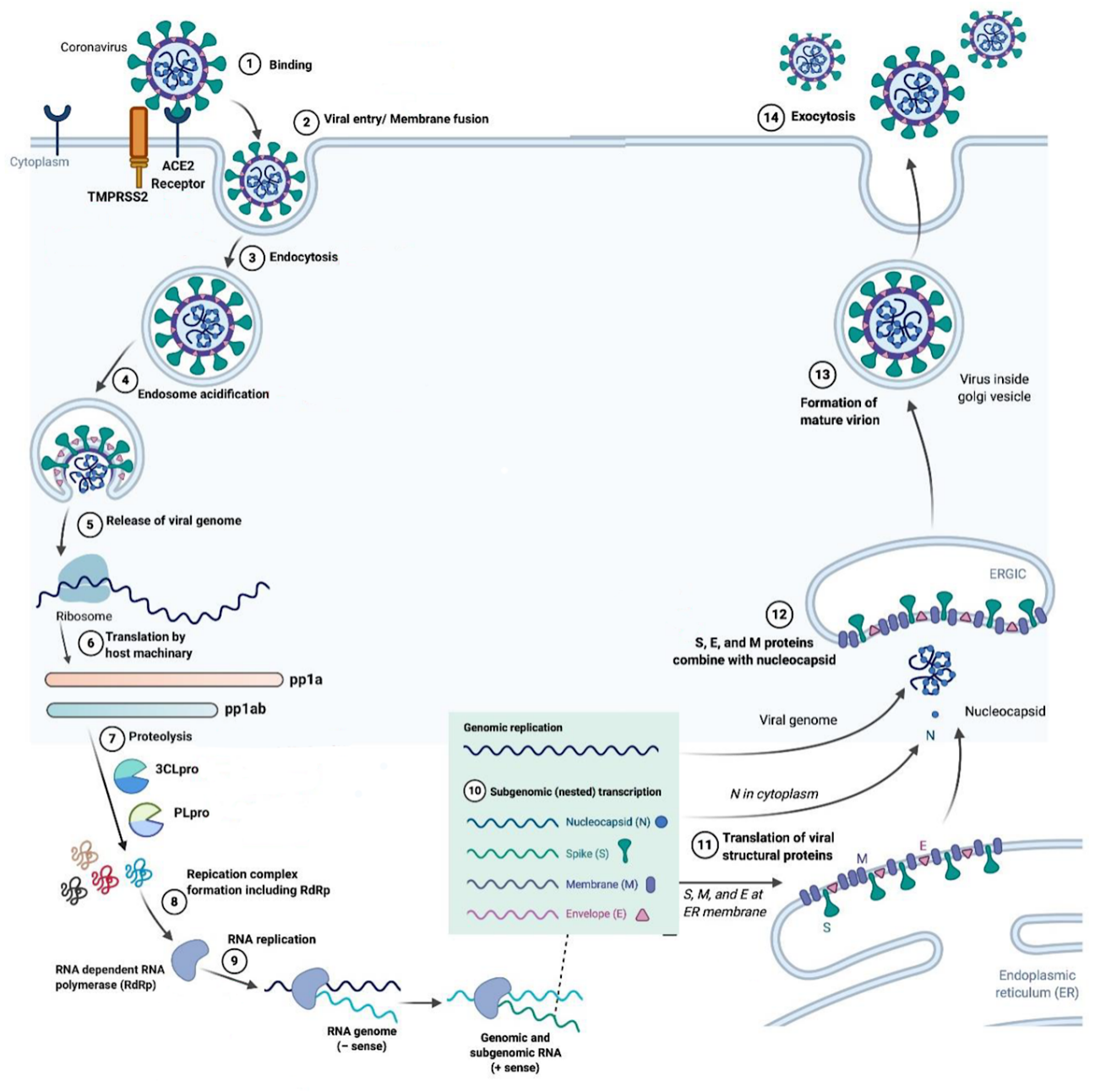


Figure 15. Représentation schématique du cycle du SARS-CoV-2 au sein des cellules humaines, d'après R. Chilamakuri *et al.*¹⁶⁶.

IV. Réaction immunitaire induite par le SARS-CoV-2

1. Réaction immunitaire innée

En 2010, D. Chaplin¹⁷² publie une revue des connaissances concernant la réponse immunitaire. Dans son article, il décrit qu'au cours d'une infection virale, les principaux types de cellules immunitaires innées impliquées sont les neutrophiles, les monocytes, les cellules dendritiques et les macrophages alvéolaires.

En 2020, Z. Wing *et al.*¹⁷³ démontrent que les macrophages alvéolaires sont les cellules immunitaires les plus abondantes au sein des voies aériennes. Ils expliquent que lors d'une infection virale ciblant les cellules des voies respiratoires, les macrophages alvéolaires constituent la première ligne de défense. Ils montrent que la détection des agents pathogènes par les macrophages alvéolaires conduit à une cascade d'inflammation. Cette réaction immunitaire est essentielle à la suppression des pathogènes mais peut également être à l'origine de lésions tissulaires potentiellement délétères et à l'origine d'une défaillance organique.

J. Nikolic-Zugich *et al.*¹⁷⁴ en avril 2020 ainsi que S. Wardhana *et al.*¹⁷⁵ en juin 2020 expliciteront que la détection des antigènes viraux conduit à une activation de la production de NF- κ B et d'interférons (IFN) de types I (IFN-I) et III (IFN-III) par les macrophages alvéolaires. Les IFN-I et les IFN-III sont à l'origine d'une sécrétion d'interleukines (IL) de type 6 et 1 β qui conduit à un recrutement des neutrophiles et de lymphocytes T cytotoxiques sur le lieu de l'infection. L'exposition chronique due à la présence prolongée du virus peut conduire à une augmentation des concentrations d'interférons à l'origine d'une cascade immunitaire délétère.

Courant juin 2020, J. Major *et al.*¹⁷⁶ puis A. Broggi *et al.*¹⁷⁷ détailleront que ces interférons perturbent la réparation tissulaire en réduisant la prolifération épithéliale et peuvent être une cible importante pour les traitements par immunothérapies.

Ce même mois, Z. Abassi *et al.*¹⁷⁸ concluent que la présence d'un état déjà pro-inflammatoire induit potentiellement une réponse immunitaire exagérée expliquant la gravité d'une infection au SARS-CoV-2 chez les patients atteints de pathologies chroniques pouvant induire un état basal inflammatoire localisé ou systémique (hypertension artérielle, diabète, pathologies cardio-vasculaires et respiratoires chroniques, cancers).

L'activation rapide des réponses immunitaires, en particulier lorsque la charge virale est faible au moment de la phase asymptomatique ou pré-symptomatique est essentielle. L'activation rapide des réponses IFN-I et IFN-III et des cytokines pro-inflammatoires permet de réduire la charge virale et de limiter les lésions tissulaires^{174,175}.

Toutefois, le SARS-CoV-2 est capable de perturber ces réactions immunitaires et d'induire une dérégulation de la réponse immunitaire à l'origine d'une infiltration excessive de cellules immunitaires inflammatoires et d'une production excessive de cytokines pro-inflammatoires. La surproduction de cytokines pro-inflammatoires est un élément essentiel de l'immunopathologie observée chez les patients atteints d'infection sévère au SARS-CoV-2¹⁷⁵.

La présence d'un taux élevé de ces cytokines, également appelée « orage cytokinique », conduit au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë à l'origine d'un œdème pulmonaire, d'une insuffisance pulmonaire et dans de plus rares cas, de lésions cardiaques, hépatiques et rénales¹⁷⁹.

2. Réaction immunitaire adaptative

G. Chen *et al.*¹⁸⁰ réalisent une analyse rétrospective en avril 2020 portant sur 21 patients hospitalisés à l'hôpital de Tongji (Chine) en janvier 2020. Ils retrouvent que les patients touchés par une forme modérée ou sévère d'infection au SARS-CoV-2 présentent à la fois une lymphopénie et une diminution du taux de lymphocytes T CD4 + et CD28 +. Leurs résultats suggèrent le rôle joué par un état d'immunosuppression de l'immunité innée durant le stade précoce de l'infection. Cet état conduirait à une diminution de la réponse immunitaire adaptative, notamment chez les patients développant une forme modérée ou sévère de maladie.

N. Vabret *et al.*¹⁸¹ s'appuient en partie sur les travaux de G. Chen *et al.* et montrent que les patients atteints d'une forme d'infection au SARS-CoV-2 bénigne présentent quant à eux une augmentation du nombre de leurs lymphocytes. Une des hypothèses avancées par N. Vabret *et al.* en s'appuyant notamment sur les travaux de B. Diao *et al.*¹⁸² ainsi que de S. Wan *et al.*¹⁸³ serait que les cytokines comme l'IFN-I ou le TNF- α pourrait induire une rétention des lymphocytes T en induisant leur fixation au sein de l'endothélium des organes lymphoïdes. Au vu de ces études, les patients présentant une forme légère d'infection auraient des taux

globaux de cytokines pro-inflammatoires plus faibles que ceux développant une forme modérée ou sévère. La lymphopénie serait donc corrélée aux taux sériques d'IL-6, d'IL-10 et de TNF- α . Les lymphocytes T CD4 + sont à l'initiation de la réponse humorale. Ainsi d'après M. Zheng *et al.*¹⁸⁴ lors d'une infection sévère à SARS-CoV-2, les lymphocytes T CD4 + produisent principalement des cytokines Th1, IFN-I, TNF- α et IL-2. Les lymphocytes T CD8 + sécrètent quant à eux principalement des IFN- γ .

Dans une étude d'octobre 2020, K. Dhama *et al.*¹⁸⁵ démontrent que la dissémination du virus dans l'organisme se fait préférentiellement dans les organes exprimant le récepteur à l'ECA. Ils montrent que les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) présentent au récepteur des lymphocytes T (TCR) un antigène viral propre au SARS-CoV-2. Cette présentation peut entraîner une production incontrôlée de cytokines pro-inflammatoires dans le sang comme les IL de type 6, 8, 1 β et 17A ainsi que le TNF- α , INF- γ , et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes.

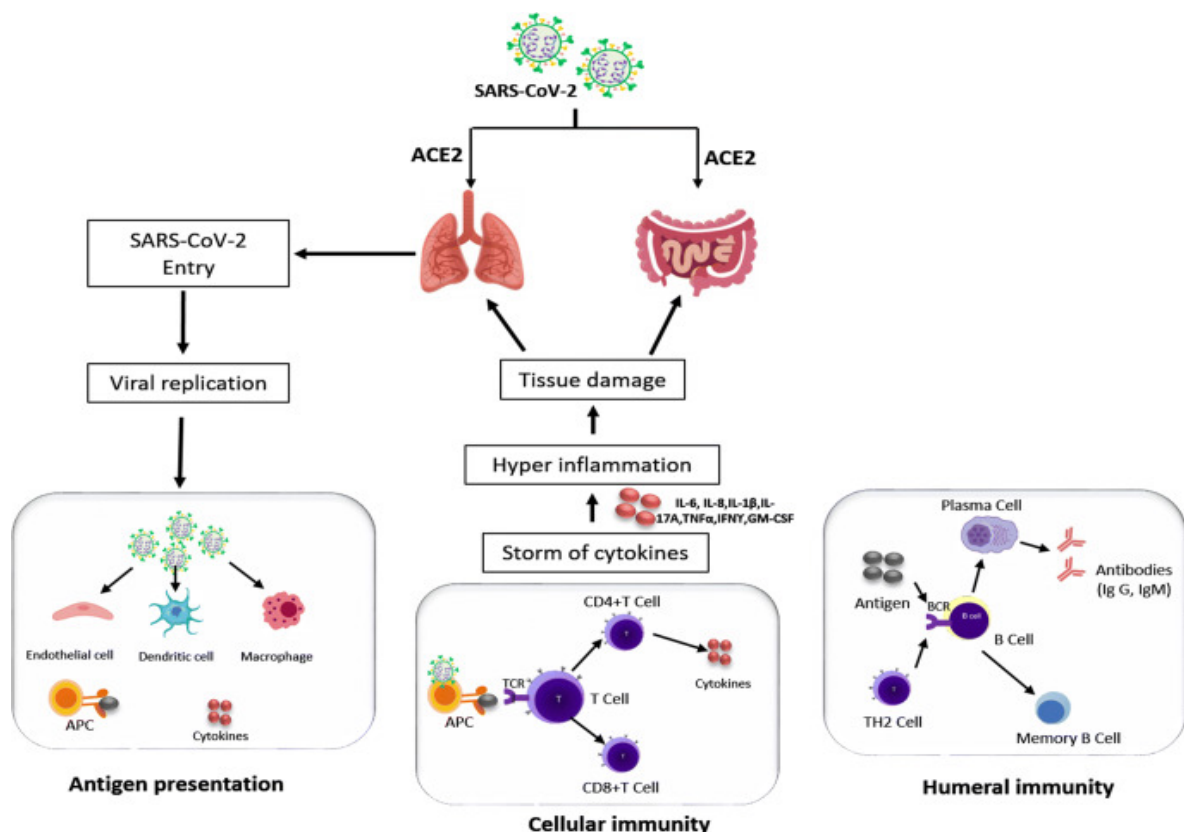


Figure 16. Schématisation de l'immunopathologie du SARS-CoV-2, d'après Y. Attia *et al.*¹⁸⁶.

V. Épidémiologie

1. Les caractéristiques des populations touchées

Au moment de la rédaction de cette thèse, il est communément admis que le virus peut toucher l'ensemble de la population mondiale indifféremment de son âge, de son ethnie ou de son pays. Toutefois, la mortalité est accrue pour les personnes âgées ou les personnes souffrant de certaines pathologies chroniques (cf. V.6. *Les facteurs de risque*).

L'université de médecine Johns Hopkins a mis en ligne un tableau de bord reprenant l'ensemble des données épidémiologiques de chaque pays du monde¹⁸⁷. Au 20 avril 2021, leurs données recensaient plus de 136 millions de cas dont 2 948 190 décès.

2. Les différents cas possibles d'infection

Dans son rapport du 18 juin 2020 mis à jour le 9 mars 2021¹⁸⁸, la haute autorité de santé (HAS) met à jour sa définition des différents types de cas d'infection au SARS-CoV-2 :

- **cas confirmé** : « *toute personne, symptomatique ou non, avec un résultat biologique confirmant l'infection par le SARS-CoV-2* »,
- **cas possible** : « *toute personne, ayant ou non été en contact à risque avec un cas confirmé dans les 14 jours précédant l'apparition des symptômes, présentant des signes cliniques évocateurs de Covid-19 [...] ou toute autre manifestation clinique [...] de survenue brutale* »,
- **cas contact** : « *toute personne n'ayant pas bénéficiée de mesures de protection efficaces pendant toute la durée de contact avec un cas confirmé ou probable* ». Des spécificités et exceptions existent à cette définition.

3. Les formes de transmissions

Dès janvier 2020, J. Chan *et al.*⁹⁹ étudient la transmission du SARS-CoV-2 au sein d'une famille de cinq personnes. Ils démontrent une transmission interindividuelle incluant une transmission indirecte par contact avec des sécrétions infectées (nasales, orales ou lacrymales) et une transmission directe par l'inhalation de gouttelettes issues de la toux ou des éternuements de patients infectés. En février 2020, L. Setti *et al.*¹⁸⁹ décrivent que les gouttelettes peuvent être projetées à plus de deux mètres et T. Acter *et al.*¹⁹⁰ démontrent que le virus peut survivre plusieurs jours sur les surfaces. En mars 2020, Abi Rimmer démontre une transmission materno-fœtale¹⁹¹. Ce même mois, S. Ong *et al.*¹⁹² mettent également en évidence une transmission foeco-orale qui sera confirmée un mois plus tard par H. Li *et al.*¹⁹³.

4. Les cas asymptomatiques et le risque de contagion

Il est admis que les manifestations cliniques peuvent aller d'une présence asymptomatique à des manifestations sévères pouvant conduire au décès.

Ainsi, dans leur publication de mars 2020, K. Mizumoto *et al.*¹⁹⁴ (*article corrigé par la suite*¹⁹⁵) analysent la propagation du virus sur un navire de croisière en février 2020. Ils rapportent que la proportion de personnes asymptomatiques est de 17.9%. En mai 2020, H. Nishiura *et al.*¹⁹⁶ effectuent le même travail en reprenant les données de ressortissants Japonais ayant évacué Wuhan par avion et retrouvent un pourcentage de 30.8%. Ces études souffrent d'importants biais (biais de sélection en incluant des patients avec une moyenne d'âge différente, d'information, de rappels) expliquant entre autres les pourcentages différents. Dans le même temps, A. Kimball *et al.*¹⁹⁷ montrent la capacité des personnes asymptomatiques et pré-symptomatiques à diffuser le virus. Ces publications ont amené les autorités sanitaires à changer leur politique d'isolement des personnes cas-contact (cf. V.5. *La période d'incubation*).

Il faut attendre décembre 2020 pour que O. Byambasuren *et al.*¹⁹⁴ reprennent l'ensemble des articles traitant des cas asymptomatiques (2 454 articles au total), et réalisent une méta-analyse. Ils concluent que la proportion de personnes asymptomatiques est d'environ 17% (IC à 95% : [14% - 20%]).

5. La période d'incubation

D'après les travaux de J. Backet *et al.*¹⁹⁸, de N. Linton *et al.*¹⁹⁹, de Q. Li *et al.*²⁰⁰ et de S. Lauer *et al.*²⁰¹, la période d'incubation oscillerait entre 2 à 14 jours avec une période médiane d'incubation de 5 à 6 jours.

Avec l'arrivée des nouveaux variants et la compréhension de la transmission du virus par les personnes asymptomatiques, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande le 3 février 2021²⁰² de porter de 7 à 10 jours la durée d'isolement d'un cas confirmé de Covid-19. La HAS publie le 9 mars 2021 un avis suivant le HCSP²⁰³. Actuellement, la période d'isolement est de 10 jours à partir de la date du début des symptômes pour les cas suspects et à partir du jour du prélèvement positif pour les cas asymptomatiques, indépendamment du type de variant de SARS-CoV-2.

6. Les facteurs de risques

L'âge est un des principaux facteurs de risques. N. Courtejoie *et al.*²⁰⁴ analysent le parcours, en France lors de la première vague, de plus de 90 000 patients hospitalisés en soins conventionnels et en soins critiques. L'âge médian des patients hospitalisés est de 71 ans et pour les décès est de 81 ans. Les hommes sont plus touchés et représentent 70% des patients admis en soins critiques et 60% des personnes décédées.

W.-J. Guan *et al.*²⁰⁵ analysent les données biologiques de 1 590 patients chinois hospitalisés durant le mois de janvier 2020. Ils trouvent que 16,9% des patients ont de l'hypertension et que 8,2% ont du diabète. R. Mahumud *et al.*²⁰⁶ réalisent en août 2020 une méta-analyse incluant plus de 200 000 patients afin de déterminer leurs comorbidités. Leurs résultats suggèrent que l'âge moyen est de 56,4 ans et que 55% des patients sont des hommes. On peut supposer que la différence entre l'âge médian retrouvé par R. Mahumud *et al.* et celui retrouvé par N. Courtejoie *et al.* est probablement due à des facteurs d'accès aux soins.

R. Mahumud *et al.* retrouvent que les principales comorbidités sont :

- l'hypertension artérielle : 22% (IC à 95% : [17% - 27%]),
- le diabète : 14% (IC à 95% : [12% - 17%]),

- les pathologies cardio-vasculaires : 13% (IC à 95% : [10% - 16%]),
- les pathologies respiratoires : 5% (IC à 95% : [3% - 6%]),
- les cancers : 8% (IC à 95% : [6% - 10%]).

Une autre méta-analyse publiée par S. Akiyama *et al.*²⁰⁷ en octobre 2020 sur plus de 300 000 patients montre également que les patients atteints de pathologies auto-immunes ont un risque plus élevé de contracter une infection au SARS-CoV-2. Cependant, la prise d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur protégerait d'avantage de développer des formes graves.

En France, la HAS a effectué plusieurs revues de la littérature scientifique depuis le début de la pandémie. Dans son rapport du 9 mars 2021²⁰³, la HAS définit ainsi les comorbidités :

- à très haut risque de décès (risque relatif > 3) :
 - Insuffisance rénale chronique terminale
 - Greffe d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques
 - Trisomie 21
- à haut risque de décès (risque relatif entre 1,5 et 3) :
 - Obésité (IMC > 30 kg/m²)
 - Diabète insulino-requérant et non insulino-requérant
 - Insuffisance respiratoire, cardiaque, hépatique (cirrhose), rénale (modérée)
 - Bronchopneumopathie chronique obstructive
 - Cancers récents, ou en progression ou sous chimiothérapie
 - Troubles psychiatriques et démence
 - Antécédent d'accident vasculaire cérébral

Les personnes polypathologiques, atteintes de maladies auto-immunes, d'une infection au VIH ou d'une coronaropathie seraient particulièrement exposées à un risque de décès, ce risque augmentant avec l'âge. Cependant, la HAS considère ne pas avoir assez de preuves pour l'instant pour les inclure dans sa liste²⁰³.

7. L'arrivée de nouveaux variants

Les virus à ARN ont la réputation d'être instables et de muter plus facilement que leurs homologues à ADN. Néanmoins, une publication de l'INSERM tend à montrer que la vitesse de mutation du SARS-CoV-2 serait deux fois plus lente que celle des virus grippaux²⁰⁸.

D'après les travaux de T. Koyama *et al.*²⁰⁹ et les analyses effectuées par le consortium Covid-19 Genomics UK (COG-UK)²¹⁰, il existerait plus de 6 000 mutations du virus SARS-CoV-2. Dans l'immense majorité des cas, les mutations sont mineures et n'ont aucun impact sur la structure virale. A ce jour, on dénombre 12 variants notables dont l'évolution est suivie par les autorités sanitaires, dont quatre font l'objet d'une surveillance renforcée²¹¹ :

- **Variant britannique : VOC-202012/0.** Il a été détecté en octobre 2020 à partir d'un échantillon prélevé en septembre 2020 au Royaume-Uni²¹². Ce variant possède une mutation (N501Y) du récepteur se liant à l'enzyme de conversion à l'angiotensine de type 2 chez l'Homme²¹³. La mutation N501Y explique pourquoi ce variant est 50 à 70% plus contagieux que son homologue de Wuhan. Il possède également plusieurs mutations au niveau de la protéine spike, protéine cible des vaccins qui pourrait diminuer leur efficacité^{213,214}. En février 2021, l'apparition d'une nouvelle mutation (E484K) sur cette protéine pourrait potentiellement diminuer l'efficacité des vaccins actuels^{215,216}.
- **Variant sud-africain : 501.V2.** Il a été détecté en Afrique du Sud en décembre 2020²¹⁷. Ce variant se distingue des autres par la présence d'un nombre de mutations plus élevé. Tout comme le variant britannique, il possède plusieurs mutations au niveau de la protéine spike (dont la mutation N501Y²¹⁸ et la mutation E484K²¹⁹) le rendant encore plus contagieux que ce dernier (sans chiffres disponibles à ce jour). De même ces mutations au niveau de la protéine spike le rendraient moins sensible aux vaccins actuels^{216,219}.
- **Variants brésilien : B1.1.248(P2) et P1.** Ils ont respectivement été détectés au Japon en janvier 2021²²⁰ et à Manaus (Brésil) en décembre 2020²²¹. Ils possèdent tous deux les mutations N501Y et E484K²²². Ils sont au moins aussi contagieux que le variant sud-africain. Ils ont été à l'origine de vagues extrêmement sévères alors que l'immunité collective semblait acquise ce qui supposerait que les mutations acquises rendraient les vaccins actuels peu efficaces²²³.

