



HAL
open science

SARS-CoV-2 : présentation et état des lieux d'études cliniques dans la recherche d'un traitement

Marine Jouin

► **To cite this version:**

Marine Jouin. SARS-CoV-2 : présentation et état des lieux d'études cliniques dans la recherche d'un traitement. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04193212

HAL Id: dumas-04193212

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04193212v1>

Submitted on 1 Sep 2023

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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Marine JOUIN

**SARS-CoV-2 :
présentation et état
des lieux d'études
cliniques dans la
recherche d'un
traitement**

Thèse soutenue à RENNES

Le 2 mai 2022

Devant le jury composé de :

Sophie TOMASI

Professeur à l'Université de Rennes 1 et
Docteur en Pharmacie / Présidente du jury

Latifa BOUSARGHIN

Maitre de conférences à l'Université de
Rennes 1 / Directrice de thèse

Tiphaine LE GREZAUSE

Docteur en Pharmacie, Titulaire à Ploërmel /
Membre du jury

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Année universitaire 2021-2022

Professeurs	Statut	Discipline
ABASQ-PAOFAI Marie-Laurence	Maître de conférences	Chimie analytique
ANINAT Caroline	Maître de conférences	Toxicologie
AUGAGNEUR Yoann	Maître de conférences	Biochimie
BACLE Astrid	Maître de conférences - PUPH	Biopharmacie
BEGRICHE Karima	Maître de conférences	Pharmacologie
BOUSARGHIN Latifa	Maître de conférences	Microbiologie
BOUSTIE Joël	Professeur	Pharmacognosie
BRANDHONNEUR Nolwenn	Maître de conférences	Pharmacie galénique
BRUYERE Arnaud	Maître de conférences	Pharmacie clinique
BUREAU Loïc	Professeur associé	Nutraceutique
CHOLLET-KRUGLER Marylène	Maître de conférences	Chimie analytique
COLLIN Xaxier	Maître de conférences	Chimie pharmaceutique
DAVOUST Noëlle	Professeur associé	Officine
DELALANDE Olivier	Maître de conférences	Mathématiques - Physique
DELMAIL David	Maître de conférences	Biologie cellulaire
DION Sarah	Maître de conférences	Parasitologie
DOLLO Gilles	Maître de conférences - PUPH	Pharmacie galénique
DONNIO Pierre-Yves	PUPH	Hygiène – Santé publique
FAILI Ahmad	Professeur	Immunologie
FARDEL Olivier	PUPH	Physiologie
GADAIS Charlene	Maître de conférences	Chimie pharmaceutique
GAMBAROTA Giulio	Professeur	Mathématiques – Physique
GICQUEL Thomas	Maître de conférences – PUPH	Pharmacologie
GILOT David	Maître de conférences	Physiologie
GOUAULT Nicolas	Maître de conférences	Chimie pharmaceutique
GOUGEON Anne	Professeur	Microbiologie
HITTI Eric	Maître de conférences	Mathématiques – Physique
JEAN Mickaël	Maître de conférences	Chimie pharmaceutique
JOANNES Audrey	Maître de conférences	Toxicologie
LAGENTE Vincent	Professeur	Pharmacologie

LE CORRE Pascal	PUPH	Biopharmacie
LE FERREC Eric	Maître de conférences	Physiologie
LE GALL-DAVID Sandrine	Maître de conférences	Microbiologie
LE PABIC Hélène	Maître de conférences	Biochimie
LECURIEUR Valérie	Maître de conférences	Physiologie
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice	Maître de conférences	Chimie analytique
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise	Maître de conférences	Pharmacognosie
LORANT (BOICHOT) Elisabeth	Professeur	Pharmacologie
MARTIN-CHOULY Corinne	Maître de conférences	Pharmacologie
MOREL Isabelle	PUPH	Biologie cellulaire
NOURY Fanny	Maître de conférences	Mathématiques – Physique
PINEL-MARIE Marie-Laure	Maître de conférences	Biochimie
PODECHARD Normand	Maître de conférences	Biologie cellulaire
POREE François-Hugues	Professeur	Chimie pharmaceutique
POTIN Sophie	Maître de conférences – PUPH	Pharmacie clinique
RENAULT Jacques	Maître de conférences	Chimie pharmaceutique
ROUILLON Astrid	Maître de conférences	Biochimie
SERGENT Odile	Professeur	Biologie cellulaire
SPARFEL-BERLIVET Lydie	Professeur	Toxicologie
TOMASI Sophie	Professeur	Pharmacognosie
VERNHET Laurent	Professeur	Toxicologie

Serment de Galien

« En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque. »

Table des matières

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1	1
Serment de Galien	4
Tables des illustrations	8
Liste des abbréviations	10
SARS-CoV-2 : présentation et état des lieux d'études cliniques dans la recherche d'un traitement	11
Introduction	11
Partie 1 - Les coronavirus	13
I. Histoire des coronavirus.....	13
II. Structure virale	15
III. Cycle de multiplication des <i>Coronaviridae</i> (15,16).....	16
A. Entrée dans la cellule hôte	16
B. Réplication et transcription	17
C. Maturation et bourgeonnement.....	18
IV. Transmission.....	19
V. Infections à coronavirus (14).....	19
A. Manifestations cliniques du SRAS (14,15).....	20
B. MERS-CoV.....	20
VI. Diagnostic.....	21
A. Diagnostic direct par RT-PCR	21
B. Diagnostic indirect par sérologie	22
VII. Traitement (27).....	23
Partie 2 - SARS-CoV-2	24
I. Structure	24
II. Cycle de multiplication.....	25
III. Différents variants et circulation	26
IV. Transmission.....	29

A.	Voies de transmission	29
B.	Un virus qui aime les contacts interhumains	30
C.	R0.....	31
V.	Facteurs de risques et mortalité (57,22,58).....	32
VI.	Manifestations cliniques	34
A.	Un récepteur ubiquitaire	34
B.	Pluralité de symptômes	35
C.	Complications et orage cytokinique.....	35
D.	Manifestations cliniques à long-termes	40
E.	Proportion de cas asymptomatiques.....	42
VII.	Diagnostic	42
A.	Quel site de prélèvement ?.....	42
B.	L'analyse par RT-PCR.....	43
C.	Test antigénique	44
D.	Test salivaire	45
E.	Test sérologique	46
F.	Scanner radiothoracique (108).....	48
G.	Stratégie de dépistage et tests « moins » conventionnels	49
Partie 3 – Présentation des thérapeutiques envisagées contre le SARS-CoV-2.....		50
I.	Molécules ciblant le virus	50
A.	Antiviraux	51
B.	Anticorps monoclonaux	59
C.	Anticorps polyclonaux	63
D.	Autres.....	64
II.	Molécules immunomodulatrices.....	65
A.	Azithromycine.....	66
B.	Corticoïdes	66

C.	Fluvoxamine	69
D.	Colchicine	70
E.	Interférons	70
F.	Antagonistes des interleukines.....	72
III.	Autres mécanismes d'actions	74
A.	Association d'immunoglobulines et de corticoïdes	74
B.	Vitamine D.....	75
C.	La propolis	75
D.	Traitement anticoagulant	76
Conclusion.....		79
Discussion.....		81
Bibliographie.....		83

Tables des illustrations

Liste des figures

Figure 1 - Arbre phylogénétique des coronavirus et leurs hôtes préférentiels.....	14
Figure 2 - Représentation schématique d'un coronavirus (14)	15
Figure 3 - Représentation schématique d'un génome de coronavirus (7).....	16
Figure 4 – Réplication d'un ARN de coronavirus (7).....	17
Figure 5 – Cycle de réplication d'un coronavirus (20)	19
Figure 6 – Obtention de l'ADN double brin (23).....	21
Figure 7 - Description simplifiée des 3 étapes d'une PCR (24).....	22
Figure 8 - Schéma du génome du SARS-CoV-2 (31).....	25
Figure 9 - Liaison au récepteur ACE-2 par le SARS-CoV-2 (34)	25
Figure 10 - Taux de mortalité de la covid-19 dans le monde par classe d'âge (62).....	33
Figure 11 - Cibles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et du SARS-CoV-2 dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (66)	34
Figure 12 - Infiltration tissulaire des cellules pro-inflammatoires dans la covid-19 (71).....	36
Figure 13 – Immunité innée antivirale (73)	37
Figure 14 – Réponse immunitaire retardée mais massive (74)	38
Figure 15 - Morbidité augmentée pour les patients atteints de la covid-19 (77)	41
Figure 16 - Interprétation du résultat d'un test antigénique ou d'un autotest (d'après la notice du test Ag+ BSS [®] de Biosynex, référence SW40010).....	45
Figure 17 – Chronologie de l'immunité adaptative face au SARS-CoV-2 (104).....	47
Figure 18 - Test d'hémagglutination pour la détection d'anticorps au domaine de liaison du récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2, d'après (104)	48
Figure 19 - Cycle viral et cibles thérapeutiques potentielles contre le SARS-CoV-2 (110)....	51
Figure 20 – Formule chimique du remdésivir (112)	51
Figure 21 – Formule chimique du molnupiravir (115)	52
Figure 22 - Mécanisme d'action du Lopinavir (118)	54
Figure 23 – Formule chimique du nirmatrelvir (120)	55
Figure 24 - TMPRSS2, corécepteur et cible thérapeutique (115).....	58
Figure 25 – Activité anti-inflammatoire des corticoïdes (172).....	66
Figure 26 – Libération des interférons durant l'infection au SARS-CoV-2 (183).....	71

Liste des tableaux

Tableau 1 - Liste des variants préoccupants selon l’OMS, au 15 juin 2021 (42)	28
Tableau 2 – Récapitulatif des principales mutations impactant l’épidémie.....	29
Tableau 3 - Evaluation de la survie du SARS-CoV-2 sur des échantillons de peau, vêtements et billets de banque à différentes températures (49).....	30
Tableau 4 – Détails des études sur le Remdesivir	52
Tableau 5 – Essai clinique sur le molnupiravir	53
Tableau 6 – Essais cliniques testant l’association lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV).....	55
Tableau 7 – Données scientifiques sur l’hydroxychloroquine	57
Tableau 8 – Etude à propos du camostat.....	59
Tableau 9 - Synthèse des essais cliniques incluant le bamlanivimab et l’etesevimab	61
Tableau 10 - Synthèse des essais cliniques incluant le casarivimab et l’imdevimab.....	62
Tableau 11 – Etudes du Xav-19	64
Tableau 12 - Synthèse des essais cliniques sur les corticoïdes	68
Tableau 13 – Essais cliniques sur la fluvoxamine.....	69
Tableau 14 – Essais cliniques avec interférons	72
Tableau 15 - Essais cliniques avec des anti-interleukines 6.....	73
Tableau 16 – Résultats des essais-cliniques de l’Anakinra.....	74
Tableau 17 – Etudes incluant la propolis	76
Tableau 18 – Comparaison de traitement anticoagulant	77

Liste des abbréviations

- °C : degré celsius
- h : heure
- log : logarithme
- ml : millilitre
- ng : nanogramme
- µm : micromètre
- AAC : autorisation d'accès précoce
- AC : anticoagulation
- ADN : acide désoxyribonucléique
- ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- AOD : anticoagulants oraux directs
- AP-HP : assistance publique – hopitaux de Paris
- ARA-II : antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2
- ARN : acide ribonucléique
- ATCD : antécédent
- ATUc : autorisation temporaire d'utilisation de cohorte
- BCoV : betacoronavirus
- CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
- Covid-19 : coronavirus disease 19
- CRP : protéine C réactive
- EHPAD : établissement hospitalier pour personnes âgées dépendantes
- EMA : agence européenne du médicament
- Gr : groupe
- HAS : haute autorité de santé
- HBPM : héparine de bas poids moléculaire
- HCoV : coronavirus humain
- HNF : héparine non fractionnée
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
- IC : indice de confiance
- IFN : interféron
- Ig : immunoglobuline
- IL : interleukine
- IMC : indice de masse corporelle
- IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
- LPV : lopinavir
- LTc : lymphocyte T cytotoxique
- MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome coronavirus
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- PCR : polymerase chain reaction
- RBD/M : receptor binding domain/motif
- RTV : ritonavir
- RT-PCR : PCR par réverse transcription
- SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère
- TAAN : test d'amplification des acides nucléiques
- TNF : tumor necrosis factor
- TRS : séquence régulatrice de transcription
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine

SARS-CoV-2 : présentation et état des lieux d'études cliniques dans la recherche d'un traitement

Introduction

Prénommé 2019-nCoV initialement, le Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fait aujourd'hui partie de notre quotidien. A l'origine qualifiée de « pneumonie virale », c'est officiellement le 31 décembre 2019 que les premiers cas de la maladie liée au SARS-CoV-2 sont déclarés à Wuhan en Chine. A ce moment précis, le virus en cause est encore inconnu. Le 9 janvier 2020, des chercheurs chinois parviennent à identifier ce nouveau coronavirus et le 11 janvier le premier décès est annoncé. Tout va ensuite s'enchaîner rapidement, y compris la diffusion mondiale de ce virus facilitée par les nombreux échanges internationaux. Dès le 13 janvier, la Thaïlande déclare ce qui fut le premier cas répertorié hors de Chine.

Les premiers cas ayant pour point commun une présence dans un marché de ventes d'animaux à Wuhan, la transmission interhumaine n'a pas tout de suite été envisagée cependant la propagation en dehors de Chine et d'Asie, la contamination de soignants dans les établissements de santé ont rapidement mis en évidence celle-ci. L'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare le 30 janvier suivant une urgence de santé publique de portée internationale vis-à-vis du nombre croissant de cas. 100 000 cas sont ainsi confirmés le 7 mars, le million est franchi un mois plus tard. Elle nomme aussi la maladie provoquée par le nouveau coronavirus « covid-19 » pour CoronaVirus Disease 2019.

Pour les populations, ce nouveau coronavirus est synonyme de confinement strict dans le but d'endiguer l'épidémie et d'éviter la saturation des établissements hospitaliers. Durant deux mois (22 janvier au 9 mars 2020), la Chine confine Wuhan et sa province, seuls les déplacements de premières nécessités sont autorisés (alimentation, santé), il en sera de même dans de nombreux pays au fur et à mesure de l'apparition des cas, dont la France qui confinera toute sa population du 17 mars au 11 mai 2020.

Outre le confinement, des consignes sanitaires émergent progressivement des autorités sanitaires mondiales et nationales afin de diminuer la propagation du virus, nous les avons

nommées en France « gestes barrières » et ont été diffusées sur toutes les voies de communications possibles. Tous ces efforts consentis ont permis un ralentissement passager de l'épidémie, ne concernant cependant pas tous les continents. Durant cette période, les chercheurs du monde entier travaillèrent à identifier les caractéristiques du virus, les symptômes et l'évolution chronologique de la covid-19.

Après une première vague caractérisée plutôt par le nombre de mort que par le nombre de cas en raison de l'indisponibilité des méthodes de dépistage et de leurs connaissances, l'Europe a pensé avoir maîtrisé l'épidémie, avant de connaître plusieurs « vagues » : à l'automne 2020, au printemps et à l'été 2021 ainsi qu'à l'hiver 2022 à cause de l'émergence de variants successifs.

La progression mondiale de l'épidémie a été asynchrone, la transmission partielle de certains chiffres nationaux en étant également responsable, nous avons globalement eu à faire face à une première vague touchant plutôt l'Europe et l'Amérique, tandis que la seconde vague durant le dernier trimestre 2020 a été plus internationale. Cependant, nous n'avons pas réellement idée de la situation en Afrique où beaucoup de pays ne sont pas en capacité de fournir des données sur l'épidémie en leur territoire.

Durant tout ce temps, la recherche d'un traitement et d'un vaccin ont été au cœur de l'activité des scientifiques du monde entier. De nombreuses publications et essais cliniques ont été effectués ou sont en cours de réalisation, l'année 2020 a vu une augmentation des publications sur les coronavirus sans précédent, permettant d'en apprendre un peu plus chaque jour.

Après un tour d'horizon sur la famille des coronavirus, nous entrerons en détail sur le SARS-CoV-2 et nous ferons par la suite un bilan (non exhaustif) d'études cliniques afin d'explorer les différentes pistes quant à la découverte des traitements médicamenteux.

Partie 1 - Les coronavirus

I. Histoire des coronavirus

Les premiers coronavirus humains (HCoV) ont été découverts à partir des années 60, ce sont les HCoV-229E et HCoV-OC43 (1)(2). Ont ensuite été découverts le SARS-CoV-1 en 2003 (3), le HCoV-NL63 en 2004 (4), le HCoV-HKU1 en 2005 (5) et le MERS-CoV en 2012 (6), pour Middle-East respiratory syndrome coronavirus. Il en existait donc 6 connus jusqu'à l'émergence du SARS-CoV-2 responsable de la covid-19, fin 2019. Les coronavirus touchant le règne animal sont quant à eux plus anciens, des cas ayant été reportés entre 1935 et 1950 (7), bien qu'ils n'aient pas été nommés tel quel au départ.

Les études phylogénétiques sur les coronavirus suggèrent une apparition à la fin du XIX^{ème} siècle d'OC43 divergent d'un betacoronavirus (BCoV) touchant les bovins, vers l'an 1890 (8,9). Période à laquelle sévissait une épidémie dite de « la grippe de Saint-Petersbourg » (1889-1894), qui pourrait donc avoir été causée par HCoV-OC43. Les caractéristiques cliniques de cette épidémie correspondent en certains points avec les manifestations de la covid-19 : symptômes pseudo-grippaux, digestifs, neurologiques ainsi qu'une mortalité accrue chez les personnes âgées, une propagation rapide par contacts interhumains, etc ... (10). Sans en être certain, ce fût peut-être la première épidémie mondiale due à un coronavirus.

Notons une similitude entre certains coronavirus humains et animaux d'où l'importance de ne pas négliger les coronavirus animaux, ainsi le SARS-CoV-1 a trouvé son origine chez les chauves-souris (*Rhinolophidae sp*) (11) dont certains coronavirus les atteignant présentent de grandes similitudes au niveau de l'information génétique (12). Un hôte intermédiaire, la civette (*Paguma larvata*), a cependant été nécessaire pour que la transmission à l'Homme soit effective. Il en est de même pour le MERS-CoV, issu d'un coronavirus utilisant quant à lui les dromadaires (*Camelus dromedarius*) en tant qu'hôtes intermédiaires (13) au Moyen-Orient. Cette capacité à changer d'hôtes, d'espèces cibles laisse place à l'émergence d'autres coronavirus comme nous le vivons actuellement.

La famille des coronavirus ou *Coronaviridae* appartient au groupe IV de la classification de Baltimore qui utilise les caractéristiques génétiques des virus afin de les classer. Ce groupe IV regroupe des virus ayant leur génome sous la forme d'un brin d'ARN monocaténaire positif.

Les Coronavirus (CoV) sont subdivisés en quatre genres (Figure 1) : Alpha-, Beta-, Gamma- et Delta-CoV. Les CoV humains étant connus à ce jour appartiennent aux genres Alpha- et Beta-CoV (14).

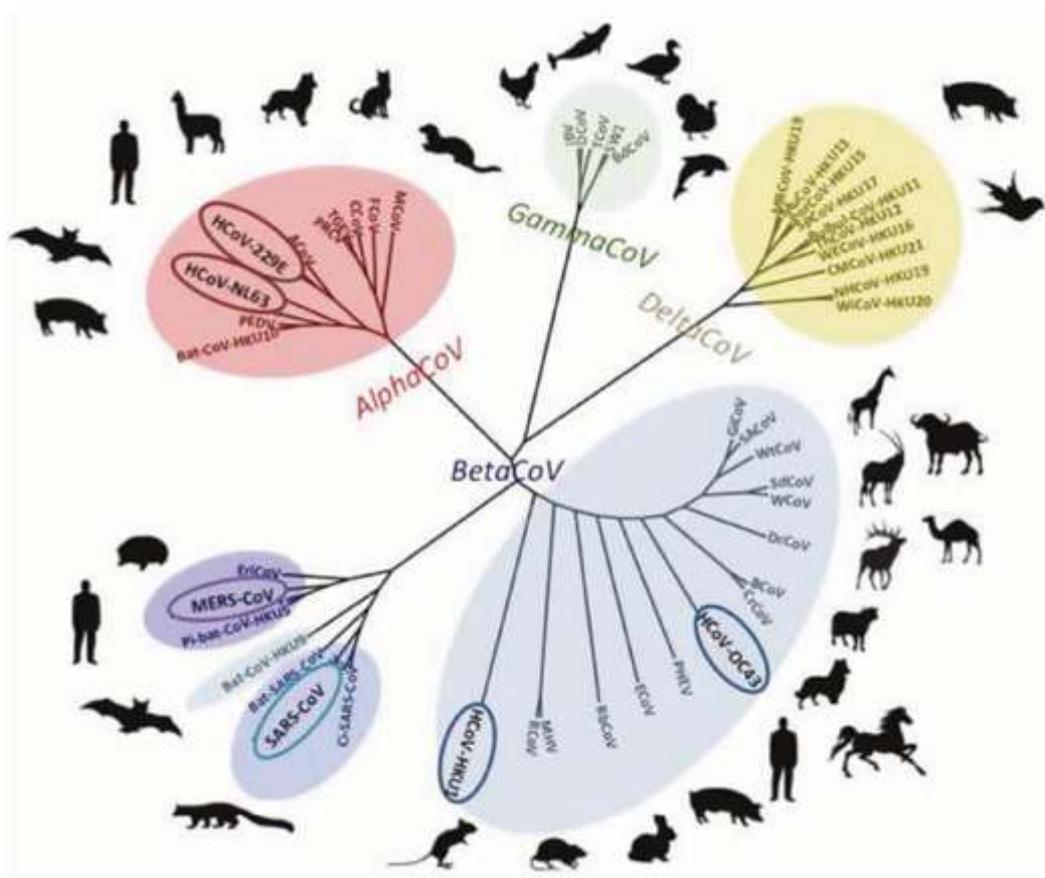


Figure 1 - Arbre phylogénétique des coronavirus et leurs hôtes préférentiels

Les virus encadrés sont les coronavirus touchant l'Homme avant l'apparition du SARS-CoV-2 (14).

II. Structure virale

Les coronavirus sont des virus enveloppés, ils sont de fait plus fragiles, étant notamment sensibles à la chaleur et aux solvants, d'où la nécessité de se laver les mains plusieurs fois par jour afin de détruire les potentiels virions présents. Leur enveloppe provient de la membrane de la cellule hôte, sa formation ayant lieu lors de l'étape du bourgeonnement du virus. Cette enveloppe est en forme de couronne, qui se traduit par *corona* en latin d'où provient le nom de coronavirus. Cet aspect de couronne est dû à la protéine de surface S (spike en anglais). Les autres protéines constitutives de cette enveloppe sont : la protéine de membrane M, la protéine d'enveloppe E, ainsi que l'hémagglutinine estérase HE présente chez les betacoronavirus de clade A (Figure 2).

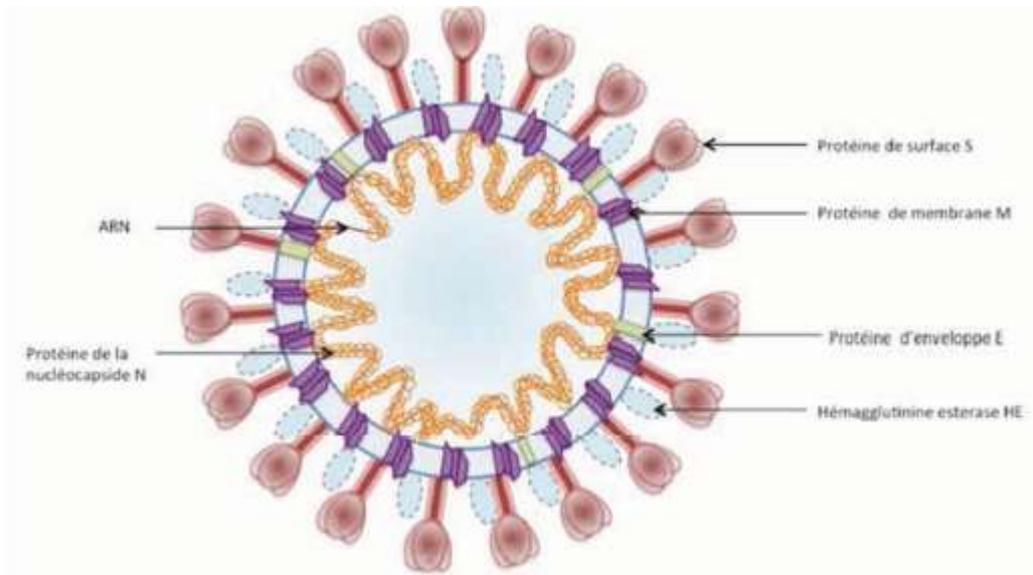


Figure 2 - Représentation schématique d'un coronavirus (14)

A l'intérieur de cette enveloppe, nous retrouvons ensuite une nucléocapside constituée par la protéine N, son rôle est de protéger le génome du virus, pour cela elle est constituée de différentes protéines. La capsid des coronavirus a une forme hélicoïdale, c'est-à-dire qu'elle forme un ruban de protection en hélice autour de l'ARN viral.