- **Variant indien : B.1.617.** Il a été détecté le 5 octobre 2020 à proximité de la ville de Nagpur en Inde²²⁴. Il possède une quinzaine de mutations dont deux situées au niveau de la protéine spike : L452R et E484Q (qui affecte le même acide aminé que la mutation E484K)²²⁵. Ces mutations lui valent le surnom de « double mutant »²²⁶ et inquiètent quant aux possibilités d'échapper aux anticorps vaccinaux ou post-infection^{227,228}. Il pourrait donner des epistaxis²²⁸. Deux cas ont été détectés en Guadeloupe²²⁹ et il s'est propagé dans une vingtaine de pays²²⁸.

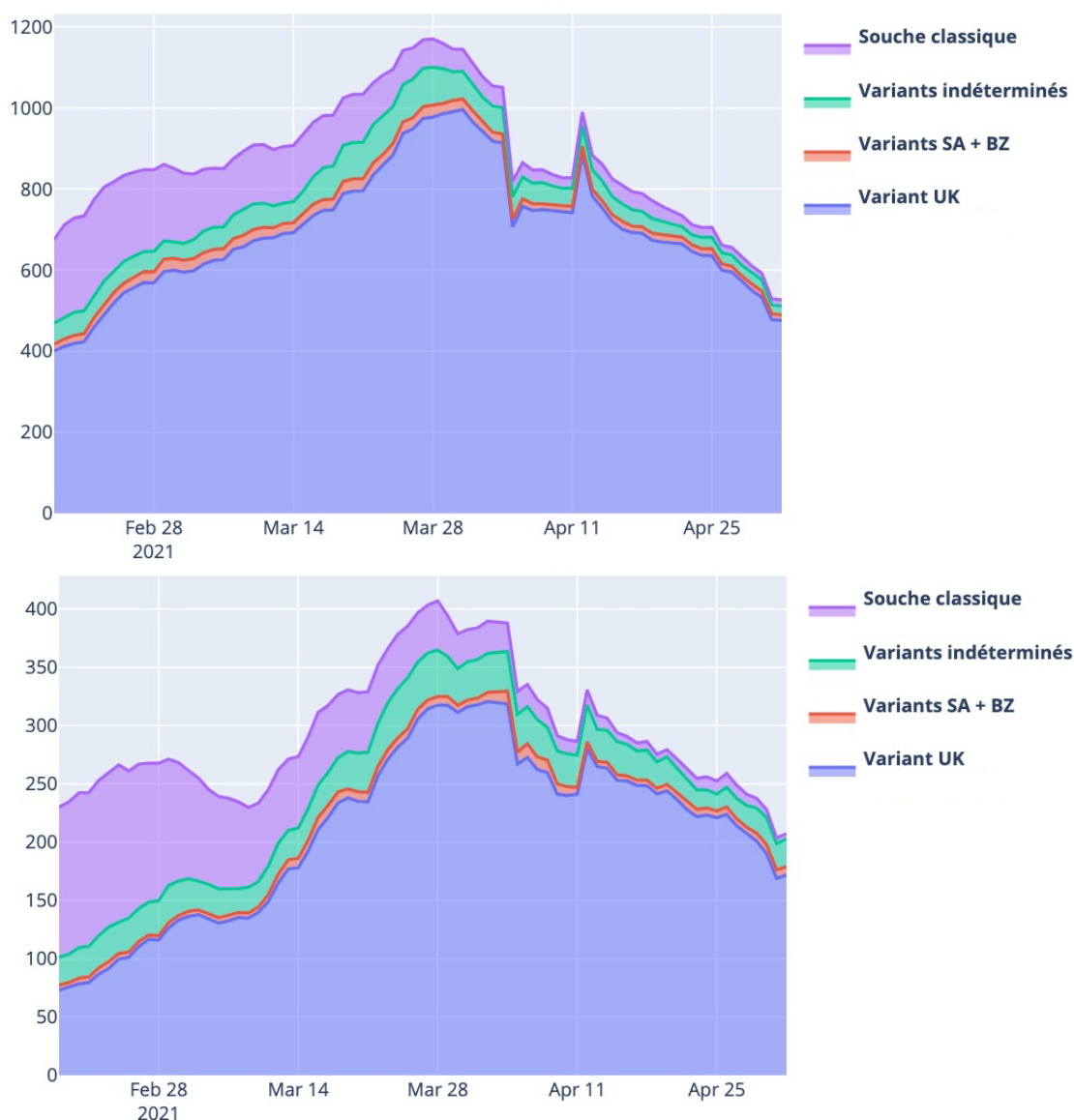


Figure 17. Évolution du nombre de variants parmi les cas détectés dans le Pas-de-Calais (en haut) et la Somme (en bas) depuis début février 2021 jusqu'au 5 mai 2021.

(Données de Santé Publique France), d'après CovidTracker²³⁰.

VI. Clinique

Actuellement, les manifestations cliniques induites par une infection au SARS-CoV-2 ne sont pas encore clairement établies mais de nombreuses publications tendent à le faire et permettent de les affiner.

1. Les symptômes courts

La première étude est menée par C. Huang *et al.*²³¹ sur 41 patients admis au 1^{er} janvier 2020 pour une pneumonie de cause inconnue dans un hôpital de Wuhan. Ils décrivent que les symptômes les plus courants au moment du pic de l'infection étaient la fièvre (98%), la toux (76%), la dyspnée (55%) et la fatigue ou des myalgies (44%). Ils reportent des symptômes moins courants comme la présence d'expectorations (28%), de migraines (8%), d'hémoptysie (5%) et de diarrhées (3%).

Quelques semaines plus tard, N. Chen *et al.*²³² publient une analyse rétrospective de 99 patients admis dans un autre hôpital de Wuhan entre le 1^{er} et le 20 janvier 2020. Ils rapportent que les symptômes les plus courants étaient la fièvre (82%), la toux (82%), la dyspnée (31%). Les symptômes moins courants étaient les myalgies (11%), la confusion (9%), les migraines (8%), les maux de gorge (5%), la rhinorrhée (4%), les diarrhées (2%) et la douleur thoracique (2%). Leur étude ne décrit pas la proportion d'expectorations. De même, D. Wang *et al.*²³³ publient également une analyse rétrospective de 138 patients admis dans un autre hôpital de Wuhan entre le 1^{er} janvier et le 28 janvier 2020. Leurs résultats montrent que les symptômes les plus courants étaient la fièvre (98,6%), l'asthénie (69,6%), la toux sèche (59,4%). Ils ne décrivent pas les symptômes moins courants.

Ces premières études ont révélé que l'infection à SARS-CoV-2 présentait un tableau symptomatique non spécifique, compliquant encore d'avantage son diagnostic. L'OMS décrit que les symptômes les plus fréquents sont donc la fièvre, la toux sèche et l'asthénie. Dans les cas d'infection modérée à sévère, les symptômes incluent également une dyspnée, une anorexie, une douleur thoracique et une confusion²³⁴.

2. Les symptômes prolongés - « Covid-long »

Le terme « Covid-long » désigne la persistance de symptômes après une infection au SARS-CoV-2. Ce terme a d'abord été employé par les patients pour désigner leurs maux avant d'être repris par la littérature scientifique puis par les instances sanitaires. L'Office Nationale des Statistiques (ONS) au Royaume-Uni est la première à alerter sur la présence de symptômes persistants après une infection au SARS-CoV-2. L'ONS décrit la présence résiduelle de symptômes :

- chez plus de 20% des patients 5 semaines après l'inoculation,
- chez plus de 10% des patients 3 mois après l'inoculation.

En février 2021, la HAS publie un guide de « *réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte* »²³⁵ en se basant notamment sur les descriptions faites par l'ONS²³⁶. La HAS conclut sur le « *caractère polysymptomatique et fluctuant* » des manifestations cliniques.

Dans son guide, la HAS indique comment repérer les patients atteints d'une forme de « Covid-long ». Il s'agit de patients qui ont présenté « *un épisode initial symptomatique de la Covid-19* » dont au moins un des symptômes initiaux s'étend « *au-delà de 4 semaines suivant le début de la phase aigüe* » et qui est « *non expliqué par un autre diagnostic* ».

La HAS a dressé la liste des symptômes prolongés les plus fréquents : « *fatigue majeure, dyspnée, toux, douleurs thoraciques (à type d'oppression), palpitations, troubles de la concentration et la mémoire, céphalées, paresthésies, sensation de brûlures, troubles de l'odorat, du goût, acouphènes, vertiges, odynophagie, myalgies, arthralgies, insomnie, douleurs abdominales, prurit, urticaire, pseudo-engelures, fièvre, frissons* ». Souvent, on retrouve l'association de plusieurs symptômes même si certains n'étaient pas présents lors de la phase aigüe.

Il n'existe aucune donnée quant à la durée du temps nécessaire à la récupération. La prise en charge consiste en une approche holistique personnalisée du patient, en un traitement symptomatologique et au maintien d'une qualité de vie favorisant le respect de mesures hygiéno-diététiques.

3. Les symptômes atypiques

L'infection au SARS-CoV-2 peut également induire des tableaux cliniques moins fréquents et atypiques. L'Académie Nationale de Médecine a publié un communiqué alertant sur la présence de symptômes inhabituels dans le cadre d'une infection au SARS-CoV-2²³⁷. Elle décrit que les patients peuvent présenter une ophtalmoplégie, un syndrome de Guillain-Barré, des troubles mnésiques ainsi que des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Elle rapporte également la possibilité de contracter des pseudo-engelures ou un tableau clinique évocateur de maladie de Kawasaki, en particulier chez les jeunes adultes.

L'infection au SARS-CoV-2 induit une maladie dont les nombreuses facettes demeurent encore inconnues à ce jour.

VII. Diagnostic

1. L'évolution des diagnostics

La pose du diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 évolue au cours de la progression de la pandémie. Initialement, une infection au SARS-CoV-2 doit être suspectée chez les individus revenant de la région de Wuhan, par la suite, la suspicion est étendue à l'ensemble des personnes revenant des régions où la circulation du virus est établie. Enfin, une infection doit être suspectée chez les patients qui ont été en contact avec un cluster. Avec l'apparition de tests biologiques, une infection doit être suspectée chez les individus ayant eu un contact dans les 14 derniers jours avec un patient infecté et dont la contamination a été confirmée biologiquement par une RT-PCR. Aujourd'hui, et selon le dernier rapport de la HAS du 9 mars 2021²⁰³, il faut évoquer le diagnostic d'une infection au SARS-CoV-2 devant un cas contact ou un cas possible (cf. V.2. *Les différents cas possibles d'infection*).

Cette évolution est due aux progrès de la recherche et à la mise en place de techniques biologiques de diagnostic.

2. Les différents types de prélèvements permettant les tests diagnostiques

Le choix du test diagnostique dépend à la fois du contexte clinique, du but diagnostique et du prélèvement effectué. Au 20 avril 2021, il existe trois types de prélèvements permettant la réalisation de tests diagnostiques.

a. Le prélèvement nasopharyngé

Il constitue la méthode de prélèvement de référence. Il peut soit être réalisé par une personne habilitée²³⁸, soit être réalisé par le patient lui-même grâce aux auto-tests disponibles à la vente en pharmacie depuis le 12 avril 2021 (cf. partie « le rôle des pharmaciens dans l'épidémie de SARS-CoV-2 ». II.9. *Le rôle dans le dépistage*). Il consiste en l'introduction d'un écouvillon par le nez jusqu'au nasopharynx puis au prélèvement des cellules par plusieurs rotations. À la suite du prélèvement, des tests de biologie moléculaire permettant la détection du génome viral ou des tests antigéniques seront réalisés.

b. Le prélèvement oropharyngé

Il constitue une méthode moins fiable et parfois désagréable par stimulation de réflexe nauséeux ou de toux. Il consiste en l'introduction d'un écouvillon par la bouche jusqu'à l'oropharynx. Il se substitue au prélèvement nasopharyngé en cas de contre-indications (chirurgie nasale récente, maladie hémorragique ou traumatisme). Il peut également être réalisé en cas d'impossibilité de réaliser un prélèvement nasopharyngé (enfants, personnes âgées ou en situation de handicap). À la suite du prélèvement, des tests de biologie moléculaire permettant la détection du génome viral ou des tests antigéniques seront réalisés.

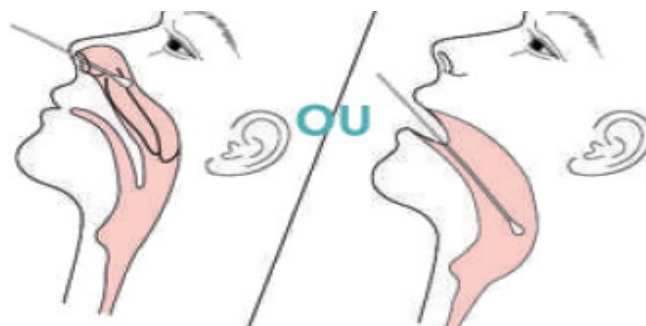


Figure 18. Modalités de prélèvements nasopharyngé ou oropharyngé, d'après SecuriMed® - Mode opératoire des tests Toda Coronadiag^{©239}.

c. Le prélèvement salivaire

Il s'agit d'un prélèvement dans lequel les quantités de virus sont faibles et donc seuls les tests de biologie moléculaire permettant la détection du génome viral peuvent être réalisés consécutivement à ce prélèvement.

Le prélèvement salivaire doit être réservé en priorité :

- aux patients avec symptômes ou personnes-contacts lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ou impossible,
- aux enfants ayant entre 3 et 11 ans. Il n'est pas recommandé avant trois ans devant la difficulté d'obtenir un crachat salivaire et dans ce cas un prélèvement nasopharyngé avec un écouvillon pédiatrique doit être réalisé car il s'avère souvent plus simple et plus rapide.
- aux personnes asymptomatiques dans le cadre des dépistages ciblés. L'utilisation des tests RT-PCR salivaires a été autorisée par la HAS dans son avis du 11 février dans le cadre de dépistage de masse (collège, lycées, universités) ou pour les personnes nécessitant la réalisation de nombreux tests RT-PCR dans le cadre de l'exercice de leur profession (personnel soignant)²⁴⁰.

3. Les différents types de tests diagnostiques

Au moment de la rédaction de ce travail, on distingue trois catégories de tests qui diffèrent par leurs modalités de prélèvements, d'analyses et de champs d'expertises et qui sont utilisés dans la pose d'un diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 :

- les tests utilisant les techniques de biologie moléculaire et permettant la détection du génome viral (RT-PCR ou RT-LAMP),
- les tests antigéniques,
- les tests sérologiques.

a. Les tests RT-PCR et RT-LAMP

Les tests RT-PCR (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction) et RT-LAMP (Reverse Transcription Loop-médiated Isothermal Amplification) sont couramment utilisés pour détecter la présence de virus comme le VIH ou les virus des hépatites B ou C. Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons aux tests RT-PCR et RT-LAMP ciblant le génome du SARS-CoV-2.

Les tests RT-PCR ou RT-LAMP permettent de confirmer une infection due au virus SARS-CoV-2 au moment de leur réalisation. Le prélèvement nasopharyngé, oropharyngé ou salivaire est envoyé dans un laboratoire de biologie qui réalise une RT-PCR ou une RT-LAMP afin d'amplifier le génome viral s'il est présent et ainsi le rendre détectable.

Ces deux techniques utilisent une ADN polymérase ARN dépendante qui synthétise un brin d'ADN à partir du brin d'ARN viral s'il est présent. Pour la RT-PCR, l'amplification d'ADN est conduite par la répétition de cycles thermiques grâce à un thermocycleur²⁴¹ alors que pour la RT-LAMP l'amplification est réalisée à température constante et ne nécessite pas de thermocycleur^{242,243}.

De nombreux résultats, dépendants des tests RT-PCR ou RT-LAMP utilisés, suggèrent une sensibilité avoisinant 100%²⁴⁴. Ces tests sont considérés comme les méthodes de référence pour le diagnostic biologique d'une infection à SARS-CoV-2 et permettent depuis l'apparition des variants la réalisation d'un double objectif : la confirmation de la positivité et la détermination du variant²⁴⁵. Le biologiste rend, dans un délai moyen de 24h, un résultat qualitatif (test positif ou négatif).

b. Les tests antigéniques

Les tests antigéniques permettent de dire si une personne est infectée au moment de leur réalisation. Le prélèvement nasopharyngé est réalisé soit par une personne habilitée²³⁸ soit par auto-prélèvement nasal grâce aux auto-tests disponibles en pharmacie.

L'écouvillon ne subit pas de RT-PCR. Il est placé dans une solution d'extraction virale qui va permettre de mettre en évidence la présence du SARS-CoV-2 ou de ses fragments. Le résultat

est qualitatif avec la mise en évidence d'antigènes viraux (protéines virales) par lecture simple de l'opérateur dans un délai maximal de 30 minutes.

La HAS réalise en octobre 2020 une méta-analyse sur la sensibilité et la spécificité des tests antigéniques²⁴⁶. Leurs résultats suggèrent une sensibilité d'environ 90% (IC à 95% : [73% - 96%]) dépendante de la quantité de virus prélevée. Puisque la sensibilité des tests antigéniques est inférieure à celle des tests RT-PCR, tout résultat positif à un test antigénique doit ainsi conduire à la réalisation, dans un délai de 36 heures maximum, d'une RT-PCR par prélèvement nasopharyngé²⁴⁶. Cette RT-PCR a un double objectif : la confirmation de la positivité et la détermination du variant²⁴⁵.

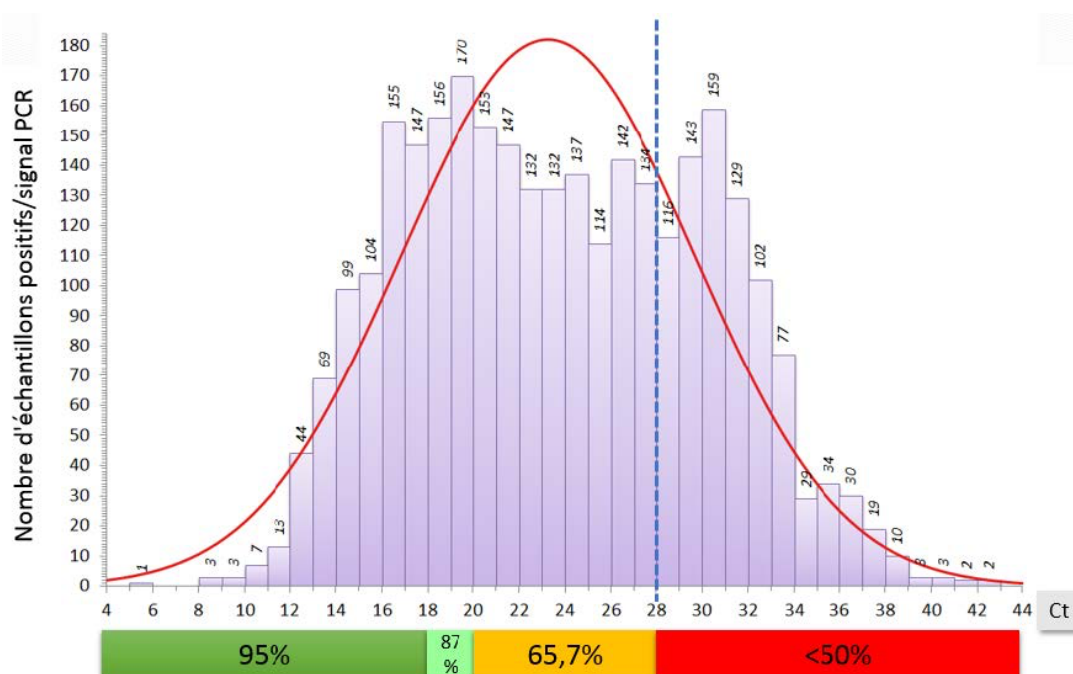


Figure 19. Sensibilité du test antigénique en fonction du signal de la RT-PCR, d'après la Société Française de Microbiologie²⁴⁷.

c. Les tests sérologiques

Les tests sérologiques ne renseignent que sur la possibilité d'avoir contracté une infection au SARS-CoV-2 plus de deux semaines avant en mettant en évidence la présence d'anticorps contre le SARS-CoV-2. Il s'agit de tests visant à la réalisation d'un diagnostic rétrospectif. Ils ne peuvent être utilisés pour dépister une potentielle contamination récente. Ils

reposent sur la réalisation d'un prélèvement sanguin envoyé dans un laboratoire biologique (privé ou public) qui cherche à mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiques au virus.

Le système immunitaire est amené à produire des anticorps, appelés également immunoglobulines (Ig) de deux types en fonction du délai de l'infection. Les IgM sont produites rapidement au cours d'une primo-infection et laissent place aux IgG qui assurent l'immunité adaptative. Souvent, dans le cadre d'une infection virale, il est observé dans un premier temps un pic d'IgM dans les jours suivant l'infection suivi d'une chute de ce même pic, puis dans un second temps un pic d'IgG, témoin de la présence d'une immunité adaptative.

VIII. Conduite à tenir

La HAS a publié le 9 mars 2021²⁰³ sa dernière version de guide pour la prise en charge de premier recours des patients suspectés d'infection au SARS-CoV-2 et distingue trois conduites à tenir.

1. La conduite à tenir pour un patient symptomatique

La conduite à tenir dépend de la date de début des symptômes.

a. Patient entre J1 et J4 des symptômes

Il convient de réaliser un test antigénique sur prélèvement nasopharyngé. Dans l'attente des résultats, le patient doit être isolé, recevoir 4 masques chirurgicaux, recevoir un traitement symptomatologique et une surveillance si son état le nécessite. Le résultat du test antigénique guide la suite de la prise en charge :

- **Si le test antigénique est positif** : le patient doit réaliser un test RT-PCR par prélèvement nasopharyngé afin de détecter la présence d'un éventuel variant (RT-PCR de criblage). Le patient doit être mis en isolement, recevoir 14 masques chirurgicaux par semaine, contacter son entourage pour réaliser le « contact-tracing », bénéficier d'une surveillance renforcée si son état le nécessite ou s'il est âgé de plus de 65 ans ou qu'il a des facteurs de risques connus.

- **Si le test antigénique est négatif** : le résultat est souvent peu concluant. Un diagnostic utilisant la technique RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé doit être réalisé si le patient a plus de 65 ans ou s'il a des facteurs de risques connus.

b. Patient entre J1 et J7 des symptômes

Il convient de réaliser un test RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé (le prélèvement salivaire ne sera utilisé qu'en cas de contre-indication à un prélèvement nasopharyngé). Dans l'attente des résultats, le patient doit être isolé, recevoir 4 masques chirurgicaux, recevoir un traitement symptomatique et une surveillance si son état le nécessite. La suite de la prise en charge est guidée par le résultat du test RT-PCR :

- **Si le test RT-PCR est positif** : Le patient doit être mis en isolement, recevoir 14 masques chirurgicaux par semaine, contacter son entourage pour réaliser le « contact-tracing » et bénéficier d'une surveillance renforcée si son état le nécessite.
- **Si le test RT-PCR est négatif** : le résultat est également souvent non concluant. La HAS recommande d'attendre J14 pour réaliser une sérologie.

2. La conduite à tenir pour un patient contact avec contact étroit

Il convient de réaliser immédiatement, un prélèvement nasopharyngé suivi d'un test RT-PCR ou d'un test antigénique. Le patient doit être isolé et recevoir 4 masques chirurgicaux. Il n'y a pas lieu d'administrer de traitements. La suite de la prise en charge dépend à la fois du test utilisé et de son résultat :

- **Si le test antigénique est positif** : le patient doit réaliser un test RT-PCR de criblage. Le patient doit être mis en isolement 10 jours après la date du test, recevoir 14 masques chirurgicaux par semaine, contacter son entourage pour réaliser le « contact-tracing ».
- **Si le test antigénique est négatif** : le patient doit refaire un test de détection antigénique 7 jours après la guérison du cas confirmé. Le patient doit être mis en isolement jusqu'au résultat du second test antigénique.

- **Si le test RT PCR est positif** : le patient doit être mis en isolement 10 jours après la date du test, recevoir 14 masques chirurgicaux par semaine, contacter son entourage pour réaliser le « contact-tracing ».
- **Si le test RT PCR est négatif** : le patient doit refaire un test RT-PCR 7 jours après la guérison du cas confirmé. Le patient doit être mis en isolement jusqu'au résultat du second test RT-PCR.

3. La conduite à tenir pour un patient contact sans contact étroit

La conduite à tenir est la même que pour un patient contact avec contact étroit excepté :

- Si le test antigénique est négatif : le patient doit faire un test RT-PCR 5 à 7 jours plus tard. Le patient doit être mis en isolement jusqu'au résultat du test RT-PCR.
- Si la RT-PCR est négative : le patient doit refaire un test RT-PCR 5 à 7 jours plus tard. Le patient doit être mis en isolement jusqu'au résultat du test RT-PCR.

4. La conduite à tenir selon les résultats des tests sérologiques

En cas de résultat positif, trois situations se présentent :

- IgM + / IgG - : infection en cours (très débutante)
- IgM + / IgG + : infection en cours ou très récente
- IgM - / IgG + : infection ancienne

Un résultat négatif en sérologie doit amener à s'interroger sur la sensibilité du test utilisé, sur la précocité de la réalisation du test sérologique et sur la pertinence d'une possible infection au SARS-CoV-2. A ce jour, il n'existe pas de données suffisantes permettant de corréler la présence d'anticorps contre le SARS-CoV-2 à une immunité efficace.

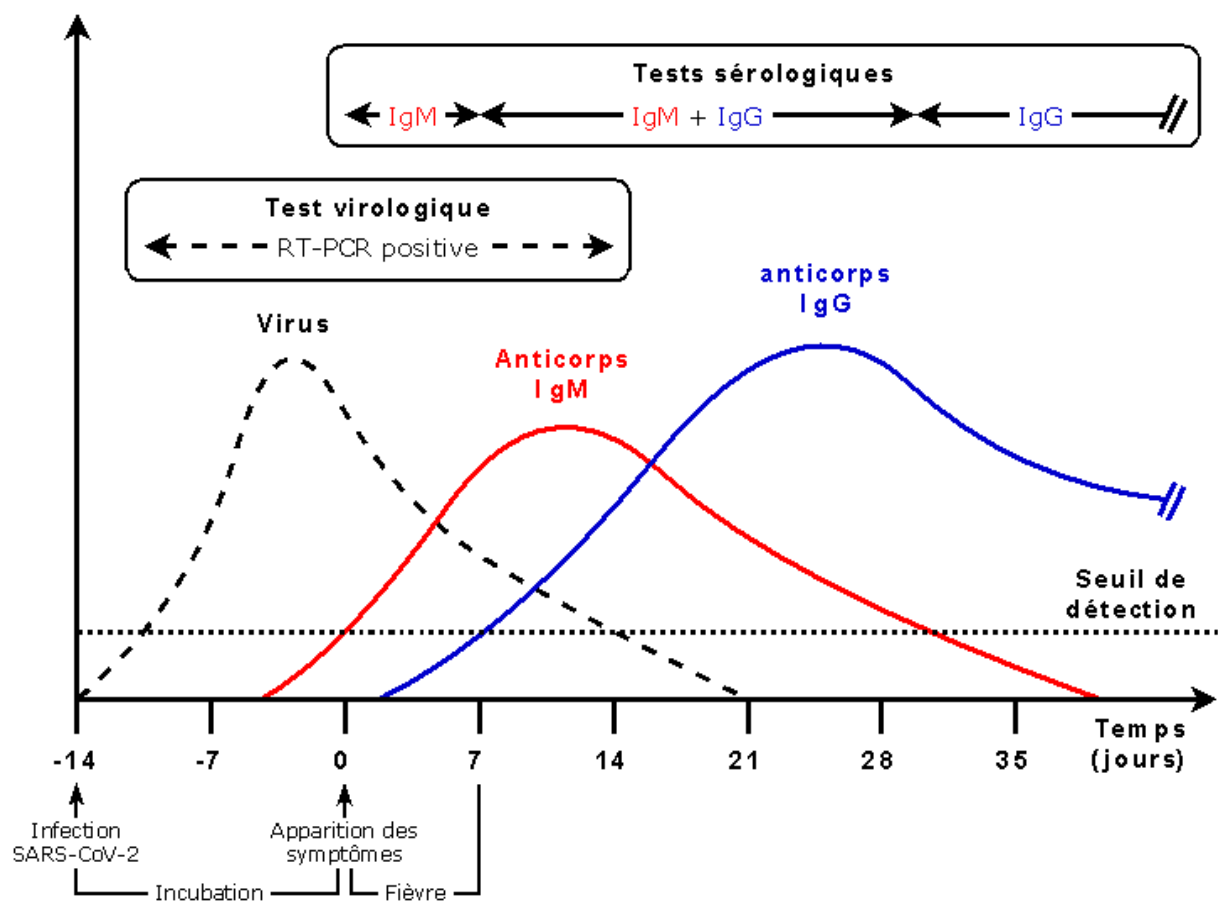


Figure 20. Délai d'apparition des immunoglobulines contre le SARS-CoV-2, d'après l'ARS Bretagne²⁴⁸.

IX. Traitements

1. Les antiviraux

Aucun traitement antiviral n'est à ce jour approuvé mais différentes thérapeutiques ont été proposées pour prendre en charge les patients atteints d'une infection au SARS-CoV-2 :

- L'association *lopinavir/ritonavir* (Kaletra[®]) administrée toutes les 12 heures aux doses respectives de 400mg et 100mg. Cette combinaison allie un inhibiteur de protéase (le *lopinavir*) avec un inhibiteur de cytochrome P450 (le *ritonavir*) qui vise à augmenter la concentration plasmatique du *lopinavir*. L'association *lopinavir/ritonavir* est un traitement couramment employé contre l'infection au VIH²⁴⁹. En 2015, J. Chan *et al.*²⁵⁰ démontrent que cette association est efficace contre le MERS-CoV dans un modèle de primate Marmoset. En s'appuyant sur cette étude, B. Cao *et al.*²⁵¹ envisagent une possible utilisation de l'association *lopinavir/ritonavir* contre le SARS-CoV-2. Ils publient en mars 2020 le résultat d'un essai randomisé contrôlé comparant le *lopinavir/ritonavir* (n = 99) contre les soins standards (n = 100) et concluent en une absence de bénéfice²⁵¹.
- L'utilisation de *remdesivir* (Veklury[®]) à la posologie de 200mg le premier jour puis de 100mg par jour pendant 9 jours. Le *remdesivir* est un inhibiteur de l'ARN polymérase qui possède une activité *in-vitro* démontrée contre plusieurs virus à ARN. Ainsi, E. de Wit *et al.*²⁵² en février 2020 puis B. Williamson *et al.*²⁵³ en juin 2020 publient les résultats d'études menées sur un modèle de singes rhésus infectés respectivement par le MERS-CoV et le SARS-CoV-2. Leurs résultats laissent entrevoir une potentielle efficacité à la fois en prophylaxie et en traitement curatif contre le SARS-CoV-2. L'essai clinique DISCOVERY mené par l'INSERM compare l'utilisation de *remdesivir* (n = 389) par rapport aux soins standard (n = 387) et ne retrouve aucun bénéfice quel que soit le stade de l'infection. Leurs résultats suggèrent que l'utilisation de *remdesivir* n'apporte aucun bénéfice dans la prise en charge d'une infection au SARS-CoV-2 quelle que soit sa gravité²⁵⁴.
- L'utilisation d' α -interféron à la dose de 5 millions d'unités par aérosolisation deux fois par jour. Il s'agit d'interférons de type I appartenant à la famille des cytokines et dotés de capacités antivirales et immunomodulatrices employées dans d'autres pathologies comme les leucémies et les hépatites B ou C.

Ces trois thérapeutiques ont fait l'objet d'un essai clinique randomisé multicentrique de grande envergure mené par l'OMS appelé SOLIDARITY dont les derniers résultats ont été publiés en février 2021. Les résultats montrent que les traitements à base de *remdesivir* (n = 2 750), de *lopinavir* seul (n = 1 411), d'interférons de type I seuls (n = 1 412) ou d'association *lopinavir*/interférons de type I (n = 2 063) n'ont pas ou très peu d'effets sur les patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2 que ce soit sur la mortalité, le recours à une ventilation mécanique ou encore la durée d'hospitalisation par rapport aux soins standard (n = 4 088)²⁵⁵.

D'autres médicaments antiviraux comme l'*oséltamivir* (Tamiflu®), le *favipiravir* (Avigan®) ou l'*umifénovir* (Arbidol®) sont également en cours d'évaluation mais ne montrent pour l'instant aucun bénéfice significatif.

2. Les immunomodulateurs

P. Zarogoulidis *et al.*²⁵⁶ ont montré en 2012 dans des études *in vitro* et *in vivo* que les macrolides peuvent induire une régulation négative des molécules d'adhésion de la surface cellulaire, réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, stimulant la phagocytose par les macrophages alvéolaires et inhibant l'activation et la mobilisation des polynucléaires neutrophiles à l'origine d'une atténuation de l'inflammation et d'une modulation du système immunitaire. Dans leur publication en mars 2020, P. Gautret *et al.*²⁵⁷ montrent que l'utilisation d'*hydroxychloroquine* à la posologie de 600 mg/jour est significativement associée à la réduction/disparition de la charge virale chez les patients atteints d'une infection au SARS-CoV2. Cet effet serait potentialisé par l'utilisation d'un macrolide comme l'*azithromycine*.

Tout comme pour les antiviraux, l'essai clinique SOLIDARITY n'a pas montré d'effets de l'*hydroxychloroquine* (n = 954) sur les patients hospitalisés pour une infection au SARS-CoV-2 que ce soit sur la durée d'hospitalisation, le recours à une ventilation mécanique ou encore la durée d'hospitalisation par rapport aux soins standard (n = 4 088)²⁵⁵. De même, l'essai clinique RECOVERY a publié en février 2021 une comparaison entre patients recevant de l'*azithromycine* (n = 2 582) et ceux recevant des soins standard (n = 5 181) et a conclu aux mêmes résultats²⁵⁸.

Les essais SOLIDARITY et RECOVERY ont également confirmé les travaux publiés en septembre 2020 de N. Mercurio *et al.*²⁵⁹ qui suggéraient que l'utilisation concomitante d'*hydroxychloroquine* et d'*azithromycine*, entraîne un risque accru d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies cardiaques.

3. Les corticostéroïdes

L'essai clinique randomisé et contrôlé RECOVERY conduit par l'université d'Oxford publie dans un rapport le 16 juin 2020 ses résultats préliminaires. Ils démontrent que la *dexaméthasone* à la posologie de 6mg/jour pendant 10 jours (n = 2 100) réduit 1/3 des décès chez les patients atteints d'une infection sévère au SARS-CoV-2 par rapport à ceux qui n'ont eu que des soins standards (n = 4 300). La *dexaméthasone* devient le premier médicament à disposer d'une AMM dans le cadre d'une infection au SARS-CoV-2 le 16 décembre 2020²⁶⁰.

4. La sérothérapie

La sérothérapie consiste en l'administration de sérum contenant des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 issus de patients convalescents. En février 2021, P. Janiaud *et al.*²⁶¹ publient une méta-analyse issue de 10 essais randomisés incluant 11 782 patients ayant reçu un plasma convalescent. Quelques jours plus tard, F. Tortosa *et al.*²⁶² pré-publient à leur tour une autre méta-analyse portant sur 11 854 patients issus également de 10 essais cliniques randomisés. Ces deux études ne montrent aucun bénéfice comparé aux soins standard que ce soit sur la durée d'hospitalisation, le recours à une ventilation mécanique, l'amélioration clinique ou la mortalité et concluent que les données sont encore insuffisantes pour recommander l'utilisation de la sérothérapie dans la prise en charge des infections modérée ou sévère au SARS-CoV-2.

5. Les immunothérapies

Plusieurs immunothérapies sont en cours d'essais cliniques dans le cadre du traitement d'une infection au SARS-CoV-2 comme :

- Le *tocilizumab* ou le *sarilumab* : Il s'agit d'anticorps monoclonaux humanisés IgG1, dirigés contre le récepteur IL-6 et couramment utilisés en rhumatologie dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile et de l'artérite à cellules géantes²⁶³.
- L'*anakinra* : Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 recombinant utilisé pour traiter les maladies auto-immunes comme la maladie de Still, l'arthrite juvénile idiopathique systémique et la fièvre méditerranéenne familiale. C. Cavalli *et al.*²⁶⁴ publient en juin 2020 une analyse rétrospective qui révèle que chez les patients atteints de SDRA modéré ou sévère associée à une hyperinflammation (protéine C réactive ≥ 100 mg/L et/ou ferritine ≥ 900 ng/mL), l'utilisation d'*anakinra* induit une amélioration clinique chez près de 72% des patients.
- L'*acalabrutinib* : Il s'agit d'un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase de Bruton, qui régule la signalisation et l'activation des macrophages. Roschewski *et al.*²⁶⁵ testent cette molécule sur 19 patients atteints d'une forme sévère d'infection au SARS-CoV-2. Ils montrent que l'utilisation d'*acalabrutinib* améliore l'oxygénation chez une majorité de patients et diminue l'inflammation.

X. Vaccination

En l'absence de traitements ayant réellement démontré leur efficacité contre le SARS-CoV-2, la prévention secondaire par la vaccination apparaît comme l'un des rares moyens pour sortir de la crise sanitaire actuelle. Elle présente l'avantage d'assurer à la fois une protection individuelle et collective en mettant en jeu des mécanismes d'immunité adaptative²⁶⁶.

Dans un contexte de variants de plus en plus nombreux, on ignore aujourd'hui quelle est la stratégie vaccinale la plus efficace. Cette inconnue pousse les chercheurs du monde entier à développer de nombreux vaccins différents. L'OMS dénombrait au 20 avril 2021²⁶⁷ dans le monde entier : 9 vaccins autorisés et 275 vaccins candidats (184 en phase de développement préclinique et 91 en phase de développement clinique, dont 16 actuellement en développement chez l'homme).

Ces vaccins mettent en jeu différentes stratégies comme l'inhibition de la protéine S, des protéases, de l'ARNm, de l'ARN-polymérase ou même des vaccins à virus entiers et des vaccins à anticorps. Ils s'administrent majoritairement par voie intramusculaire même si certains vaccins sont développés pour être administrés par voie ORL²⁶⁷.

Quatre vaccins sont autorisés en France :

- Deux vaccins à ARNm :
 - a. Vaccin BNT162b2 (Comirnaty[®]) de Pfizer/BioNTech[®],
 - b. Vaccin ARNm-1273 de Moderna[®].
- Deux vaccins à vecteur viral :
 - a. Vaccin ChAdOx1 nCoV-19/AZD-1222 (Vaxzevria[®]) d'AstraZeneca[®],
 - b. Vaccin Ad26.COV2.S (Janssen[®]) de Johnson & Johnson[®].

Ce travail ne détaillera que les vaccins autorisés en France au 20 avril 2021.

1. Les vaccins à ARNm

L'administration de vaccins à ARNm chez l'Homme est inédite. Toutefois, la recherche quant à l'utilisation des ARNm remonte aux années 1990-2000 avec les travaux de la biochimiste Katalin Kariko et du médecin immunologiste, le Dr. Drew Weissman. Ensemble, ils réussissent à induire de micro-réarrangements au sein de la structure de l'ARNm permettant d'éviter sa destruction par le système immunitaire et publient leurs travaux en 2005²⁶⁸. En 2015, ils arrivent à former des nanoparticules lipidiques afin d'y insérer l'ARNm pour éviter sa dégradation et favoriser son intégration au sein des cellules de l'hôte^{269,270}. Leurs travaux ouvrent la voie aux vaccins à ARNm et permettent par exemple en 2017 à S. Pardi *et al.*²⁷¹ de réaliser une étude portant sur la vaccination par ARNm contre le virus Zika chez des souris et des macaques rhésus.

Les vaccins à ARNm sont également appelés « vaccins codants pour l'antigène viral » ou « vaccins à acides nucléiques ». La vaccination par vaccins à ARNm consiste à injecter des nanoparticules lipidiques contenant des molécules d'ARNm virales codantes pour des protéines du SARS-CoV-2. Concernant les deux vaccins à ARNm autorisés en France, ils codent pour une protéine S du SARS-CoV-2 modifiée par mutation de deux acides aminés en proline au sein de son hélice centrale. Ces mutations lui assurent une meilleure stabilité et une meilleure antigénicité.

Les travaux de K. Lindsay *et al.*²⁷² et de N. Zhang *et al.*²⁷³ détaillent le mécanisme d'action des vaccins à ARNm. Après avoir été injectées, les nanoparticules lipidiques contenant l'ARNm sont endocytées par les cellules majoritairement présentes (cellules musculaires du deltoïde). L'ARNm est ensuite traduit et les cellules produisent alors les protéines virales. Ces protéines virales sont reconnues par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) du système immunitaire qui migrent vers les ganglions lymphatiques où elles activent la réaction de défense de l'organisme. Les cellules produisant les protéines virales sont très rapidement détruites par le système immunitaire et l'ARNm virale n'est plus détectable au bout de 3 jours. Puisque le fragment d'ARNm injecté reste localisé au niveau du cytoplasme et des ribosomes cellulaires des cellules hôtes, il n'a pas la capacité d'intégrer le noyau et donc le génome humain.

Ce type de vaccins présente l'avantage d'engendrer la production d'une protéine virale extrêmement proche de celle du virus et donc d'induire une réponse immunitaire à la fois

spécifique et importante par la fabrication d'anticorps hautement neutralisants par les lymphocytes B et par la formation de lymphocytes T spécifiques à l'antigène viral. Malheureusement, leur instabilité oblige à des conditions de conservation et de transport difficiles nécessitant des températures proches de -80°C. De même leur demi-vie, après décongélation, est de l'ordre de quelques jours.

a. Le vaccin BNT162b2 (Comirnaty[®]) de Pfizer/BioNTech[®]

Suite à l'obtention d'une AMM européenne le 21 décembre 2020²⁷⁴ puis de l'avis favorable de la HAS le 24 décembre 2020²⁷⁵, il est le premier vaccin contre le SARS-COV-2 utilisé en France lors du démarrage de la campagne vaccinale le 27 décembre 2020¹⁵⁵. Il s'agit d'un vaccin encapsulé dans des nanoparticules lipidiques ionisées de 80 nm qui présente une efficacité de 95% après administration de deux doses espacées de 4 semaines²⁷⁶. L'intervalle d'administration a été allongé à 6 semaines dans le cadre de l'élargissement de la campagne vaccinale et depuis le 12 avril 2021, l'académie de médecine préconise un allongement de 6 mois entre les doses chez les personnes immunocompétentes âgées de moins de 55 ans²⁷⁷.

Au 1^{er} avril 2021, le rapport de pharmacovigilance recueillant les données depuis le 27 décembre 2020²⁷⁸ montre que pour un total de 8,5 millions d'injections, il y a eu 13 485 effets indésirables (0,15%). Parmi ces effets indésirables 10 368 (76,9%) étaient non graves et majoritairement liés à des réactogénicités à type de syndrome pseudo-grippal, d'asthénie, de céphalées, de nausées, de vomissements, de myalgies et de réaction localisée au niveau du site d'injection. Parmi les effets indésirables, 3 117 (23,1%) étaient graves et sont survenus majoritairement chez des personnes âgées. Toutefois, les centres de pharmacovigilance estiment ne pas pouvoir conclure à l'identification de signal potentiel pour ces événements et que les effets indésirables graves signalés continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.

b. Le vaccin ARNm-1273 (Moderna[®])

Il obtient une AMM européenne le 6 janvier 2021²⁷⁹ puis est inclus le 8 janvier 2021 dans la stratégie vaccinale en France suite à l'avis favorable de la HAS du même jour²⁸⁰. Il s'agit également d'un vaccin encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui présente une efficacité de 94,1% après injection de deux doses espacées de 4 semaines²⁸¹. Comme pour le vaccin Comirnaty[®], l'intervalle d'administration a été allongé à 6 semaines dans le cadre de l'élargissement de la campagne vaccinale et depuis le 12 avril 2021, l'académie de médecine préconise un allongement de 6 mois entre les doses chez les personnes immunocompétentes âgées de moins de 55 ans²⁷⁷.

Au 1^{er} avril 2021, le rapport de pharmacovigilance recueillant les données depuis le 8 janvier 2021²⁸² montre que pour un total d'un peu plus de 800 000 injections, il y a eu 730 effets indésirables (0,09%). Parmi ces effets indésirables 588 (80,5%) étaient non graves et 142 (19,5%) étaient graves. Les effets indésirables recensés sont les mêmes que pour le vaccin Comirnaty[®] et les centres de pharmacovigilance estiment également ne pas pouvoir conclure à l'identification de signal potentiel pour ces événements et que les effets indésirables graves signalés continueront à faire l'objet d'un suivi spécifique.

2. Les vaccins à vecteur viral

Il s'agit de vaccin utilisant des virus atténués. Lors de l'injection, la protéine spike du virus atténué est reconnue comme un antigène viral par le système immunitaire qui la détruit et produit alors des anticorps dirigés contre elle. Si la personne vaccinée rencontre ultérieurement le SARS-CoV-2, son système immunitaire produit quasiment immédiatement les anticorps efficaces pour le détruire.