Enfin, toute l'information génétique des coronavirus est contenue dans un brin d'ARN positif non segmenté (Figure 3) (7). Il code ainsi toutes les protéines virales structurales comme la protéine de nucléocapside N et les protéines non structurales. L'ARN des coronavirus fait partie des plus grands génomes viraux à ARN et compte environ 30000 nucléotides (15).



Figure 3 - Représentation schématique d'un génome de coronavirus (7)

Au début du brin (en 5'), nous retrouvons les cadres de lectures ORF1a et ORF1b codant les protéines non structurales comme les protéines de répliquons, puis viennent ensuite les parties codant les protéines structurales à proximité de l'extrémité distale 3'.

III. Cycle de multiplication des *Coronaviridae* (15,16)

A. Entrée dans la cellule hôte

L'entrée nécessite l'activation de la protéine d'enveloppe S qui permet la fixation du virus au récepteur de la cellule hôte, différent d'un coronavirus à un autre. Pour cela, elle est scindée en deux par une protéase en deux peptides S1 et S2, S1 permettant la liaison au récepteur cellulaire de l'hôte et S2 formant une tige liant la partie S1 au virion. La protéase scindant la protéine S est généralement une cathepsine chez les coronavirus, nommée TMPRSS2. La libération du matériel génétique viral dans le cytosol intervient ensuite selon deux procédés distincts possibles. C'est la sous-unité S2 qui permet l'endocytose du virus via des endosomes acidifiés conduisant à la libération du génome dans la cellule. Mais chez certains coronavirus, comme le coronavirus murin MCoV, il y a une fusion directe de l'enveloppe virale aux membranes cellulaires.

Le récepteur varie selon les virus, le SARS-CoV-1 et HCoV-NL63 utilisent l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) tandis que le MERS-CoV utilise la dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). La protéine ACE-2 étant impliquée dans la régulation de la tension artérielle, elle se situe à la surface des cellules de différents organes : poumons, yeux, nez mais aussi le système digestif, les reins et le foie ce qui permet au virus de s'introduire largement dans le corps humain et par différentes voies d'entrées.

B. Réplication et transcription

L'ARN étant un brin monocaténaire positif, il est reconnu par la cellule hôte tel qu'un ARN messager (ARNm) et est de suite traduit par les ribosomes cellulaires en deux polyprotéines pp1a et pp1ab. Cela permet l'obtention par clivage des protéines non structurales nécessaires à la réplication du génome (Figure 4). Ces protéines non structurales vont s'assembler pour former les complexes de réplication/transcription (ORF, open reading frame) spécifiques aux coronavirus.

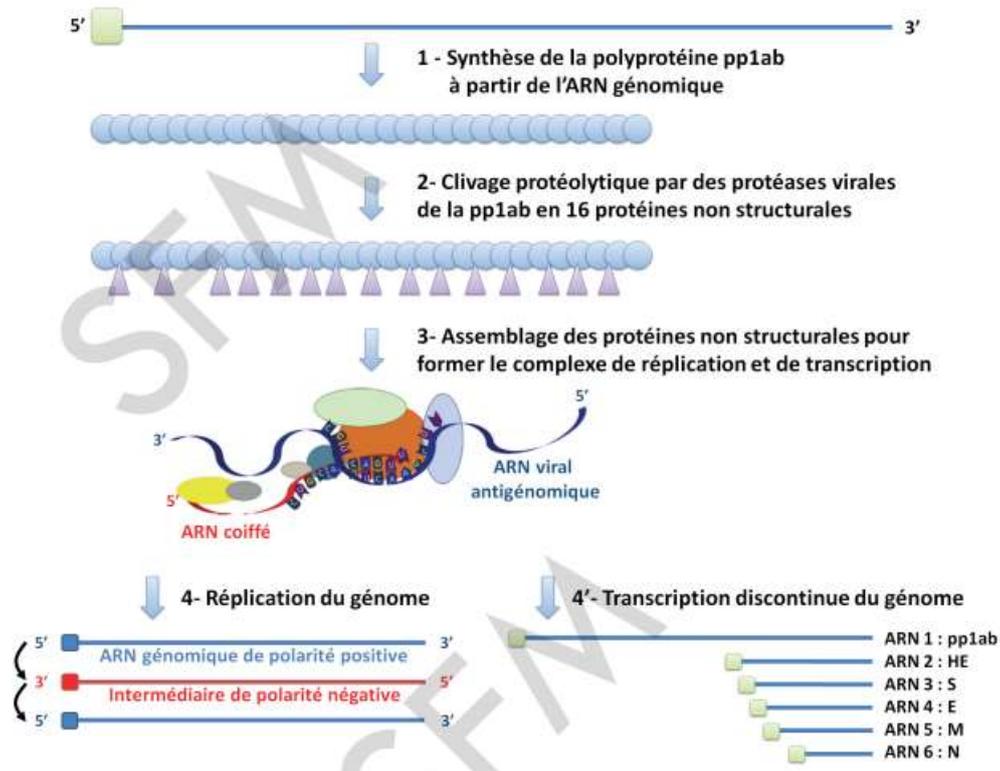


Figure 4 – Réplication d'un ARN de coronavirus (7)

D'une part, il va y avoir réplication du génome qui débute par la synthèse d'un brin d'ARN négatif (3'-5') complémentaire de l'ARN du coronavirus, c'est un intermédiaire de réplication (en rouge sur Fig. 4). Ce brin négatif va permettre la synthèse de nouveaux brins positifs grâce notamment à l'ARN polymérase ARN dépendante (RdRp), ceci afin d'obtenir suffisamment de nouveaux constituants pour l'assemblage du virus. Cependant, c'est aussi à cette étape que des mutations ou des recombinaisons du virus sont possibles. D'autre part, la transcription du génome se déroule, de manière discontinue, pour former les différentes protéines de structures. Des ARNs sous-génomiques sont produits, c'est-à-dire des ARNs d'une taille inférieure à l'ARN du virus, ceci est rendu possible par des séquences

intergéniques, régulatrices de la transcription (TRS). Lorsque la polymérase arrive à une séquence TRS soit elle arrête la transcription du brin soit elle continue jusqu'à la prochaine TRS ce qui conduit à la production d'ARNs de différentes longueurs. Le choix entre l'arrêt ou la poursuite de cette transcription discontinue n'est cependant pas bien défini.

Comme tout organisme multipliant son matériel génétique, les coronavirus sont susceptibles de subir des mutations durant leur cycle de réplication, les ARN polymérases faisant plus d'erreurs que les ADN polymérases d'ailleurs. Cependant, avec un taux de mutation aux environs de 1.10^{-3} par nucléotide par an (17), les coronavirus subissent moins de variations que les Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et de la grippe, eux aussi virus à ARN, et ceci grâce à une exonucléase qui réduit le nombre d'erreur durant la réplication (18). Le plus important ici étant le lieu de la mutation, si celle-ci se trouve sur la protéine de liaison S alors cela peut modifier la fixation du virus, la virulence ou bien encore la pathogénicité. C'est d'ailleurs grâce à cette capacité de mutation que les HCoV continuent de circuler dans le monde, ce ne sont plus les mêmes souches de virus qui nous infectent aujourd'hui que celles ayant existées dans les années 80 par exemple. De ce fait, les anticorps neutralisants produits par des personnes infectées il y a 20 ans ne sont pas efficaces sur les souches contemporaines (et inversement) d'où une circulation perpétuelle (19).

C. Maturation et bourgeonnement

L'assemblage et la maturation des nouveaux virus utilisent le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi afin d'obtenir de nouveaux virus. Le nouveau génome viral est encapsulé au sein de la protéine N (qui constitue la nucléocapside) à l'intérieur de l'appareil de Golgi. Quant aux protéines structurales M, S et E, elles sont traduites à partir des ARNs sous-génomiques et vont s'insérer sur la membrane du réticulum endoplasmique. Elles utilisent ensuite la voie de communication entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi pour rejoindre celui-ci afin de terminer l'assemblage et former l'enveloppe (Figure 5). La protéine M, présente en grande quantité dans le virus mature, semble avoir une importance prépondérante durant cette phase de maturation. Cependant nous ne connaissons pas clairement comment le génome et la nucléocapside s'insèrent dans l'enveloppe. Le bourgeonnement peut ensuite avoir lieu, le virus est alors conduit vers l'extérieur de la cellule via une vésicule.

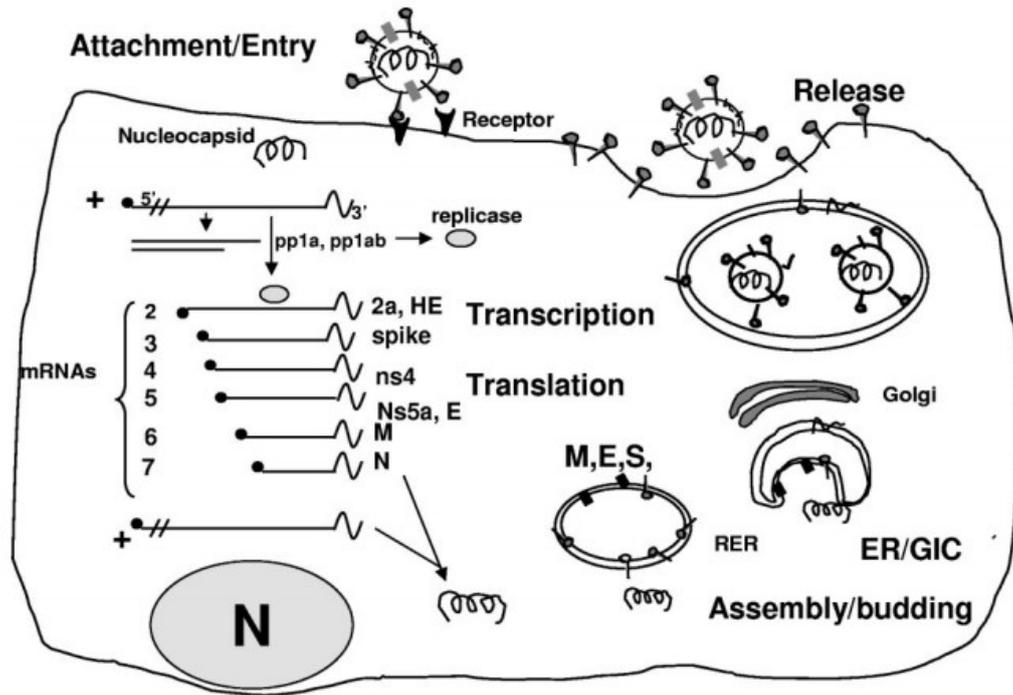


Figure 5 – Cycle de réplication d'un coronavirus (20)

ERGIC signifie compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. C'est la voie de communication entre ces deux éléments, utilisée lors du processus de maturation par les protéines virales.

IV. Transmission

La transmission interhumaine des coronavirus a lieu principalement par les voies aériennes via les gouttelettes respiratoires émises lors de discussion ou d'une toux. Cette transmission directe est à opposer à la transmission indirecte via des aérosols contaminés, le manuportage ou via du matériel ou des surfaces contaminés.

V. Infections à coronavirus (14)

Les coronavirus humains (HCoV) sont à l'origine d'infections respiratoires à prédominance hivernale, des symptômes intestinaux modérés ont épisodiquement été observés. Ces infections sont plutôt modérées au sein de la population générale avec pour beaucoup un simple rhume ; cependant chez les enfants, les personnes immunodéprimées et les personnes âgées elles peuvent occasionner des formes plus graves nécessitant une hospitalisation. Ces HCoV appartiennent aux virus dits circulants et représentent 5 à 10 % des infections virales

détectées à l'hôpital chaque année. Ils sont à distinguer des SARS-CoV-1 et MERS-CoV qui occasionnent des pathologies respiratoires plus sévères allant parfois jusqu'au décès du patient (20) (21).

A. Manifestations cliniques du SRAS (14,15)

Après une période d'incubation qui dure entre 2 et 7 jours, maximum 10 selon l'OMS, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) se caractérise par une fièvre supérieure à 38°C, ainsi que des symptômes respiratoires qui lui sont caractéristiques : toux sèche, essoufflement, difficultés respiratoires pouvant conduire à l'utilisation d'une aide respiratoire chez certains patients. La réaction inflammatoire accompagnant ces symptômes provoque quant à elle des dommages cellulaires pulmonaires diffus, consécutifs à l'infiltration de polynucléaires neutrophiles, macrophages et cytokines pro-inflammatoires. Ceci cause donc une pneumonie sévère, associée à une altération de l'état général, pouvant conduire au décès. Cependant, certains sujets sont complètement asymptomatiques.

D'après l'OMS, l'épidémie de 2003 a occasionné plus de 8000 cas pour près de 800 décès, avec un pourcentage de létalité de 10% (fortement augmenté chez les plus de 65 ans avec environ 50% de mortalité). Ces chiffres sont aujourd'hui largement dépassés par l'infection au SARS-CoV-2, la covid-19.

B. MERS-CoV

Quant au MERS-CoV, causant le dit syndrome respiratoire du Moyen Orient (avec là encore fièvre, toux, difficultés à respirer, et parfois troubles gastro-intestinaux), 2229 cas ont été détectés pour 791 décès fin 2012, soit près de 35% de décès (22). Ce virus n'a, aujourd'hui, pas causé d'épidémie mondiale car la transmission interhumaine est faible (nombre de reproduction de base R_0 inférieur à 1) et la majorité des nouveaux cas est due à une transmission zoonotique, par contact avec des dromadaires porteurs dans la péninsule arabique. Cependant, la circulation du MERS-CoV n'est actuellement pas contrôlée ni arrêtée comme celle du SARS-CoV-1 déclarée contenue le 5 juillet 2003 par l'OMS.

VI. Diagnostic

Le diagnostic des HCoV est aujourd'hui réalisé uniquement chez des sujets ayant développés des symptômes respiratoires aigus, nécessitant une hospitalisation. C'est après l'obtention du séquençage génétique de ces virus que différentes RT-PCR ont été mises au point afin de les détecter.

A. Diagnostic direct par RT-PCR

La réaction en chaîne par polymérase (PCR) est une technique permettant, à partir d'une faible quantité de matériel génétique prélevée, en l'occurrence l'ADN, d'identifier un virus ou encore une personne. Dans le cas présent, il est effectué une RT-PCR car les coronavirus sont des virus à ARN, nécessitant une étape supplémentaire de rétrotranscription ou transcription inverse si on souhaite les détecter. En effet l'ARN est très fragile et ne supporte pas les températures supérieures à 4°C, il est donc préférable de travailler avec un ADN.

L'application de cette technique aux coronavirus se fait donc à partir du brin (5'-3') d'ARN, à partir duquel on obtient le brin complémentaire d'ADN (3'-5') par la transcriptase inverse. L'ARN est ensuite détruit par une phosphatase alcaline puis une ADN polymérase permet de synthétiser le second brin d'ADN (Figure 6).

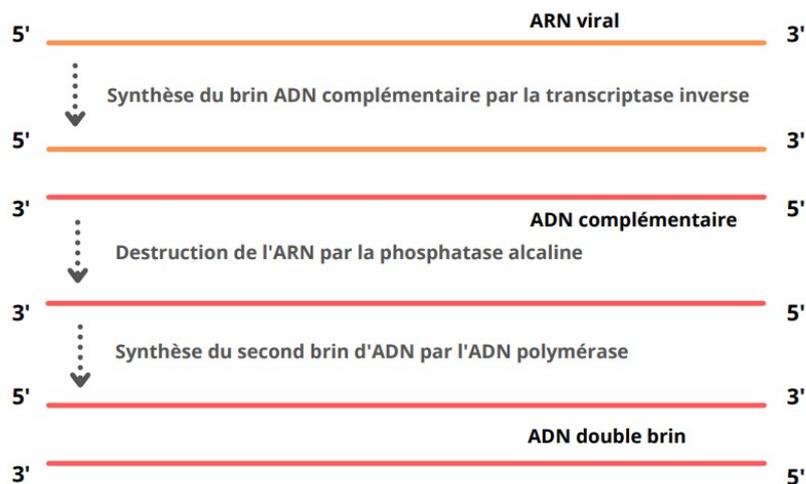


Figure 6 – Obtention de l'ADN double brin (23)

L'ADN double brin obtenu, la PCR peut débuter. C'est un enchaînement de cycles de 3 étapes qui permet d'amplifier la quantité d'ADN détectée dans un prélèvement (Figure 7). Ces étapes sont les suivantes : dénaturation afin de séparer les brins d'ADN, hybridation des

amorces nécessaires à la production de nouveaux brins puis élongation par une autre polymérase permettant de synthétiser un brin complémentaire. A la fin d'un cycle, nous aboutissons donc à deux doubles brins d'ADN, en répétant cela plusieurs dizaines de fois, la détection d'un ADN est ensuite facilitée puisque nous arrivons en moins d'une heure à 10^6 voire 10^9 copies.

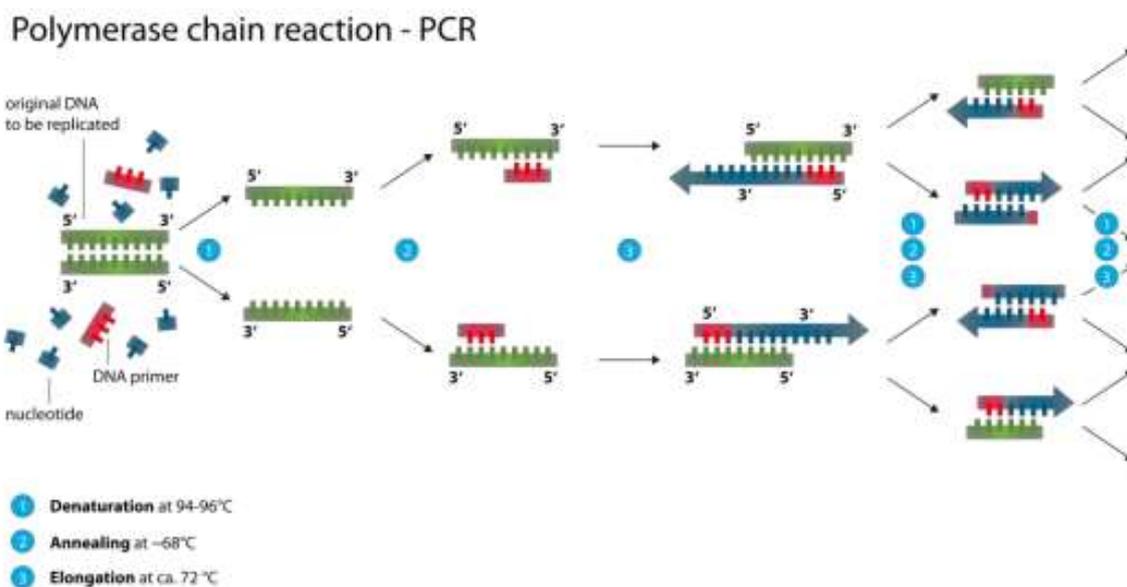


Figure 7 - Description simplifiée des 3 étapes d'une PCR (24)

Avec ce schéma simple, l'amplification de la quantité d'ADN se matérialise par les brins bleus à l'issue des trois étapes de la PCR (dénaturation, hybridation et élongation).

Les gènes ciblés par les amorces pour l'identification de ces coronavirus sont les suivants : gène de l'ARN polymérase ARN dépendant (RdRp) pour CoV-HKU1, HCoV-OC43, HCoV-229E et HCoV-NL63, ainsi que les gènes S et N pour CoV-HKU1 (23). Pour le SARS-CoV-1, d'autres gènes sont utilisés pour l'identifier : gènes ORF 1b et N (24). Quant au MERS-CoV ce sont les gènes ORF 1a, ORF 1b et N (25). Il est nécessaire de rechercher plusieurs gènes car certains sont communs aux différents betacoronavirus.

B. Diagnostic indirect par sérologie

Des tests sérologiques ont été mis au point en suivant la technique ELISA pour rechercher ces anticorps. Cette technique permet d'identifier par colorimétrie les anticorps présents ou non dans le sang en mettant celui-ci en contact avec des antigènes du virus. Si le test revient positif, cela constitue donc une preuve que le virus a été contracté antérieurement.

L'analyse de l'immunité acquise a permis de savoir que des anticorps IgM et IgG sont produits lors de l'infection au SARS-CoV-1 avec un pic respectif un mois et deux à quatre mois après l'infection, les IgG étant détectables 2 ans après l'infection chez 88% des patients et chez 50% au bout de 3 ans. Ce qui signifie que la réponse immunitaire dure en moyenne deux ans avant de décliner (26).

VII. Traitement (27)

Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour, il est seulement possible d'agir sur les symptômes avec antibiotiques, corticoïdes et oxygénothérapie. Les interférons ont été testés sans démontrer d'effet réellement significatif, comme la ribavirine, le plasma de patients convalescents entre autres, ainsi ce sont 54 études qui ont été recensées sans mettre en évidence un traitement efficace.

Il n'existe pas non plus de vaccin à l'heure actuelle, même si l'Institut Pasteur avait obtenu un bon candidat-vaccin pour le SARS-CoV-1. Aucun nouveau cas de SRAS n'ayant été répertorié depuis 2004, les recherches ont depuis été suspendues. Il en est de même pour le MERS-CoV, pour lequel un vaccin est également en développement.

Partie 2 - SARS-CoV-2

L'émergence de ce nouveau virus a rapidement fait la une des journaux. Entre la transmission à l'Homme dans un marché d'animaux et une contamination accidentelle en laboratoire, toutes les hypothèses ont été évoquées. Mais il ne fait aujourd'hui (presque) plus aucun doute que l'origine du SARS-CoV-2 est naturelle. Cependant, la question demeure quant à la transmission zoonotique de celui-ci, bien qu'un virus semblable ait été découvert chez des chauves-souris, la première contamination humaine s'est peut-être réalisée à partir d'une espèce intermédiaire inconnue. La présence de nombreux marchés d'animaux sauvages en Chine permet de corroborer cette hypothèse, d'où la désignation du pangolin javanais (*Manis javanica*) comme hôte intermédiaire dans un premier temps. Cependant, à partir de nombreux séquençages de virus, la responsabilité du pangolin dans la transmission à l'Homme ne peut être affirmée, en effet les coronavirus étudiés chez le pangolin ne sont pas les plus proches du génome du SARS-CoV-2 au contraire du BetaCoV/bat/Yunnan/RaTG13/2013 touchant les chauves-souris (*Rhinolophus affinis*) (8,28). Ce dernier présente 96% de similitudes avec le nouveau coronavirus contre 91% pour le coronavirus touchant les pangolins (29). A l'heure actuelle, nous ne connaissons toujours pas l'origine exacte de ce virus.

I. Structure

Le SARS-CoV-2 est comme les autres coronavirus composé d'une enveloppe en forme de couronne, contenant la protéine S et protégeant la nucléocapside contenant l'ARN. Le diamètre du virus est d'environ 100 nm, pour un génome de 30000 bases, caractéristiques des coronavirus. Son génome totalise 26 protéines structurales et non structurales (Figure 8), parmi lesquelles nous retrouvons les protéines S (spike), E (enveloppe), M (membrane), N (nucléocapside), ainsi que les protéines retrouvées dans le complexe de réplication RdRp (ARN polymérase dépendante de l'ARN), ExoN qui permet d'avoir moins de mutation, entre autre (30).