Le principal inconvénient de ce type de vaccins est que des personnes possèdent déjà une immunité adaptative contre l'adénovirus utilisé.

a. Vaccin ChAdOx1 nCoV-19/AZD-1222 (Vaxzevria[®]) d'AstraZeneca[®]

Il est titulaire d'une AMM européenne depuis le 29 janvier 2021²⁸³. Il s'agit d'un vaccin basé sur un adénovirus atténué issu du Chimpanzé contenant la séquence génétique de la protéine spike. Il présente une efficacité de 59,4%²⁸⁴. Au 1^{er} avril 2021, le rapport de pharmacovigilance recueillant les données depuis le 6 janvier 2021²⁸⁵ montre que pour un total de 2,5 millions d'injections, il y a eu 19 563 effets indésirables (0,78%). Parmi ces effets indésirables 14 338 (73,3%) étaient non graves et 5 225 (36,7%) étaient graves. La plupart des effets surviennent chez des personnes de 18 à 49 ans. Ils consistent en des manifestations d'un syndrome pseudo grippal apparaissant majoritairement dans les deux jours suivant la vaccination et ont fait l'objet d'un signalement. De même, il a été relevé 167 cas d'évènements thromboemboliques sévères dont 4 décès qui ont fait l'objet d'un signalement et qui sont en cours d'expertise quant au mécanisme d'action. La principale hypothèse avancée serait une réaction immunologique des anticorps contre des facteurs plaquettaires. Le rapport bénéfices/risques reste en faveur du maintien de la vaccination et a amené les autorités à restreindre l'utilisation de ce vaccin chez les plus de 55 ans afin de minimiser les risques d'évènements indésirables.

b. Vaccin Ad26.COV2.S (Janssen[®]) de Johnson & Johnson[®]

Il a obtenu une AMM européenne le 11 mars 2021²⁸⁶ et a été inclus dans la stratégie vaccinale le 12 mars 2021 suite à l'avis de la HAS du même jour²⁸⁷. Il s'agit d'un vaccin basé sur un adénovirus humain contenant également la séquence génétique de la protéine spike qui présente une efficacité de 66,9% après une injection unique²⁸⁸. Les effets indésirables sont évalués dans une étude de phase trois encore en cours (COV3001). Au total, 21 895 adultes âgés de 18 ans et plus ont reçu le vaccin et 3 356 effets indésirables ont été recensés. L'effet indésirable local le plus fréquemment signalé était la douleur au site d'injection pour 1 634 personnes (48,7 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient des céphalées (38,9 %), de la fatigue (38,2 %), des myalgies (33,2 %) et des nausées (14,2 %).

Le rôle des pharmaciens dans l'épidémie de SARS-CoV-2

« Je jure {...} d'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement. »²⁸⁹.

Serment de Galien.

I. Histoire et histoires

1. Petit rappel d'une grande Histoire

Les Histoires de la médecine et de la pharmacie sont intimement liées. Elles sont toutes deux le refus de la fatalité qui fixe un terme à chaque être vivant : la mort. Dès les origines de l'Humanité, les Hommes ont imploré les esprits, le ciel et les dieux pour les en prévenir. Pourtant, presque aussitôt, devant la souffrance, la maladie et la mort les frappant eux ou leurs proches, les Hommes ont cherché à les soulager et à les éliminer par leurs propres moyens. La découverte d'inscription de différents remèdes naturels sur des tablettes sumériennes estimées à - 2 200 av J.-C.²⁹⁰ pourrait constituer la première trace d'utilisation de médicaments d'origine naturelle de l'Histoire.

L'ancêtre de la pharmacie est l'art de l'apothicairerie. Le mot « apothicaire » est issu du Grec « *apothékê* »²⁹¹, qui peut être traduit par « magasin » et du latin « *apothecarius* » signifiant littéralement « le boutiquier »²⁹². A l'époque, tenir une boutique est gage de qualité par rapport aux commerçants de passage assimilés à des « charlatans »²⁹³. La pharmacie apparaît véritablement avec la déclaration royale du 25 avril 1777 qui la définit comme « *un art précieux à l'humanité* »²⁹⁴. Cette déclaration inspirera la création du « Collège de pharmacie » existant encore aujourd'hui sous le nom d'« Académie nationale de Pharmacie »²⁹⁵.

Le rôle des pharmaciens dans la lutte contre les pandémies est récent. Ainsi, durant la grippe espagnole, bien que le pharmacien eût un rôle dans la déconstruction des rumeurs notamment sur les remèdes miracles alors publiés dans les journaux, il restait cantonné à la dispensation de médicaments et ne jouait pas les rôles qu'on lui connaît aujourd'hui.

2. La croix officinale : une lumière de confiance dans l'obscurité

Lors de l'allocution télévisée du 16 mars 2020, le Président de la République Française, Emmanuel Macron, puis le Premier Ministre, Édouard Philippe, annoncent la mise en place d'un confinement ainsi que la fermeture de l'ensemble des commerces jugés non essentiels¹⁴³. Les mots du Président de la République Française, « *nous sommes en guerre* »²⁹⁶, impactent la population. Rapidement, l'effervescence des villes s'estompe en même temps que les rideaux de fer s'abaissent devant les magasins. Néanmoins, dans l'obscurité de la nuit qui tombe, une lueur verte illumine la rue. Elle provient de la croix verte, symbole des pharmaciens depuis le XX^{ème} siècle²⁹⁷. Cet emblème identifie la présence d'une officine et de son équipe de professionnels de santé, disponible immédiatement sans rendez-vous.

Par son caractère soudain, sa sévérité et les mesures inédites (confinements) prises, la pandémie de SARS-CoV-2, a représenté une urgence et un enjeu de santé publique majeur auquel le pharmacien a dû faire face en tant qu'acteur de santé au contact direct des patients.

D'après un sondage IFOP publié en avril 2020²⁹⁸, la pandémie de SARS-CoV-2 a renforcé la perception du pharmacien comme un acteur essentiel de santé. Ainsi, pour 91% des Français, les officines sont jugées indispensables dans leur vie quotidienne et représentent, pour 79% d'entre eux, des lieux de santé où les patients sont pris en charge et traités efficacement. Toujours d'après ce sondage, la crise sanitaire semble avoir renforcé le lien des français avec leur pharmacien, 97% des Français y expriment leur confiance en leur pharmacien de quartier. Ce chiffre est identique au pourcentage de confiance accordé à leur médecin généraliste. De même, ils sont 74% à se déclarer « attachés » à leur pharmacien en 2020 contre 40% en 2018. Enfin, ce sondage IFOP révèle que 82% des Français pensent que les officines devraient être davantage associées à l'élaboration des politiques de prévention en matière de santé²⁹⁸.

Par son rôle de professionnel de santé de « première ligne » dans la lutte contre l'infection au SARS-CoV-2, le pharmacien a renvoyé une image positive de la pratique de son art, acquérant la confiance de ses patients au même niveau que les médecins.

II. Les rôles du pharmacien

1. Le rôle dans l'information, la sensibilisation et la prévention

Le dimanche 19 avril 2020, le Premier Ministre, Édouard Philippe et le Ministre de la Santé, Olivier Véran affirment « *qu'en l'absence de vaccin, de traitement, il nous reste la prévention* »²⁹⁹. La Présidente du Conseil National de l'Ordre des pharmaciens, Carine Wolf-Thal, précise « *Quand les cabinets médicaux sont en téléconsultation, que les patients évitent l'hôpital, le pharmacien est plus que jamais le référent santé vers qui on se tourne pour ses pathologies du quotidien, mais aussi pour les inquiétudes autour du Covid* »³⁰⁰. En mai 2020, le bureau européen de l'OMS émet un avis sur le rôle fondamental joué par les pharmaciens. L'OMS considère que « *les pharmaciens de proximité jouent un rôle fondamental dans la riposte à la Covid-19* » et que « *les pharmacies ont un rôle à jouer en aidant à contenir la propagation des fausses informations circulant dans leur communauté* »³⁰¹. Parce qu'il est un « *scientifique de proximité* » facilement accessible et proche, le pharmacien est donc capable par son analyse, son raisonnement et ses explications :

- de contrer la désinformation et déconstruire les rumeurs,
- d'expliquer et d'expliciter les informations et les directives gouvernementales,
- de diminuer les peurs, les anxiétés et les craintes de ses patients.

Grâce aux études scientifiques qu'il a menées, le pharmacien a acquis les connaissances et les compétences nécessaires au recueil, à l'analyse, au traitement et à la délivrance d'une information fiable, actualisée et claire à sa patientèle. En écoutant, en informant et en rassurant ses patients de manière adéquate, le pharmacien joue également un rôle de sensibilisation et de prévention prévenant ainsi des réactions et des comportements inadéquats.

Le pharmacien est un acteur de santé de première ligne au cœur des communautés rurales ou urbaines. Il informe sur le virus et aide à la compréhension des directives gouvernementales. Il sensibilise et prodigue des conseils quant à la distanciation, aux gestes barrières et au port du masque. Il participe de ce fait à la prévention de la propagation du virus. Paradoxalement, alors qu'il prône la distanciation physique, le pharmacien est aussi le promoteur d'un lien social qui, pour les personnes les plus fragiles, a été fragilisé ou rompu (cf. II. 2. *Le rôle dans le maintien du lien social*).

2. Le rôle dans le maintien du lien social

La sociologie définit le lien social comme l'ensemble des relations (famille, religion, travail, loisirs, etc...) qui unissent les individus. Ce lien est intimement lié aux évolutions sociétales³⁰². Son importance a été montrée dans plusieurs études.

Ainsi, en 2010, J. Holt-Lunstad *et al.*³⁰³ publient une méta-analyse, basée sur 148 études (plus de 300 000 participants), qui étudie l'impact des relations sociales sur la santé. Ils concluent que l'isolement social (vit en solitaire ou sentiment de solitude) augmente de plus de 30% le risque de décès peu importe le sexe, l'âge ou les comorbidités présentes. Cette méta-analyse met en avant que l'isolement social n'impacte pas seulement les personnes âgées.

Les mesures de distanciation sociale instaurées depuis 2020 pour enrayer la pandémie ont favorisé l'effilochement du lien social y compris chez les plus jeunes. L'Observatoire national de la vie étudiante a publié les résultats d'une enquête portant sur les conditions de vie des étudiants durant l'année 2020³⁰⁴. Il en ressort que la moitié des étudiants interrogés déclarent souffrir de solitude ou d'isolement et près d'un tiers présentent des signes d'une détresse psychologique.

Le pharmacien maintient le lien social peu importe l'âge, grâce à sa proximité directe, à la réalisation de soins non programmés entrant dans son champ d'expertise, à la redirection des patients vers d'autres professionnels de santé, à la dispensation d'informations et de conseils³⁰⁵. Cela peut se faire à l'officine mais également au domicile du patient. En effet, une étude menée par ATD Quart-Monde, montre que plus de 90% des pharmaciens d'officine se rendent au domicile de personnes âgées ou à mobilité réduite³⁰⁶. De même, les confinements ont engendré un accroissement de la demande de livraisons à domicile obligeant les pharmaciens à s'adapter et à dégager du temps pour y répondre.

La distanciation sociale est nécessaire à la résolution de la crise sanitaire. Toutefois, elle a des répercussions sur la santé physique et psychologique des Hommes. Les officines sont des lieux faciles d'accès avec des horaires d'ouverture amples. Le pharmacien assure le maintien d'un lien social en étant à l'interface entre ses patients et la crise sanitaire. Il est un professionnel de santé facilement disponible à qui se confier et avec lequel échanger.

3. Le rôle dans la gestion des médicaments et des produits de santé

La situation sanitaire exceptionnelle a contraint les autorités à prendre plusieurs mesures dérogatoires pour l'ensemble de la durée de l'état d'urgence sanitaire (sauf exception mentionnée ci-dessous) afin de garantir la bonne continuité des soins auprès des patients et d'éviter toute interruption de traitements pouvant être préjudiciable à leur santé.

Concernant les médicaments, les pharmaciens ont été autorisés :

- à délivrer des traitements de substitution des opiacées (TSO) même après expiration de l'ordonnance, à condition d'être la pharmacie habituelle de délivrance, d'obtenir au préalable l'accord du prescripteur et de respecter la posologie initialement convenue³⁰⁷,
- à délivrer pour une durée supplémentaire de 3 mois les contraceptifs oraux aux femmes dans l'impossibilité de consulter un médecin ou une sage-femme à condition d'en informer le prescripteur et que la date figurant sur l'ordonnance ait moins de deux ans³⁰⁸,
- à renouveler de manière exceptionnelle les ordonnances des traitements chroniques dont la durée de validité était arrivée à expiration après information du médecin³⁰⁹,
- à délivrer des médicaments initialement à délivrance obligatoire en pharmacie à usage intérieur (PUI) par des processus de rétrocessions. Les patients se rendent dans leur officine munis de leur ordonnance de médicament d'exception. La pharmacie de ville se charge de la transmettre à la pharmacie hospitalière qui effectue la facturation et le conditionnement du médicament avant de l'envoyer à l'officine par l'intermédiaire d'un grossiste répartiteur,
- à renforcer la délivrance, sans ordonnance, de *naloxone* sous forme intramusculaire (Prenoxad[®]) pour les patients à risques de surdosage aux opioïdes³¹⁰,
- à délivrer du *clonazépam* (Rivotril[®]) injectable hors AMM pour les patients atteints d'une forme palliative d'infection au SARS-CoV-2. L'ordonnance doit comporter la mention « *Prescription hors AMM dans le cadre du Covid-19* »³¹¹,
- à substituer les spécialités à base de *midazolam* (Hypnovel[®]) par du *clonazépam* (Rivotril[®]) en cas de difficultés d'approvisionnement. L'ordonnance doit comporter la mention « *Prescription hors-AMM exceptionnelle* »³¹².

Les pharmaciens sont également contraints de restreindre la vente sans ordonnance de *paracétamol* à une seule boîte³¹³. Ils doivent enregistrer cette vente dans le DP du patient grâce à sa carte vitale. Cette mesure vise à prévenir une éventuelle pénurie dans un contexte où l'utilisation d'anti-inflammatoires en automédication est déconseillée.

Concernant les produits de santé, les pharmaciens ont également été autorisés :

- à substituer des dispositifs médicaux en cas de rupture avérée³¹⁴,
- à remplacer des concentrateurs d'oxygène individuel par une autre source d'oxygène en cas de difficultés d'approvisionnement³¹⁵.

4. Le rôle dans la distribution des masques

Le SARS-CoV-2 est un virus se transmettant majoritairement par voie aérienne. Cette contamination s'effectue par une transmission directe ou indirecte (aéroportée). Le port d'un masque évite la propagation des fluides corporels issus de la sphère naso-buccale, réduisant grandement les risques de transmission. L'importance du port du masque est rappelée par la publication de l'OMS du 27 février 2020³¹⁶, reprise par l'avis de la Société française d'hygiène hospitalière du 4 Mars 2020³¹⁷. De même, l'Ordre national des pharmaciens a également rappelé l'importance du double port du masque patient-professionnel de santé, indiquant qu'il apporte une protection équivalente aux masques FFP2³¹⁸.

Le 18 février 2020, le Ministre de la Santé Olivier Véran rencontre les acteurs du monde pharmaceutique³¹⁹. Devant l'importance du rôle joué par les masques pour lutter contre la pandémie, ils organisent ensemble la dispensation de masques issus du stock de l'État. Les officines présentent les avantages de faire à la fois partie des rares commerces autorisés à ouvrir, de posséder un fort maillage territorial et d'être des lieux réglementés.

Les conditions de dispensation sur ordonnance des masques évolueront au cours de la crise pandémique. Ainsi, on distingue aujourd'hui deux cas de figure :

- la pharmacie dispose encore de masques issus du stock de l'état : elle peut les dispenser, jusqu'à épuisement des stocks, aux patients infectés par le SARS-CoV-2, aux cas-contact,

aux personnes fragiles et à certains professionnels de santé selon les termes de l'arrêté du 3 octobre 2020³²⁰.

- la pharmacie dispose de son propre stock : elle peut les dispenser, aux patients infectés par le SARS-CoV-2, aux cas-contact, aux personnes fragiles, aux accueillants familiaux et aux salariés de l'aide à domicile, selon les termes de l'arrêté du 10 juillet 2020³²¹.

Les pharmaciens étaient autorisés à délivrer des masques ayant une norme étrangère équivalente à la norme européenne. Depuis le 1^{er} mars 2021, les masques vendus en officine doivent tous être conformes à la norme EN 14683³²².

Les décrets du 29 octobre 2020³²³ et du 27 janvier 2021³²² autorisent les pharmaciens à vendre des masques sanitaires sans ordonnance à toute personne qui en fait la demande. Ces masques doivent respecter la norme EN 14683 + AC : 2019 (ou une norme étrangère équivalente) et doivent être accolés du marquage CE. Le prix de vente est encadré par les décrets du 16 octobre 2020³²⁴ et du 29 octobre 2020³²³.

Le décret du 27 janvier 2021³²², autorise également les pharmaciens à vendre des masques appartenant à la catégorie des équipements de protection individuelle respiratoire (FFP2 ou FFP3). Ces masques doivent répondre aux normes EN 149 + A1 : 2009 (ou une norme étrangère équivalente) et ne doivent pas être dotés de valves expiratoires.

Les décrets du 16 octobre 2020³²⁴ et du 29 octobre 2020³²³ modifiés par le décret du 27 janvier 2021³²² explicitent la vente des masques non sanitaires (i.e. en tissus) au sein des officines. Ces mêmes décrets distinguent désormais :

- les masques de catégorie 1, reconnus par les autorités sanitaires (plus de 90% d'efficacité de filtration),
- les masques de catégorie 2, non reconnus par les autorités sanitaires (efficacité de filtration comprise entre 70 et 90%). Le décret du 27 janvier 2021³²² interdit leur vente.

Enfin, la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF), rappelle que les pharmaciens sont dans l'obligation d'afficher publiquement dans leur officine la notice des masques qu'ils proposent à la vente ainsi que de la fournir à chaque patient en y associant les conseils nécessaires au bon port du masque³²⁵.

Dans l'enquête réalisée en mai 2020 par l'IFOP²⁹⁸, les Français réaffirment une fois de plus la confiance qu'ils accordent à leur pharmacien. Ils sont plus de 80% à faire confiance en priorité à leur officine pour les fournir en masques de qualité (contre 9% pour le circuit de la grande distribution et 4% pour Internet).



Figure 21. Délivrance de masque en officine,
d'après le Quotidien du pharmacien³²⁶ (crédit photo : Phanie).

5. Le rôle dans la préparation et la distribution des solutions hydro-alcooliques

Le SARS-CoV-2 est un virus se propageant également par une transmission manuportée. L'hygiène des mains est un élément fondamental dans la lutte contre la pandémie³²⁷. Les solutions hydro-alcooliques (SHA) possèdent des propriétés virucides mais également bactéricides et fongicides. Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) indique qu'elles sont utilisées pour l'antisepsie et la désinfection de la peau saine, propre et sèche.

Les pharmaciens ont obtenu le droit, tout comme les pharmacies à usage intérieure (PUI) ou les unités de formation et de recherche (UFR) de Pharmacie de fabriquer des produits hydro-alcooliques jusqu'au 30 octobre 2021 inclus³²⁸.



Figure 22. Fabrication de solutions hydro-alcooliques à l'UFR de Pharmacie de Lille, d'après le site Internet de la région Hauts-de-France³²⁹.

Par arrêté du 15 janvier 2021³³⁰, l'ensemble des gels et solutions hydro-alcooliques conçu avant le 31 décembre 2020 est exonéré des taxes sur l'alcool jusqu'au 30 juin 2021 inclus.

Les décrets du 29 octobre 2020³²³ et du 27 janvier 2021³²² fixent l'encadrement et le contrôle du prix de vente des produits hydro-alcooliques.

Les gels et solutions hydro-alcooliques préparés en officine sont des préparations magistrales. A ce titre, leur composition est encadrée et elles doivent faire l'objet d'un étiquetage réglementé.

L'arrêté du 10 juillet 2020³³¹ dispose deux tableaux qui définissent les seules formules légalement autorisées en France pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique. Ces tableaux permettent également la conception d'étiquettes reprenant ces-mêmes formules.

Ainsi, le tableau 1 (*formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'éthanol*) et le tableau 2 (*formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'isopropanol*) reprennent respectivement les annexes I et II de l'arrêté du 10 juillet 2020³³¹.

Tableau 1. Formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'éthanol selon l'annexe I de l'arrêté du 10 juillet 2020³³¹.

Composant	Quantité	Fonction	Référentiel
Ethanol à 96% V/V	833,3 mL	Substance active	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques
OU			OU
Ethanol à 95% V/V	842,1 mL		alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe I du règlement (CE) n° 110/2008
OU			OU
Ethanol à 90% V/V	888,8 mL		éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3%	41,7 mL	Inactivateur de spores	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques
Glycérol	14,5 mL	Humectant	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP)
Eau purifiée q.s.p.	1000,0 mL	Solvant	Pharmacopée Européenne

Tableau 2. Formule OMS pour la fabrication d'une solution hydro-alcoolique à base d'isopropanol selon l'annexe II de l'arrêté du 10 juillet 2020³³¹.

Composant	Quantité	Fonction	Référentiel
Isopropanol 99,8% V/V	751,5 mL	Substance active	Pharmacopée Européenne
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3%	41,7 mL	Inactivateur de spores	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques
Glycérol	14,5 mL	Humectant	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP)
Eau purifiée q.s.p.	1000,0 mL	Solvant	Pharmacopée Européenne

6. Le rôle de premier recours aux soins

Avec 21 107 officines au 1^{er} mars 2021, soit une moyenne de 32 officines pour 100 000 habitants en France³³², le maillage territorial est fort et fait des officines des lieux incontournables d'accès facilité aux soins. De plus, le pharmacien est capable de réaliser des gestes de premiers secours avec le matériel dont il dispose grâce à la validation, au cours de son cursus, des deux niveaux de l'Attestation de Formations aux Gestes et Soins d'Urgences (AFGSU 1 et 2).

Durant le premier confinement de 2020, l'AP-HP relève à la fois une chute du nombre de passages aux urgences (-45% pour les urgences adultes et -70% pour les urgences pédiatriques) et une diminution d'environ 10% des appels au SAMU³³³. Cette diminution peut s'interpréter soit comme un effet positif du confinement (baisse des accidents traumatologiques à la suite des limitations de déplacement par exemple), soit comme une conséquence négative (crainte de contracter une infection au SARS-CoV-2 en milieu hospitalier et donc refus de s'y rendre). A mi-chemin entre l'hôpital ou le cabinet médical et le choix du « non-soin », l'officine a renforcé son image de lieu de premier recours aux soins.

Ainsi, les patients se rendent en pharmacies lorsqu'ils jugent que leur état de santé ne nécessite pas une consultation médicale mais qu'il doit tout de même faire l'objet de conseils. Le pharmacien délivre ses conseils et les thérapeutiques associées ou réoriente le patient vers un médecin ou un service d'urgence.