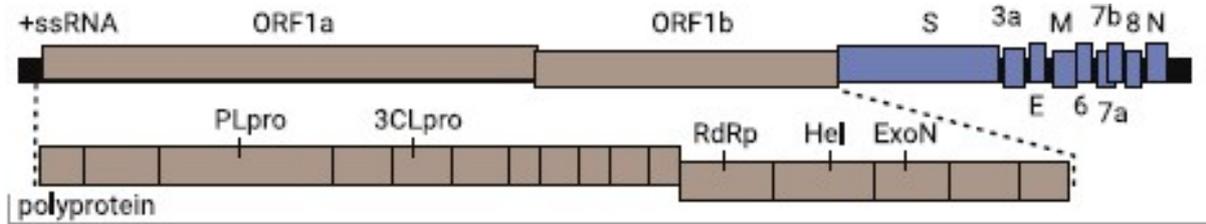


Figure 8 - Schéma du génome du SARS-CoV-2 (31)

Les protéines non structurales sont représentées en gris et les protéines structurales en bleu.

II. Cycle de multiplication

Il réalise son cycle de multiplication en 10 heures environ, en suivant les mêmes étapes que les virus de sa famille : fixation du virus sur son récepteur ACE-2 (Figure 9), à côté de son corécepteur TMPRSS2 enzyme qui active la protéine S en la scindant en deux sous-unités S1 (contenant le domaine de liaison au récepteur RBD) et S2 (permettant la fusion des membranes) (31).

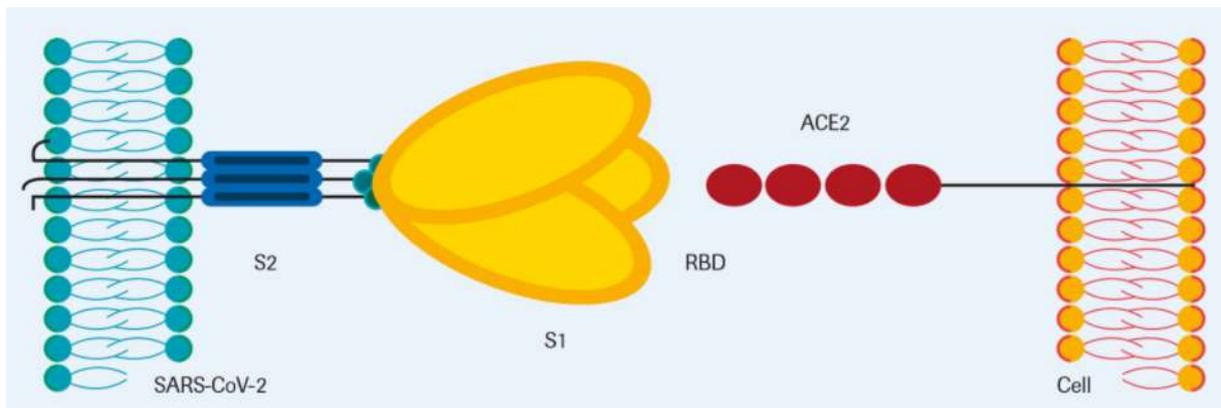


Figure 9 - Liaison au récepteur ACE-2 par le SARS-CoV-2 (34)

Ici figure la sous-unité S2 faisant office de tige pour lier le corps du virus à la sous-unité S1 qui va se fixer à son récepteur via le RBD.

Puis viennent l'endocytose et la libération du matériel génétique dans la cellule hôte. L'ARN viral est traduit en polyprotéine, qui donnera les protéines non structurales nécessaires à la réplication du virus. Dans le même temps la synthèse des nouveaux ARNs et des protéines de structures se déroule. Enfin l'étape de l'assemblage arrive et permet la libération de nouveaux virions.

III. Différents variants et circulation

Il existe, à l'instar d'autres virus, différents variants du SARS-CoV-2 à cause de mutations. Le taux de mutation du SARS-CoV-2 est évalué entre $0,8.10^{-3}$ et 8.10^{-3} , avec une moyenne de $6,5.10^{-3}$ substitution/nucléotide/génome/an, ce qui représente une à deux mutations par mois. Ce taux n'est pas très élevé mais la circulation importante du virus dans le monde multiplie les risques de mutations. Ces mutations peuvent porter notamment sur le motif se liant au récepteur ACE-2, ou receptor binding motif (RBM) de la protéine S, région hautement variable du virus. Cela pourrait provoquer une moindre sensibilité des souches virales à notre réponse immunitaire et également aux vaccins, mais en outre augmenter la transmissibilité et la contagiosité (31–33).

Au début de l'épidémie, un variant, de la lignée B.1, se détachait majoritairement en Europe et en Amérique, il portait la mutation D614G apparue sur la souche mère de Wuhan. Ce terme signifie qu'en 614^{ème} position, un aspartate (D) a été remplacé par une glycine (G) et c'est ainsi que sont nommées toutes les mutations par substitution, c'est-à-dire un acide aminé prenant la place d'un autre. L'accumulation de plusieurs mutations, plus ou moins importantes, est à l'origine d'un nouveau variant. En suivant l'apparition chronologique de ces mutations, différentes lignées sont alors identifiées comme dans un arbre généalogique.

Si l'émergence de variants est tout à fait classique, ne modifiant que peu l'évolution clinique de la pathologie, certains variants du SARS-CoV-2 présentent cependant des variations au niveau de zones stratégiques comme la protéine S. L'analyse du génome réalisée sur des prélèvements du monde entier met en évidence de nouvelles mutations presque tous les jours. Ainsi ont émergé progressivement des variants nécessitant notre intérêt parmi plus de 4000 recensés à ce jour (34), certains d'entre eux sont classés dans la catégorie des variants préoccupants par l'OMS (VOC en anglais, variant of concern):

- variant VOC-202012/01 ou 501Y.V, apparu au sud du Royaume-Uni durant le dernier trimestre 2020. Ce variant dit « britannique » puis nommé Alpha appartient à la lignée B.1.1.7, il présente plusieurs mutations importantes, N501Y (une tyrosine remplaçant une asparagine), P681H mais aussi deux délétions (correspondant à une perte d'un acide aminé), se situant toutes au sein de la protéine S et modifiant la structure tridimensionnelle de celle-ci. La mutation N501Y modifie l'extrémité de la protéine S et semble améliorer la liaison avec son récepteur ACE-2. Sa transmissibilité accrue,

évaluée à 35% supérieure à la souche D614G, fait de 501Y.V1 un des variants majoritaires au niveau mondial à partir de mars 2021 (35). Dans les faits, la transmission élevée de ce variant résulterait d'une charge virale plus élevée mais surtout persistant plus longtemps durant l'infection (de 5 jours en sus par rapport à la souche D614G) concordant avec l'allongement de la durée de l'isolement en France, celui-ci passant de 7 à 10 jours (36). Une surmortalité semble se dessiner en comparaison à la souche « historique » avec entre 2,5 et 4,1 décès en supplément pour 1000 nouveaux cas (37).

- variant 501Y.V2 , apparu en Afrique du Sud en fin d'année 2020 et présentant 3 mutations importantes sur la protéine S : K417N, E484K et N501Y (38). Ce variant dit « sud-africain » ensuite nommé Beta appartient à la lignée B.1.351. La mutation E484K retient notre attention car en modifiant la structure de la protéine S, elle permet au virus d'échapper aux anticorps produits lors d'une infection antérieure ou lors de la vaccination. Ce variant est rapidement devenu majoritaire en Afrique du Sud en partie car il est responsable de réinfection dûe à des anticorps produits non efficaces contre celui-ci. Il est à noter cependant que les anticorps produits suite à l'infection par le variant Beta neutralisent les autres variants actuels (Alpha et Gamma) et la souche « historique » D614G (39).
- variant 501Y.V3, détecté premièrement au Japon mais en réalité apparu fin 2020 au Brésil d'où le nom de « variant brésilien » renommé Gamma. Il appartient à la lignée B.1.1.248 ou lignée P.1 et présentent entre autres les mutations suivantes : N501Y, E484K et K417T, le rapprochant du variant 501Y.V2. Il a sévit majoritairement au Brésil, sévèrement touché par la pandémie, ainsi qu'en Amérique du Sud. La particularité étant que nombre de patients touchés ont moins de 50 ans et représentent jusqu'à 50% des patients hospitalisés en réanimation au Brésil. Cependant, la pyramide des âges brésilienne n'est pas comparable avec celle de la France avec une population plus jeune cible de ce variant. Ceci combiné à une application des gestes barrières moindre, des moyens hospitaliers réduits et une transmissibilité plus élevée de l'ordre de 1,7 à 2,4 fois (40).
- variant B1.617.2, apparu en Inde en octobre 2020 et nommé variant Delta, il contient deux mutations importantes avec E484K et L452R qui sont toutes deux responsables d'une moins forte accroche des anticorps à la protéine S, L452R causant une

contagiosité accrue, de l'ordre de plus 50% par rapport au variant Alpha. Ce qui en fait toujours, au 30 octobre 2021, le variant majoritaire mondial (41).

D'autres variants ont aussi été nommés « géographiquement » comme le variant Californien ou encore variant Breton, mais ne se sont pas répandus pour autant malgré des mutations pour le premier et des difficultés de dépistage pour le second.

Tableau 1 - Liste des variants préoccupants selon l'OMS, au 15 juin 2021 (42)

Dénomination de l'OMS	Lignée PANGO	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Alpha	B.1.1.7	GRY (anciennement GR/501Y.V1)	20I (V1)	Royaume-Uni, septembre 2020	18 décembre 2020
Bêta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du Sud, mai 2020	18 décembre 2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil, novembre 2020	11 janvier 2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	Inde, octobre 2020	Variant à suivre : 4 avril 2021 Variant préoccupant : 11 mai 2021

Différentes classifications phylogénétiques existent, pour plus de simplicité l'OMS a choisi de nommer les variants par des lettres de l'alphabet grec, ci-dessus nous retrouvons les dénominations des variants classés préoccupants (Tableau 1).

S'en suit un récapitulatif des principales mutations et les caractéristiques induites chez le variant concerné (Tableau 2) (42). L'analyse de ces mutations permet de suivre la circulation des variants au sein de la population.

Tableau 2 – Récapitulatif des principales mutations impactant l'épidémie

Mutation	Type	Conséquences	Variant(s) concerné(s)
N501Y	Substitution en 501 ^{ème} position d'une asparagine par une tyrosine sur la protéine S	Augmentation de la liaison avec ACE-2 et de la transmission	Alpha Beta
P681H	Substitution en 681 ^{ème} position d'une proline par une histidine sur la protéine S	Augmentation de la production de protéine S par les cellules infectées	Alpha
K417N	Substitution en 417 ^{ème} position d'une lysine par une asparagine sur la protéine S	Amélioration de la liaison avec ACE-2	Beta
E484K	Substitution en 484 ^{ème} position d'un acide glutamique par une lysine sur la protéine S	Résistance aux anticorps des souches antérieures (souche mère, Alpha)	Beta Gamma Delta
K417T	Substitution en 417 ^{ème} position d'une lysine par une thréonine sur la protéine S	Augmentation de la transmission	Gamma
L452R	Substitution en 452 ^{ème} position d'une leucine par une arginine sur la protéine S	Augmentation contagiosité	Delta

IV. Transmission

A. Voies de transmission

La transmission par les voies respiratoires via les postillons (particules de plus de 5 µm) et aérosols (particules inférieures à 5µm) constitue la principale voie de contagion, ces dernières ayant un rôle prépondérant. L'estimation de la durée de contagiosité a été difficile mais nous savons aujourd'hui qu'une personne infectée peut transmettre le virus avant l'apparition des symptômes, environ 48h avant mais également en l'absence de symptômes. Notons que 5 à 7 jours après l'apparition des symptômes la probabilité de contagion diminue fortement (43). La proportion des contaminations durant la phase pré-symptomatique est même évaluée à 44% (44).

Quant à la transmission manuportée, incertaine au départ, c'est une hypothèse dont nous devons tenir compte, en effet il semblerait que le SARS-CoV-2 reste vivant jusqu'à 9h sur la

peau contre 2h pour l’Influenza virus causant la grippe (45). Cette même étude permet de vérifier que l’usage d’éthanol permet de tuer le virus, par extrapolation ceci peut être étendu à l’usage du gel hydroalcoolique. Notons également que le SARS-CoV-2 survit plus longtemps sur d’autres surfaces et objets tels que les billets de banque, les vêtements (jusqu’à 96h à 4°C) (Tableau 3), le verre (3,5 jours) ou le carton (24h). Cependant, l’augmentation de la température diminue la demi-vie du virus à moins d’une heure quelle que soit la surface (46) (47). Toutes ces données ne font qu’accroître la nécessité d’une hygiène rigoureuse des mains.

Tableau 3 - Evaluation de la survie du SARS-CoV-2 sur des échantillons de peau, vêtements et billets de banque à différentes températures (49)

	Positive Samples by Hour Post-Exposure [†]							
	0	4	8	24	72	96	168	336
Skin	+++	+++	+++	++	+	++	+	+
Clothing	+++	+++	+	+	+	+		
\$1 U.S.A. Bank Note	+++	+++	++	+	+	+	+	
\$20 U.S.A. Bank Note	+++	+++	+++	++	+	+	+	

[†]Not tested: Skin (22°C at 336 h post-exposure, 37°C at 168 and 336 h post-exposure); and Cloth, \$1 U.S.A. Bank Note, and \$20 U.S.A. Bank Note (22°C and 37°C, at 168 h and 336 h post-exposure)

Positive samples at 4°C are represented by a blue +

Positive samples at 22°C are represented by a green +

Positive samples at 37°C are represented by a red +

B. Un virus qui aime les contacts interhumains

A Singapour (48), il a rapidement été relevé que les situations les plus à risque de transmission en cas de contact avec une personne positive au SARS-CoV-2 sont le partage de la chambre et une conversation supérieure à 30 minutes pour ce qui concerne les cas contractés dans un même foyer. En dehors du domicile, il semblerait que le partage d’un même véhicule (covoiturage) ainsi qu’une conversation de plus de 30 minutes soient les facteurs de risque les plus importants. Cela ne fait que renforcer le maintien des mesures de distanciations sociales et le port du masque tant que l’épidémie n’est pas contrôlée. D’autre part, après plusieurs mois d’observations, il est maintenant clair que la majorité des contaminations ont lieu dans des lieux clos, les repas étant la principale situation responsable. Ainsi 63% des personnes contaminées connaissent la personne qui leur a transmis le virus ou

ont connaissance de l'évènement y ayant conduit (49). Et ce sont notamment les évènements dits de « super propagation » qui jouent un rôle certain dans la propagation de l'épidémie. En effet, environ 20% des personnes malades sont à l'origine de 80% des nouvelles infections. Il s'agirait d'individus ayant une excrétion virale plus importante que la moyenne qui vont contaminer une dizaine de personnes ou plus, expressément lorsque les conditions de proximités (regroupement en intérieur) sont réunies. De plus, ces personnes sont souvent âgées et ont un indice de masse corporelle élevé (50).

C. R0

Le ratio R_0 , correspond au nombre de reproduction de base, c'est-à-dire au nombre cas directement générés par un cas dans une population. Il varie selon trois facteurs qui sont multipliés : la durée de la phase contagieuse d , la probabilité d'une transmission de l'infection lors d'un contact β et le nombre moyen de contacts d'une personne contaminée c . Soit $R_0 = d\beta c$. Ce chiffre permet d'évaluer le seuil d'immunité collective théorique à atteindre pour que les transmissions se tarissent. Ce seuil se calcule de la manière suivante : $P = 1 - \frac{1}{R_0}$.

Le R_0 du SARS-CoV-2 originel, qui permet de connaître la contagiosité, est évalué entre 2,2 et 2,7 (51–53). Avec un tel R_0 , l'immunité collective nécessaire est autour de 60% au sein de la population afin que l'épidémie s'épuise d'elle-même, ce qui corrobore le besoin d'un traitement et/ou d'un vaccin. Toutefois, il n'est pas raisonnable d'attendre que 60% de la population développe des anticorps car pour un pays comme la France cela reviendrait à atteindre environ 400 000 décès dû à la covid-19 (54,55). D'autres chercheurs prônent un R_0 bien plus élevé, aux alentours de 6, en s'appuyant sur deux méthodes de calculs différentes à partir de données chiffrées de Wuhan en début d'épidémie (56). Cela n'a pas été confirmé par les données multiples provenant du monde entier. Néanmoins, le R_0 est plus élevé chez les variants, conséquence de l'augmentation de la transmission et de la durée de contagion.

L'évaluation de ce paramètre a été difficile car les mesures de confinement notamment ont beaucoup fait varier celui-ci. D'ailleurs, un des indicateurs permettant d'évaluer l'efficacité du confinement en France est le $R_{0\text{effectif}}$, c'est-à-dire, le nombre de personne contaminée par une personne positive en temps réel. Ainsi, plus il diminue, plus l'épidémie ralentie à l'échelle du pays.

V. Facteurs de risques et mortalité (57,22,58)

Les facteurs de risques de formes graves relevés aujourd'hui sont nombreux :

- L'âge supérieur à 65 ans,
- Le sexe masculin,
- L'obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 ,
- Le diabète,
- L'hypertension artérielle, ainsi que toutes les pathologies cardiovasculaires,
- Les pathologies respiratoires chroniques (asthme non contrôlé, bronchopneumopathie obstructive sévère, mucoviscidose, etc),
- Cancer évolutif, cirrhose,
- Les personnes immunodéprimées,
- L'insuffisance rénale chronique (en dialyse)

Nous pouvons regrouper ces maladies sous le terme de toutes pathologies chroniques affectant l'efficacité du système immunitaire. La grossesse au troisième trimestre est également citée d'un point de vue plus théorique, ceci par analogie avec d'autres atteintes virales respiratoires. Notons qu'une transmission materno-fœtale a été rapportée en France (59).

Le taux de létalité du SARS-CoV-2 est difficile à évaluer tant la prise en charge, l'identification des cas et la remontée des données épidémiologiques diffèrent selon les pays. Certaines études situaient la mortalité à 7% au départ mais en tenant compte des chiffres de cas et de décès publiés quotidiennement par l'OMS, elle s'évalue entre 2 à 3%, au 1 février 2022 il y avait ainsi 378 401 504 cas pour 5 684 564 décès. Ce chiffre est en réalité sûrement inférieur puisque de nombreux cas asymptomatiques ne sont pas recensés dans le monde. Ainsi, le taux de létalité avoisine plutôt les 1 à 2%, avec des disparités selon les caractéristiques des populations et des systèmes de santé. Une population jeune, comme en Afrique, aura un plus faible taux (moins de 1%) ; une population plus âgée aura bien entendu plus de risque, mais la capacité de réanimation hospitalière pourra limiter celui-ci toute proportion gardée. Beaucoup de facteurs comptent dans l'évaluation de ce paramètre (60).

Cependant nous savons que parmi les cas sévères hospitalisés en réanimation, la mortalité approche tout de même les 30% (61). Et, ce sont les personnes âgées qui sont les plus vulnérables face au virus, le taux de létalité du SARS-CoV-2 augmentant avec l'âge ; ainsi environ 80% des décès concernent des personnes âgées de plus 70 ans (Figure 10).

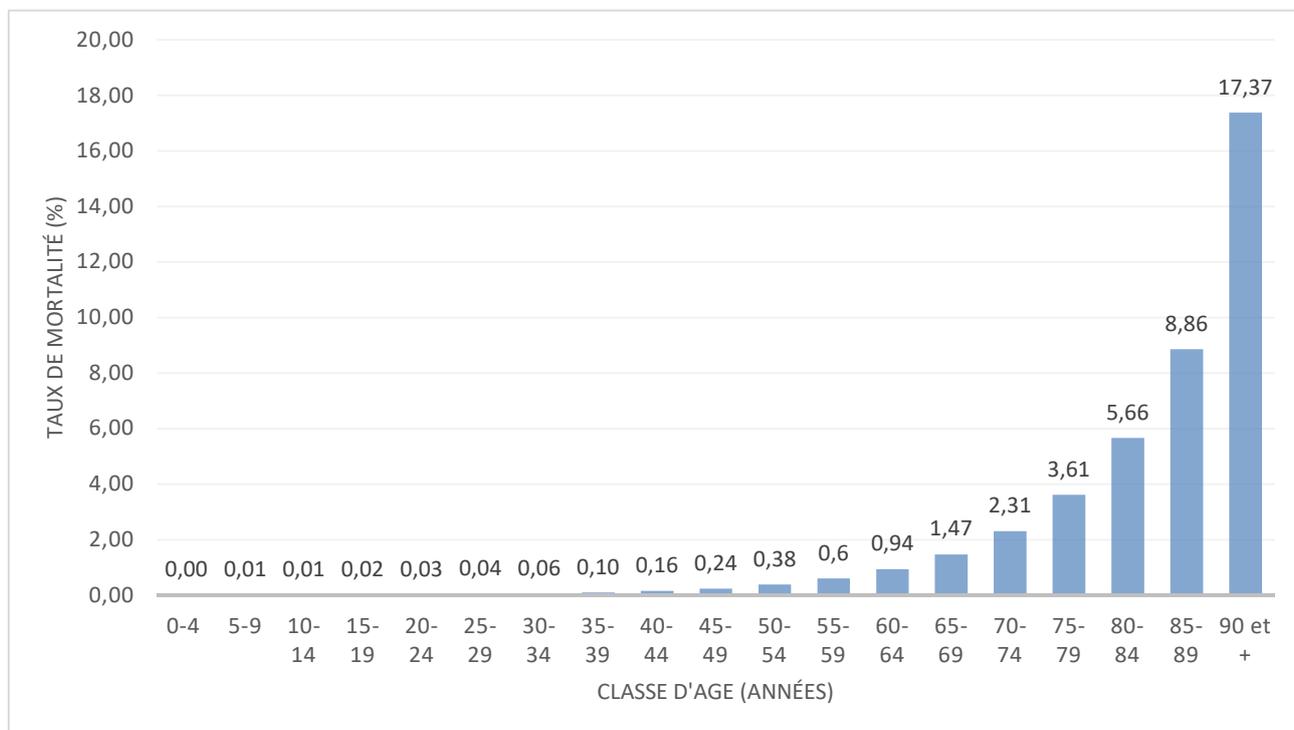


Figure 10 - Taux de mortalité de la covid-19 dans le monde par classe d'âge (62)

Enfin, les patients présentant une des comorbidités citées précédemment ont un sur-risque de mauvais pronostic et plus le nombre de comorbidités augmente plus le taux de létalité aussi : pour 2 ou 3 comorbidités le taux atteint 13% et pour 6 comorbidités ou plus 21%.

Enfin, les médias ont annoncé durant la première vague de mars 2020 que le tabac serait peut-être un facteur protecteur à cause d'une faible proportion de fumeurs atteints par la covid-19 ; il n'en est rien bien au contraire puisque les fumeurs actifs ont environ deux fois plus de risque de développer une forme sévère de la covid-19. De plus, les personnes ayant fumé antérieurement à l'épidémie ont également un risque de mortalité supérieur de 30% par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé (62).

VI. Manifestations cliniques

A. Un récepteur ubiquitaire

Le SARS-CoV-2 se différencie des précédents coronavirus ayant engendrés des épidémies (SARS-CoV-1 et MERS-CoV) par une plus grande variation des symptômes qu'il cause. Ces nombreux symptômes ont été répertoriés en raison notamment de la présence ubiquitaire dans le corps humain de l'enzyme ACE-2, récepteur du SARS-CoV-2. Nous la trouvons ainsi dans le cœur, les reins, les vaisseaux, le tractus digestif, les testicules, la sphère ORL et les poumons. Il s'avère également que le SARS-CoV-2 a une meilleure affinité que le SARS-CoV-1 pour ce récepteur qu'ils partagent.

D'ailleurs, l'expression de cette enzyme ACE-2 est plus importante chez les diabétiques et les hypertendus traités par inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou par antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA-II), ceci peut être une partie de l'explication de leur surreprésentation au sein des formes graves (sans pour autant augmenter le risque de mortalité). En effet ces deux classes de médicaments, très utilisés, provoquent une synthèse accrue de l'enzyme ACE-2 (Figure 11) (63).

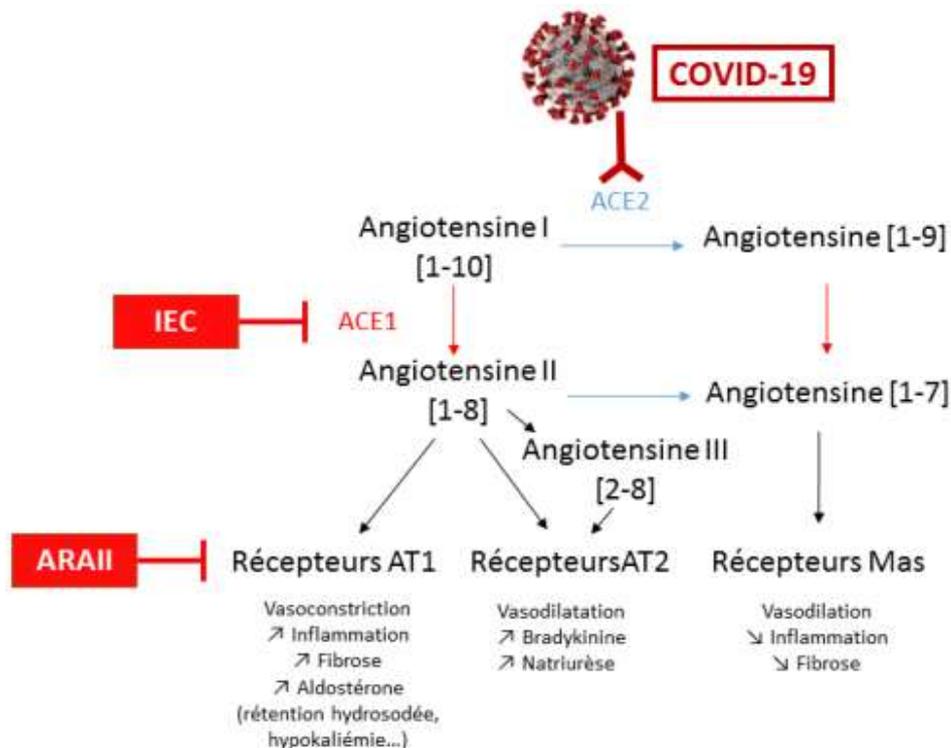


Figure 11 - Cibles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II et du SARS-CoV-2 dans le système rénine-angiotensine-aldostérone (66)

Sont représentés les cibles respectives des IEC et des ARA-II, l'enzyme ACE1 et le récepteur à l'angiotensine de type 1. En inhibant ces réactions physiologiques de régulation de la pression artérielle (insuffisante en cas de pathologies), l'enzyme ACE-2 est alors synthétisée afin de métaboliser l'angiotensine 1 et 2 ce qui fait que le récepteur au SARS-CoV-2 est alors plus accessible pour le virus.

B. Pluralité de symptômes

Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux sèche, la rhinite et la fatigue, viennent ensuite d'autres symptômes qui sont présents plus aléatoirement : maux de tête, maux de gorge, perte de goût et de l'odorat, douleurs musculaires et articulaires, nausées, vomissement, diarrhées, etc... Enfin d'autres symptômes font échos à une forme plus grave de la maladie avec notamment une dyspnée, une sensation d'oppression dans la poitrine, un état confusionnel nécessitant une hospitalisation parfois en soins intensifs.

Après une incubation de 4-5 jours en moyenne (cette période pouvant s'étendre de 2 à 10 jours) (64) (65), trois formes cliniques principales se distinguent alors (66) :

- une forme asymptomatique, ou pauci-symptomatique.
- une forme biphasique, avec une première phase présentant peu de symptômes et ensuite une aggravation de la situation clinique au bout de 7 à 10 jours, avec hospitalisation nécessaire.
- une forme sévère d'emblée, avec atteintes multiviscérales rapides, le plus souvent chez la personne âgée ou à risque.

Quelle que soit la forme, la charge virale est élevée dès le début de la maladie et peut engendrer une transmission. Concernant la durée des symptômes, la médiane est d'environ 11 jours (67). Toutefois, les enfants développent peu de symptômes dans la majorité des cas et constituent peu de formes graves (68,69).

C. Complications et orage cytokinique

1. *Atteinte multiviscérale*

Parmi les différentes formes cliniques de la covid-19, une aggravation de la situation peut se produire au bout d'une semaine et correspond à une réponse disproportionnée de la réponse immunitaire nommée « orage cytokinique ». Ce syndrome de libération massive de cytokines se développe chez certains patients sans cause véritablement établie. C'est au niveau pulmonaire que ce mécanisme spécifique se déclenche. L'expression du récepteur ACE-2 y permet une réplication virale importante et occasionne une destruction majeure du tapis

cellulaire entraînant ainsi l'infiltration des cellules favorisant l'inflammation en grand nombre (neutrophiles, macrophages, ...) (Figure 12).

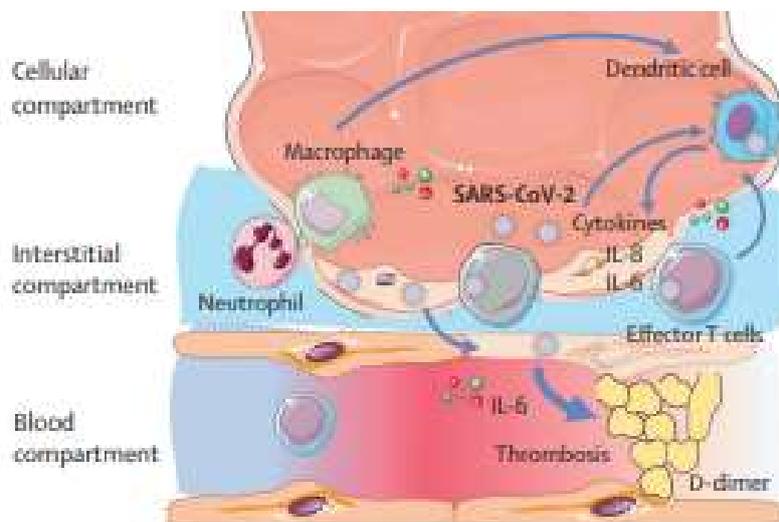


Figure 12 - Infiltration tissulaire des cellules pro-inflammatoires dans la covid-19 (71)

Le virus, repéré par les cellules dendritiques et les macrophages, déclenche une forte réaction immunitaire avec la sécrétion de nombreux médiateurs de l'inflammation eux-mêmes pouvant être à l'origine de la formation de thrombus.

Dans le même temps, les facteurs de coagulation s'infiltrent en grand nombre aussi bien dans les tissus que les vaisseaux causant une dérégulation de l'homéostasie. L'association avec l'hypoxie cellulaire et la vasoconstriction conduit à une situation d'hypercoagulabilité (taux élevés en fibrinogène, en D-Dimères, facteur VIII et facteur de von Willebrand) chez les patients touchés par le SARS-CoV-2 non entièrement expliquée aujourd'hui. Ainsi, une des complications possibles est l'embolie pulmonaire mais d'autres complications thrombotiques ont également été retrouvées (coagulation intravasculaire disséminée, infarctus, etc.) (70). D'où la préconisation d'un traitement anticoagulant préventif, en fonction du risque, chez les patients atteints de la covid-19. Cela permet une diminution de la mortalité de 30% par rapport à l'absence d'anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) (71,72).

Dans ce cadre, les atteintes les plus sévères de la covid-19 peuvent secondairement provoquer des pathologies rénales, cardiovasculaires, neurologiques et thromboemboliques, nécessitant parfois une ré-hospitalisation ultérieure.

2. Molécules de l'immunité innée anti-virale

L'immunité innée est la première barrière de défense de l'organisme, cette réponse immunitaire contre un virus se déroule en deux étapes (73). La première a pour objectif la protection contre l'infection avec notamment la libération d'interférons gamma ($\text{IFN } \gamma$) et l'induction du « stade antiviral » pour que les cellules non infectées se défendent. La seconde étape est celle de la destruction des cellules infectées par le virus avec l'intervention des cellules natural killer (cellules NK) et des lymphocytes T cytotoxiques (LTc). C'est lors de ses deux étapes que de nombreux effecteurs interviennent dans cette première ligne de défense de l'immunité constituant autant de pistes différentes quant au développement de traitements.

Quand un virus pénètre dans notre organisme, les voies aériennes pour le SARS-CoV-2, il est rapidement reconnu comme agent exogène par les macrophages et les cellules NK qui vont alors essayer de l'éliminer en détruisant l'enveloppe du virus. Les cellules NK sécrètent dès ce moment l' $\text{IFN } \gamma$ afin d'activer plus de macrophages. Dans le même temps, les cellules infectées libèrent les INF de type I ($\text{IFN } \alpha$ et β) qui induisent la production d'enzyme inhibant la réplication virale dans les cellules non infectées. Ces cellules entrent alors dans un mode « antiviral ». Les cellules infectées envoient aussi un signal par les IFN de type I aux autres cellules infectées pour qu'elles présentent leur récepteur, le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), aux LTc afin que ceux-ci viennent les détruire (Figure 13).

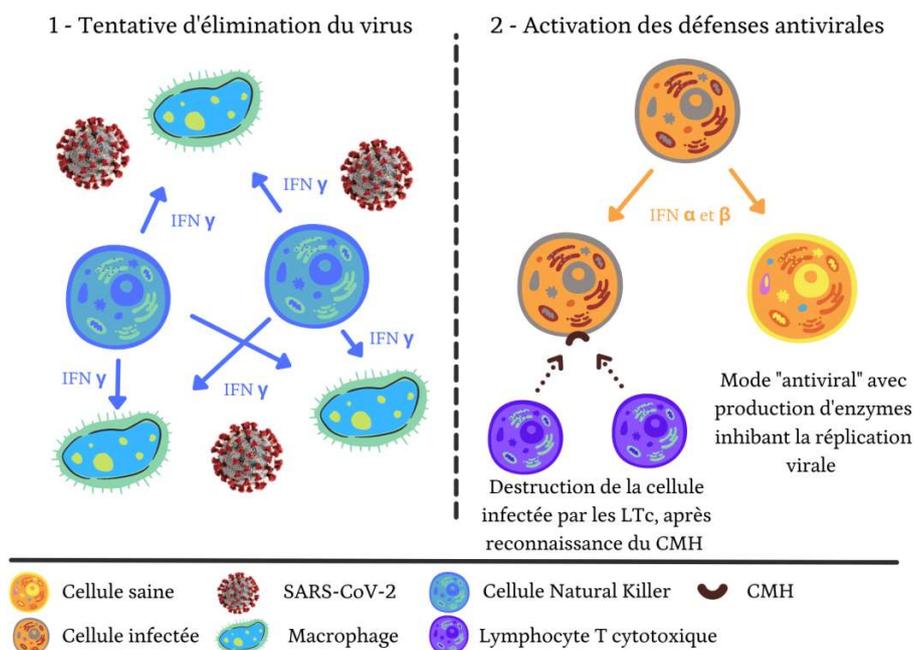


Figure 13 – Immunité innée antivirale (73)

Ces réactions sont simples et si les virus n'avaient pas de stratégies d'échappement au système immunitaire, elles permettraient une éviction rapide du virus de notre corps. En effet, comme les autres virus le SARS-CoV-2 contre attaque en diminuant l'expression du CMH. Cela empêche les LTc de reconnaître les cellules infectées et de les détruire et permet au virus de se répliquer silencieusement. Cela ne dure qu'un temps bien-sûr, mais cet intervalle est suffisant pour que le SARS-CoV-2 se retrouve en grande quantité dans nos cellules et soit transmis à d'autres individus. A retardement, les cellules infectées très nombreuses vont produire les médiateurs de l'inflammation en grande quantité (Figure 14). Ceux-ci vont activer les cellules phagocytaires en grande quantité également, l'escalade inflammatoire se déclenche aboutissant à un relargage massif de cytokines dans tout le corps à l'origine d'atteintes organiques multiples.

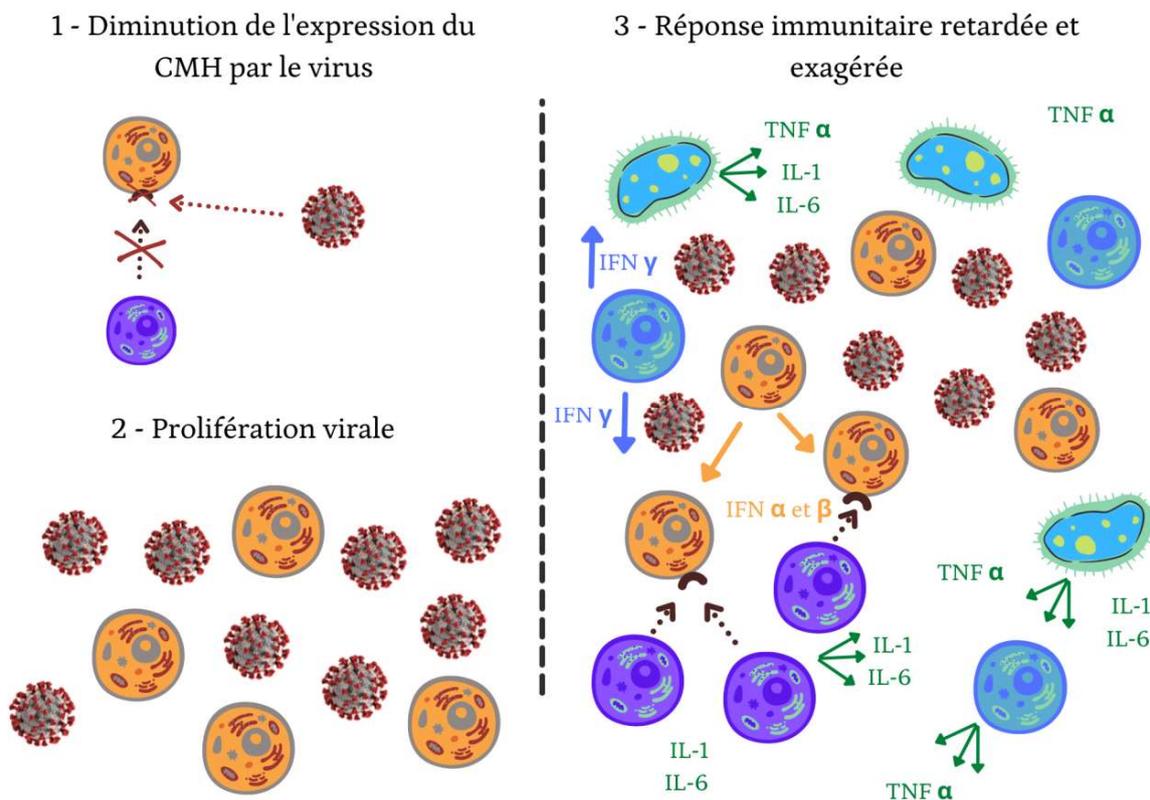


Figure 14 – Réponse immunitaire retardée mais massive (74)

Certaines cytokines sont particulièrement importantes dans le déroulement de la phase inflammatoire, seulement il arrive qu'elles soient sécrétées en trop grande quantité et que leurs effets soit délétères (75). Parmi elles, nous retrouvons :

- Le TNF α (tumor necrosis factor) qui est sécrété par les cellules NK et les macrophages entre autres. Il participe à l'activation et la migration des neutrophiles sur les sites inflammatoires, augmente la production des interleukines (IL) 1, 6 ainsi que la CRP mais aussi la température corporelle lors d'une inflammation locale et modérée. Lorsque le TNF α est libéré en grande quantité, il inhibe la coagulation occasionnant des thromboses conduisant à la nécrose des tissus. Ce mécanisme faisant écho aux atteintes thrombotiques de la covid-19.
- L'IL-1, autre médiateur de l'inflammation, est sécrété majoritairement par les macrophages. Son rôle est semblable à celui du TNF α .
- L'IL-6 qui stimule la synthèse de la CRP et la production de neutrophiles au sein de la moëlle osseuse. Facilement dosée, cela en fait un des marqueurs principaux de l'inflammation.

Les interleukines sont actuellement déjà la cible de traitement mis sur le marché dans les pathologies telles que le psoriasis, les infections rhumatologiques ou l'asthme dans lesquelles la mise au repos du système immunitaire est recherchée. Nous retrouvons Roactemra[®], Cosentyx[®] et Nucala[®] par exemple. Mais elles sont également utilisées avec l'objectif inversé de stimulation de ce système immunitaire et plus particulièrement l'activation des cellules capables d'éliminer les cellules néoplasiques, citons Proleukin[®] pour exemple. Quant à eux, les interférons sont utilisés dans les hépatites, les leucémies et la sclérose en plaque avec les Pegasys[®], Rebif[®] et Avonex[®] où ce sont les interférons α et β qui sont ciblés.

Toutefois cette théorie de l'hyper-inflammation responsable entre autres de la défaillance multiviscérale est à nuancer, sans remettre en cause sa responsabilité, eu égard à ce phénomène déjà connu dans d'autres pathologies (syndrome de détresse respiratoire non-covid, sepsis, syndrome de relargage cytokinique). En effet les concentrations en interleukines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine 6, sont plus faibles (d'un facteur 12 à 100) lors de la covid-19, ce qui n'est pas le cas d'autres marqueurs de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP), les D-dimères, la ferritine, etc. (76). Seulement, nous n'avons peut-être pas encore découvert de marqueur de l'inflammation spécifique à la covid-19.

D'autre part, chaque individu est différent génétiquement, ainsi chaque système immunitaire diffère dans sa réponse. Il existe donc une hétérogénéité dans la réaction cytokinique face au SARS-CoV-2 ne pouvant occasionner une réponse uniforme du corps médical pour ces patients. Nous retrouvons chez certains d'entre eux des concentrations très élevées en TNF α ,

IL-6, IL-8 et IL-10 mais plus faible en IFN- α et β associées à des troubles respiratoires rapidement sévères quand d'autres présenteront un profil inversé avec une forte réponse à IFN de type I sans atteinte respiratoire immédiate (77). C'est pourquoi le développement de thérapies variées ciblant ces molécules est important afin de pouvoir individualiser la prise en charge de tout un chacun en maximisant le taux de survie.

D. Manifestations cliniques à long-termes

Certaines personnes atteintes de la covid-19 conservent quant à elles des symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après leur infection, ce que nous pouvons appeler les formes longues de covid-19, désormais nommé « covid long ». Ainsi la dyspnée, l'agueusie, l'anosmie et la fatigue font partie de ces symptômes ressentis nonobstant la négativité des tests passés par les patients. Une étude anglaise sur plus de 4000 personnes a mis en évidence un lien entre les formes longues (supérieure à 28 jours) et les symptômes apparaissant dans la première semaine de la maladie. Les risques significatifs de développer une forme longue sont l'âge et les personnes ayant eu plus de 5 symptômes simultanés dès la première semaine. Parmi les symptômes les plus prédictifs de ces formes, il y a la fatigue, la dyspnée, les myalgies, les maux de tête et la voix rauque, auxquels nous pouvons rajouter la perte de goût surtout chez les personnes âgées de plus de 70 ans. Ce syndrome de covid long toucherait jusqu'à 15% des cas symptomatiques (67).

Concernant aussi bien les personnes ayant eu une forme modérée que celles ayant été hospitalisées pour forme sévère, les causes de ce covid long ne sont pas clairement identifiées, différentes hypothèses sont évoquées. Une des premières causes serait la persistance de l'ARN viral au sein des muqueuses digestives, oculaires, mais aussi du bulbe olfactif qui sont des sites plus difficiles à explorer que la région nasopharyngée. La piste d'une réaction immunitaire inadaptée prolongée est également citée, que ce soit une hyper inflammation, un mécanisme auto-immun ou au contraire une insuffisance immunitaire. Enfin des facteurs génétiques ou hormonaux, comme l'influence du cycle menstruel, ont été abordés (78,79). Un profil biologique récurrent chez les patients covid-long a toutefois été identifié par des chercheurs avec la présence de 4 facteurs au moment du diagnostic : un diabète de type 2, la présence du SARS-CoV-2 dans le sang, une réactivation du virus d'Epstein-Barr ainsi que des auto-anticorps anti TNF α . Par ailleurs, plus il y a d'auto-anticorps produits moins il y a d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez ces personnes (80).

Quel est l'impact de ces formes « post-covid » sur la société ? Il apparaît que ce ne sont pas seulement des symptômes qui perdurent mais bel et bien une augmentation de la morbidité liée au SARS-CoV-2 difficile à quantifier. Des réhospitalisations dans les mois suivant l'infection, des complications pulmonaires, cardiovasculaires, rénales et donc des décès en nombre plus élevé par rapport à la population générale. Le graphique suivant (Figure 15) l'illustre simplement, en termes de chiffre cela représente un sur-risque de réadmission hospitalière multiplié par 4, de décès multiplié par 8 quand le développement de maladies hépatiques chroniques est multiplié par 3, de maladies rénales chroniques par 2 et de diabète par 1,5 dans les 5 mois suivant la déclaration de la covid-19. Une étude rétrospective a suivi pendant 12 mois deux cohortes de 13 000 patients positifs et négatifs, évaluant un risque de mortalité durant les 12 mois suivant l'infection multiplié par 2,5 en cas de forme sévère. Ce surrisque atteignant 3,3 chez les moins de 65 ans (81).

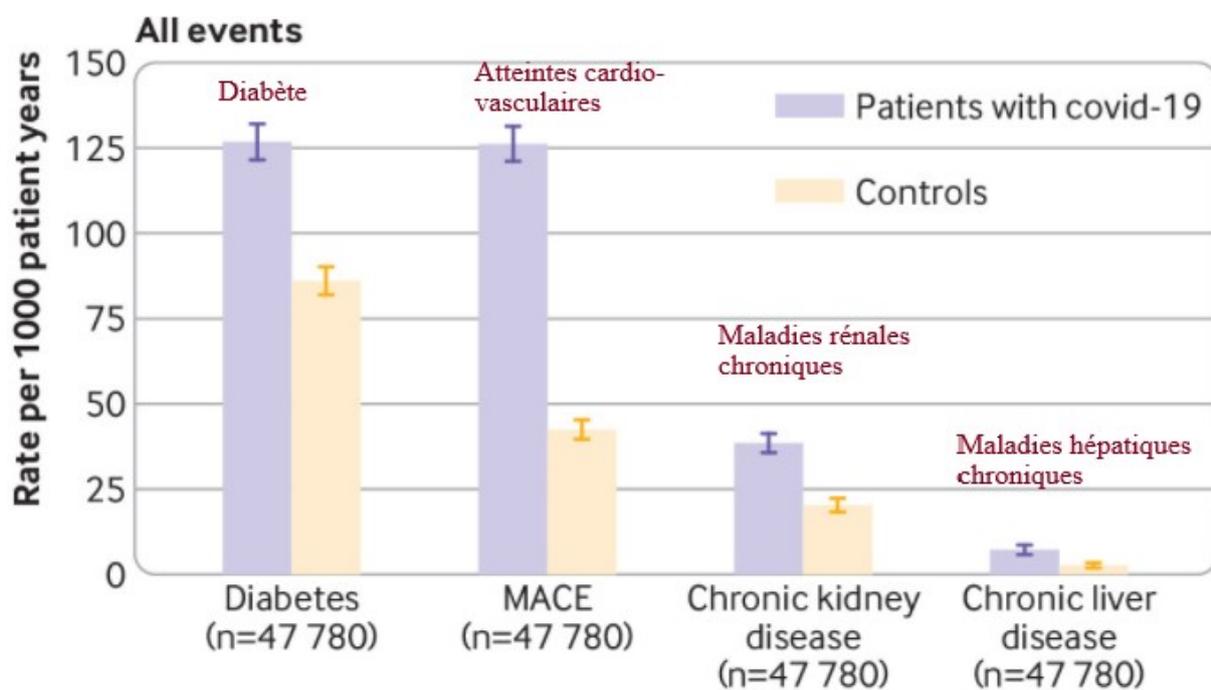


Figure 15 - Morbidité augmentée pour les patients atteints de la covid-19 (77)

Les personnes ayant contractées le virus (en violet) développent plus souvent des pathologies chroniques que le groupe contrôle n'ayant pas rencontré le virus.

Notons que l'augmentation de ces risques est plus élevée chez les moins de 70 ans, cela est inquiétant bien qu'une partie de l'explication réside peut-être dans le fait que les plus âgés ont déjà développé ces comorbidités avant l'infection par le SARS-CoV-2 et connaissent un taux de mortalité plus élevé (82).

Ces premiers chiffres évaluant la morbidité à long terme de la covid-19 nous prouvent que nous sommes encore loin de connaître l'étendue des conséquences de la pandémie, que ce soit sur les systèmes de santé ou plus globalement sur les populations.

E. Proportion de cas asymptomatiques

La part des personnes asymptomatiques est difficile à évaluer, la majorité des études relèvent une proportion se situant autour de 40-50% de cas asymptomatiques, avec des estimations allant de 20% à 86 % néanmoins (83–86).