Comme l'expliquent A. Buttard *et al.*³³⁴ dans leurs travaux publiés en 2019, outre le bénéfice qu'apporte au patient cet accès privilégié aux soins, il permet également de diminuer le nombre de consultations médicales ou de passages aux urgences lorsque la situation ne le justifie pas. Le pharmacien libère du temps, du personnel et des ressources matérielles et financières auprès des autres structures de soins privées ou publiques qui peuvent alors davantage se consacrer aux soins des patients en ayant un besoin vital. Ce rôle a été législativement instauré par la loi du 21 juillet 2009 : Hôpital, Patients, Santé et Territoires (dite « loi H.P.S.T »)³³⁵ puis par la Convention nationale pharmaceutique de 2012 avec notamment l'instauration des entretiens pharmaceutiques (AVK, asthme, chimiothérapies et bilan médical partagé) ainsi que l'instauration de dépistages pendant des journées à thème (diabète, hypertension artérielle)³³⁶.

7. Le rôle dans la télésanté

Durant les années 2000, les autorités constatent une baisse démographique alarmante des professionnels de santé associée à une augmentation de pathologies chroniques à traiter due à l'amélioration de l'espérance de vie des Français³³⁷. En 2009, la parution de la loi H.P.S.T.³³⁵ a pour objectif de remédier à ce constat. Elle confère aux pharmaciens de nouveaux rôles. Avant cette loi, la pharmacie était uniquement considérée comme un « *établissement affecté à la dispensation au détail des médicaments (...) ainsi qu'à l'exécution des préparations magistrales ou officinales* »³³⁸. Lors du premier confinement, la crainte d'une saturation des hôpitaux a poussé les autorités à renforcer les rôles attribués aux pharmaciens par la loi H.P.S.T en encourageant l'accès aux soins à distance par l'intermédiaire de la télésanté, notamment au sein des officines. La télésanté, connaît une progression exponentielle durant la crise sanitaire avec 5,5 millions et 3,2 millions de consultations à distance réalisées respectivement durant le premier et le deuxième confinement. L'installation de « cabines de télémedecine » au sein des officines a considérablement augmenté durant la pandémie au SARS-CoV-2³³⁹.

La prise en charge à distance permet de diminuer la concentration de malades au sein des établissements de santé, évitant ainsi la contamination des personnes les plus fragiles, les plus présentes dans ces structures de soins³⁴⁰. Le recours à la télésanté diminue les retards de diagnostic et de prise en charge. Le Pr. A. Khan, président de la Ligue contre le cancer, estime que la crise sanitaire a entraîné un retard au dépistage de plus de 50% des cancers attendus, soit 30 000 cas³⁴¹. D'après une étude menée à Gustave Roussy, la première vague de SARS-CoV-2 a entraîné une surmortalité des cancers à 5 ans de 2 à 5%³⁴². En novembre 2020, T. Hanna *et al.*³⁴³ publient une méta-analyse incluant 34 études analysant la durée entre l'administration d'un traitement et le taux de décès. Leurs résultats suggèrent qu'un retard de diagnostic et donc de l'administration d'un traitement entraînent une surmortalité de 10% en fonction du cancer.

La crise sanitaire a poussé les autorités à promouvoir la télésanté. La parution d'un DGS-Urgent en date du 12 novembre 2020³⁴⁴ réaffirme l'intérêt du recours à la télésanté de même que la publication d'un guide de bonnes pratiques de mise en œuvre du télésoin par la HAS le 18 février 2021³⁴⁵. Le projet de loi de financement de la sécurité sociale 2021³⁴⁶ prévoit d'ores et déjà un remboursement à 100% des consultations de télésanté jusqu'au 31 décembre 2021 confirmant la dynamique de ce nouveau mode d'accès aux soins. Les officines se présentent comme des lieux adaptés pour réaliser la télésanté.

8. Le rôle dans le dépistage

Dans la gestion d'une épidémie ou d'une pandémie, l'identification des patients infectés est une étape indispensable. La vélocité de la pandémie au SARS-CoV-2 a contraint les autorités sanitaires à décréter de nouvelles mesures visant à favoriser la rapidité et la facilité de détection des patients porteurs du virus. Les pharmaciens se voient attribuer une nouvelle mission de santé publique en proposant à leurs patients des tests de dépistage.

L'article 18 de l'arrêté du 10 juillet 2020³⁴⁷, fondé sur les recommandations du 14 mai 2020 de la HAS³⁴⁸ autorise les pharmaciens à réaliser des prélèvements nasopharyngés. De même, l'arrêté du 16 octobre 2020³⁴⁹ modifié par l'arrêté du 3 décembre 2020³⁵⁰ autorise les pharmaciens à réaliser des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) virologique et sérologique et définit les conditions de réalisation.

Les responsabilités des pharmaciens évoluent au cours de la crise sanitaire. L'arrêté du 24 décembre 2020³⁵¹ donne la possibilité aux pharmaciens d'encadrer des médiateurs Covid (personnes volontaires spécifiquement formées autres que les médecins, les chirurgiens-dentistes, les sages-femmes, les infirmiers ou les masseur-kinésithérapeutes), pour la réalisation des tests. Ces dispositions d'encadrement sont élargies par l'arrêté du 26 mars 2021³⁵², offrant désormais la possibilité aux étudiants en filière de santé, sous certaines conditions, de réaliser des prélèvements sous la responsabilité, entre autres, d'un pharmacien.

Actuellement, les pharmaciens sont autorisés à réaliser des tests virologiques et immunologiques en procédant à des prélèvements nasopharyngés (méthode de référence), oropharyngés et salivaires. Les pharmaciens ont le droit d'analyser les TROD sérologiques ou antigéniques réalisés au sein de leur officine.

Le DGS-Urgent n°2021-41 du 11 avril 2021³⁵³ qui fait suite à l'avis du 15 mars 2021 de la HAS³⁵⁴ autorise désormais les pharmaciens à vendre des auto-tests sans ordonnance auprès de leur patientèle.

Durant la crise sanitaire, les pharmaciens ont répondu à la fois aux directives des autorités en jouant un rôle d'acteur de proximité en santé publique mais également aux attentes de la population. Ainsi le sondage IFOP de mai 2020²⁹⁸ révèle que 92% des français estiment que leur pharmacie est le meilleur endroit pour acheter des tests de dépistage.

9. Le rôle dans le « contact-tracing »

L'identification des chaînes de transmission, également appelée « contact-tracing » est indispensable à la gestion d'une crise sanitaire épidémique ou pandémique. Elle permet de recenser les individus potentiels ayant été en contact avec une personne infectée (cas contact) et de prévenir, sur le long terme, la diffusion de l'épidémie.

Ainsi, depuis le 27 novembre 2020³⁵⁵, les pharmaciens sont autorisés à réaliser le « contact-tracing » en transmettant à l'assurance maladie les coordonnées des personnes présumées comme « cas contact » des patients testés positifs à une infection au SARS-CoV-2. Cette habilitation apparaît dans un contexte d'augmentation de réalisation de tests antigéniques en officine³⁵⁵.

En pratique, lorsque le résultat d'un test antigénique est positif, le pharmacien questionne son patient afin de déterminer les personnes côtoyées par le patient. Il saisit les coordonnées recueillies sur une plateforme informatique dédiée : « Contact Covid » via son compte AmeliPro et sa carte de professionnel de Santé (CPS) ou par le portail Pro Santé Connect.

Au 18 mars 2021, l'assurance maladie déclarait que depuis la création de son télé-service « Contact Covid » un an plus tôt, le 13 mai 2020, *« plus de 1,9 millions de patients positifs ont été confirmés et plus de 4,1 millions de personnes contacts ont été identifiées et contactées »*³⁵⁶.

10. Le rôle dans la vaccination

La vaccination est un enjeu majeur de santé publique et se présente comme une solution pour sortir de la crise sanitaire au SARS-CoV-2. La stratégie vaccinale du gouvernement s'articule en deux temps. Elle vise d'abord les personnes les plus vulnérables (personnes âgées et personnes atteintes de comorbidités) ainsi que les professionnels de santé puis elle s'étend ensuite à une plus grande catégorie de la population en ciblant les personnes à risque de développer des formes sévères d'infection au SARS-CoV-2 en devenant une campagne vaccinale organisée sur l'ensemble du territoire national.

Le premier temps de la stratégie vaccinale suit la stratégie de vaccination recommandée par la HAS dans son avis du 30 novembre 2020³⁵⁷. Il débute le 27 décembre 2020 et vise les résidents et les professionnels de santé, susceptibles de développer des formes graves d'infection au SARS-CoV-2, des établissements accueillants des personnes âgées (EHPAD, USLD). Dans les semaines suivantes, la vaccination est ouverte à tous les « *professionnels de santé de plus de 50 ans ou présentant des comorbidités avec risque de forme grave de Covid-19* ». Le 18 janvier 2021, la vaccination s'ouvre aux personnes âgées de plus de 75 ans.

La crainte de l'arrivée de nouveaux variants contraint les autorités à accélérer la stratégie vaccinale et la mise en place de la campagne vaccinale organisée. La HAS formule ainsi un nouvel avis le 23 janvier 2021³⁵⁸ qui préconise l'ouverture de la vaccination aux plus de 65 ans en commençant par les patients atteints de comorbidités. De même, dans l'optique de la réalisation de la campagne vaccinale organisée, la HAS rend un avis le 1^{er} mars 2021³⁵⁹.

Le décret du 4 mars 2021³⁶⁰ se fonde sur cet avis et autorise, entre autres, les pharmaciens à :

- prescrire les vaccins à ARNm et à vecteur viral sauf pour les femmes enceintes, les personnes avec des troubles de l'hémostase et les personnes avec des antécédents de réaction anaphylactique à l'un des composants du vaccin,
- administrer les vaccins à ARNm et à vecteur viral sauf pour les patients avec des antécédents de réaction anaphylactique à l'un des composants du vaccin.

Le DGS-Urgent n°2021-26 du 7 mars 2021³⁶¹ précise les modalités de cette campagne de vaccination au sein des officines. Elle se déroule en deux étapes. Elle commence les 11 et 12 mars 2021 au sein des 6 756 pharmacies vaccinant contre la grippe et situées dans les départements avec la plus forte circulation épidémique. A partir du 15 mars 2021, la campagne s'étend ensuite à l'ensemble des pharmacies.

Dans le cadre de cette campagne de vaccination organisée, les pharmaciens sont autorisés à prescrire et administrer le vaccin à vecteur viral (AstraZeneca[®]) :

- aux personnes âgées d'au moins 75 ans avec ou sans comorbidités,
- aux personnes âgées de 50 à 74 ans avec comorbidités
- aux professionnels de santé et du médico-social âgés de plus de 18 ans.

Le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) est saisi par plusieurs pays européens devant la survenue d'évènements de troubles thromboemboliques et de troubles de la coagulation³⁶². Dans l'attente de son avis, la campagne de vaccination par le vaccin AstraZeneca[®] est stoppée le 15 mars 2021³⁶³. Le 18 mars 2021, le PRAC estime que la balance bénéfice/risque du vaccin est en faveur de la poursuite de son administration³⁶⁴. Il estime que la prévalence des accidents thromboemboliques rapportés est inférieure à la prévalence attendue dans la population générale³⁶⁴.

Le 19 mars 2021, la HAS rend son avis sur la vaccination par le vaccin AstraZeneca[®] et estime que la vaccination peut reprendre mais recommande de limiter son administration aux personnes âgées d'au moins 55 ans³⁶⁵ estimant que les accidents thromboemboliques sont principalement survenus chez les jeunes. Le DGS-Urgent n°2021-34 du 19 mars 2021³⁶⁶ fait suite à l'avis de la HAS et autorise la reprise de la vaccination par le vaccin AstraZeneca[®] en respectant les recommandations établies par la HAS. Il n'est plus possible de vacciner par ce vaccin les personnes de moins de 55 ans quels que soient leurs antécédents ou leurs comorbidités.

Le décret du 26 mars 2021³⁶⁷ étend les dispositions du décret du 4 mars 2021 aux étudiants en deuxième et troisième cycle de pharmacie. Les étudiants sont autorisés à administrer les vaccins mais pas à les prescrire.

Les étudiants en pharmacie et les pharmaciens doivent avoir été formés à la vaccination soit au cours d'une formation dispensée dans le cadre de la vaccination contre la grippe soit dans le cadre d'une formation spécialisée pour la vaccination contre le SARS-CoV-2. Ils sont habilités à réaliser la prescription et/ou l'administration des vaccins à ARNm et à vecteur viral au sein de leur officine et des centres de vaccination.

Le 31 mars 2021, le Président de la République Française annonce une modification du calendrier vaccinale³⁶⁸. Désormais, la vaccination s'étend³⁶⁹ :

- à partir du 12 avril 2021 aux personnes de 55 ans et plus,
- à partir du 15 mai 2021, aux personnes de 50 ans et plus,
- à partir du 15 juin 2021, aux personnes de moins de 50 ans.

11. Le rôle dans l'interprofessionnalité

L'officine est un lieu où se rencontrent de nombreuses professions de santé. Parce qu'il est le garant de ce lieu si unique, le pharmacien est au cœur d'une interaction continue entre ses patients et les autres professionnels de santé. Il permet de faire le lien entre soignés et soignants.

Les pharmaciens s'appuient sur leurs compétences logistiques et leur réseau de grossistes pour commander du matériel. Ils ont contribué à fournir aux autres professionnels de santé au début de la crise sanitaire, les équipements indispensables à leur protection comme les masques et les solutions hydro-alcooliques.

Désormais, les pharmaciens participent à leur fournir des vaccins et des tests antigéniques. Ils se chargent de la commande, de la logistique et des tâches administratives inhérentes qui sont parfois lourdes et chronophages.

Le pharmacien est donc un maillon essentiel dans la coordination des actions mises en place par les autorités sanitaires en particulier auprès des autres professionnels de santé. Le pharmacien est un lien unissant l'ensemble des professionnels de santé exerçant dans son secteur. Le rôle indispensable d'interprofessionnalité qu'il remplit assure une meilleure collaboration entre soignants et est à l'origine d'une réponse synchrone et coordonnée dans la lutte contre la pandémie au SARS-CoV-2.

Discussion

En 1880, Louis Pasteur affirme que « *la science est Une* »³⁷⁰. Il introduit le concept d'une approche sanitaire à la fois globale et transdisciplinaire. Les progrès de la science au XX^{ème} siècle créent des disciplines surspécialisées s'éloignant du concept de Pasteur.

Au début du XXI^{ème} siècle, les épidémies dues au SARS-CoV-1, au virus Ébola et au virus du Nil occidental font (re)prendre conscience de la nécessité de développer des mesures universelles face aux maladies communes à l'Homme et l'animal. Ainsi, en 2004, la réalisation d'un symposium international « *one health, one world* » remet cette idée pasteurienne en lumière³⁷¹. Les experts proposent 12 recommandations visant à une approche holistique de la prévention des épidémies/épizooties et des pandémies/panzooties en maintenant l'intégrité des écosystèmes aux bénéfices des Hommes et des animaux³⁷¹. Le concept « *One Health* » est adopté par la communauté internationale en 2007 mais peine à prendre un rôle majeur.

La pandémie au SARS-CoV-2 renforce cette prise de conscience et montre la nécessité d'accroître la vitesse d'application de ces recommandations. En octobre 2020 et à l'initiative de la France, il est créé un Haut Conseil International (HCI) « *une seule santé* » réunissant à la fois des scientifiques spécialisés en environnement, des médecins et des vétérinaires³⁷². Le HCI doit prévenir les pandémies selon une approche « *One Health* » et alerter précocement leur survenue. Il regroupe quatre organismes : l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et le Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE).

Le contexte de révolution numérique du XXI^{ème} siècle favorise le développement de nouvelles technologies de la communication à l'origine d'une interconnexion du monde qui offre aujourd'hui un accès simplifié et conséquent à l'information et favorise sa transmission. Paradoxalement, cette abondance de l'information conduit à une perte des capacités d'analyse et d'interprétation de la réalité. En juin 2020, l'OMS, a défini un nouveau mot : « *infodémie* », pour qualifier cette pandémie de l'information³⁷³. L'OMS explique qu'on ne peut pas éliminer l'« *infodémie* » mais qu'il est possible de lutter contre en adoptant plusieurs mesures³⁷⁴. Toutefois il n'est pas aisé pour tous de suivre les mesures d'analyse de l'information préconisées par l'OMS et il revient aux personnels formés, comme les pharmaciens, de le faire³⁷⁵.

L'« *infodémie* » est amplifiée par l'augmentation du temps que consacrent les Hommes à Internet, notamment aux réseaux sociaux et en particulier durant les confinements. Selon un rapport de Médiamétrie publié en 2021³⁷⁶, l'utilisation quotidienne d'Internet a augmenté de 15% entre 2019 et 2020 avec une moyenne de 2h25 d'utilisation d'Internet quotidienne.

L'« *infodémie* » est à l'origine de nombreux problèmes d'analyse et d'interprétation de l'information qui renforcent l'incompréhension, les craintes, les peurs et les réactions disproportionnées des populations. Ainsi, dans un sondage mené par l'IFOP en mars 2020, 82% des Français interrogés se déclaraient inquiets par rapport à l'épidémie de Coronavirus³⁷⁷. A titre de comparaison, en 2009, au moment de l'épidémie de grippe A (H1N1), ils n'étaient « que » 35%³⁷⁸. Selon J. Raude, psychologue social et spécialiste des maladies infectieuses émergentes, les réseaux sociaux seraient en cause en amplifiant considérablement le sentiment d'inquiétude³⁷⁹.

Les réseaux sociaux sont à la fois, et de manière assez paradoxale, un formidable outil de transmission de l'information et de la désinformation (« *fake-news* »). Ils offrent à chacun une extraordinaire tribune qui permet la libre expression mais favorisent ainsi parfois la propagation de « *fake-news* ». Ces « *fake-news* » naissent souvent de l'effet Dunning-Kruger.

L'effet Dunning-Kruger est également appelé « *effet de sur-confiance* ». Il a été décrit par les psychologues du même nom en 1999 et tend à montrer que : « *la personne incompetente tend à surestimer son niveau de compétence ; la personne incompetente ne parvient pas à reconnaître la compétence de ceux qui la possèdent véritablement ; la personne incompetente ne parvient pas à se rendre compte de son degré d'incompétence* »³⁸⁰.

D. Dunning et J. Kruger confirment ce qu'avait précédemment dit C. Darwin en 1891 « *l'ignorance engendre plus fréquemment la confiance en soi que ne le fait la connaissance* »³⁸¹. Ce biais cognitif est amplifié également par Internet qui s'inscrit dans une démarche d'externalisation appelée « *mémoire transactive* »³⁸². Ainsi, les psychologues américains B. Sparrow *et al.*³⁸² démontrent en 2011 que face à des problèmes complexes, l'Homme a désormais tendance à effectuer une simple recherche Google® et qu'il se souvient davantage de la manière dont il a accédé à l'information que du contenu de l'information elle-même. Pour le Professeur de psychologie, E. Sander, cet effet se résume simplement « *plutôt que de retenir tous les numéros de téléphone par cœur, les gens préfèrent se rappeler où est rangé l'annuaire* »³⁸³.

L'association réseaux-sociaux, effet Dunning-Kruger, et mémoire transactive conduit à une modification de la perception du risque épidémique. De nombreux travaux ont cherché à comprendre quelle était la perception du risque épidémique par les populations. Ainsi, M. Douglas *et al.* en 1987³⁸⁴, puis P. Peretti-Watel en 2001³⁸⁵, expliquent que chaque Homme perçoit le risque épidémique en fonction de son propre contexte socio-culturel et historique. En 2004, C. Burton-Jeangros³⁸⁶ décrit que cette perception est à la croisée des messages des organismes sanitaires nationaux et internationaux et des préoccupations de la famille et de la communauté. En 2006, R. Smith³⁸⁷ détaille les conséquences désastreuses d'une mauvaise communication avec la population en s'appuyant sur l'exemple de l'épidémie de SARS-CoV-1 de 2002-2004. Plus tard, en 2010, W. Lipworth *et al.*³⁸⁸ expliquent que ces contextes sont également liés à des valeurs morales, décrivant notamment comment la morale est liée au sentiment de responsabilité ou de culpabilité anticipée envers les proches vulnérables.

En définitive, la perception du risque épidémique dépend du vécu de chaque individu. De plus, et parce qu'il se base sur l'expérience vécue, la perception du risque épidémique est à la fois propre à chacun et en constante évolution. Ces perceptions contrastées nécessitent l'adaptation du discours des autorités sanitaires pour s'assurer de l'adhésion de la population.

La complexification de la perception du risque épidémique au XXI^{ème} siècle conduit à une psychose collective nettement plus rapide et importante. Cette psychose entraîne des réactions disproportionnées majorées par la crainte de pénuries (masques de protection, gel hydro-alcoolique, produits d'hygiène ou alimentaires, etc...). De telles réactions individuelles et collectives se sont déjà produites dans l'Histoire mais l'ère numérique les a amplifiées.

Les pharmaciens sont amenés à participer de manière active à la lutte contre la pandémie au SARS-CoV-2 en informant leurs patients et en déconstruisant les rumeurs. Ce travail d'information se révèle d'une grande complexité. Il nécessite de se tenir constamment informé des nouveautés et de se constituer des bases argumentaires solides pour répondre aux questions et aux interrogations de leur patientèle. L'Ordre national des pharmaciens ainsi que les syndicats pharmaceutiques ont ainsi régulièrement dû proposer des restitutions d'informations schématisées et simplifiées afin de faciliter le travail des pharmaciens.

Les pharmaciens sont des professionnels de santé facilement disponibles avec lesquels il est possible d'échanger et de se confier. Ils permettent le maintien du lien social et diminuent les peurs, les craintes et les angoisses notamment quant au virus, à la maladie ou encore à la vaccination. De même, parce que les officines sont essentielles à la continuité de la vie, elles

sont restées ouvertes durant toute la crise sanitaire alors que d'autres professions privilégiaient la télésanté, en particulier durant le premier confinement.

Les pharmaciens assurent un rôle face à l'augmentation des violences conjugales, en particulier durant les périodes de confinement³⁸⁹. Les victimes peuvent les alerter en demandant « un masque 19 », ce code informe les pharmaciens de violences conjugales qui peuvent les mettre à l'abri dans leur officine et alerter les forces de l'ordre. Ce système est déjà employé dans d'autres pays européens comme l'Espagne ou la Belgique.

Les pharmaciens participent au suivi des patients atteints de la Covid-19 en post-hospitalisation. Ils fournissent le matériel d'oxygénothérapie et surveillent l'apparition d'une éventuelle rechute ou de symptômes évocateurs d'un « Covid-long ». Ils redirigent si besoin les patients vers un médecin.

Les pharmaciens s'inscrivent pleinement dans les politiques de santé publique. Ils sont désormais inclus dans des dépistages de masse (école, universités, EHPAD, etc...) et réalisent des vaccinations au sein de leur officine, des centres de vaccinations, des établissements de santé ou directement au domicile de leur patient. Ils participent également au dépistage et au « contact-tracing » des personnes atteintes de SARS-CoV-2.