Si environ la moitié des cas de SARS-CoV-2 sont asymptomatiques, cela ne signifie pas pour autant qu'ils ont un moindre impact dans la transmission du virus. En effet, si l'absence de symptômes n'est aujourd'hui pas expliquée, il apparaît que la charge virale est du même ordre de grandeur chez les personnes symptomatiques et asymptomatiques (87–89). Une étude suggère que la transmission par les personnes asymptomatiques est toutefois plus faible puisqu'une personne symptomatique contaminerait 3,85 fois plus de personnes, peut-être en raison de la propulsion de gouttelettes lors d'un effort de toux ou d'un éternuement (90). Les cas asymptomatiques représenteraient tout de même 24% de responsabilité dans la transmission selon un modèle mathématique. En incluant les transmissions en phase pré-symptomatique, qui pèsent 35% des contaminations à elles seules, nous sommes à plus de la moitié des transmissions se produisant en l'absence de symptômes (91). Cela confirme l'importance de la détection de tous les cas afin de réussir à endiguer durablement l'épidémie.

VII. Diagnostic

A. Quel site de prélèvement ?

Nous savons que le virus peut être retrouvé dans différentes matières biologiques : les sécrétions nasopharyngées, la salive, le liquide broncho-alvéolaire, les selles en font partie. Un prélèvement anal n'est pas d'une grande acceptabilité, bien qu'utilisé en Chine. De plus, le virus ou des fragments de celui-ci, peuvent y être excrétés durant plusieurs semaines après l'infection sans lien avec une contagion prolongée puisqu'il s'agit probablement de l'élimination du virus. Le prélèvement bronchoalvéolaire est quant à lui invasif, mais il peut être réalisé pour des personnes hospitalisées en réanimation. Le diagnostic s'est donc

naturellement orienté vers le recours au prélèvement nasopharyngé dans un premier temps puis le prélèvement salivaire a également été plébiscité.

B. L'analyse par RT-PCR

La technique de RT-PCR fait partie d'une catégorie nommée test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), c'est la technique de référence utilisée en France pour identifier un cas positif au SARS-CoV-2 en identifiant son génome, avec une sensibilité et une spécificité proches de 100%. De nombreux protocoles ont été proposés et sont aujourd'hui utilisés, les essais précoces de l'institut Pasteur et de Charité en Allemagne en font parties avec comme gènes préconisés pour l'identification les gènes RdRp et E (92,93). D'autres gènes ont été étudiés comme les gènes N, ORF1b ou ORF1ab sans obtenir une sensibilité suffisante pour certains (94).

L'important à retenir est que plusieurs cibles sont nécessaires pour détecter le SARS-CoV-2 et éviter un faux positif. Prenons l'exemple du test IP2 proposé par l'institut Pasteur où ce sont trois séquences du génome qui sont simultanément recherchées. En pratique, cela signifie qu'après la rétrotranscription et l'étape de dénaturation de l'ADN, deux amorces sont utilisées pour se fixer sur le gène RdRp afin de commencer la réplication de l'ADN. Ces deux amorces sont respectivement constituées de 18 et 17 nucléotides, dont les séquences sont les suivantes : CTCCCTTTGTTGTGTTGT et ATGAGCTTAGTCCTGTTG. Ensuite, une troisième amorce dont la séquence est AGATGTCTTGTGCTGCCGGTA [5']Hex [3']BHQ-1, dite séquence « sonde » va se fixer sur les brins d'ADN amplifiés.

La charge virale représente la quantité, le nombre de copie d'un virus dans un fluide et s'exprime en copie par millilitre ou en logarithme. Le SARS-CoV-2 est retrouvé dans les sécrétions de l'arbre respiratoire supérieur et inférieur, les selles et le sérum entre autres. Nous parlerons ici de la charge virale issue de prélèvements de l'arbre respiratoire supérieur, du nasopharynx précisément. Plus un individu a une reproduction importante du virus durant l'infection, plus la charge virale sera forte et plus il est susceptible d'excréter des particules virales. Cependant durant une infection la quantité de virus produite augmente au départ puis diminue en dessous d'un certain seuil rendant le risque de détection nul lors du dépistage. Connaître l'évolution de cette cinétique permet de définir le moment opportun de réalisation d'un test de dépistage.

Grâce à de multiples études (95), nous savons que la charge virale est similaire entre les personnes symptomatiques et asymptomatiques, qu'elle est élevée dès l'apparition des symptômes et même quelques jours auparavant à la différence du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV. L'excrétion virale dure en moyenne 17 jours, avec un pic les premiers jours d'apparition des symptômes, cela ne signifie pas pour autant que le virus soit toujours vivant. En effet, en faisant des cultures du virus en plus d'un test RT-PCR, il apparaît qu'à partir du 9^{ème} jour, le virus vivant n'est plus retrouvé. Ce sont ainsi des débris de virus qui rendent le test positif. Il apparaît alors non utile de tester une personne positive une seconde fois pour pouvoir rompre son isolement à la fin de celui-ci.

C. Test antigénique

Différent d'un test PCR, le test antigénique détecte quant à lui le virus ou ses fragments, nécessitant aussi un prélèvement nasopharyngé. Ces tests sont aujourd'hui nombreux, plusieurs dizaines, et très hétérogènes quant à leur sensibilité évaluée entre 17 et 97% (96). Il est donc recommandé d'utiliser uniquement les tests antigéniques ayant une sensibilité supérieure à 80%. La spécificité est meilleure et presque exclusivement supérieure ou égale à 99% selon les informations communiquées par les laboratoires. Les antigènes détectés sont la protéine N et la protéine S, certains tests combinant la détection des deux protéines. C'est pourquoi les tests détectant exclusivement la protéine S, ont été suspendus d'utilisation car l'apparition de mutations au sein de celle-ci est susceptible de rendre le test négatif.

L'avantage principal du test antigénique est qu'il permet d'obtenir un résultat rapide, en quinze minutes après le prélèvement à l'aide d'une cassette sur laquelle le prélèvement, après mise en milieu liquide avec une solution tampon, est déposé. Par capillarité, l'échantillon progresse et la lecture du résultat est très simple (Figure 16).

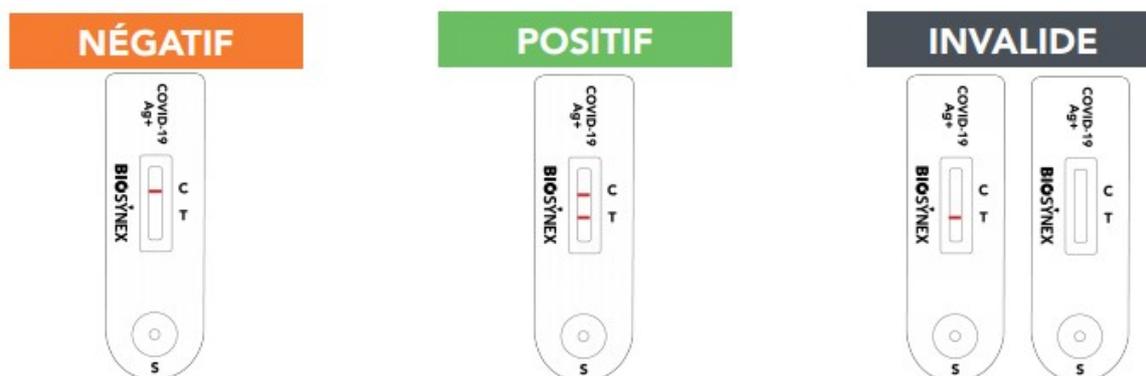


Figure 16 - Interprétation du résultat d'un test antigénique ou d'un autotest (d'après la notice du test Ag+ BSS[®] de Biosynex, référence SW40010)

Un trait au niveau du C atteste que le test est conforme et interprétable. Si seul celui-ci apparaît alors le résultat est négatif. Si un second trait s'affiche en face du T alors le résultat est positif et ne nécessite pas de confirmation par une analyse RT-PCR. En cas d'absence du trait de conformité alors le résultat est invalide et un nouveau prélèvement doit être réalisé.

Enfin, une variante des tests antigéniques a débouché sur les autotests. Disponibles en pharmacie, en grande surface ou sur internet selon les pays, ils permettent à tout individu de se tester lui-même sur le même principe de réalisation, à la différence que le prélèvement est nasal (l'écouvillon est introduit à « seulement » 3 à 4 centimètres dans chaque narine).

D. Test salivaire

Bénéficiant d'une plus grande acceptabilité, les tests salivaires ont quant à eux mis plus de temps pour être développés, un premier test français, EasyCOV[®], a été développé et présente une sensibilité de 86% pour une spécificité de 99%, conforme aux seuils minimaux d'utilisation recommandés (97). Ce test salivaire utilise une technique d'analyse appelée RT-LAMP signifiant amplification isotherme médiée par la boucle de transcription inverse, semblable à la RT-PCR à la différence qu'elle se déroule à température constante (60-65°C). Ceci permet l'obtention d'un résultat en moins d'une heure. Concrètement, il y a une étape de rétrotranscription suivie de l'hybridation avec 2 à 4 amorces généralement se fixant sur le brin à répliquer puis vient l'amplification. D'abord pris en charge par l'assurance maladie à partir du 28 janvier 2021, ils sont finalement déremboursés fin juillet 2021 après avis de la HAS car des études indépendantes ont montré des résultats trop hétérogènes pour obtenir un dépistage fiable (98).

Ont ensuite été déployés en février 2021 pour la France les tests salivaires analysés par RT-PCR, pour les personnes n'ayant pas pu effectuer un prélèvement nasopharyngé et également dans le cadre de dépistage organisé dans une population large (écoles, EHPAD, universités, établissements de santé, ...). Ils bénéficient quant à eux d'une sensibilité autour de 85 %, quelque peu inférieure aux prélèvements nasopharyngés mais avec une plus grande acceptabilité. Enfin pour une meilleure fiabilité de résultat, les tests utilisés doivent reconnaître deux cibles moléculaires distinctes du virus. Notons qu'ils sont déjà autorisés depuis l'été 2020 dans certains pays du monde comme le Japon et les Etats-Unis (99).

Différents symptômes touchant la cavité buccale exclusivement, perte de goût, bouche sèche, ulcérations entre autres, viennent renforcer la pertinence de ces tests salivaires, prouvant la présence du virus dans les cellules de la bouche et donc dans la salive. En détail, des cellules des glandes salivaires et des gencives ont été étudiées, elles présentent les récepteurs du SARS-CoV-2 : ACE-2 et TMPRSS2, d'où leur sensibilité au virus et l'excrétion de celui-ci après répllication au sein de la salive des individus. Ceci peut également expliquer en partie le tropisme intestinal de ce virus, qui, lors de la déglutition vient contaminer la muqueuse digestive (100).

E. Test sérologique

Les anticorps apparaissent durant la deuxième semaine après le début des symptômes, en moyenne entre 11 et 13 jours (Figure 17). Les immunoglobulines M (IgM) apparaissent généralement quelques jours avant les immunoglobulines G (IgG). La recherche des anticorps peut alors se poser lorsqu'en l'absence de test RT-PCR réalisé, une personne présente une clinique correspondant à la covid-19 depuis plus d'une semaine, moment à partir duquel un test RT-PCR est moins performant (101,102). Il en a été question également à propos du personnel soignant exposé au quotidien. Des IgA sont également produites.

L'immunité humorale n'est pas la seule à être engagée contre le SARS-CoV-2 puisque des lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ ont également été retrouvés chez des patients positifs à la covid-19, entre 20 et 35 jours après le début des symptômes (103). Certaines personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2 ne présentent pas d'anticorps contre celui-ci, cette séronégativité n'est a priori pas signe d'une non protection contre le virus. En effet, il apparaît que ces sujets sont capables de développer une immunité cellulaire médiée par des lymphocytes T qui neutralisent les cellules infectées après avoir étudié leur sérum (104).

Enfin, si le titre des anticorps IgG diminue naturellement dans le temps, la mémoire immunitaire semble néanmoins acquise pour une durée de 6 à 8 mois minimum puisqu'un taux stable de lymphocytes B mémoires semble subsister. Ces cellules permettent d'ordinaire de conserver une immunité efficace pendant de longues années, ce qui n'est pas démontré à ce jour pour le SARS-CoV-2 (105,106).

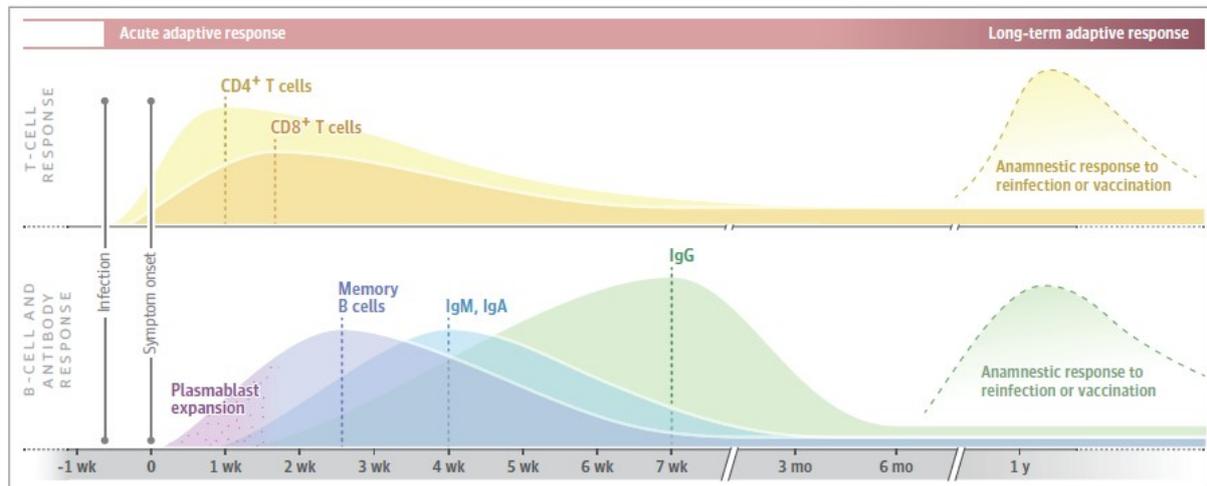


Figure 17 – Chronologie de l'immunité adaptative face au SARS-CoV-2 (104)

La réinfection par le SARS-CoV-2 est toutefois possible, plusieurs cas ont été documentés dans le monde (107,108), elle résulte d'une contamination par un variant différent de celui responsable de la première infection et causerait un épisode moins sévère de la maladie très probablement grâce aux anticorps dirigés contre la protéine S et la protéine N développés après la première infection. Le risque de réinfection a été évalué à 0,1% dans une population de personnels soignants, sur une durée de six mois, n'ayant pas à notre disposition une vision plus lointaine pour le moment. Il pourrait s'avérer plus faible en population générale, celle-ci étant moins exposée au virus (109).

Parmi les tests sérologiques, ont été développés des tests rapides purement qualitatifs retrouvés en pharmacie et en centre de vaccination et des tests suivant la technique ELISA permettant eux une analyse quantitative des anticorps. Les tests rapides, unitaires, recherchent les anticorps IgG contre la protéine S, contre le domaine de liaison RBD et contre la nucléocapside, ainsi que les IgM selon les tests, à partir d'une goutte de sang prélevée au doigt. Les tests ELISA utilisent soit la protéine N entière soit la partie extracellulaire de la

protéine S en tant qu'antigènes cibles pour repérer les anticorps après un prélèvement sanguin (110).

Il existe également des tests permettant d'identifier la présence d'anticorps neutralisant signifiant qu'une personne est très probablement immunisée contre le SARS-CoV-2, sous réserve qu'un variant n'échappe pas à leur détection. Mais ils sont utilisés uniquement par les équipes de recherche actuellement.

Un autre type de test sérologique est en développement en utilisant le principe d'hémagglutination (Figure 18). Ce type de test, rapide, est réalisé à partir d'un échantillon de 50µL de sang total facile à obtenir à partir d'une goutte prélevée au doigt.

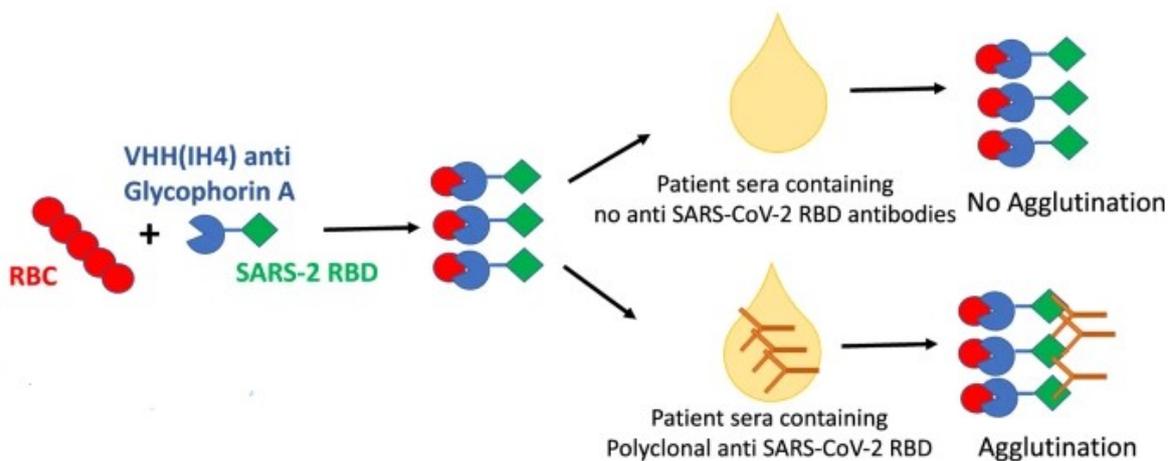


Figure 18 - Test d'hémagglutination pour la détection d'anticorps au domaine de liaison du récepteur (RBD) de la protéine S du SARS-CoV-2, d'après (104)

Le domaine RBD est fixé à un anticorps IH4 qui a pour cible les hématies (nommées RBC – red blood cell), c'est ce complexe qui permet de réaliser le test d'hémagglutination. Mis en contact avec le sérum d'un patient qui contient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, ceux-ci vont alors se fixer au complexe et permettre une détection à l'œil nu grâce à l'agglutination des hématies.

F. Scanner radiothoracique (111)

Le scanner radiothoracique a été utilisé pour rechercher des manifestations pulmonaires ayant un aspect de verre dépoli à l'image, représentant un épaissement du parenchyme pulmonaire, une diminution de la lumière alvéolaire pouvant correspondre à un œdème, une hémorragie ou une inflammation importante.

Cette caractéristique de l'imagerie pulmonaire est non spécifique du SARS-CoV-2 et rend le scanner moins performant que la PCR, permettant seulement de déclarer un résultat négatif.

Utilisé au départ pour le diagnostic en l'absence de test RT-PCR, le scanner n'a plus sa place aujourd'hui dans le diagnostic seul mais plutôt dans une prise en charge globale pour des patients ayant des formes graves afin d'évaluer les dommages pulmonaires.

G. Stratégie de dépistage et tests « moins » conventionnels

La stratégie de dépistage s'est majoritairement appuyée sur le test RT-PCR, seul disponible au départ, avant de laisser place également aux tests antigéniques. Cependant, la sensibilité n'est peut-être pas le critère à utiliser à tout prix (112). Il semblerait que des tests plus fréquents avec un résultat rapide aient plus d'impact sur la diminution de la circulation du virus (chute de 80%) que des tests ayant une grande sensibilité (PCR, chute de 25%) mais pour lesquels le délai de résultat est d'une journée environ. Ceci s'explique notamment par un isolement plus rapide et donc plus efficace des personnes positives.

Aussi, d'autres méthodes moins traditionnelles ont également été mises au point. Ainsi, après une formation d'une semaine, des chiens sont capables de déterminer si une personne est contaminée ou non en reniflant des prélèvements de salives ou de sécrétions bronchiques. Et ce, avec une bonne fiabilité, le taux de détection relevé étant de 94% pour une sensibilité de 83% et une spécificité de 96% (113). Cette méthode a d'ailleurs été utilisée dans certains aéroports comme à Helsinki même si elle est difficile à mettre en œuvre à grande échelle d'un point de vue scientifique.

L'intelligence artificielle est également mise à contribution de la santé publique en utilisant le son produit lors d'un effort de toux. En étudiant plus de 4000 enregistrements, il s'avère qu'un algorithme est capable de distinguer à l'aide de biomarqueurs (changements d'intonation, dégradation musculaire) les personnes positives et les personnes négatives avec une sensibilité de 98,5% et une spécificité de 94%. Cette étude est surtout intéressante car elle a détecté 100% des personnes asymptomatiques pourtant positives (114).

Ces types de tests pourraient permettre un diagnostic plus large au sein d'une population donnée, comme les personnes amenées à réaliser un voyage à l'international ou des étudiants, pour un coût moindre et une durée de réalisation courte sans geste invasif. A côté, la prise de la température apparaît beaucoup plus aléatoire et non spécifique...

Partie 3 – Présentation des thérapeutiques envisagées contre le SARS-CoV-2

La recherche d'un traitement de la covid-19 démontre un engouement inédit de la communauté scientifique internationale. Enormément d'études et d'articles ont été publiés, et le seront encore, à propos de ce nouveau coronavirus, il n'y en a jamais eu autant au niveau mondial en si peu de temps sur un même sujet (plus de 80 000 durant l'année 2020). Face à la pandémie, cela démontre une certaine solidarité, un effort collectif, en atteste l'essai Solidarity coordonné par l'OMS qui a vu plusieurs centaines d'établissements hospitaliers y participer dans de nombreux pays ou encore l'accès rendu public de nombreuses revues et bases de données scientifiques.

Ainsi de nombreuses molécules déjà sur le marché ont été testées dans l'espoir d'une action sur le SARS-CoV-2, permettant un moindre coût économique de recherche et d'usage. Les différentes études menées s'appuient soit sur un effet in-vitro sur le virus soit sur un effet sur le système immunitaire afin d'agir sur la composante inflammatoire de la maladie. Cependant à ce jour, seules quelques rares molécules ont montré une efficacité contre les formes graves de la covid-19. C'est pourquoi le développement de nouvelles thérapeutiques, plus lent et onéreux, est mené par l'industrie pharmaceutique. L'immunologie notamment, par la production d'anticorps monoclonaux dirigés contre le SARS-CoV-2, est donc une piste largement explorée dans le but d'éviter que la pathologie ne s'aggrave quand le virus est contracté.

I. Molécules ciblant le virus

Ci-dessous un rappel concernant le cycle de réplication du SARS-CoV-2, cela permet d'émettre des hypothèses d'action médicamenteuse contre celui-ci (Figure 19) (115). Comme pour d'autres virus, nous retrouvons parmi les pistes envisagées des molécules inhibant l'entrée du virion dans les cellules, ce sont les anticorps monoclonaux. Une autre possibilité est de bloquer l'accès au récepteur ACE-2 ou au corécepteur TMPRSS2 par l'utilisation d'inhibiteurs. Les autres possibilités sont de bloquer les étapes internes à la cellule hôte, c'est-à-dire la réplication du génome et l'assemblage de nouveaux virions.