Ces nouvelles missions ont nécessité l'adaptabilité de la profession pharmaceutique comme en témoignent également les exemples suivants : achat en gros d'alcool directement auprès des usines afin de contourner les ruptures de stock des grossistes répartiteurs, libération de temps et réorganisation intra-officinale pour permettre la dispensation des masques auprès des patients et des autres professionnels de santé, organisation de rendez-vous pour la vaccination...

La crise sanitaire favorise l'interprofessionnalité et la collaboration entre les différents corps des métiers de la santé. Elle offre également l'opportunité à la profession pharmaceutique d'étoffer ses missions pour participer à la résolution de la crise sanitaire. Cependant, un sondage réalisé par le journal « *Le Pharmacien de France* » et publié en juin 2020³⁹⁰, montre que seulement 13% des pharmaciens d'officine pensent que la (re)-valorisation des actes pharmaceutiques (éducation sanitaire, prévention, premier recours aux soins, ...) vont persister dans le temps. Il n'en demeure pas moins que ces actes ont permis le maintien du lien social et la bonne poursuite des soins, en particulier durant les périodes de confinement.

La pandémie au SARS-CoV-2 a offert l'opportunité à la profession pharmaceutique d'affirmer sa place d'acteur majeur de santé et a renforcé sa proximité avec le public qui lui accorde davantage sa confiance. Elle a su relever avec rapidité et efficacité les nouvelles missions qui lui ont été assignées durant la pandémie sanitaire et faire preuve d'adaptabilité.

L'Histoire nous révèle que le rôle des pharmaciens dans la lutte contre les pandémies est récent. La profession pharmaceutique a grandement évolué depuis le début de la crise sanitaire. L'adaptabilité des pharmaciens pour répondre aux besoins sanitaires a renforcé la perception que les autorités, les professionnels de santé et les citoyens avaient d'eux. La profession pharmaceutique sort renforcée de cette crise sanitaire au SARS-CoV-2 et il semble que ses capacités d'adaptation lui procureront de nouvelles missions dans un avenir proche.

Conclusion

Cette thèse permet de comprendre, au regard de l'épidémie de peste et de la pandémie de grippe espagnole, l'émergence de la pandémie actuelle au SARS-CoV-2 ainsi que les effets de la mondialisation dans l'émergence et la lutte des pandémies. La diffusion exponentielle des pandémies est aujourd'hui permise par l'interconnexion et l'interdépendance des pays dans un contexte sans précédent de mondialisation au XXI^{ème} siècle.

Nous avons pu cerner les mesures mises en place afin de lutter contre les épidémies ou les pandémies et également appréhender les réactions des populations, individuelles et collectives, associées. La pandémie au SARS-CoV-2 a mis en lumière le rôle des nouvelles technologies de communication et d'information dans l'amplification des réactions des populations créant une « pandémie de l'information » que l'OMS qualifie d'« *infodémie* ».

La crise sanitaire conduit la recherche à un effort synergique international sans précédent. Cet effort collectif porte ses fruits puisqu'en moins d'un an, les premiers vaccins efficaces contre le virus SARS-CoV-2 sont autorisés à être administrés auprès des populations laissant entrevoir l'opportunité d'une échappatoire à la crise sanitaire.

L'inclusion du pharmacien dans la lutte contre les pandémies est récente. L'Histoire retrouve les premières traces du rôle de pharmacien durant la grippe espagnole, rôle qui à l'époque se trouve très limité. L'analyse de la crise sanitaire au SARS-CoV-2 révèle que dorénavant, les pharmaciens sont au cœur de la stratégie de lutte contre les pandémies. Ils sont amenés à repenser leur métier, témoignant d'une véritable adaptabilité de la profession pharmaceutique (tests de dépistage, contact-tracing et vaccination). Ils participent également à l'enrayement de la pandémie en informant, sensibilisant et en effectuant de la prévention auprès de leurs patients. Ils jouent un rôle indispensable de relations interprofessionnelles et participent au maintien du lien social et aux soins de premier recours dans un contexte de crainte et de méfiance de l'autre. La crise sanitaire actuelle a renforcé la relation de confiance qu'entretiennent les Français avec leur pharmacien et a affirmé son rôle primordial comme acteur de santé de proximité engagé aux côtés des autres professionnels de santé.

A la lumière de cette thèse, il semble désormais plus juste de ne plus parler du rôle du pharmacien mais bien des rôles des pharmaciens qui témoignent d'une adaptabilité de la profession pharmaceutique ouvrant la voie à de nouvelles perspectives quant à l'élargissement du champ d'exercice du métier dans une pandémie au SARS-CoV-2 loin d'être finie.

Bibliographie

1. Sénèque. *Les lettres à Lucilius* (Traduction par Monsieur Pierre Miscevic en 1991). (Ier siècle ap. J-C.).
2. Debré, P. Épidémies: Leçons d'Histoire. *Med Sci (Paris)* **36**, 642–646 (2020).
3. Diodore de Sicile. Histoire universelle de Diodore de Sicile. Livre treizième (Traduction par Monsieur l'Abbé Terrasson en 1744). *L'antiquité grecque et latine*
<http://remacle.org/bloodwolf/historiens/diodore/livre13.htm> (1737).
4. Centre national de ressources textuelles et lexicales. Définitions lexicographiques et étymologiques de 'némésis'. *Centre national de ressources textuelles et lexicales*
<http://archive.wikiwix.com/cache/index2.php?url=http%3A%2F%2Fwww.cnrtl.fr%2Fetymologie%2Fn%25C3%25A9m%25C3%25A9sis%2F0> (2019).
5. Dupont, F. Pestes d'hier, pestes d'aujourd'hui. *Histoire, économie & société* **3**, 511–524 (1984).
6. Biraben, J.-N. *Les maladies en Europe*. (Seuil, 1995).
7. Harbeck, M. *et al.* Yersinia pestis DNA from Skeletal Remains from the 6th Century AD Reveals Insights into Justinianic Plague. *PLOS Pathogens* **9**, e1003349 (2013).
8. Brook, T. *Le Léopard de Kubilai Khan: Une histoire mondiale de la Chine*. (Payot, 2019).
9. Wheelis, M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerg Infect Dis* **8**, 971–975 (2002).
10. National Geographic France. Rapide et fatale : comment la Peste Noire a dévasté l'Europe au 14e siècle. *National Geographic*
<https://www.nationalgeographic.fr/histoire/2020/04/rapide-et-fatale-comment-la-peste-noire-devaste-leurope-au-14e-siecle> (2020).
11. Barry, S. & Gualde, N. La Peste noire dans l'Occident chrétien et musulman 1346/1347 - 1352/1353. in *Épidémies et crises de mortalité du passé* 193–227 (2007).
12. Audouin-Rouzeau, F. *Les chemins de la peste. Le rat, la puce et l'homme*. (Editions Tallandier, 2007).
13. de Lannoy, F. *Pestes et épidémies au Moyen Age*. (Ouest France, 2018).
14. Haute-Garonne. Archives départementales de la Haute-Garonne.
https://archives.haute-garonne.fr/service_educatif/Docs_classe/peste/peste_Toulouse.html (2021).
15. Rodriguez, J. M. Las epidemias en la historia : la peste en La Laguna (1582-1583).
<http://cliocanarias.com/12-las-epidemias-en-la-historia-la-peste-en-la-laguna-1582-1583/> (2019).
16. Encyclopedia Britannica. Plague - Definition, Symptoms, & History. *Encyclopedia Britannica*
<https://www.britannica.com/science/plague> (2021).
17. Brossollet, J. La découverte de Yersinia pestis. 1034–1036 (1990).
18. Brossollet, J. Un pasteurien oublié : Edouard Dujardin-Beaumetz. 671–673 (1995).

19. Mafart, B. Epidémiologie et prise en charge des épidémies de peste en Méditerranée au cours de la Seconde Guerre Mondiale. 306–310 (2004).
20. Organisation Mondiale de la Santé. Global distribution of natural plague foci as of March 2016. (2016).
21. Organisation Mondiale de la Santé. Peste – Madagascar. *WHO* <http://www.who.int/csr/don/27-november-2017-plague-madagascar/fr/> (2017).
22. Organisation Mondiale de la Santé. Peste. *WHO* <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/plague> (2017).
23. Biraben, J.-N. *Les hommes et la peste en France et dans les pays européens et méditerranéens*. vol. 2 (Mouton, 1976).
24. Graus, F. Autour de la peste noire au XIV^e siècle en Bohême. *Annales* **18**, 720–724 (1963).
25. Bove, B. *Le Temps de la guerre de Cent Ans 1328 - 1453*. (2009).
26. Barnavi, E. *Histoire universelle des Juifs*. (Hachette, 1992).
27. Gottheil, R. & Kayserling, M. Barcelona. *JewishEncyclopedia* <https://www.jewishencyclopedia.com/articles/2512-barcelona#883> (2017).
28. Longhi, V. Hippocrate a-t-il inventé la médecine d'observation ? *Cahiers « Mondes anciens »*. *Histoire et anthropologie des mondes anciens* (2018) doi:10.4000/mondesanciens.2127.
29. de Monicault, F. La mise en quarantaine est née en Adriatique. *historia* <https://www.historia.fr/actu/la-mise-en-quarantaine-est-nee-en-adriatique> (2020).
30. Dulieu, L. La peste à Montpellier. *Etudes Heraultaises* <https://www.etudesheraultaises.fr/publi/la- peste-a-montpellier/> (1579).
31. Limited, A. Grande Peste de Londres, 1665. Artiste : Anonyme Photo Stock. *Alamy* <https://www.alamyimages.fr/grande- peste-de-londres-1665-artiste-anonyme- image262729469.html> (1665).
32. Quimper, M. des beaux-arts de la ville de. Louis Duveau La Peste d'Elliant. *Musée des beaux-arts de la ville de Quimper : Site Internet* <http://www.mbaq.fr/fr/nos-collections/peintures-d-inspiration-bretonne/louis-duveau-la-peste-d-elliant-515.html> (1849).
33. Worobey, M., Cox, J. & Gill, D. The origins of the great pandemic. *Evolution, Medicine, and Public Health* **2019**, 18–25 (2019).
34. Tumpey, T. M. *et al.* Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* **310**, 77–80 (2005).
35. Spinney, L. *La Grande tueuse : comment la grippe espagnole a changé le monde*. (Albin Michel, 2018).
36. Alquier, P. La grippe espagnole à Toulouse. (Université Toulouse III - Paul Sabatier, 2017).
37. Briner, C. Comment la grippe espagnole a pu faire jusqu'à 100 millions de morts. *rts.ch* <https://www.rts.ch/info/monde/11270912-comment-la-grippe-espagnole-a-pu-faire-jusqua-100-millions-de-morts.html> (2020).
38. Le pays. Leçons tirées de l'influenza pandémique. 4 (1919).
39. Zylberman, P. Comme en 1918 ! La grippe « espagnole » et nous. *Med Sci (Paris)* **22**, 767–770 (2006).
40. Gibbs, M. J. & Gibbs, A. J. Molecular virology: was the 1918 pandemic caused by a bird flu? *Nature* **440**, E8; discussion E9-10 (2006).

41. Barry, J. M. *La grande grippe : comment la grippe espagnole est devenue la pandémie la plus meurtrière de l'histoire*. (Alisio, 2020).
42. Le Quotidien du médecin. Une immunité résiduelle à H1N1 chez les personnes âgées. *Le Quotidien du médecin* <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/politique-de-sante/une-immunite-residuelle-h1n1-chez-les-personnes-agees> (2009).
43. Centre d'Études Stratégiques de l'Afrique. Les leçons de la pandémie de grippe espagnole de 1918–1919 en Afrique. *Centre d'Études Stratégiques de l'Afrique* <https://africacenter.org/fr/spotlight/les-lecons-de-la-pandemie-de-grippe-espagnole-de-1918-1919-en-afrique/> (2020).
44. Memlund, S.-E. La grippe espagnole de 1918 est-elle responsable du baby-boom de 1920 en Norvège? Le cas d'un pays neutre. *Persée* https://www.persee.fr/doc/pop_0032-4663_2004_num_59_2_7477 (2004).
45. Dumeurger, M. La grippe espagnole : le tueur invisible de 1918. *Geo.fr* <https://www.geo.fr/histoire/la-grippe-espagnole-le-tueur-invisible-de-1918-189192> (2018).
46. Roos, D. How U.S. Cities Tried to Halt the Spread of the 1918 Spanish Flu. *HISTORY*. <https://www.history.com/news/spanish-flu-pandemic-response-cities> (2020).
47. Bristow, N. What the 1918 flu pandemic tells us about whether social distancing works. *the Guardian* <http://www.theguardian.com/commentisfree/2020/apr/29/us-responses-1918-flu-pandemic-offer-stark-lessons-coronavirus-now> (2020).
48. S.F. Hardest hit of big cities by influenza. *The San Francisco Examiner* 9 (1919).
49. Sattenspiel, L. & Herring, D. A. Simulating the effect of quarantine on the spread of the 1918-19 flu in central Canada. *Bull Math Biol* **65**, 1–26 (2003).
50. Organisation Mondiale de la Santé. Pandemic influenza: an evolving challenge. *WHO* <http://www.who.int/influenza/pandemic-influenza-an-evolving-challenge/en/> (2018).
51. Taubenberger, J. K. & Morens, D. M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Diseases journal* **12**, (2006).
52. Repères. Bilan chiffré de la première guerre mondiale. (2011).
53. Defarges, P. M. De la SDN à l'ONU. *Pouvoirs* n° **109**, 15–26 (2004).
54. Red Cross volunteers fighting against the spanish flu epidemy. *Getty Images* <https://www.gettyimages.fr/detail/photo-d%27actualit%C3%A9/red-cross-volunteers-fighting-against-the-spanish-photo-dactualit%C3%A9/89857849> (1918).
55. Laïdi, Z. Mondialisation. *Agora*. <https://agora.qc.ca/dossiers/mondialisation> (2020).
56. Chamie, J. World Population: 2020 Overview. *YaleGlobal Online* <https://yaleglobal.yale.edu/content/world-population-2020-overview> (2020).
57. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Situation des forêts du monde 2016. <http://www.fao.org/publications/sofo/2016/fr/> (2016).
58. Desenclos, J.-C. & De Valk, H. Les maladies infectieuses émergentes : importance en santé publique, aspects épidémiologiques, déterminants et prévention. *Med Mal Infect* **35**, 49–61 (2005).

59. Hakimi-Prévot, H. L'approche « One health » s'impose pour prévenir de futures pandémies. *Le Quotidien du médecin* <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/lapproche-one-health-simpose-pour-prevenir-de-futures-pandemies> (2020).
60. Lande, R. Genetics and demography in biological conservation. *Science* **241**, 1455–1460 (1988).
61. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Transmission: Fièvre de Lassa. <https://www.cdc.gov/vhf/lassa/french/transmission/index.html> (2019).
62. Organisation Mondiale de la Santé. Fièvre de Lassa. *WHO* <http://www.who.int/emergencies/diseases/lassa-fever/fr/> (2017).
63. National Geographic France. L'élevage industriel, prochaine source de pandémie ? *National Geographic* <https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2021/01/lelevage-industriel-prochaine-source-de-pandemie> (2021).
64. Insee. L'essentiel sur... la mondialisation. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3633242> (2018).
65. La banque mondiale. Transport aérien, fret (millions de tonnes-kilomètres). *La banque mondiale* <https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/IS.AIR.GOOD.MT.K1> (2019).
66. Mathis, M. & Briand, S. Le changement climatique, les épidémies et l'importance de la médecine des voyages. *Revue Médicale Suisse* <https://www.revmed.ch/RMS/2019/RMS-N-649/Le-changement-climatique-les-epidemies-et-l-importance-de-la-medecine-des-voyages> (2019).
67. Patten, C. *What Next? Surviving the Twenty-first Century*. (2008).
68. Berche, P. *Faut-il encore avoir peur de la grippe? Histoire des pandémies*. (2012).
69. Morand, S. & Walther, B. A. The accelerated infectious disease risk in the Anthropocene: more outbreaks and wider global spread. *bioRxiv* 2020.04.20.049866 (2020) doi:10.1101/2020.04.20.049866.
70. Xu, X. La menace du Covid-19 force les chercheurs à partager leurs découvertes, et c'est une révolution pour la science ! *The Conversation* <http://theconversation.com/la-menace-du-covid-19-force-les-chercheurs-a-partager-leurs-decouvertes-et-cest-une-revolution-pour-la-science-132401> (2020).
71. Pradhan, P., Pandey, A. & Mishra, A. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag | *bioRxiv*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927871v1> (2020).
72. Audureau, W. Le coronavirus, fabriqué à partir du virus du sida ? La thèse très contestée du professeur Montagnier. *Le Monde* https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/04/17/le-coronavirus-fabrique-a-partir-du-virus-du-sida-la-these-tres-contestee-du-pr-luc-montagnier_6036972_4355770.html (2020).
73. Meyer-Vacheran, E. Après la pandémie, une nouvelle crédibilité scientifique à construire. *Le Temps* (2020).
74. Dumont, G.-F. La mondialisation s'applique-t-elle en démographie ? *Population Avenir* n° 691, 4–7 (2009).
75. Boissals, V. Coronavirus : la pénurie de masques liée à la quarantaine de la région de Wuhan. *France inter* <https://www.franceinter.fr/coronavirus-la-penurie-de-masques-liee-a-la-quarantaine-de-la-region-de-wuhan> (2020).

76. Cook, R. *Outbreak (A medical thriller)*. (1988).
77. Masson, E. Coronaviridae. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/61411/coronaviridae> (2007).
78. Weiss, S. R. & Leibowitz, J. L. Coronavirus pathogenesis. *Adv Virus Res* **81**, 85–164 (2011).
79. Kin, N. & Vabret, A. Les infections à coronavirus humains. *Rev Francoph Lab* **2016**, 25–33 (2016).
80. Möstl, K. Coronaviridae, pathogenetic and clinical aspects: An update. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* **13**, 169–180 (1990).
81. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A. Chapter 31 - Coronaviruses. in *Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition)* (eds. Burrell, C. J., Howard, C. R. & Murphy, F. A.) 437–446 (Academic Press, 2017). doi:10.1016/B978-0-12-375156-0.00031-X.
82. Su, S. *et al.* Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* **24**, 490–502 (2016).
83. Cui, J., Li, F. & Shi, Z.-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology* **17**, 181–192 (2019).
84. Drosten, C. *et al.* Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa030747> <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030747> (2009) doi:10.1056/NEJMoa030747.
85. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E. & Fouchier, R. A. M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* **367**, 1814–1820 (2012).
86. Boncristiani, H. F., Criado, M. F. & Arruda, E. Respiratory Viruses. in *Encyclopedia of Microbiology (Third Edition)* (ed. Schaechter, M.) 500–518 (Academic Press, 2009). doi:10.1016/B978-012373944-5.00314-X.
87. Lau, S. K. P. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *PNAS* **102**, 14040–14045 (2005).
88. Institut Pasteur. SRAS. *Institut Pasteur* <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/sras> (2015).
89. Toosy, A. H. & O'sullivan, S. 42 - An Overview of Middle East Respiratory Syndrome in the Middle East. in *Fowler's Zoo and Wild Animal Medicine Current Therapy* (eds. Miller, R. E., Lamberski, N. & Calle, P. P.) vol. 9 287–291 (W.B. Saunders, 2019).
90. Organisation Mondiale de la Santé. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) - Royaume d'Arabie saoudite. *WHO* <http://www.who.int/csr/don/24-february-2020-mers-saudi-arabia/fr/> (2020).
91. Vabret, A. & Gouilh, M. *Traité de virologie médicale - Coronavirus - Chapitre 38*. (2020).
92. Li, W. *et al.* Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* **310**, 676–679 (2005).
93. Woo, P. C. Y. *et al.* Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J Virol* **86**, 3995–4008 (2012).

94. Woo, P. C. Y. *et al.* Molecular diversity of coronaviruses in bats. *Virology* **351**, 180–187 (2006).
95. Ji, W. & Li, X. Response to comments on ‘Cross-species Transmission of the Newly Identified Coronavirus 2019-nCoV’ and ‘Codon bias analysis may be insufficient for identifying host(s) of a novel virus’. *J Med Virol* **92**, 1440 (2020).
96. Rodriguez-Morales, A. J. *et al.* History is repeating itself: Probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. *Infez Med* **28**, 3–5 (2020).
97. Zhang, Y., Li, Y., Wang, L., Li, M. & Zhou, X. Evaluating Transmission Heterogeneity and Super-Spreading Event of COVID-19 in a Metropolis of China. *Int J Environ Res Public Health* **17**, (2020).
98. When, X. Medical Staff in Wuhan Confirmed New Coronavirus Pneumonia, and Another Suspected. <http://china.qianlong.com/2020/0121/3600877.shtml> (2020).
99. Chan, J. F.-W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet* **395**, 514–523 (2020).
100. Organisation Mondiale de la Santé. Clinical management of COVID-19. *WHO* <https://www.who.int/publications-detail-redirect/clinical-> (2020).
101. Organisation Mondiale de la Santé. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. *WHO* <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions> (2020).
102. Maladies et traumatismes. Le SRAS-CoV, un coronavirus à l’origine d’une épidémie mondiale d’une ampleur considérable. *Maladies et traumatismes* www.maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/le-sras-cov-un-coronavirus-a-l-origine-d-une-epidemie-mondiale-d-une-ampleur-considerable (2021).
103. Organisation Mondiale de la Santé. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV). *WHO* [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)) (2019).
104. Institut Pasteur. MERS-CoV. *Institut Pasteur* <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov> (2019).
105. Khan, G. & Sheek-Hussein, M. Chapter 8 - The Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: An Emerging Virus of Global Threat. in *Emerging and Reemerging Viral Pathogens* (ed. Ennaji, M. M.) 151–167 (Academic Press, 2020). doi:10.1016/B978-0-12-819400-3.00008-9.
106. Al-Tawfiq, J. A. & Memish, Z. A. Chapter 14 - Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV) Infection. in *Emerging Infectious Diseases* (eds. Ergönül, Ö., Can, F., Madoff, L. & Akova, M.) 185–190 (Academic Press, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-416975-3.00014-5.
107. Organisation Mondiale de la Santé. Le point sur la transmission du MERS-CoV de l’animal à l’homme et recommandations provisoires pour les groupes à risque. *WHO* http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/transmission-and-recommendations/fr/ (2018).
108. Organisation Mondiale de la Santé. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *WHO* <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers> (2019).