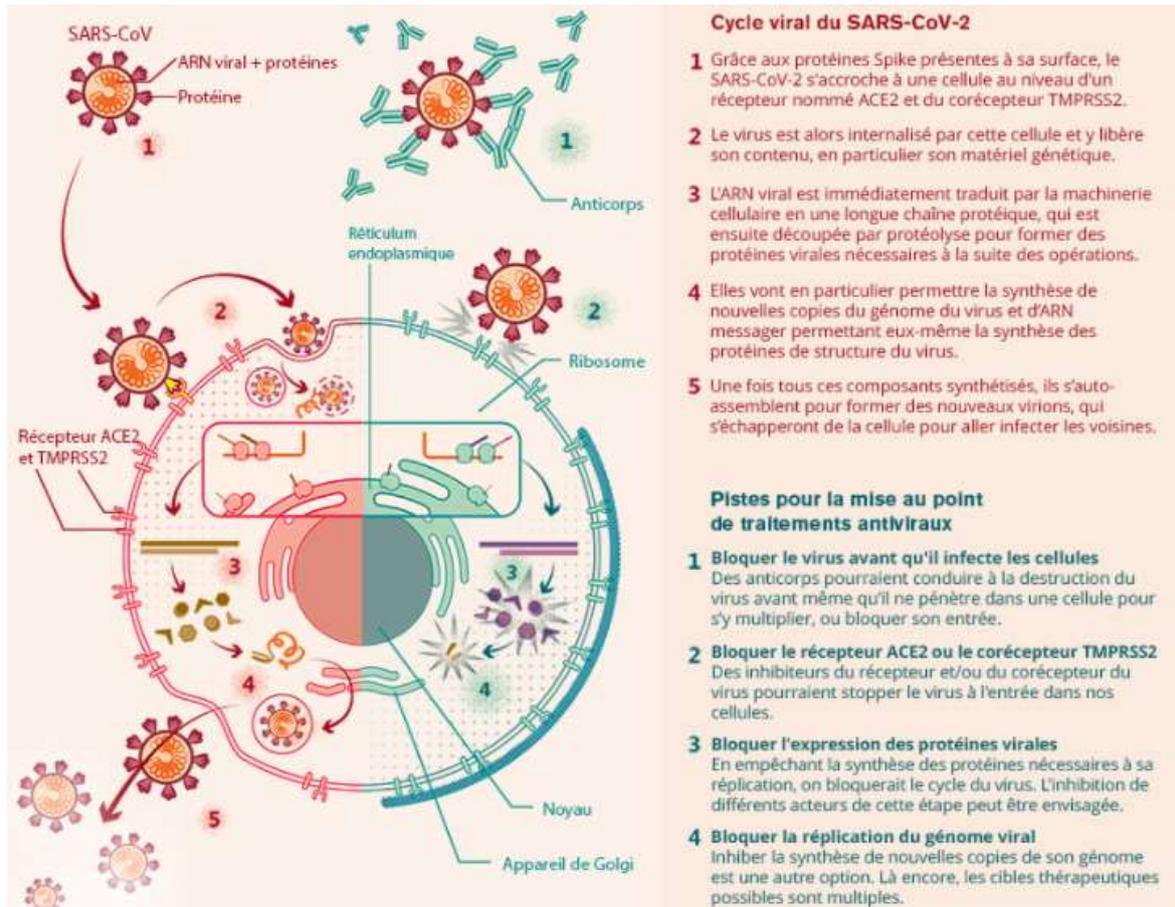


Figure 19 - Cycle viral et cibles thérapeutiques potentielles contre le SARS-CoV-2 (110)

A. Antiviraux

1. Inhibiteurs de la réplication du SARS-CoV-2

Remdesivir

Le remdesivir (Figure 20) est une molécule initialement développée pour lutter contre le virus Ebola en tant qu'analogue de l'adénosine s'incorporant dans l'ARN viral en formation et interrompant celle-ci, diminuant de ce fait la production de nouveaux virions. Cependant, son efficacité sur la mortalité due à l'infection par Ebola s'est révélée inférieure aux anticorps monoclonaux spécifiques testés (116).

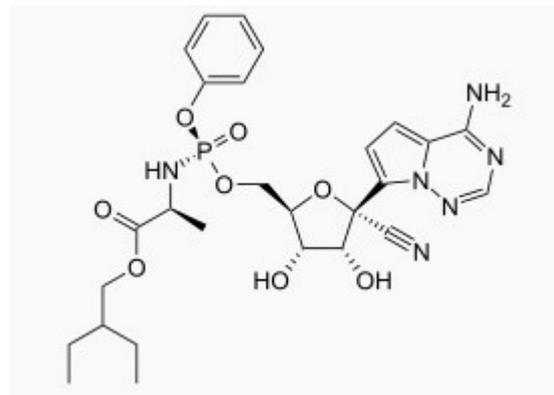


Figure 20 – Formule chimique du remdésivir (112)

Si le remdesivir, sous le nom de spécialité VEKLURY[®] a obtenu une AMM conditionnelle en juillet 2020 sur la base d'une étude (117) montrant un durée plus courte de récupération (11 jours avec le remdesivir vs 15 jours pour le placebo) et une bonne tolérance, il n'a cependant pas été utilisé longtemps en France, en effet son autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte a été arrêtée le 24/10/2020 faisant suite au retrait de la demande de remboursement par le laboratoire Gilead (31/08/2020) et à l'avis de la Commission de la transparence réduisant les indications du remdesivir (16/09/2020). Ceci a été conforté par l'avis de l'OMS publié en novembre 2020 avec les résultats de l'essai Solidarity en raison d'un manque de preuves significatives concernant la diminution de la mortalité, du recours à la ventilation et de la durée d'hospitalisation (118). Une méta-analyse vient confirmer ces allégations, indiquant une amélioration de la récupération après une administration de 5 jours mais aucun effet significatif sur la mortalité, insuffisant pour en faire un traitement de choix contre la covid-19 (119) (Tableau 4).

Tableau 4 – Détails des études sur le Remdesivir

Type d'étude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Solidarity Essai clinique randomisé	Groupe Remdesivir n=2750 Groupe contrôle n=2708	Aucune différence statistique sur la mortalité (12,5% vs 12,7%)	(118)
Meta-analyse	Remdesivir Sous-groupe 1 n=3839 : 5 jours Sous-groupe 2 n=391 : 10 jours IV : 200mg J0 puis 100mg jusqu'à J5/J9 Groupe contrôle n=5084	Aucun bénéfice sur la mortalité Sortie plus rapide et meilleure récupération pour sous-groupe 1	(119)

Molnupiravir

Le molnupiravir (Figure 21) est un antiviral développé exclusivement contre le SARS-CoV-2 par le laboratoire Merck. Cet analogue de ribonucléoside inhibe la réplication du virus en s'insérant dans l'ARN viral à la place de l'uridine ou de la cytidine. Son mode d'administration est différent et constitue pour l'heure la seule option de traitement antiviral par voie orale.

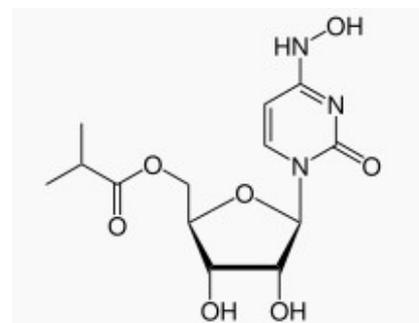


Figure 21 – Formule chimique du molnupiravir (115)

Il est en cours d'autorisation au niveau européen (déjà autorisé au Royaume-Uni), sur la base du communiqué de presse du laboratoire informant d'une diminution importante (50%) des hospitalisations et décès (120). Il est également évalué en prophylaxie (Tableau 5). Cependant, après publication mi-décembre 2021 des résultats intermédiaires à J29 il s'avère que le molnupiravir, après randomisation, ne diminue plus que de 30% le risque de décès ou d'hospitalisation chez une personne non vaccinée (121). Depuis, la France a décidé de ne pas l'utiliser en accès précoce suite à l'avis de la HAS alors que l'EMA autorise son utilisation en cas d'urgence, tandis qu'aux Etats-Unis la FDA a accordé son autorisation pour les adultes à haut risque seulement.

Tableau 5 – Essai clinique sur le molnupiravir

Type d'étude	Protocole	Résultats	Références
Essai clinique phase 2 NCT04405570	Patients ambulatoires Groupe Molnupiravir (n=133) 1 dose ¹ VO toutes les 12h, 5j Groupe placebo (n=61)	Diminution de la charge virale plus rapide (non détectable à J5 avec 400mg et 800mg), bonne tolérance	(122)
MOVE-OUT Essai clinique phase 3 NCT04575597	Patient non hospitalisé, non vacciné Groupe Molnupiravir (n=385) 800mg VO toutes les 12h, 5j Groupe placebo (n=377)	<i>Analyse intermédiaire</i> 6,8% d'hospitalisation ou de décès dans le groupe molnupiravir et 9,7% dans le groupe placebo après randomisation soit -30% en risque relatif	(121)
MOVE-AHEAD NCT04939428	Prophylaxie chez des cas contact Groupe Molnupiravir (n= ?) 800mg VO toutes les 12h, 5j Groupe placebo (n= ?)	<i>Résultats mi-2022</i>	-

¹ Les dosages suivants ont été évalués : 200mg (n=23), 400mg (n=58) et 800mg (n=52)

2. Inhibiteurs des protéases impliquées dans le cycle de multiplication du SARS-CoV-2

Lopinavir

Le lopinavir est un médicament antiviral utilisé contre le VIH, cet inhibiteur de protéase virale est toujours administré en association au ritonavir qui inhibe les cytochromes dégradant le lopinavir. Le lopinavir cible une protéase du VIH chargée de couper la polyprotéine produite durant la réplication (Figure 22). Cependant les deux protéases (protéinase 3C-like et protéase papaine-like) du SARS-CoV-2 sont différentes structurellement de celles du VIH, ce qui rend la reconnaissance de celles-ci difficile pour le lopinavir et donc son incapacité à bloquer l'action des protéases. D'autres inhibiteurs de protéases existants sont actuellement en cours d'études comme l'alpha-kétoamide (123).

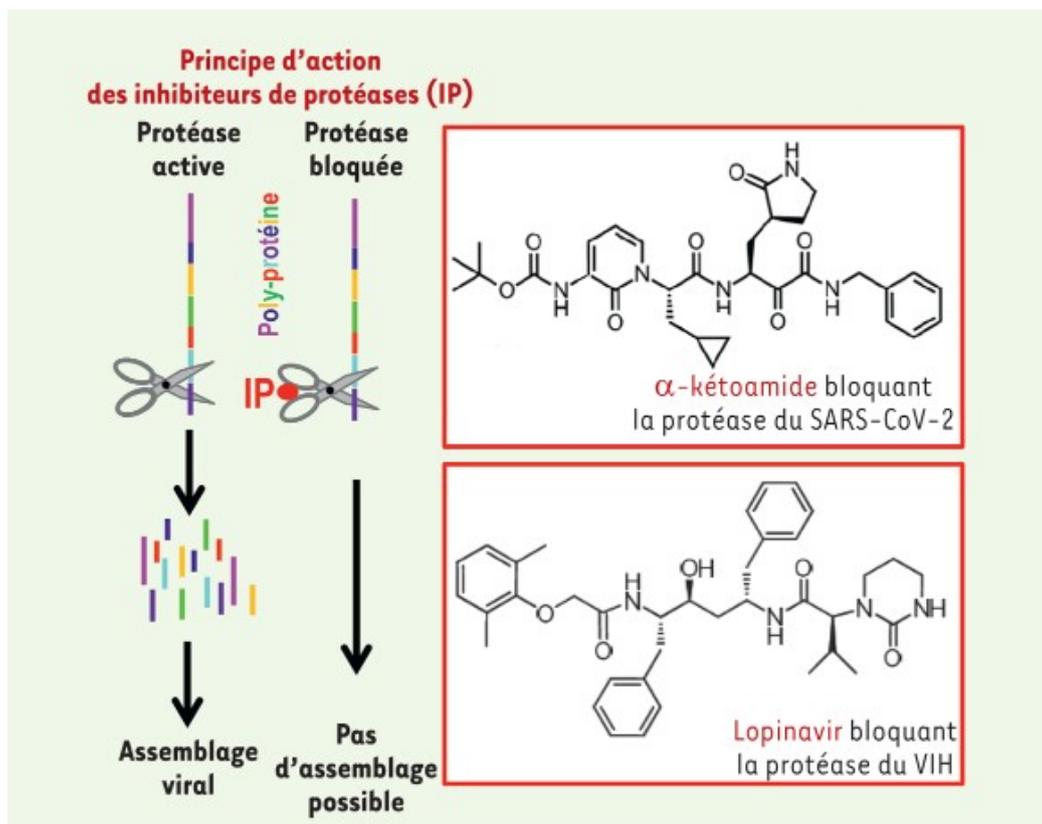


Figure 22 - Mécanisme d'action du Lopinavir (118)

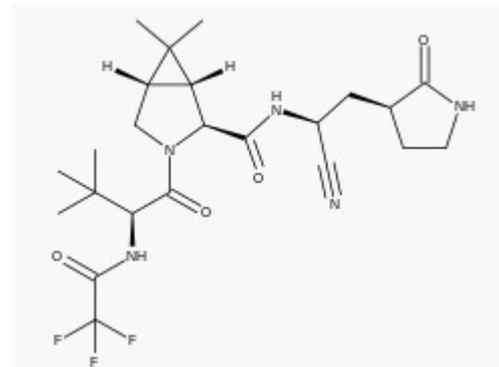
Malheureusement, donné sous forme de comprimé de 200mg deux fois par jour durant 14 jours, aucun effet significatif n'a été rapporté par les principaux essais cliniques que ce soit sur la mortalité, l'assistance respiratoire ou la durée d'hospitalisation pour le lopinavir (Tableau 6).

Tableau 6 – Essais cliniques testant l’association lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)

Type d'étude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Solidarity Essai clinique randomisé	Groupe LPV/RTV (n=1399) Per os : 400mg 2 fois par jour, 14 jours Groupe contrôle (n=1372)	Aucune différence statistique sur la mortalité	(118)
Recovery Essai clinique randomisé	LPV/RTV (n= 1616) Per os : 400mg 2 fois par jour, 10 jours Soins courants (SC) (n=3424)	Aucune différence significative de la mortalité à J28 (LPV/RTV vs SC = 23 % vs 22 %)	(124)

Paxlovid®

Paxlovid est le nom d’une association entre le nirmatrelvir, un agent inhibiteur de la protéase 3C-like (3CL), et le ritonavir. Le nirmatrelvir (Figure 23) a été créé spécifiquement pour cibler la protéinase 3CL (enzyme de réplication du SARS-CoV-2) lui conférant un avantage certain par rapport au lopinavir.

**Figure 23 – Formule chimique du nirmatrelvir (120)**

Développé par le laboratoire Pfizer, Paxlovid® est actuellement en cours d’analyse dans plusieurs essais cliniques en double aveugle sur les patients hospitalisés à haut risque, à risque standard et en prophylaxie post-exposition. La voie d’administration retenue est la voie orale, à raison d’une prise toutes les 12 heures durant 5 jours. Les premiers résultats intermédiaires concernant des patients à haut risque nous informent d’une efficacité importante sur la mortalité (125). Après 28 jours de suivi, seul 0,77% d’hospitalisations ou décès ont été constatés dans le groupe traité (1120 patients, aucun décès) contre 7,01% dans le groupe placebo (1126 patients, 13 décès) constituant une diminution statistique du risque de près de 88%. En attendant la publication des résultats des autres essais cliniques, notamment sur la prophylaxie, ce deuxième médicament par voie orale prend place dans l’arsenal thérapeutique. Il est d’ores et déjà autorisé en cas d’urgence par l’EMA, ainsi qu’aux Etats-Unis et Israël.

3. Inhibiteurs de l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte

Hydroxychloroquine

L'utilisation proposée de la chloroquine et de son dérivé l'hydroxychloroquine dans le cadre de la covid-19 résulte d'études *in-vitro* sur l'effet antiviral contre le SARS-CoV-2 et d'autres virus (coronavirus, VIH, etc.) (126–128). Son action évoquée aurait lieu par modifications du pH nécessaire à l'endocytose du SARS-CoV-2 et donc inhiberait l'entrée dans les cellules (129). De plus, elle inhibe la synthèse de molécules pro-inflammatoires. Cependant, la transposition de l'effet *in-vitro* à l'Homme n'a pas abouti à une validation de son utilisation contre le SARS-CoV-2. Que ce soit chez des patients hospitalisés ou non, avec symptômes respiratoires ou assistance respiratoire mécanique, l'hydroxychloroquine n'a pas montré d'effets statistiquement significatifs quant à la durée d'hospitalisation, la durée des symptômes, le recours aux respirateurs ou le nombre de décès (130) (131). Il en est de même chez des patients pré-exposés à cette molécule en raison d'un traitement pour une maladie rhumatologique ou un lupus (132). Une utilisation prophylactique n'est à priori pas à envisager non plus.

De plus, l'hydroxychloroquine utilisée souvent à fortes doses, dont les effets indésirables sur le rythme cardiaque sont déjà connus, a de nouveau montré une augmentation statistique du risque de troubles du rythme grave par augmentation de l'intervalle QT (temps entre l'onde Q et l'onde T de l'électrocardiogramme), provoquant de ce fait l'arrêt de différentes études avant leur terme comme l'essai Discovery en France ou encore Solidarity piloté par l'OMS. Ceci s'ajoute à l'augmentation de cet intervalle par le virus lui-même (133). Malheureusement, les nombreuses preuves (Tableau 7) de l'inefficacité de l'hydroxychloroquine n'ont pas suffi à l'arrêt de sa surconsommation dans le monde, provoquant un doublement des effets indésirables rapportés en 2020 en comparaison aux années antérieures, dont la quasi-totalité (97%) sont qualifiés de sérieux, c'est-à-dire menant à une hospitalisation, une invalidité ou au décès (134). Le 2 mars 2021, l'OMS clôt le chapitre avec l'intitulé suivant « Nous ne recommandons pas l'administration de l'hydroxychloroquine pour prévenir la covid-19. » (135).

Tableau 7 – Données scientifiques sur l’hydroxychloroquine

Type d'étude	Protocole	Résultats	Références
Essai clinique Solidarity	Groupe Hydroxychloroquine (n=947) Per os : 4 cp H0 et H6, puis 2cp toutes les 12 heures pdt 10 jours (1 cp = 200mg) Groupe contrôle (n=906)	Aucune différence statistique sur la mortalité	(118)
Essai clinique randomisé	Patients hospitalisés Hydroxychloroquine 400mg 2x/j J1 puis 200mg 2x/j jusqu'à J5 (n=242) contre placebo (n=237)	Pas d'amélioration de l'état clinique à J14	(130)
Essai clinique Recovery	Patients hospitalisés Groupe Hydroxychloroquine : dose de charge à 800mg puis 400mg toutes les 12h durant 10 jours (n=1561) Groupe placebo (n=3155)	Pas d'effet significatif sur la mortalité (27% de décès à J28 dans le groupe traité contre 25% pour le groupe placebo)	(131)
Etude de cohorte	Population atteinte de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus : TTT par hydroxychloroquine au moins 6 mois avant l'infection par le SARS-CoV-2 (n=30569) Autres traitements (n=164068)	Pas d'intérêt prophylactique car autant de décès dans les deux populations (0,23% et 0,22%)	(132)
Meta-analyse (25 essais/études)	1 – Hydroxychloroquine (n=11932) 2 - Hydroxychloroquine + azithromycine (n=8081) 3 – Témoin (n=12930)	Pas d'effet significatif sur la mortalité dans le groupe 1 Surmortalité dans le groupe 2	(136)

L'hydroxychloroquine a également été essayée en association avec l'azithromycine, antibiotique de la classe des macrolides, augmentant de surcroît le nombre de prescription de celui-ci. Cette association n'a montré aucun effet statistique positif sur la mortalité liée à la covid-19 et augmenterait même le risque de mortalité de 27% (136).

Camostat

Le camostat est un médicament utilisé aujourd'hui dans le reflux gastro-œsophagien ou la pancréatite chronique, non commercialisé en France. Utilisé sous sa forme mésylate qui est en

réalité une prodrogue dont le métabolite actif est le GPBA (acide 4- (4-guanidinobenzoyloxy) phénylacétique), cet inhibiteur de sérine protéase cible notamment la protéase TMPRSS2 corécepteur du SARS-CoV-2 nécessaire pour l'entrée dans nos cellules ce qui a pour effet de bloquer l'entrée du virus, *in-vitro* (137,138).

L'entrée dans la cellule hôte du SARS-CoV-2 est majoritairement dépendante de la protéase transmembranaire TMPRSS2 afin de fusionner sa membrane avec celle de la cellule pour y libérer son contenu. En effet, l'entrée via des endosomes semble minoritaire (Figure 24).

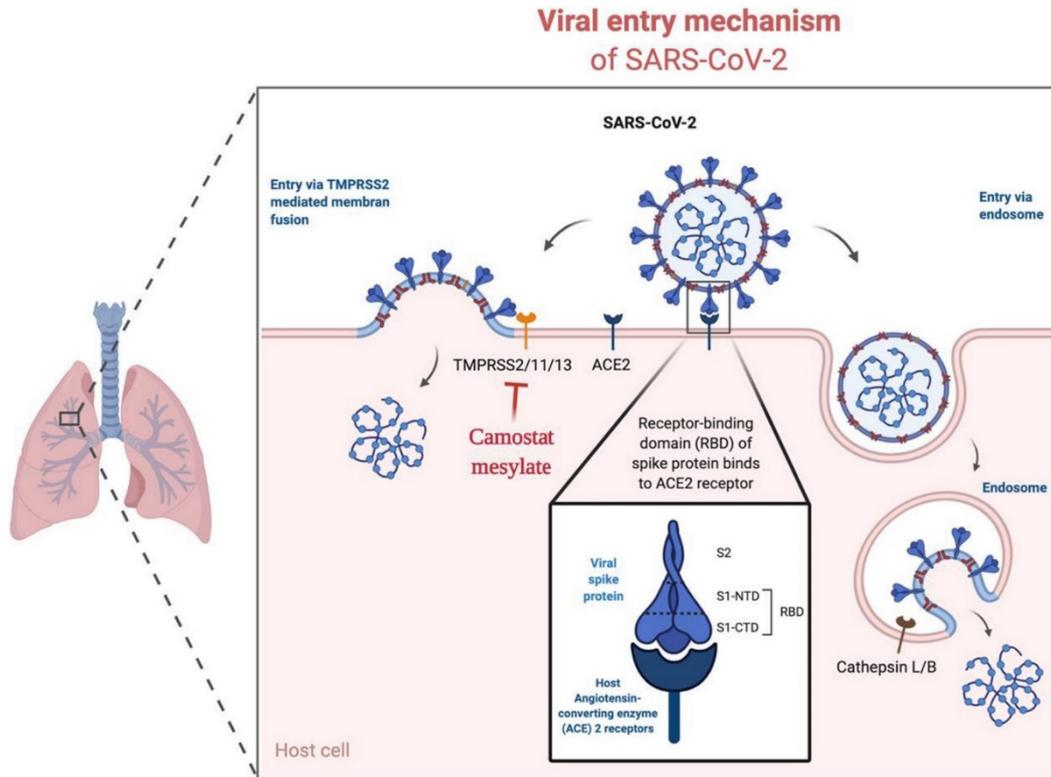


Figure 24 - TMPRSS2, corécepteur et cible thérapeutique (115)

In-vivo, chez la souris, une diminution de 60% de la mortalité a été retrouvée suite à une infection au SARS-CoV-1. Pour le SARS-CoV-2, les essais chez l'Homme ne retranscrivent pas d'effet similaire pour le moment ; testé à 200mg trois fois par jour durant 5 jours le camostat n'influe pas sur l'évolution, positive ou négative, de l'infection. Une autre étude, à laquelle participe l'AP-HP, utilise un protocole différent à 600mg par jour pendant 14 jours avec instauration du traitement moins de 72h après un test PCR positif. Les résultats sont attendus début 2022 (Tableau 8).

Tableau 8 – Etude à propos du camostat

Type d'étude	Protocole	Résultats	Références
<i>In-vivo</i> (souris), sur le SARS-CoV-1	n=10 groupe traité et contrôle 30mg/kg 2x/j pdt 9j	Diminution de la mortalité de 60%	(139)
Essai clinique randomisé contre placebo	Patients traités n=137 Placebo n=68 200mg, 3x/j durant 5 jours	Pas de différences significatives (délai d'amélioration clinique, mortalité J30) entre les deux groupes	(140)
Essai clinique randomisé contre placebo « Camovid », APHP	596 participants estimés 200mg, 3x/j durant 14 jours	Prévu pour 2022 sur la proportion de patients hospitalisés ou décédés entre l'inclusion et J21	(141,142)

Bromhexine

La bromhexine est un mucolytique mais est également un inhibiteur de la protéine TMPRSS2 comme l'est le mésylate de camostat pour lequel la diffusion pulmonaire est incertaine. En bloquant le corécepteur du SARS-CoV-2, celui-ci ne peut donc plus entrer dans la cellule cible. Seuls quelques essais cliniques avec de faibles effectifs (inférieur à 100) ont publié leurs résultats actuellement. Leurs conclusions divergent l'un affirmant une diminution des hospitalisations en soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique et la mortalité tandis que l'autre ne trouve aucun bénéfice à la bromhexine contre placebo quel que soit le critère d'évaluation (143,144). Une étude avec plus de participants permettrait d'en savoir plus, toutefois la bromhexine ne semble pas faire partie des traitements prometteurs.

B. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont prometteurs sur le papier car ciblant directement le virus, c'est un gage d'efficacité. Les différentes mutations du virus peuvent cependant avoir un impact négatif et rendre obsolète l'utilisation de ceux-ci si la cible de l'anticorps n'est plus reconnue par celui-ci. Voici quelques-uns des anticorps développés.

1. Bamlanivimab et etesevimab

Le bamlanivimab et l'etesevimab ciblent deux motifs différents de la protéine S, le virus ne pouvant ainsi plus se fixer aux cellules humaines, empêchant l'invasion de nouvelles cellules et le développement de l'infection.

Le bamlanivimab a été développé à partir d'anticorps fabriqués par un patient guéri de la covid-19. Il bénéficiait depuis le 9 novembre 2020 d'une autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) pour les enfants de plus de 12 ans et faisant plus de 40 kilogrammes ainsi que chez l'adulte, pour une administration en dose unique ; son utilisation étant restreinte aux patients non hospitalisés à risques élevés de formes graves de la covid-19 (145). Son critère d'évaluation principal était la diminution de la charge virale à J11, cependant nous savons dorénavant que celle-ci est déjà très fortement diminuée à ce stade de la maladie. L'étude du bamlanivimab, nommé LY-CoV555, montre tout de même une diminution de la charge virale supérieure au placebo à J3 (réduction de 0.5 log supplémentaire) et J7 (réduction de 0.33 log supplémentaire) ainsi qu'un pourcentage plus faible d'hospitalisations : 1,6% pour le groupe bamlanivimab contre 6.3% pour le groupe placebo (146). Lilly annonçant une possible diminution des hospitalisations, ce traitement était intéressant, cependant il s'avère que le bamlanivimab seul n'est pas efficace sur certains variants d'où l'interruption de sa distribution aux Etats-Unis le 24 mars 2021. En attendant, toujours autorisé en France, où il a également obtenu une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte (ATUc) le 22 février 2021, avec l'indication suivante : traitement des formes symptomatiques légères à modérées de covid-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de covid-19 c'est-à-dire les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements immunosuppresseurs et les plus de 80 ans. Le traitement doit être initié au maximum 5 jours après le début des symptômes à la dose unique de 700mg en perfusion de 60 minutes (147).

Finalement, le bamlanivimab pourrait faire l'objet d'une utilisation préventive dans des populations vivant en collectivité (résidents et personnels soignants en unité de soins de longue durée (SLD)), en effet il a été démontré qu'il permet de diminuer le nombre de cas après une administration unique de 4200mg durant à minima 8 semaines, avec 8,5% de cas dans le groupe traité contre 15,2% de cas dans le groupe placebo (148).

Le bamlanivimab a également été testé en association avec l'etesevimab (autre anticorps monoclonal recombinant), lors de cette étude l'association des deux anticorps montre une diminution significative (-0,57 log) de la charge virale à J11, ce qui n'est pas le cas du

bamlanivimab seul dans cette autre étude. Il y a donc une contradiction avec les chiffres abordés auparavant, le critère d'évaluation de la charge virale à J11 étant lui-même peu pertinent. Le taux moindre des hospitalisations sous traitement a également été constaté, le pourcentage étant plus élevé, environ moins 10% supplémentaires dans les populations à risque : âge supérieur à 65 ans ou IMC supérieur à 35 (149). Cette association obtient une ATUc le 15 mars 2021 en France, à la dose de 700mg chacun dans les mêmes indications que la bamlanivimab seul, l'association étant à privilégier lorsque la mutation E484K est connue.

Les premiers usages en vie réelle semblent corroborer une diminution des hospitalisations. En effet, plus 450 000 personnes ont pu bénéficier de ce traitement aux Etats-Unis (150). D'autres données sont attendues grâce aux essais toujours en cours (Tableau 9).

Tableau 9 - Synthèse des essais cliniques incluant le bamlanivimab et l'etesevimab

Etude et numéro d'identification	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
NCT04411628 Essai de phase I	Patients hospitalisés (n=24) Bamlanivimab seul contre placebo	Aucun effet indésirable grave signalé	(151)
BLAZE-1 Randomisé, en double aveugle NCT04427501	Personnes récemment diagnostiquées (n=577) Bamlanivimab seul, ou associé à l'etesevimab	Moins d'hospitalisation à J29, pas de différences pour les décès Diminution statistique de la charge virale à J11 plus rapide pour l'association (-0,57 log)	(146) (149)
BLAZE-2 Randomisé, en double aveugle NCT04497987	Résidents et personnels en SLD n=966 Bamlanivimab seul en prévention durant 2 mois à 4200mg/j	Diminution de l'incidence de la covid-19: 8,5% seulement contre 12,5% pour le placebo	(148)
BLAZE-4 Randomisé, en double aveugle NCT04634409	Bamlanivimab seul ou associé à l'etesevimab B et/ou E + autres anticorps en développements	<i>Evaluation en cours</i> du pourcentage de participants avec une charge virale SARS-CoV-2 supérieure à 5,27 log et d'hospitalisation et décès	-

2. Ronapreve®

Ronapreve®, issu d'un partenariat entre la biotech Regeneron et le laboratoire Roche, est un traitement cumulant l'utilisation de plusieurs anticorps monoclonaux ayant été utilisé pour soigner Donald Trump alors Président des Etats-Unis puis également expérimenté en Allemagne un peu plus tard. Ce traitement coûteux, 2000 € la dose, est qualifié de « cocktail » d'anticorps ne contenant en réalité qu'une association de deux anticorps monoclonaux humanisés ciblant le RBD de la protéine S du SARS-CoV-2 : le casirivimab et l'imdevimab. Ils ont été produits après étude de milliers d'anticorps humains sécrétés par des souris génétiquement modifiées. Ce traitement, donné en dose unique, permet de diminuer plus rapidement et plus fortement la charge virale que dans la chronologie naturelle de l'infection sans effet clinique observé cependant (152). Il est utilisé aux Etats-Unis chez les patients non hospitalisés de plus de 12 ans ayant une forme légère à modérée de la covid-19. Différents essais sont menés (Tableau 10) pour évaluer l'évolution de la charge virale, la diminution du risque d'infection et la mortalité notamment.

Tableau 10 - Synthèse des essais cliniques incluant le casarivimab et l'imdevimab

Etude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Essai clinique NCT04425629	Patients en ambulatoire : Ronapreve® (8g) (n=92) Ronapreve® (2,4g) (n=90) Placebo (n=93)	<i>Intermédiaire</i> : réduction de la charge virale significative en 7 jours	(152)
Essai clinique NCT04452318	Personnes contact d'un patient positif Gr Ronapreve® (1,2g) (n=753) Gr placebo (n=752)	Diminution du risque d'infection symptomatique à J28 de 81% (66% pour asymptomatique)	(153)
Essai clinique NCT04426695	Patients adultes hospitalisés Ronapreve® 2,4g en IV (n=670) Ronapreve® 8g en IV (n=670) Placebo (n=667)	<i>En cours</i> Diminution de la charge virale à J7 chez les patients séronégatifs uniquement	(154) <i>Communiqué de presse</i>
Essai clinique Recovery	Groupe Ronapreve® (8g) (n=4839) Groupe placebo (n=4946)	Diminution significative (-20%) de la mortalité à J28 chez les patients séronégatifs uniquement	(155) <i>Attente de relecture</i>

Les premiers résultats attestent une diminution de la cinétique de la charge virale permettant une moindre transmission. Même si nous sommes dans l'attente de la publication définitive

des résultats, Ronapreve[®] semble limiter la mortalité également d'où son utilisation précoce dans certains pays. L'action de l'association casarivimab/imdevimab semble cependant se restreindre au patient séronégatif, c'est-à-dire non immunisé ou ne répondant pas à la vaccination.

Il a obtenu l'autorisation de l'EMA le 26 février 2021 puis de la France avec une ATUc le 15 mars 2021 dans les mêmes indications que l'association d'anticorps bamlanivimab et etesevimab, c'est-à-dire en traitement des formes symptomatiques légères à modérées de covid-19 chez les adultes ayant un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de covid-19 c'est-à-dire les patients ayant un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements et les plus de 80 ans.

Le 6 août 2021, Ronapreve obtient une autorisation d'accès précoce (AAC) par l'ANSM, qui remplace le système des différentes ATU. Il peut donc être utilisé en prophylaxie post-exposition dans une population restreinte répondant aux critères suivant : patients séronégatifs après un schéma vaccinal complet ou non éligibles à la vaccination et qui présentent une immunodépression sévère et qui sont à haut risque de forme sévère de covid-19 (ex : receveurs de greffe, patients atteints d'hémopathies lymphoïdes ou porteurs de déficit immunitaire).

Enfin, Ronapreve[®] est intéressant car il semble conserver son efficacité sur les différents variants circulants connus en ce mois de novembre 2021, entre autres les variants alpha, beta, gamma et delta. De plus, l'association de deux anticorps permet également d'éviter la sélection de nouveaux variants (156).

C. Anticorps polyclonaux

Xenothera – Xav-19

Xav-19 est le nom donné par Xenothera, une start-up nantaise, pour son candidat médicament contre le SARS-CoV-2. Cette biotech développe des anticorps polyclonaux, c'est-à-dire que leurs anticorps ciblent plusieurs épitopes, dans le cadre du SARS-CoV-2 le domaine de liaison (RBD) est ciblé. Cela constitue un avantage certain vis-à-vis des mutations.

Cet anticorps est produit à partir de protéines de porc modifiées, pour ne pas déclencher une réponse immunitaire dirigée contre cet anticorps hétérologue. Ceci permet l'obtention d'un anticorps polyclonal glyco-humanisé neutralisant la liaison entre la protéine S et l'enzyme

ACE-2, son récepteur. Les premiers essais sur les animaux démontrent une bonne capacité de neutralisation du virus mais également une limitation de la réaction inflammatoire parfois disproportionnée chez les patients atteints de la covid-19. De plus, Xav-19 voit son efficacité maintenue sur les différents variants testés (alpha, beta, gamma et delta) sans modification de la dose (157,158). Nous savons également qu'une posologie de 2mg/kg permet une bonne concentration sérique et une bonne tolérance d'après l'étude de phase 2 (159). De plus amples essais cliniques sont actuellement en cours pour évaluer son efficacité (Tableau 11).

Tableau 11 – Etudes du Xav-19

Etude	Protocole	Résultats	Références
Etude pré-clinique	Inoculation du RBD du SARS-CoV-2 chez le porc CMAH/GGTA1 KO puis titrage des IgGs porcins développés	Neutralisation du virus + inhibition de la réaction inflammatoire	(157)
Essai clinique, phase 2a NCT04453384	0,5mg/kg en IV aux J1 et J5 (n=7), 2mg/kg aux J1 et J5 (n=1) ou J1 seulement (n=5) contre placebo (n=5)	Concentration sérique efficace durable (20µg/mL à J8) avec posologie à 2mg/kg + bonne tolérance	(159)
Essai clinique Polycor, phase 2b NCT04453384	2mg/kg en IV aux J1 et J5 ou J1 seulement contre placebo (réparti en 3 groupes) Effectif n=416	<i>En cours</i> (Evaluation par le nombre de décès et d'insuffisance respiratoire à J15)	-
Euroxav NCT04928430	150mg de Xav-19 en injection unique contre placebo Effectif envisagé : n=722	<i>En cours</i>	-

D. Autres

1. Plasma de convalescents et sérothérapie

Le plasma de personnes convalescentes contient les anticorps que ceux-ci ont produits en réponse à une infection. Comme pour d'autres épidémies virales passées, il a été envisagé que cela puisse être utilisé en tant que traitement contre le SARS-CoV-2, intégrant un des bras de l'essai Recovery ; les anticorps injectés au patient permettent ainsi à celui-ci de se défendre (160). Si cette thérapie s'avère efficace contre les toxines botuliques ou tétaniques (après traitement du plasma et obtention d'un concentré sérique d'immunoglobulines), cela n'est pas

une généralité dans les autres essais réalisés et cela se confirme contre la covid-19. Aucune amélioration significative sur différents paramètres (mortalité, durée d'hospitalisation, recours à la ventilation mécanique) n'a été démontrée par le traitement via plasma de convalescents dans plusieurs essais cliniques y compris celui de Recovery (161–163). Diverses hypothèses existent pour expliquer cette inefficacité : une administration tardive (plus de 3 jours après le diagnostic), une concentration trop faible, les mutations de l'ARN viral ou la présence d'anticorps chez le patient. Cependant, aucune d'entre elles n'ont été validées dans les essais.

2. Antiparasitaire

Ivermectine

L'ivermectine est un antiparasitaire utilisé contre la gale, et autres parasitoses, agissant contre le parasite à l'origine de celle-ci *Sarcoptes scabiei* en induisant une paralysie neuromusculaire mortelle par action sur les canaux chlorure. Une étude *in-vitro* montre une activité antivirale sur le SARS-CoV-2, cependant le modèle cellulaire (cellule rénale de singe) est peu pertinent et ne peut être comparé pleinement avec des cellules pulmonaires humaines (164). Un premier essai clinique, avec 24 participants seulement, montrerait une disparition plus rapide des symptômes sans effet sur l'évolution de la charge virale, la mortalité, les hospitalisations n'ayant pas été évaluées. Un second essai plus sérieux (476 participants), en double aveugle, ne montre quant à lui aucune amélioration du délai de guérison face à un placebo (165,166). La revue Prescrire a confirmé l'absence d'efficacité de l'ivermectine après analyse de plusieurs essais cliniques (167). De plus, des doutes subsistent pour le dosage à utiliser chez l'Homme afin d'obtenir une concentration plasmatique efficace sur le virus, qui nécessiterait une multiplication par 50 à 100 de la dose usuelle utilisée dans le traitement de la gale (168). Trop peu de preuves existent quant à la promulgation de ce médicament contre la covid-19.

II. Molécules immunomodulatrices

L'inflammation est une composante clé dans les cas de covid-19 sévères. En effet, ont été retrouvés des niveaux élevés de nombreux marqueurs de l'inflammation (CRP, ferritine, interleukine-6, etc...) corrélés à un mauvais pronostic. Ces cibles sont autant de pistes qui sont explorées depuis bientôt deux ans afin de comprendre et d'agir contre ce phénomène à l'origine de nombreuses défaillances viscérales et vasculaires. L'action multiple contre diverses de ces cibles par l'utilisation de combinaisons de molécules est aussi à l'étude.

A. Azithromycine

L'azithromycine a également été étudiée seule car bien que ce soit un antibiotique, elle possède un effet de modulation de la réponse inflammatoire comme tous les macrolides (diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, augmentation de la différenciation des monocytes en macrophages entre autre) ce qui a conduit l'essai Recovery à l'inclure dans un des bras de l'essai clinique (169). En systématique, à 500mg par jour pendant 10 jours contre placebo, l'azithromycine n'a montré aucun bénéfice sur la mortalité et la durée d'hospitalisation (170). Son efficacité intrinsèque d'antibiotique doit donc rester d'usage, lors de surinfection bactérienne s'il y a.

B. Corticoïdes

1. Activité pharmacologique

L'efficacité anti-inflammatoire des corticoïdes repose sur leur activité glucocorticoïde, en se fixant sur leur récepteur intracellulaire $GR\alpha$, ils vont activer ou inhiber certains gènes régulateurs de l'immunité. Par ce biais, ils permettent la production de la lipocortine (ou annexine 1) qui elle-même inhibe la phospholipase A2, ce qui entraîne l'arrêt de la production de leucotriènes et de prostaglandines qui sont pro-inflammatoires (Figure 25). Les corticoïdes sont également immunosuppresseurs par l'inhibition de la production d'interleukines 1 et 2 et d'interférons.

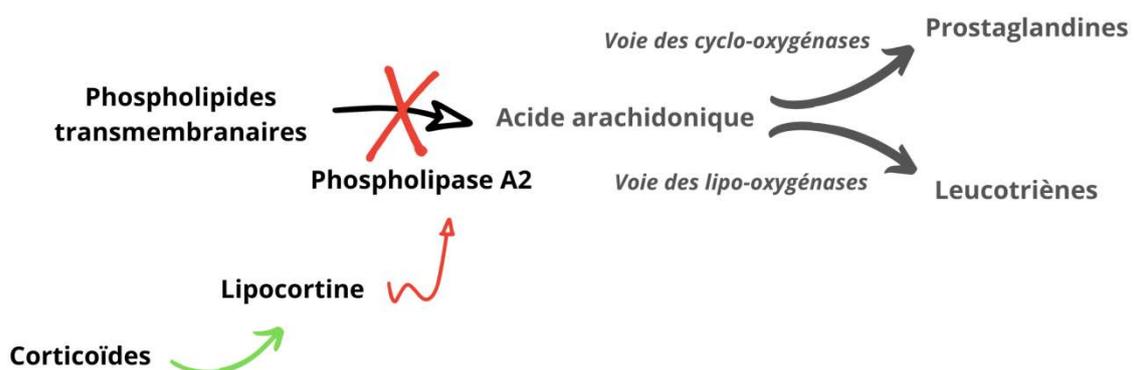


Figure 25 – Activité anti-inflammatoire des corticoïdes (171)

2. Etudes dans la covid-19

Les corticoïdes permettent de diminuer la mortalité liée au coronavirus, mais également la durée de recours à la ventilation mécanique ainsi que la durée de l'hospitalisation. La dexaméthasone a particulièrement donné des résultats positifs. Au sein de l'essai randomisé RECOVERY, plus de 6000 patients ont été recensés afin de comparer l'usage de la dexaméthasone à une dose de 6 mg par jour pendant 10 jours et les soins classiques menés durant une hospitalisation. Il en ressort une diminution de la mortalité à 28 jours de 2,8% cependant cette diminution est plus prononcée chez les personnes hospitalisées ayant nécessitées l'usage de respirateurs ou d'oxygène avec une mortalité de 29% contre 41% en l'absence de la prise de dexaméthasone (172). Si RECOVERY apparait comme une référence parmi les différents essais, d'autres ont étudié la dexaméthasone à un dosage plus important (20mg par jour), l'hydrocortisone et la méthylprednisolone. De ceux-ci ressort qu'une haute dose de corticoïdes n'est pas justifiée dans le traitement de la covid-19, n'apportant pas de diminution significative supplémentaire de la mortalité à 28 jours (173).

Depuis, une autre publication avance une efficacité supérieure de la méthylprednisolone (2mg/kg/jour) à la dexaméthasone (6mg/jour) mais l'effectif (n = 47) étant très réduit cela nécessite d'autres études plus importantes. La méthylprednisolone diminuerait davantage la mortalité et le recours à la ventilation mécanique (174).

Après un avis favorable du Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) le 18 septembre 2020, l'utilisation de la dexaméthasone est rendue possible officiellement, ainsi c'est le 16 décembre 2020 que deux spécialités de dexaméthasone des laboratoires KRKA et Mylan ont obtenu une extension de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation chez les adultes et les adolescents (à partir de 12 ans et pesant au moins 40 kg) nécessitant une oxygénothérapie. La posologie suivant celle utilisée dans l'essai RECOVERY par voie orale si possible, par voie injectable à défaut (175).

Tableau 12 - Synthèse des essais cliniques sur les corticoïdes

Etude et numéro d'identification	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
NCT04381936 Recovery Dexaméthasone	Patients hospitalisés 6mg/j durant 10 jours en IV ou per os (n=2104) Contre soins habituels (n=4321)	Diminution de la mortalité à J28 : IC ² = 0,83 (0,64 ³ pour les patients sous assistance respiratoire)	(172)
Meta-analyse	Cohorte sous corticoïdes (n=678) (Dexaméthasone à 20mg/j ou 6mg/j ou hydrocortisone à 200mg/j ou méthylprednisolone à 80mg/j) Cohortes sous placebos/soins courants n=1025	Diminution de la mortalité à J28 (32% contre 40% de décès sans traitement) Haut dosage injustifié en corticoïdes	(173)
Méthylprednisolone ou Dexaméthasone	1 - Méthylprednisolone : 2mg/kg/j puis 1mg/kg/j à partir de J5 (n=44) 2 - Dexaméthasone : 6mg/j durant 10 jours (n=42)	Réduction de la durée du séjour à l'hôpital, du besoin de ventilation mécanique, et amélioration de l'état clinique dans le groupe 1	(174)
Budésonide inhalé	Patients à domicile Groupe budésonide (n=69) 2x400µg matin et soir Groupe placebo (n=70)	Moins d'hospitalisation dans le groupe traité (1% contre 14%), symptômes persistants moins longtemps	(176)
Budésonide inhalé	Patients à haut risque Groupe budésonide (n=833) 2x400µg matin et soir, 14j Groupe soins courants (n=1126)	Délai de « sensation » de guérison réduit (11,8j vs 14,7j) Différence non significative des décès ou hospitalisation (critère non atteint)	(177)

Les glucocorticoïdes inhalés sont également prometteurs (176). A partir du postulat suivant : peu de cas de covid-19 chez les patients atteints de pathologies respiratoires chroniques, le budésonide (Pulmicort[®]) a été testé en traitement précoce à domicile (moins de 3 jours après l'apparition des symptômes), à raison de deux inhalations deux fois par jour soit 1,6mg,

² 0,83 : [Indice de confiance à 95 %, 0,75-0,93]

³ 0,64 [IC à 95 %, 0,51-0,81]

permettant une diminution importante du recours à l'hospitalisation. Seul 1% des patients traités ont eu recours aux soins hospitaliers contre 14% en absence de traitement, ce qui signifie une réduction du risque de 91%. De plus, la disparition des symptômes était plus rapide sous budésonide d'une journée. Cependant, l'observance et l'acceptation d'un traitement par voie inhalée sont inférieures à l'usage de la voie orale ou intraveineuse, de ce fait le budésonide en inhalation n'obtient pas une place de choix dans l'arsenal thérapeutique.

C. Fluvoxamine

Cet inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS) utilisé en tant qu'antidépresseur aurait également une action sur le récepteur σ -1 situé au sein du réticulum endoplasmique. Cette dernière joue un rôle dans la régulation de la production des cytokines en provoquant une diminution de celle-ci. Alors la fluvoxamine, agoniste de ce récepteur, a été testée dans le cadre de l'orage cytokinique se développant dans la covid-19. Il s'avère que la fluvoxamine diminuerait le risque de formes graves de la maladie où l'inflammation prédomine car aucun des sujets traités n'a eu recours à l'oxygène (178). Un autre essai clinique a évalué le recours à l'hospitalisation chez des patients en ambulatoire (179). Cependant, aucune de ces études n'a utilisé le critère de la mortalité comme critère d'évaluation ni évalué cette molécule chez des patients hospitalisés ne permettant pas une conclusion totale sur son efficacité (Tableau 13).

Tableau 13 – Essais cliniques sur la fluvoxamine

Etude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Essai clinique randomisé	Groupe fluvoxamine (n=80) 100mg VO, 3x/j, 15 jours Groupe placebo (n=72)	Aucune hospitalisation dans le groupe fluvoxamine contre 6 dans le groupe placebo	(178)
Essai TOGETHER	Groupe fluvoxamine (n=741) 100mg VO, 2x/j, 10 jours Groupe placebo (n=756)	<i>Résultats intermédiaires :</i> Réduction des hospitalisations sous fluvoxamine de 32%	(179)

Enfin, l'avantage de la fluvoxamine par rapport aux autres IRS est qu'elle ne provoque pas l'allongement de l'intervalle QT.

D. Colchicine

La colchicine est un alcaloïde issu de la colchique diminuant la réaction inflammatoire par effet direct sur un composant de l'inflammasome (NLRP3) et utilisée dans le traitement de la péricardite et aussi de la goutte car elle permet par ailleurs la diminution de la formation des cristaux d'acide urique.

L'essai Colcorona s'applique à des patients de plus de 40 ans non hospitalisés avec une posologie d'1 mg de colchicine par jour durant 30 jours. Après un communiqué de presse annonçant 21% de réduction des hospitalisations et des décès, la publication ultérieure des chiffres de l'essai canadien ne montre pas d'effets significatifs de la colchicine (180). Dans le même temps, Recovery a également étudié la colchicine à raison d'1,5mg le premier jour puis 1 mg par jour pendant 10 jours chez des patients hospitalisés. Cette étude, plus rigoureuse avec plus de 11000 participants, n'a pas permis de mettre en évidence un quelconque effet positif de la colchicine. La mortalité à 28 jours étant la même, 21%, avec ou sans cette molécule, quant aux critères secondaires d'évaluation aucune différence n'est apparue concernant la durée d'hospitalisation ou le recours à une ventilation invasive (181).