109. Organisation Mondiale de la Santé. Définitions de cas pour la surveillance du Syndrome Respiratoire aigu sévère - SRAS. *WHO* https://www.who.int/csr/sars/case_definition_french/en/ (2003).
110. Organisation Mondiale de la Santé. Un mois d'épidémie mondiale de SRAS: Situation de l'épidémie et leçons à tirer pour l'avenir immédiat. *WHO* https://www.who.int/csr/sars/2003_04_11_french/en/ (2003).
111. Centre International de Recherche en Infectiologie. En savoir plus sur le coronavirus. <http://ciri.inserm.fr/en-savoir-plus-sur-le-coronavirus/> (2021).
112. Arabi, Y. M. *et al.* Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **19**, 81 (2018).
113. Sheahan, T. P. *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* **9**, (2017).
114. Sheahan, T. P., Sims, A. C. & Leist, S. R. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nature* <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6> (2020).
115. Falzarano, D. *et al.* Treatment with interferon- α 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med* **19**, 1313–1317 (2013).
116. Omrani, A. S. *et al.* Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* **14**, 1090–1095 (2014).
117. Zhu, M. SARS Immunity and Vaccination. *Cell Mol Immunol* **1**, 193–198 (2004).
118. Wang, Y.-D. *et al.* T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *J Virol* **78**, 5612–5618 (2004).
119. Citation Dona Maurice Zannou - Maladie-Humanité. [citations.ouest-france.fr](https://citations.ouest-france.fr/citation-dona-maurice-zannou/coronavirus-intrus-venu-faire-prendre-130196.html) <https://citations.ouest-france.fr/citation-dona-maurice-zannou/coronavirus-intrus-venu-faire-prendre-130196.html> (2021).
120. Apolone, G. *et al.* Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the prepandemic period in Italy. *Tumori* 300891620974755 (2020) doi:10.1177/0300891620974755.
121. Deslandes, A. *et al.* SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents* **55**, 106006 (2020).
122. Lescure, F.-X. *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* **20**, 697–706 (2020).
123. Le HuffPost. Un cas confirmé de coronavirus dès début décembre en Alsace. *Le HuffPost* https://www.huffingtonpost.fr/entry/coronavirus-alsace-cas-suspect-novembre_fr_5eb3c29ac5b6526942a22e08 (2020).
124. B, D. & urski. Coronavirus: The new and ingenious ways Chinese citizens are evading censorship to learn about the outbreak. *Hong Kong Free Press* <https://hongkongfp.com/2020/03/13/coronavirus-new-ingenious-ways-chinese-citizens-evading-censorship-learn-outbreak/> (2020).

125. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. 30/12/2019. (2019).

126. Health Commission Official Hubei Province. Official report from Hubei, Treatment of Unknown Cause of Pneumoniae.
<https://tech.sina.com.cn/roll/2019-12-31/doc-iihnzhfz9428799.shtml> (2020).

127. PropMED - International society for infectious diseases. Undiagnosed pneumonia - China (Hubei) : Request for information.
<https://promedmail.org/promed-post/> (2019).

128. Zhu, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* **382**, 727–733 (2020).

129. 江巍. Wuhan wet market closes amid pneumonia outbreak.
<https://www.chinadaily.com.cn/a/202001/01/WS5e0c6a49a310cf3e35581e30.html>.

130. Health Commission Official Hubei Province. Emergency Response Framework - ERF. (2020).

131. Organisation Mondiale de la Santé. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. *WHO*
<https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> (2020).

132. Holmes, E. & Zhang, Y.-Z. Novel 2019 coronavirus genome - SARS-CoV-2 coronavirus. *Virological*
<https://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> (2020).

133. Le Monde. Coronavirus : un troisième cas d'infection confirmé en France. *Le Monde.fr* (2020).

134. Organisation Mondiale de la Santé. Déclaration du Directeur général de l'OMS relative à la réunion du Comité d'urgence du RSI sur le nouveau coronavirus (2019-nCoV). *WHO*
[https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (2020).

135. Sénat. Santé publique : pour un nouveau départ - Leçons de l'épidémie de covid-19 - Rapport.
<http://www.senat.fr/rap/r20-199-1/r20-199-18.html> (2020).

136. Organisation Mondiale de la Santé. World Health Organization sur Twitter. *Twitter*
<https://twitter.com/WHO/status/1227248333871173632> (2020).

137. L'Express. Ce que l'on sait du premier décès lié au coronavirus en France. *L'Express.fr*
https://www.lexpress.fr/actualite/societe/ce-que-l-on-sait-du-premier-deces-lie-au-coronavirus-en-france_2118369.html (2020).

138. Chanel, M. & Schaeffer, L. Coronavirus : 84 cas en Alsace, un foyer épidémique identifié à Mulhouse, des fidèles contaminés dans toute la France. *France 3 Grand Est* <https://france3-regions.francetvinfo.fr/grand-est/haut-rhin/mulhouse/coronavirus-84-cas-alsace-foyer-epidemie-identifie-mulhouse-fideles-contamines-toute-france-1794715.html> (2020).

139. Lutaud, B. Coronavirus : qui sont les experts du Comité scientifique chargé de conseiller Macron ? *Le Figaro*
<https://www.lefigaro.fr/sciences/coronavirus-qui-sont-les-experts-du-comite-scientifique-charge-de-conseiller-macron-20200313> (2020).

140. Organisation Mondiale de la Santé. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020. *WHO* <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (2020).

141. La Voix du Nord. Coronavirus : «plan blanc maximal» dans les hôpitaux, de nombreuses interventions reportées. *La Voix du Nord* <https://www.lavoixdunord.fr/725430/article/2020-03-13/coronavirus-plan-blanc-maximal-dans-les-hopitaux-de-nombreuses-interventions> (2020).

142. Le Monde. Coronavirus : en quoi consiste le « stade 3 » de l'épidémie ? *Le Monde.fr* (2020).

143. Vie Publique. Coronavirus : les mesures de confinement. *Vie publique.fr* <https://www.vie-publique.fr/en-bref/273932-coronavirus-les-mesures-de-confinement> (2020).

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

145. Le Monde. Coronavirus : plus d'un million de cas recensés dans le monde. *Le Monde.fr* (2020).

146. Ouest France. Coronavirus. La France franchit la barre des 10 000 mort, le confinement « va durer ». *Ouest France* <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/direct-coronavirus-boris-johnson-en-soins-intensifs-plus-de-10-000-morts-aux-etats-unis-6801976> (2020).

147. Vie Publique. La levée progressive du confinement à compter du 11 mai est confirmée. *Vie publique.fr* <https://www.vie-publique.fr/en-bref/274278-la-leeve-progressive-du-confinement-compter-du-11-mai-est-confirnee> (2020).

148. Drogou, I. L'OMS arrête de tester l'hydroxychloroquine dans l'essai Solidarity. *Le Quotidien du médecin* <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/loms-arrete-de-tester-lhydroxychloroquine-dans-lessai-solidarity> (2020).

149. Inserm. Discovery : Arrêt des inclusions dans deux groupes de traitements. *Salle de presse | Inserm* <https://presse.inserm.fr/discovery-arret-des-inclusions-dans-deux-groupes-de-traitements/40087/> (2020).

150. Bourdillon, Y. Le Covid-19 a tué officiellement un million de personnes dans le monde. *Les Echos* <https://www.lesechos.fr/monde/enjeux-internationaux/le-covid-19-a-tue-officiellement-un-million-de-personnes-1249555> (2020).

151. L'Obs. Plus d'un million de cas de Covid en France... mais ce n'est pas le chiffre le plus inquiétant. *nouvelobs* <https://www.nouvelobs.com/coronavirus-de-wuhan/20201023.OBS35141/bientot-un-million-de-cas-de-covid-en-france-mais-ce-n-est-pas-le-chiffre-le-plus-inquietant.html> (2020).

152. Vie Publique. Covid-19 : un 2e confinement national à compter du 29 octobre minuit. *Vie publique.fr* <https://www.vie-publique.fr/en-bref/276947-covid-19-un-2e-confinement-national-compter-du-29-octobre-minuit> (2020).

153. Ducourtieux, C. Covid-19 : le Royaume-Uni devient le premier pays au monde à autoriser le vaccin Pfizer-BioNTech. *Le Monde* https://www.lemonde.fr/international/article/2020/12/02/le-royaume-uni-devient-le-premier-pays-au-monde-a-autoriser-le-vaccin-pfizer-biontech_6061891_3210.html (2020).

154. Pidila. Covid-19 : un déconfinement envisagé le 15 décembre 2020. <https://www.dila.premier-ministre.gouv.fr/home/covid-19-un-deconfinement-envisage-le-15-decembre-2020> (2020).

155. Le Quotidien du médecin. Covid-19 : premières vaccinations le 27 décembre dans quelques EHPAD volontaires. *Le Quotidien du médecin* <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/covid-19-premieres-vaccinations-le-27-decembre-dans-quelques-ehpad-volontaires> (2020).

156. France 24. Covid-19 : la barre des 100 millions de cas dans le monde a été franchie. *France 24* <https://www.france24.com/fr/plan%C3%A8te/20210126-covid-19-la-barre-des-100-millions-de-cas-dans-le-monde-a-%C3%A9t%C3%A9-franchie> (2021).

157. Les Echos. Covid : ce qu'il faut retenir de la journée du jeudi 25 février. *Les Echos* <https://www.lesechos.fr/monde/enjeux-internationaux/en-direct-jeudi-25-fevrier-covid-le-point-sur-la-situation-en-france-et-dans-le-monde-1293294> (2021).

158. Garoscio, P. Covid-19 : 4 millions de cas et 90.000 décès en France. *Economie* *matin* <http://www.economiematin.fr/news-covid-cas-morts-france-seuil-pandemie-12-mars-2021> (2021).

159. Gouvernement Français. Info Coronavirus Covid-19. *Gouvernement.fr* <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus> (2021).

160. Libération & AFP. La France franchit la barre des 100 000 morts, « nous n'oublierons aucun visage, aucun nom », affirme Macron. *Libération* <https://www.liberation.fr/societe/sante/retrouvez-les-dernieres-informations-sur->

[lepidemie-de-covid-19-20210415_W4L4E74LIJDO5JKXLXAU4T5DX4/](https://www.liberation.fr/societe/sante/retrouvez-les-dernieres-informations-sur-lepidemie-de-covid-19-20210415_W4L4E74LIJDO5JKXLXAU4T5DX4/) (2020).

161. Le Monde. La pandémie de Covid-19 a fait au moins 3 millions de morts dans le monde. *Le Monde.fr* (2021).

162. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. /dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde (2021).

163. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574 (2020).

164. Mousavizadeh, L. & Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* (2020) doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022.

165. Wu, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* **579**, 265–269 (2020).

166. Chilamakuri, R. & Agarwal, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells* **10**, 206 (2021).

167. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).

168. Walls, A. C. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* **181**, 281–292.e6 (2020).

169. Hoffmann, M. *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* **181**, 271–280.e8 (2020).

170. Bayati, A., Kumar, R., Francis, V. & McPherson, P. S. SARS-CoV-2 infects cells after viral entry via clathrin-mediated endocytosis. *Journal of Biological Chemistry* **296**, (2021).
171. Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* **24**, 91–98 (2020).
172. Chaplin, D. D. Overview of the Immune Response. *J Allergy Clin Immunol* **125**, S3–23 (2010).
173. Xing, Z. *et al.* Innate immune memory of tissue-resident macrophages and trained innate immunity: Re-vamping vaccine concept and strategies. *J Leukoc Biol* **108**, 825–834 (2020).
174. Nikolich-Zugich, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience* 1–10 (2020) doi:10.1007/s11357-020-00186-0.
175. Vardhana, S. A. & Wolchok, J. D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* **217**, (2020).
176. Major, J. *et al.* Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* **369**, 712–717 (2020).
177. Broggi, A. *et al.* Type III interferons disrupt the lung epithelial barrier upon viral recognition. *Science* **369**, 706–712 (2020).
178. Abassi, Z., Knaney, Y., Karam, T. & Heyman, S. N. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front Immunol* **11**, (2020).
179. Liu, K., Chen, Y., Lin, R. & Han, K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect* **80**, e14–e18 (2020).
180. Chen, G. *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* **130**, 2620–2629 (2020).
181. Vabret, N. *et al.* Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity* **52**, 910–941 (2020).
182. Diao, B. *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* **11**, (2020).
183. Wan, S. *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020.02.10.20021832 (2020) doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
184. Zheng, M. *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 1–3 (2020) doi:10.1038/s41423-020-0402-2.
185. Dhama, K. *et al.* An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis* **37**, 101755 (2020).
186. Attia, Y. A. *et al.* COVID-19: pathogenesis, advances in treatment and vaccine development and environmental impact—an updated review. *Environ Sci Pollut Res Int* 1–24 (2021) doi:10.1007/s11356-021-13018-1.
187. Center for Systems Science and Engineering. COVID-19 Map. *Johns Hopkins Coronavirus Resource Center* <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (2021).
188. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19. 35 (2021).

189. Setti, L. *et al.* Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **17**, 2932 (2020).
190. Acter, T. *et al.* Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Science of The Total Environment* **730**, 138996 (2020).
191. Rimmer, A. Covid-19: doctors in final trimester of pregnancy should avoid direct patient contact. *BMJ* **368**, m1173 (2020).
192. Ong, S. W. X. *et al.* Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA* **323**, 1610 (2020).
193. Li, H., Liu, Z. & Ge, J. Scientific research progress of COVID-19/SARS-CoV-2 in the first five months. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* **24**, 6558–6570 (2020).
194. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A. & Chowell, G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* **25**, (2020).
195. European Centre for Disease Prevention and Control. Author's correction for Euro Surveill. 2020;25(10). *Euro Surveill* **25**, (2020).
196. Nishiura, H. *et al.* Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* **94**, 154–155 (2020).
197. Kimball, A. *et al.* Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **69**, 377–381 (2020).
198. Backer, J. A., Klinkenberg, D. & Wallinga, J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Euro Surveill* **25**, (2020).
199. Linton, N. M. *et al.* Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med* **9**, (2020).
200. Li, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* **382**, 1199–1207 (2020).
201. Lauer, S. A. *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* **172**, 577–582 (2020).
202. Haut Conseil de la Santé Publique. Covid-19 : durée isolement en cas d'infection par un nouveau variant. Rapport de l'HCSP <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=979> (2021).
203. Haute Autorité de Santé. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Haute Autorité de Santé https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner (2021).

204. Courtejoie, noémie & Dubost, C.-L. Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/les-dossiers-de-la-drees/parcours-hospitalier-des-patients-atteints-de-la-covid-19> (2020).
205. Guan, W. *et al.* Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* **55**, (2020).
206. Mahumud, R. A., Kamara, J. K. & Renzaho, A. M. N. The epidemiological burden and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection* **48**, 813–833 (2020).
207. Akiyama, S., Hamdeh, S., Micic, D. & Sakuraba, A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **80**, 384–391 (2021).
208. Inserm. Des mutations rendant le SARS-CoV-2 plus dangereux, vraiment ? *Inserm* <https://presse.inserm.fr/des-mutations-rendant-le-sars-cov-2-plus-dangereux-vraiment/41099/> (2020).
209. Koyama, T., Platt, D. & Parida, L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ* **98**, 495–504 (2020).
210. COVID-19 Genomics UK Consortium. Public Data & Analysis. *COVID-19 Genomics UK Consortium | UK-Wide Genomic Sequencing* <https://www.cogconsortium.uk/tools-analysis/public-data-analysis-2/> (2021).
211. Organisation Mondiale de la Santé. Variants du SARS-CoV-2. *WHO* <http://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/fr/> (2020).
212. Gallagher, J. Covid: Nations impose UK travel bans over new variant. *BBC News* (2020).
213. Wise, J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. *BMJ* **371**, m4857 (2020).
214. Yi, C. *et al.* Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cellular & Molecular Immunology* **17**, 621–630 (2020).
215. Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variants of concern. *GOV.UK* <https://www.gov.uk/government/publications/investigation-of-novel-sars-cov-2-variant-variant-of-concern-20201201> (2020).
216. Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Cases, Data, and Surveillance. *Centers for Disease Control and Prevention* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance.html> (2020).
217. Fink, S. South Africa announces a new coronavirus variant. *The New York Times* (2020).
218. Malingo, B. Full Presentation by SSAK. *Scribd* <https://www.scribd.com/document/488618010/Full-Presentation-by-SSAK-18-Dec> (2020).
219. Organisation Mondiale de la Santé. Statement of the WHO Working Group on COVID-19 Animal Models (WHO-COM) about the UK and South African SARS-CoV-2 new variants. *WHO* [https://www.who.int/publications/m/item/satement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-\(who-com\)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants](https://www.who.int/publications/m/item/satement-of-the-who-working-group-on-covid-19-animal-models-(who-com)-about-the-uk-and-south-african-sars-cov-2-new-variants) (2020).

220. Winterburn, T. Brazil Confirms The Circulation Of A New Variant Of The Coronavirus. *Euro Weekly News Spain* <https://www.euroweeklynews.com/2021/01/13/brazil-confirms-the-circulation-of-a-new-amazon-rain-forest-variant-of-the-coronavirus/> (2021).
221. Buss, L. F. *et al.* Three-quarters attack rate of SARS-CoV-2 in the Brazilian Amazon during a largely unmitigated epidemic. *Science* **371**, 288–292 (2021).
222. Naveca, F., Bellon, G. & Nascimiento, V. Phylogenetic relationship of SARS-CoV-2 sequences from Amazonas with emerging Brazilian variants harboring mutations E484K and N501Y in the Spike protein - SARS-CoV-2 coronavirus / nCoV-2019 Genomic Epidemiology. *Virological* <https://virological.org/t/phylogenetic-relationship-of-sars-cov-2-sequences-from-amazonas-with-emerging-brazilian-variants-harboring-mutations-e484k-and-n501y-in-the-spike-protein/585> (2021).
223. Boumediene, A. Coronavirus : Que sait-on du variant brésilien du Covid-19 qui sème le chaos à Manaus ? *20minutes* <https://www.20minutes.fr/sante/2956711-20210119-coronavirus-sait-variant-bresilien-covid-19-seme-chaos-manaus> (2021).
224. L'Express. Covid-19 : que sait-on du variant indien ? *L'Express.fr* https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/covid-19-que-sait-on-du-variant-indien_2149548.html (2021).
225. Tchesnokova, V. *et al.* Acquisition of the L452R mutation in the ACE2-binding interface of Spike protein triggers recent massive expansion of SARS-Cov-2 variants. *bioRxiv* (2021) doi:10.1101/2021.02.22.432189.
226. Mainguet, M. Covid-19. Que sait-on du variant indien, ce « double mutant » qui inquiète ? *Ouest-France.fr* <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/covid-19-que-sait-on-du-variant-indien-ce-double-mutant-qui-inquiete-315ce14e-a0f0-11eb-b31f-1a909c47a137> (2021).
227. McCallum, M. *et al.* SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429. *bioRxiv* (2021) doi:10.1101/2021.03.31.437925.
228. Menon, G. I. The Novel Coronavirus Variants and India's Uncertain Future. *The Wire Science* <https://science.thewire.in/health/sars-cov-2-variants-b117-b1617-india-second-wave-uncertain-future/> (2021).
229. Gouvernement Français. COVID-19 : point de situation hebdomadaire au 18 avril 2021 et recommandations. *Guadeloupe Gouv* <https://www.guadeloupe.gouv.fr/Politiques-publiques/Risques-naturels-technologiques-et-sanitaires/Securite-sanitaire/Informations-coronavirus/COVID-19-point-de-situation-hebdomadaire-au-18-avril-2021-et-recommandations> (2021).
230. CovidTracker. Dashboard Départements. *CovidTracker* <https://covidtracker.fr/dashboard-departements/> (2021).
231. Huang, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
232. Chen, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **395**, 507–513 (2020).
233. Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).

234. Organisation Mondiale de la Santé. Coronavirus disease (COVID-19). *WHO* <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (2020).
235. Haute Autorité de Santé. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge (2021).
236. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalence-of-long-covid-symptoms-and-covid-19-complications> (2020).
237. Académie nationale de médecine. Quels symptômes inhabituels doivent faire rechercher une Covid-19 ? (2020).
238. Article 1 - Arrêté du 16 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042430879.
239. Securimed. Test Covid 19 antigénique nasal ou salivaire Toda Coronadiag®. <https://www.securimed.fr/test-covid-19-antigenique-nasal-salivaire-toda-coronadiag-reg.html> (2021).
240. Haute Autorité de Santé. Tests RT-PCR salivaires : la HAS étend leur utilisation et définit les modalités pratiques de réalisation. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237053/fr/tests-rt-pcr-salivaires-la-has-etend-leur-utilisation-et-definit-les-modalites-pratiques-de-realisation (2021).
241. David, F. & Turlotte, E. Une méthode d'amplification génique isotherme. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences - Series III - Sciences de la Vie* **321**, 909–914 (1998).
242. Notomi, T. *et al.* Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Research* **28**, e63–e63 (2000).
243. Mori, Y., Kitao, M., Tomita, N. & Notomi, T. Real-time turbidimetry of LAMP reaction for quantifying template DNA. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* **59**, 145–157 (2004).
244. Find. SARS-CoV-2 molecular assay evaluation: results. *Finddx* <https://www.finddx.org/covid-19/sarscov2-eval-molecular/molecular-eval-results/> (2020).
245. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2021-12 - Stratégie de freinage de la propagation des variantes du SARS-CoV-2. (2021).
246. Haute Autorité de Santé. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3213483/fr/revue-rapide-sur-les-tests-de-detection-antigenique-du-virus-sars-cov-2 (2020).
247. Vong, O. Analyse des valeurs de Ct obtenues sur environ 3000 écouvillons naso-pharyngés détectés positifs pour au moins un gène du SARS-CoV-2 et analysés au CHU de Rennes entre juin et octobre 2020. *Société Française de Microbiologie* <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/11/09/analyse-des-valeurs-de-ct-obtenues-sur-environ-3000-ecouvillons-naso-pharynges-detectes-positifs-pour-au-moins-un-gene-du-sars-cov-2-et-analyses-au-chu-de-rennes-entre-juin-et-octobre-2020/> (2020).

248. Agence régionale de santé - Bretagne. Coronavirus : les tests sérologiques. *bretagne.ars.sante* <http://www.bretagne.ars.sante.fr/coronavirus-les-tests-serologiques> (2021).
249. Moyle, G. J. & Back, D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med* **2**, 105–113 (2001).
250. Chan, J. F.-W. *et al.* Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis* **212**, 1904–1913 (2015).
251. Cao, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2001282.
252. de Wit, E. *et al.* Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 6771–6776 (2020).
253. Williamson, B. N. *et al.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature* **585**, 273–276 (2020).
254. Inserm. Discovery arrête de tester le Remdesivir contre la Covid-19, faute de preuves de son efficacité. *Salle de presse* | *Inserm* <https://presse.inserm.fr/discovery-arrete-de-tester-le-remdesivir-contre-la-covid-19-faute-de-preuves-de-son-efficacite/42034/> (2021).
255. Organisation Mondiale de la Santé. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2023184.
256. Zarogoulidis, P. *et al.* Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* **68**, 479–503 (2012).
257. Gautret, P. *et al.* Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* **56**, 105949 (2020).
258. Abaleke, E. *et al.* Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **397**, 605–612 (2021).
259. Mercurio, N. J. *et al.* Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **5**, 1036–1041 (2020).
260. VIDAL. Dexamethasone : premiers médicaments à disposer d'une AMM dans la COVID19. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/> (2020).
261. Janiaud, P. *et al.* Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **325**, 1185–1195 (2021).
262. Tortosa, F., Carrasco, G., Ragusa, M., Haluska, P. & Izcovich, A. Use of convalescent plasma in patients with coronavirus disease (Covid-19): Systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.02.14.20246454 (2021) doi:10.1101/2021.02.14.20246454.
263. Buonaguro, F. M., Puzanov, I. & Ascierto, P. A. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *J Transl Med* **18**, (2020).
264. Cavalli, G. *et al.* Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* **2**, e325–e331 (2020).

265. Roschewski, M. *et al.* Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe COVID-19. *Sci Immunol* **5**, (2020).
266. Perthuisson, A., Rebeyrotte, M. & Feuillet, N. Qu'est-ce que l'immunité collective ? *Institut Pasteur* <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/qu-est-ce-que-immunite-collective> (2020).
267. Organisation Mondiale de la Santé. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. *WHO* <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (2021).
268. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H. & Weissman, D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity* **23**, 165–175 (2005).
269. Weissman, D. & Karikó, K. mRNA: Fulfilling the Promise of Gene Therapy. *Mol Ther* **23**, 1416–1417 (2015).
270. Pardi, N. *et al.* Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release* **217**, 345–351 (2015).
271. Pardi, N. *et al.* Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. *Nature* **543**, 248–251 (2017).
272. Lindsay, K. E. *et al.* Visualization of early events in mRNA vaccine delivery in non-human primates via PET–CT and near-infrared imaging. *Nature Biomedical Engineering* **3**, 371–380 (2019).
273. Zhang, N.-N. *et al.* A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell* **182**, 1271–1283.e16 (2020).
274. Pinho, A. C. EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu> (2020).
275. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la Covid-19 : la HAS définit la stratégie d'utilisation du vaccin Comirnaty. *Haute Autorité de Santé* https://www.has_sante.fr/jcms/p_3227179/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-definit-la-strategie-d-utilisation-du-vaccin-comirnaty (2020).
276. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* (2020). doi:10.1056/NEJMoa2034577.
277. Académie nationale de médecine. Accélérer la vaccination contre la Covid-19. *academie-medecine* <https://www.academie-medecine.fr/accelerer-la-vaccination-contre-la-covid-19/> (2021).
278. CRPV de Bordeaux, CRPV de Marseille. Enquête de pharmacovigilance du vaccin Pfizer – BioNTech Comirnaty Rapport n°12. (2021).
279. Glanville, D. EMA recommends COVID-19 Vaccine Moderna for authorisation in the EU. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-moderna-authorisation-eu> (2021).
280. Haute Autorité de Santé. Vaccination contre la Covid-19 : la HAS inclut le vaccin de Moderna dans la stratégie vaccinale. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230294/fr/vaccination-contre-la-covid-19-la-has-inclut-le-vaccin-de-moderna-dans-la-strategie-vaccinale (2021).

281. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2035389.
282. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA Rpport n°9. (2021).
283. Pinho, A. C. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu> (2021).
284. Logunov, D. Y. *et al.* Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* **397**, 671–681 (2021).
285. CRPV d'Amiens-CRPV de Rouen. Enquête de pharmacovigilance du vaccin VAXZEVRIA® (Covid-19 Vaccine AstraZeneca) - Rapport n°8. (2021).
286. Pinho, A. C. EMA recommends COVID-19 Vaccine Janssen for authorisation in the EU. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-janssen-authorisation-eu> (2021).
287. Haute Autorité de Santé. Covid-19: la HAS inclut le vaccin de Janssen dans la stratégie vaccinale. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242869/fr/covid-19-la-has-inclut-le-vaccin-de-janssen-dans-la-strategie-vaccinale (2021).
288. Sadoff, J. *et al.* Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* (2021) doi:10.1056/NEJMoa2034201.
289. Ordre National des Pharmaciens. Serment de Galien - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens. *Ordre Pharmacien* <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien> (2021).
290. Julien, P. L'histoire de la pharmacie commence au III^e millénaire avant le Christ: L'Histoire commence à Sumer. *Revue d'Histoire de la Pharmacie* **46**, 254–255 (1958).
291. Perseus. Latin Dictionary Headword Search Results for apotheca. <http://www.perseus.tufts.edu/hopper/resolveform?redirect=true&lookup=apotheca&lang=la&display=> (2021).
292. Du Cange. Apothecarius, Glossarium mediae et infimae latinitatis. *ENC Sorbonne* <http://ducange.enc.sorbonne.fr/APOTHECARIUS1> (1883).
293. Guitard, E.-H. Une étymologie qu'il fallait reprendre: « Apothicaire » n'est pas « boutiquier ». *Revue d'Histoire de la Pharmacie* **37**, 512–523 (1949).
294. Louis XVI. *Déclaration... portant règlement pour les professions de la pharmacie et de l'épicerie à Paris...* (1777).
295. Académie nationale de pharmacie. Académie Nationale de Pharmacie - Notre histoire. *acadpharm* https://www.acadpharm.org/qui_sommes_nous/histoire.php (2021).
296. Macron, E. Adresse aux Français, 16 mars 2020. *elysee.fr* <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2020/03/16/adresse-aux-francais-covid19> (2020).
297. Ordre National des Pharmaciens. La protection de la croix verte et du caducée - Nos missions. *Ordre Pharmacien* <http://www.ordre.pharmacien.fr/Nos-missions/Assurer-la-defense-de-l-honneur-et-de-l-independance/La-protection-de-la-croix-verte-et-du-caducee> (2020).

298. Dabi, F. Le rôle et la place des pharmaciens dans la crise du Coronavirus.

IFOP
<https://www.ifop.com/publication/le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus/> (2020).

299. Le Meneec, T. Coronavirus : ce qu'il faut retenir de la conférence de presse d'Édouard Philippe. *Europe 1*
<https://www.europe1.fr/politique/coronavirus-ce-qu'il-faut-retenir-de-la-conference-de-presse-dedouard-philippe-3963034> (2020).

300. Oihana, G. Coronavirus : Comment l'épidémie a transformé (durablement ?) le rôle des pharmaciens. *20 minutes*
<https://www.20minutes.fr/sante/2764371-20200421-coronavirus-commet-epidemie-transforme-durablement-role-pharmaciens> (2020).

301. Organisation Mondiale de la Santé, B. régional de l'Europe. Les pharmaciens de proximité jouent un rôle fondamental dans la riposte à la COVID-19 et doivent être au courant des dernières recommandations. *euro.who*
<https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/5/community-pharmacists-are-key-players-in-covid-19-response-and-must-stay-up-to-date-on-guidance> (2020).

302. Paugam, S. Introduction. *Que sais-je?* 4^ééd., 3–6 (2018).

303. Holt-Lunstad, J., Smith, T. B. & Layton, J. B. Social relationships and mortality risk: a meta-analytic review. *PLoS Med* 7, e1000316 (2010).

304. Observatoire de la vie Étudiante. La vie d'étudiant·e confiné·e. *OVE : Observatoire de la vie Étudiante*
<http://www.ove-national.education.fr/enquete/la-vie-detudiant-confine/> (2020).

305. Académie nationale de pharmacie. Avis - L'épidémie à Covid-19, L'engagement éthique des pharmaciens. (2020).

306. ATD Quart-Monde. L'insertion du pharmacien dans son environnement social. (2010).

307. Article 5 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042507501/2020-11-09.

308. Article 5-1 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042507503/2020-11-09.

309. Article 7 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042507507/2020-11-09.

310. Direction Générale de la Santé. MINSANTE n°91 - Renforcement de l'accès à la Naloxone pour les usagers à risque de surdose d'opioïdes et leur entourage. (2020).

311. Article 51 - Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000042475283.

312. Article 12 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042107205/2020-10-19.

313. ANSM. L'ANSM prend des mesures pour favoriser le bon usage du Paracétamol. *ansm.sante* <https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/COVID-19-l-ANSM-prend-des-mesures-pour-favoriser-le-bon-usage-du-paracetamol> (2020).

314. Article 8 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042433188/2020-12-04.

315. Article 10 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042433184/2020-12-04.

316. Organisation Mondiale de la Santé. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance. *WHO* <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331215?locale-attribute=fr> (2020).

317. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Avis relatif aux indications du port des masques chirurgicaux et des appareils de protection respiratoire de type FFP2 pour les professionnels de santé. (2020).

318. Ordre National des Pharmaciens. Foire aux questions - Pharmaciens d'officine - Les pharmaciens. *Ordre Pharmacien* <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Champs-d-activites/Covid-19/Foire-aux-questions-Pharmaciens-d-officine> (2021).

319. Magal, M. Gestion de la Covid-19: le rôle clé des acteurs pharmaceutiques. *Public Senat* <https://www.publicsenat.fr/article/politique/gestion-de-la-covid-19-le-role-cle-des-acteurs-pharmaceutiques-184462> (2020).

320. Arrêté du 3 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000042393649/2020-10-29>.

321. Article 3 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042470888/2020-12-04.

322. Décret n° 2021-76 du 27 janvier 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043070201>.

323. *Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. 2020-1310* (2020).

324. Décret n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. 2020-1262 (2020).

325. Ordre National des Pharmaciens. Masques : les notices doivent être mises à disposition des patients - Communications. *Ordre Pharmacien* <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Masques-les-notices-doivent-etre-mises-a-disposition-des-patients> (2020).

326. Marie, P. & Maziere, M. Distribution des masques : le new deal. *Le Quotidien du Pharmacien.fr* <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/exercice-pro/distribution-des-masques-le-new-deal> (2020).

327. Société Française d'Hygiène Hospitalière. La place de l'hygiène des mains et des produits hydro-alcooliques dans la prévention de la transmission des infections. *Ministère des Solidarités et de la Santé* <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/mission-mains-propres-10472/article/la-place-de-l-hygiene-des-mains-et-des-produits-hydro-alcooliques-dans-la> (2018).

328. Article 2 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000042107185/2020-12-04.

329. Région Hauts-de-France. Covid-19: les étudiants en pharmacie mobilisés. *Région Hauts-de-France* <http://www.hautsdefrance.fr/covid-19-les-etudiants-en-pharmacie-mobilises/> (2020).

330. Arrêté du 15 janvier 2021 modifiant l'arrêté du 16 juillet 2020 relatif à l'exonération de droits sur les alcools

utilisés dans la fabrication de gels et solutions hydro-alcooliques à usage humain.

331. Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JO RFTEXT000042106233/2020-12-04/>.

332. Ordre National des Pharmaciens. La démographie des pharmaciens - Les pharmaciens. *Ordre Pharmacien* <http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2> (2020).

333. AP-HP. Tous les hôpitaux de l'AP-HP sont organisés pour vous accueillir : Ne renoncez donc pas aux urgences médicales ni aux soins courants. *AP-HP* <https://www.aphp.fr/contenu/tous-les-hopitaux-de-lap-hp-sont-organises-pour-vous-accueillir-ne-renoncez-donc-pas-aux> (2020).

334. Buttard, A., Macé, F., Morvan, L. & Peyron, C. Pharmaciens et coordination des soins primaires en France : quels enjeux ? *Journal de gestion et d'économie médicales* N° 1, 92 (2019).

335. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. 2009-879 (2009).

336. Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.

337. Papon, S. Les gains d'espérance de vie se concentrent désormais aux âges élevés - Insee Focus - 157. *Insee* <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4160025> (2019).

338. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000028747979/.

339. Ameli. Télésanté, la santé à distance. *ameli* <https://www.ameli.fr/assure/sante/telesante/telesante> (2021).

340. Ameli. Téléconsultation et Covid-19 : croissance spectaculaire et évolution des usages. *ameli* <https://www.ameli.fr/medecin/actualites/tel-econsultation-et-covid-19-croissance-spectaculaire-et-evolution-des-usages> (2020).

341. FHP-MCO. 1,2, 3 Questions - Pr Axel Kahn. *FHP-MCO* <https://www.fhpmco.fr/2021/02/08/12-3-questions-pr-axel-kahn/> (2021).

342. Bardet, A. ESMO 2020 - COVID-19 : la surmortalité par cancers lors de la première vague estimée entre 2 et 5 %. *Gustave Roussy* <https://www.gustaveroussy.fr/fr/esmo-2020-covid-19-surmortalite-cancers-premiere-vague-entre-2-5-pour-cent> (2020).

343. Hanna, T. P. *et al.* Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **371**, m4087 (2020).

344. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2020-55. (2020).

345. Haute Autorité de Santé. Qualité et sécurité du télésoin : critères d'éligibilité et bonnes pratiques pour la mise en œuvre. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240878/fr/qualite-et-securite-du-telesoin-criteres-d-eligibilite-et-bonnes-pratiques-pour-la-mise-en-oeuvre (2021).

346. Sénat. Financement de la sécurité sociale pour 2021 (PLFSS) - Tableau de montage. <https://www.senat.fr/petite-loi-ameli/2020-2021/101.html> (2020).

347. Article 18 - Arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. https://www.legifrance.gouv.fr/loda/article_lc/LEGIARTI000043298181/2021-03-27.

348. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0109/DC/SEAP du 14 mai 2020 du collège de la HAS adoptant le rapport d'évaluation technologique intitulé « Place des tests sérologiques rapides (TDR, TROD, autotests) dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19 ». *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184947/fr/decision-n-2020-0109/dc/seap-du-14-mai-2020-du-college-de-la-has-adoptant-le-rapport-d-evaluation-technologique-intitule-place-des-tests-serologiques-rapides-tdr-trod-autotests-dans-la-strategie-de-prise-en-charge-de-la-maladie-covid-19 (2020).

349. Arrêté du 16 octobre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042430864>.

350. Arrêté du 3 décembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042607794?r=19cgwvkyKR>.

351. Arrêté du 24 décembre 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042739553>.

352. Arrêté du 26 mars 2021 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043294845>.

353. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2021-41 - Lancement de la dispensation des autotests COVID-19 en officine. (2021).

354. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0015/AC/SEAP du 15 mars 2021 du collège de la HAS relatif à la détection antigénique rapide du virus SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal (TDR, TROD et autotest). *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3243455/fr/avis-n-2021-0015/ac/seap-du-15-mars-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-detection-antigenique-rapide-du-virus-sars-cov-2-sur-prelevement-nasal-tdr-trod-et-autotest (2021).

355. Ameli. Ouverture du téléservice Contact Covid pour le contact tracing. *ameli* <https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/ouverture-du-teleservice-contact-covid-pour-le-contact-tracing> (2020).

356. AmeliPro. Contact COVID - Guide des fonctionnalités du service. (2021).

357. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la

stratégie de priorisation des populations à vacciner. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner (2020).

358. Haute Autorité de Santé. Modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le nouveau contexte épidémique. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234097/fr/modification-du-schema-vaccinal-contre-le-sars-cov-2-dans-le-nouveau-contexte-epidémique (2021).

359. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1er mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240288/fr/avis-n-2021-0008/ac/seesp-du-1er-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficacite-du-vaccin-astrazeneca-chez-les-personnes-agees-au-vu-des-donnees-preliminaires-soumises-au-bmj-sur-l-impact-de-la-vaccination-en-ecosse-sur-les-hospitalisations (2021).

360. Décret n° 2021-248 du 4 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043216584>.

361. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2021-26 - Campagne de vaccination en officine contre la COVID-19. (2021).

362. Pinho, A. C. EMA's safety committee continues investigation of COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events – further update. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-safety-committee-continues-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events> (2021).

363. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2021-31 - Suspension temporaire du vaccin COVID-19 AstraZeneca. (2021).

364. Dimitrova, E. K. Press briefing on the conclusion of investigation COVID-19 Vaccine AstraZeneca and thromboembolic events by Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/events/press-briefing-conclusion-investigation-covid-19-vaccine-astrazeneca-thromboembolic-events> (2021).

365. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0018/AC/SEESP du 19 mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur la place du vaccin AstraZeneca dans la stratégie vaccinale suite à l'avis de l'agence européenne des médicaments concernant des événements indésirables survenus dans plusieurs pays européens chez des personnes vaccinées. *Haute Autorité de Santé* https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees (2021).

366. Direction Générale de la Santé. DGS-Urgent n°2021-34 - Reprise après suspension du vaccin COVID-19 AstraZeneca. (2021).

367. Décret n° 2021-325 du 26 mars 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043294775>.

368. Macron, E. Adresse aux Français - 31 mars 2021. *elysee.fr* <https://www.elysee.fr/emmanuel-macron/2021/03/31/adresse-aux-francais-31-mars-2021> (2021).

369. Service Public. Vaccination contre le Covid-19 : quel calendrier ? <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14557> (2021).

370. Neveux, M. La science est une - La Semaine Vétérinaire n° 1879 du 11/12/2020. *Le Point Vétérinaire.fr* <https://www.lepointveterinaire.fr/publications/la-semaine-veterinaire/article/n-1879/la-science-est-une.html> (2020).

371. Vroh, J. B. B. & Seck, I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? *Sante Publique* **Vol. 28**, 283–285 (2016).

372. Le Quotidien du médecin. La pandémie ou l'urgence d'agir pour « Une seule santé ». *Le Quotidien du médecin* <https://www.lequotidiendumedecin.fr/speciales/infectiologie/la-pandemie-ou-lurgence-dagir-pour-une-seule-sante> (2020).

373. Organisation Mondiale de la Santé. Première conférence de l'OMS sur l'infodémiologie. *WHO* <https://www.who.int/fr/news-room/events/detail/2020/06/30/default-calendar/1st-who-infodemiology-conference> (2020).

374. Organisation Mondiale de la Santé. Aplatissons la courbe de l'infodémie. *WHO* <https://www.who.int/fr/news-room/spotlight/let-s-flatten-the-infodemic-curve> (2020).
375. Thomson, A. L'histoire intellectuelle : quelles idées, quel contexte ? *Revue d'histoire moderne contemporaine* n° 59-4bis, 47–64 (2012).
376. Sensio, E. L'année Internet 2020. *Mediametrie* <http://www.mediametrie.fr/fr/annee-internet-2020> (2020).
377. IFOP. Suivi de la crise du coronavirus et de l'action gouvernementale – Vague 8. *IFOP* <https://www.ifop.com/publication/suivi-de-la-crise-du-coronavirus-et-de-l-action-gouvernementale-vague-8/> (2020).
378. Dabi, F. Le regard des Français sur l'épidémie de coronavirus – Balises d'opinion #88. *IFOP* <https://www.ifop.com/publication/le-regard-des-francais-sur-lepidemie-de-coronavirus-balises-dopinion-88/> (2020).
379. Raude, J. La panique rationnelle face à la pandémie de Covid-19 est amplifiée par les réseaux sociaux. *Sciences et Avenir* https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/jocelyn-raude-les-comportements-doivent-etre-proportionnes-au-risque-reel_142424 (2020).
380. Kruger, J. & Dunning, D. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *J Pers Soc Psychol* 77, 1121–1134 (1999).
381. Darwin, C. (1809-1882) A. du texte. *La descendance de l'homme et la sélection sexuelle (Traduction par Monsieur Edmond Barbier en 1891)*. (1871).
382. Sparrow, B., Liu, J. & Wegner, D. M. Google Effects on Memory: Cognitive Consequences of Having Information at Our Fingertips. *Science* 333, 776–778 (2011).
383. Vey, T. Internet change notre façon d'utiliser notre mémoire. *Le Figaro* <https://www.lefigaro.fr/sciences/2011/07/15/01008-20110715ARTFIG00340-internet-change-notre-facon-d-utiliser-notre-memoire.php> (2011).
384. Mary, D. & Aaron, W. Risk and culture. An essay on the selection of technological and environmental dangers. *Persée*. https://www.persee.fr/doc/rfsoc_0035-2969_1987_num_28_1_2384 (1987).
385. Peretti-Watel, P. Sociologie du risque. *Persée* https://www.persee.fr/doc/aru_0180-930x_2001_num_89_1_2397_t1_0177_0000_3 (2001).
386. Burton-Jeangros, C. *Cultures familiales du risque*. (Anthropos, 2004).
387. Smith, R. D. Responding to global infectious disease outbreaks: Lessons from SARS on the role of risk perception, communication and management. *Social Science & Medicine* 63, 3113–3123 (2006).
388. Lipworth, W. L., Davey, H. M., Carter, S. M., Hooker, C. & Hu, W. Beliefs and beyond: what can we learn from qualitative studies of lay people's understandings of cancer risk? *Health Expect* 13, 113–124 (2010).
389. Demarti, C. Violences conjugales : un dispositif d'alerte en pharmacie. *Le Quotidien du Pharmacien.fr* <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/archives/violences-conjugales-un-dispositif-dalerte-en-pharmacie> (2020).
390. Le Pharmacien de France. Le Pharmacien de France n° 1321 page 16. *Calaméo*. <https://www.calameo.com/read/0059802110567a7b8d83c> (2020).

Auteur : Monsieur Wandrille-Emmanuel HUBERT

Titre de la Thèse : SARS-COV-2 : LE ROLE DU PHARMACIEN, COMPRENDRE L'EMERGENCE D'UNE PANDEMIE AU XXI^{ème} SIECLE ET L'ADAPTABILITE D'UNE PROFESSION. *Point du début de l'épidémie en décembre 2019 au 20 avril 2021.*

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie

Université de Picardie Jules Verne - U.F.R. de Pharmacie

Année : 2021

Thèse n° : 19

Mots-clés : SARS-CoV-2, pharmacien, pandémie, XXI^{ème} siècle

Résumé :

La maladie à coronavirus 2019, ou Covid-19 (acronyme anglais de « *coronavirus disease 2019* ») est une infection hautement pathogène causée par le virus SARS-CoV-2. Apparue en décembre 2019 à Wuhan en Chine, l'épidémie est devenue une pandémie en moins de trois mois et a entraîné la mise en place de mesures sanitaires drastiques sur l'ensemble de la planète. Les pharmaciens ont été propulsés en première ligne dans la lutte contre la pandémie au SARS-CoV-2. Cette thèse permet de comprendre à la fois l'émergence, la propagation et les conséquences de la pandémie au SARS-CoV-2, dans un contexte de XXI^{ème} siècle interconnecté et interdépendant. Ce travail a également mis en évidence l'adaptabilité de la profession pharmaceutique pour faire face à la crise sanitaire et les rôles importants et nombreux joués par les pharmaciens dans ce contexte. Ainsi les pharmaciens jouent un rôle dans l'information, la sensibilisation, la prévention de leurs patients et maintiennent le lien social. Ils participent à la logistique et la dispensation de produits de santé aussi bien pour leurs patients que pour les autres professionnels de santé. Ils assurent un rôle de premier recours aux soins et participent à la télésanté. Ils luttent également contre la pandémie au SARS-CoV-2 en contribuant au dépistage, au contact-tracing et à la vaccination.

Il semble désormais plus juste de ne plus parler du rôle du pharmacien mais bien des rôles des pharmaciens dans la lutte contre les pandémies au XXI^{ème} siècle notamment celle au SARS-CoV-2. Ces rôles témoignent d'une véritable adaptabilité de la profession pharmaceutique et ouvrent la voie à de nouvelles perspectives quant à l'élargissement du champ d'exercice du métier.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Romuald MENTAVERRI

Accesseurs : Madame le Docteur Isabelle SIX (Directrice de thèse)

Madame le Docteur Adeline GIRARD

Monsieur le Docteur Nicolas SAUVAGE