E. Interférons

Produits naturellement lors d'une réponse à une menace virale ou bactérienne par les cellules du système immunitaire, les interférons jouent un rôle complexe dans l'immunité notamment en activant des gènes antiviraux, inhibant la transcription et la traduction virale et dégradant les acides nucléiques viraux. Après avoir infecté les cellules épithéliales respiratoires, le SARS-CoV-2 commence à produire ses protéines et se réplique. Les protéines virales bloquent les réponses IFN de type I (α , β , δ , etc.) et III ($\lambda 1$, 2, 3 et 4) en inhibant la reconnaissance innée du virus, la production d'IFN et la voie de signalisation de l'IFN. Par conséquent, la charge virale augmente en raison de la répllication rapide du SARS-CoV-2 sans contrôle efficace de la propagation virale par les réponses IFN de type I et III. Les cellules immunitaires non infectées, quant à elles, reconnaissent le virus et déclenchent la réaction par IFN de type I, ce qui conduit à une production en grande quantité de ceux-ci provoquant l'activation de nombreux monocytes et macrophages et par conséquent la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires. Ce processus retardé par la stratégie d'échappement du SARS-CoV-2, pourrait en partie être à l'origine de l'hyperinflammation

rencontrée dans la covid-19 sévère (Figure 26). Ceci pouvant rendre délicat la mise au point d'un traitement à base d'interférons (182).

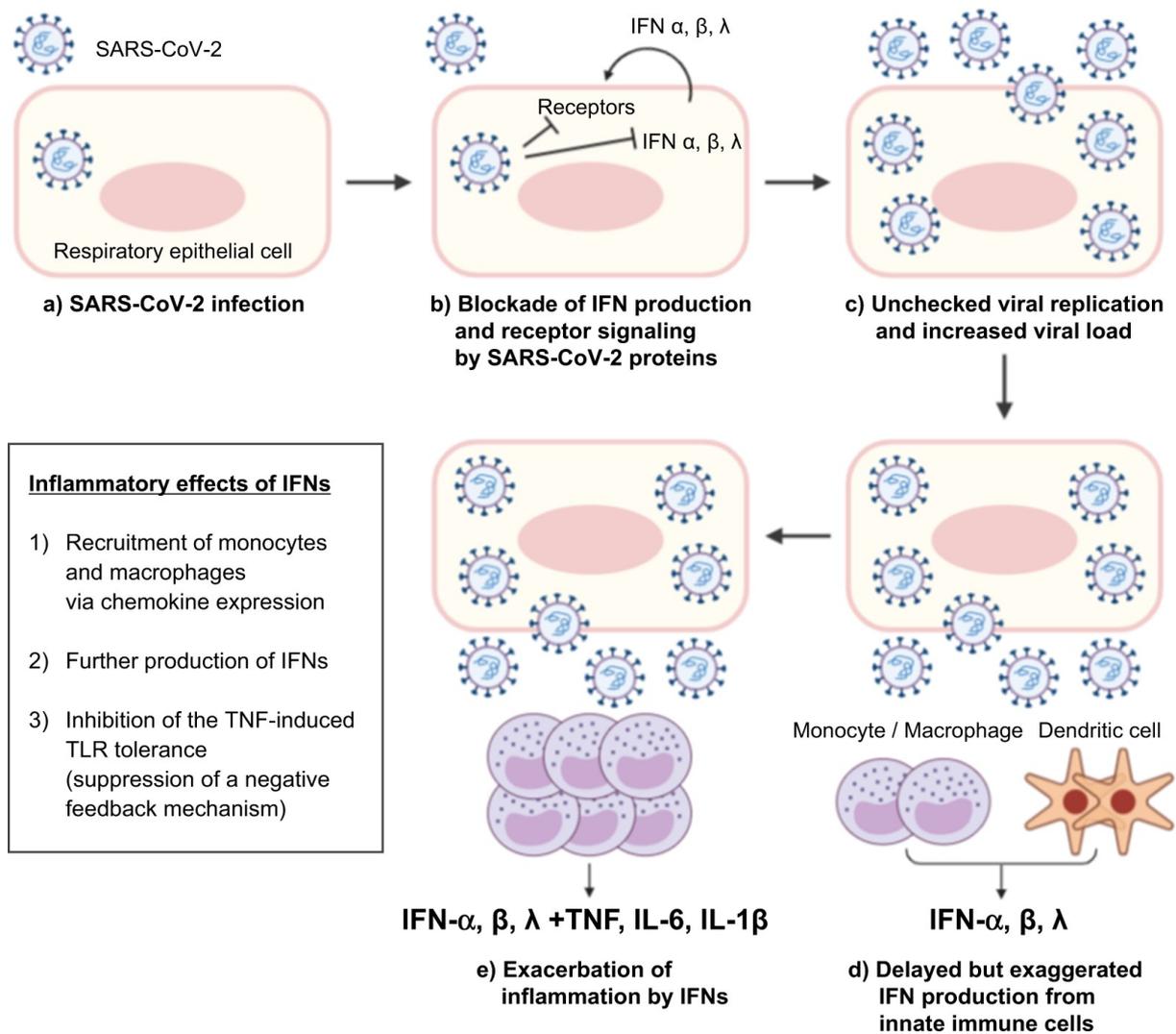


Figure 26 – Libération des interférons durant l'infection au SARS-CoV-2 (182)

L'interféron $\beta 1b$, dérivé des interférons de type I, est utilisé actuellement dans la sclérose en plaque en injection cutanée (Rebif[®], Avonex[®]). C'est l'interféron $\beta 1a$ qui est expérimenté contre la covid-19, en se liant à des récepteurs cellulaires spécifiques, il permet l'activation du CMH de classe I qui intervient dans la défense face aux virus en présentant les antigènes de ceux-ci aux lymphocytes entre autres. En sous-cutané ou intraveineux durant 6 jours, l'essai Solidarity ne met pas en évidence d'effet de l'interféron sur la mortalité ou le recours à la ventilation mécanique (118). En nébulisation, à une dose de 6 MUI d'interféron $\beta 1a$, durant 14 jours, une récupération plus rapide à J28 a été observée en comparaison au placebo sans

effet sur la mortalité et les formes sévères cependant (183). La phase 3 de cet essai est actuellement en cours (Tableau 14).

Tableau 14 – Essais cliniques avec interférons

Etude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Solidarity interféron bêta-1a	Groupe IFN (n=2050) SC : 44µg J0-J3-J6 ou IV : 10g durant 10 jours Groupe contrôle (n=2050)	Aucune différence statistique sur la mortalité	(118)
Interféron β1a Essai clinique phase 2	Gr IFN : 6MUI en nébulisation 14j (n=48) Gr placebo (n=50)	Meilleure récupération et rétablissement plus rapide	(183)
SNG001 Phase 3 NCT04385095	Idem	<i>En cours</i>	-

Les effets actuellement constatés des interférons ne sont pas probants puisque la mortalité n'est pas diminuée, avec seulement une amélioration clinique plus rapide.

F. Antagonistes des interleukines

1. Anti-interleukines 6

Les antagonistes d'interleukines interviennent dans la lutte des pathologies à fortes inflammations. Dans le cadre de la covid-19, c'est l'orage cytokinique contre lequel il convient de lutter, ainsi plusieurs anti-IL-6 préexistants dans l'arsenal thérapeutique ont été testés.

Le tocilizumab est un anticorps anti-IL-6 permettant ainsi de lutter contre la tempête cytokinique provoquée par le SARS-CoV-2, il inhibe la liaison de l'IL-6 à ses récepteurs membranaires et solubles bloquant ainsi sa signalisation et l'inflammation. Il est d'ordinaire utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. Prometteur sur le papier, plusieurs publications ont cependant rendu des résultats décevants aussi bien sur la mortalité que sur le recours à une ventilation invasive ou les hospitalisations (184,185). Cependant, de nouveaux essais cliniques plus qualitatifs permettent aujourd'hui de mieux évaluer son efficacité (Tableau 15). Le sarilumab, autre anticorps anti-IL-6, utilisé également dans la polyarthrite rhumatoïde sous le nom commercial Kevzara[®] a été étudié sur le SARS-CoV-2. Une seule étude pour le

moment atteste d'un effet significatif sur le recours plus court en jour aux soins de support organique en soins intensifs et donc sur l'amélioration de l'état clinique contre des soins standards, l'effet sur la mortalité n'a pas été démontré (186,187).

Tableau 15 - Essais cliniques avec des anti-interleukines 6

Etude et numéro d'identification	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Recovery Etude randomisé	Patients hospitalisés, hypoxie, CRP \geq 75mg/L Groupe tocilizumab (n=2022) IV unique, fonction du poids Groupe soins courants (n=2094)	Diminution de la mortalité à 28 jours : IC=0,85 [95%, 0,76-0,94] Probabilité de sortie à J28 plus élevée (57% vs 50%)	(188)
Recap-Map Etude randomisé	Patients hospitalisés, sous glucocorticoïdes Groupe tocilizumab n=353, 8mg/kg IV Groupe sarilumab n=48, 400mg IV Groupe soins courants n=402	Moins de soutien d'organe nécessaires Survie à J90 plus élevée (IC=1,61)	(186)

S'il a mis du temps à faire ses preuves, il semble aujourd'hui acquis que le tocilizumab permet une diminution de la mortalité, de recours à la ventilation ainsi qu'une récupération plus rapide.

2. Anakinra

L'anakinra, déjà indiqué dans la polyarthrite rhumatoïde, sous le nom de Kineret[®], est lui un antagoniste de l'interleukine 1 (IL-1). Il permet en se fixant au récepteur de l'IL-1 de diminuer la réponse inflammatoire. L'intérêt de choisir l'IL-1 comme cible est que l'IL-1 intervient en amont de l'IL-6 dans la cascade inflammatoire, ce qui diminue davantage celle-ci.

Dans le cadre de la covid-19, cela permettrait d'amoindrir les impacts de l'orage cytokinique se déclenchant dans les formes sévères marquées par des taux de CRP > 100mg/L notamment. Cependant un autre marqueur pourrait être utilisé à l'avenir. Le taux de récepteurs solubles de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (suPAR) est un marqueur précoce de l'inflammation, qui voit son taux augmenter avant ceux de la CRP, l'IL-6, la ferritine et les D-dimères. Une concentration plasmatique supérieure à 6 ng/mL constitue un indicateur de

risque important d'évolution de la covid-19 vers une insuffisance respiratoire sévère pouvant entraîner le décès. L'étude Save-more l'a utilisé pour identifier les patients à haut risque de formes graves et leur administrer l'anakinra. Notons que la dexaméthasone était également administrée à chaque participant puisque recommandé par l'OMS (189).

Tableau 16 – Résultats des essais-cliniques de l'Anakinra

Etude et n° d'identification	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Méta-analyse (6 essais-cliniques)	Patients hospitalisés, avec une covid-19 modérée à sévère sous anakinra (n=342) Placebo (n=553)	Diminution de la mortalité de 68% (OR = 0,32 [0,2-0,51])	(190)
Save-more	Patients hospitalisés, avec insuffisance respiratoire et suPAR $\geq 6 \text{ ng.ml}^{-1}$ (n=405) Anakinra 100mg/j en IV, 10j Groupe placebo (n=189)	Mortalité 3,2% dans le groupe traité vs 6,9% et 50,4% de guérison à J28 contre 26,5% dans le groupe placebo	(189)

Les résultats des différentes études (Tableau 16) permettent de conclure sur l'efficacité de l'anakinra, il semble indéniable que dans une population présentant une forme sévère de la maladie son effet est important en diminuant au moins de moitié le nombre de décès. Le défi serait maintenant l'identification de ces patients en condition réelle.

III. Autres mécanismes d'actions

A. Association d'immunoglobulines et de corticoïdes

Ayant fait l'objet d'une étude observationnelle et rétrospective, en sus d'une petite cohorte, une nouvelle piste de traitement par immunoglobulines et corticoïdes en association a été essayée chez les enfants. Ceci étant rare et précieux, dans l'attente d'une étude plus poussée, notons que cette association permettrait de diminuer l'échec du traitement de 30% en comparaison aux immunoglobulines seules chez les enfants atteints d'une forme sévère de la covid-19 avec un syndrome inflammatoire et multiorganique. Le critère d'évaluation étant la diminution de la fièvre à 48h ou la non-recrudescence de celle-ci durant les 7 jours suivant le

début de l'administration de la méthylprednisolone et des immunoglobulines en intraveineux (191).

B. Vitamine D

Le rôle d'une supplémentation en vitamine D a été questionné dans la prévention de la covid-19, en particulier pour les formes graves. S'il ressort effectivement que parmi les personnes hospitalisées, beaucoup présentant un taux insuffisant de vitamine D (taux optimal entre 30 et 50ng/mL), il faut raison garder penser que ces mêmes personnes ont d'autres facteurs de risque avérés, ne serait-ce que l'âge et le surpoids. D'ailleurs, une concentration faible de vitamine D n'entraîne pas significativement un sur-risque de symptômes graves de la covid-19, ni une augmentation de l'incidence de la maladie (192,193). D'autres études viennent confirmer que la vitamine D ne permet ni de prévenir l'infection, ni sa gravité, et encore moins qu'elle possède un effet curatif même à haute dose (200000 UI) (194,195). Cependant, chez les personnes carencées en vitamine D (taux < 10ng/mL), il est toujours intéressant de les supplémenter, comme cela se fait dans les régions du monde les moins ensoleillées une partie de l'année.

C. La propolis

La propolis contenant de nombreux composés, ceux-ci seraient à l'origine d'actions multiples contre le SARS-CoV-2 en diminuant l'expression de TMPRSS2, entravant l'activation d'ACE-2, ainsi qu'une réduction des processus inflammatoires par l'inhibition de PAK1 (une sérine / thréonine kinase) (196). Quelques essais cliniques ont tenté d'évaluer son efficacité (Tableau 17).

La filiale brésilienne du laboratoire Lehning a étudié les effets de la propolis sur la covid-19, à des doses de 400mg ou 800mg par jour durant 7 jours, la durée d'hospitalisations à partir de la prise de propolis verte du Brésil s'est retrouvée diminuée à, respectivement, 9,5 (7) et 8 (6) jours en moyenne (médiane) contre 12 jours pour les personnes ayant eu les soins standards (197). Cet essai a été réalisé chez des patients hospitalisés en soins intensifs ou nécessitant une oxygénothérapie dont certains ont reçu des corticoïdes, de l'azithromycine ou l'hydroxychloroquine durant leur séjour, ces deux derniers n'ayant pas démontré d'effet sur le SARS-CoV-2.

La propolis a également été testée en association avec la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger* L.) sous la forme d'un sirop à raison d'1,6mg de jusquiame et de 450mg de propolis pour 10 mL de sirop. Il a permis une diminution de la toux, l'essoufflement, les maux de gorge et les douleurs thoraciques plus rapidement que dans le groupe placebo (198).

Tableau 17 – Etudes incluant la propolis

Etude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Lehning	Patients hospitalisés Groupe propolis verte du Brésil 1- 400mg VO durant 7j (n=40) 2- 800mg VO durant 7j (n=42) Groupe placebo (n=42)	Diminution des hospitalisations Pas de différence significative sur le recours à l'oxygène Moins de lésions rénales dans le groupe à 800mg/j (-80%)	(197)
Essai clinique iranien	Patients non hospitalisés Groupe propolis + jusquiame 10 mL sirop, 3x/j durant 6 j (n=25) Groupe placebo (n=25)	Diminution de la toux, l'essoufflement, les maux de gorge et les douleurs thoraciques plus rapide dès J2	(198)

La propolis constitue peut-être une des seules substances naturelles ayant un effet sur le SARS-CoV-2, sans effet secondaire qui plus est. Cependant, nous ne disposons pas de preuves à grande échelle sur son efficacité, y compris l'évaluation sur la mortalité qui n'est pas abordée dans ces études.

D. Traitement anticoagulant

1. Héparines

Face aux risques accrus de développer un évènement thrombotique lors de l'infection au SARS-CoV-2, l'usage d'anticoagulants type héparine de bas poids moléculaire (HBPM) fait consensus, cependant la dose à utiliser n'est pas bien définie. Posologies préventive, curative, ou encore intermédiaire ont été évaluées. Initialement des études rétrospectives ont observé une diminution de la mortalité pouvant aller jusqu'à 50% grâce à l'anticoagulation peu importe le dosage (199). Ils sembleraient ne pas y avoir de bénéfice supérieur à utiliser une posologie curative plutôt que préventive dans la covid-19, les diminutions de la mortalité observées dans différentes études cliniques étant semblables. De plus celles-ci montrent une diminution de la mortalité plus proche de 30% que de 50%, avec une utilisation d'une héparinothérapie mise en place précocement (72,200,201). La durée du traitement n'est pas

bien définie, certaines misant sur 14 jours le temps que l'inflammation diminue car elle joue un rôle certain dans ce phénomène de thrombose.

Une autre étude multicentrique promet quant à elle un usage restreint des anticoagulants aux seuls patients présentant une forme sévère avec un risque thromboembolique élevé : patients sous ventilation invasive, patients avec antécédents (ATCD) de thrombose. En effet, le taux de survie sous anticoagulant parmi toutes les personnes hospitalisées était de 81%, identique au groupe contrôle. C'est donc seulement dans deux sous-groupes qu'un effet a été remarqué (202) Tableau 18 – Comparaison de traitement anticoagulant (Tableau 18).

Tableau 18 – Comparaison de traitement anticoagulant

Etude	Protocole	Résultats - Interprétation	Références
Analyse rétrospective incluant AOD, HBPM, HNF⁴	Patients hospitalisés AC ⁵ thérapeutique (n=900) AC prophylactique (n=1949) Pas d'AC (n=1530)	Diminution de la mortalité sous AC de 47% Pas de différence entre prophylaxie et thérapie	(199)
Essai clinique INSPIRATION Enoxaparine	Groupe curatif : 1mg/kg (n=276) pendant 30 jours Groupe prophylaxie : 40mg/j soit 4000 UI (n=286) pendant 30 jours	Pas de différence statistique sur la mortalité à J30 entre les deux dosages Pas d'intérêt d'utilisation des héparines à haute dose	(200)
Essai clinique REMAP-CAP, ACTIV-4a et ATTACC	Groupe curatif (n=534) Groupe prophylaxie (n=564) Utilisation d'enoxaparine, tinzaparine, dalteparine et HNF, 14 jours max	Pas de différence statistique à J21 entre les deux dosages Pas d'intérêt d'utilisation des héparines à haute dose	(201)
Essai clinique HOPE-COVID19	Groupe anticoagulant (n=2601) avec AOD, HBPM, HNF Groupe sans traitement AC (n=3214)	Augmentation du risque hémorragique si usage en population générale Diminution de la mortalité uniquement pour les patients sous ventilation invasive ou avec ATCD de thromboses	(202)

⁴ AOD : anticoagulants oraux directs, HBPM : héparine de bas poids moléculaire, HNF : héparine non fractionnée

⁵ AC : anticoagulation

Etude de cohorte (pondération inverse du résultat)	Groupe AC en prophylaxie Enoxaparine (n=2506) ou HNF SC (n=1094) Groupe placebo (n=670)	Réduction de la mortalité de 27% à J30 Pas d'augmentation du risque hémorragique	(72)
---	--	---	------

Aucune recommandation scientifique actuelle n'a permis un consensus quant à l'utilisation des anticoagulants dans les cas de covid-19. Force est de constater que l'anticoagulation à dose prophylactique semble être bénéfique et diminuer le risque de décès chez les patients hospitalisés. La gravité de la forme clinique devant peut-être être prise en compte.

2. Acide acétylsalicylique

L'aspirine a aussi été envisagée comme traitement afin de diminuer le risque de thrombose, l'inhibition de la cyclo-oxygénase 2 permettant une diminution de l'interleukine-6 et de la protéine C réactive. Une première étude rétrospective et observationnelle, à faible niveau de preuves (petit effectif), montrait un espoir chez les personnes hospitalisées en réduisant le recours à la ventilation mécanique. Inclus dans l'essai Recovery, l'acide acétylsalicylique n'a cependant pas obtenu d'effets significatifs sur la mortalité à 28 jours, évaluée à 17% aussi bien dans le groupe aspirine que le groupe contrôle (203,204).

Conclusion

Le SARS-CoV-2, l'un des plus grands virus existants, s'adapte sans cesse aux obstacles que nous lui opposons, ou du moins tentons de le faire. Les mesures d'hygiène, les masques, les dépistages massifs, le traçage des contacts, les mesures de quarantaine et de confinement ; ne font que contenir le virus avant tout pour ne pas déborder nos systèmes de santé, jusqu'à la prochaine vague. Là se situe peut-être l'échec d'une coordination internationale trop lente et mal organisée, et, nous devons maintenant penser à vivre avec ce virus, qui appartiendra peut-être aux virus saisonniers dans quelques années, la vaccination nous y aidant probablement. Et, si des vaccins sont apparus en premier sur le marché, la recherche de traitements commence à aboutir. Cela est d'autant plus important qu'il y aura toujours des personnes développant des formes graves, des personnes non vaccinées et ne pouvant l'être.

Les recommandations actuelles de l'OMS préconisent trois traitements ayant prouvés leur efficacité. Tout d'abord, la dexaméthasone par son action anti-inflammatoire a rapidement fait état d'une diminution de la mortalité en cas d'administration rapide chez les patients présentant une forme grave ou critique de la maladie. Après d'autres résultats, ce sont les corticostéroïdes dans leur globalité qui sont préconisés (hydrocortisone, prednisone, méthylprednisolone). Viennent ensuite les antagonistes de l'interleukine 6, pour lesquels l'OMS recommande l'association aux corticoïdes afin de combiner leurs effets sur la réponse inflammatoire par inhibition de la liaison de l'IL-6 à ses récepteurs. Les molécules en question sont le tocilizumab et le sarilumab, toujours pour les patients hospitalisés pour une forme grave. Une troisième recommandation émane de cette instance, ciblant cette fois les patients non hospitalisés présentant donc une forme bénigne mais à risque d'hospitalisation, avec l'association du casarivimab et de l'imdevimab, deux anticorps monoclonaux inhibant la fixation du SARS-CoV-2 aux cellules cibles, le Ronapreve[®]. Effectivement celui-ci présente l'avantage de conserver son efficacité (évacuation plus rapide du virus et donc diminution des hospitalisations) sur les différents variants contrairement à l'association bamlanivimab/etesevimab. Ronapreve[®] est également recommandé en sus des corticoïdes et des anti-IL6 dans les formes graves chez les patients séronégatifs seulement. Concernant les anticorps monoclonaux, le sotrovimab et le regdanvimab sont à l'étude et viendront peut-être garnir l'arsenal thérapeutique.

Dernièrement, les recherches portant sur les molécules antivirales ont fait état de résultats intermédiaires intéressants, sous réserve de la publication finale de ceux-ci. Nous retrouvons

le molnupiravir et le Paxlovid[®] qui ont tous deux pour finalité l'inhibition de la réplication du génome viral. Spécifiques d'enzymes présentes chez le SARS-CoV-2, ils permettraient une diminution (30 à 90%) du risque de décès et/ou d'hospitalisation. Administrés par voie orale, leur mise à disposition à l'hôpital mais également en ville est attendue et pourrait être bénéfique sur la dynamique épidémique. Ils permettent également un coût moindre et une utilisation plus abordable de par des conditions de transport, de conservation et de manipulation plus simples. Ce point étant très important pour une diffusion à grande échelle des traitements efficaces afin que les pays les moins développés puissent y avoir accès.

Nous ne disposons donc que de quelques traitements réellement actifs contre la covid-19 malgré la pléthore d'essais cliniques menés dans le monde. Cela prouve la quantité de travail nécessaire à l'élaboration de nouveaux traitements. Plusieurs questions restent en suspens, avec l'absence d'un traitement prophylactique en post-exposition pour les cas contacts qui permettrait de réduire les nouvelles infections mais également la prise en charge des cas de covid-long. Sur ce dernier point, la rééducation par l'activité physique est une piste pour améliorer la capacité respiratoire et la récupération de la masse musculaire des patients comme c'est le cas à l'Institut Rennais de Chirurgie Orthopédique et Médecine du Sport de Cesson-Sévigné qui prend aujourd'hui en charge de nombreux patients atteints de la Covid-19, de même que l'unité spécifique du CHU de Rennes.

Discussion

Entre temps, un nouveau variant a émergé en novembre 2021, Omicron. Avec un nombre élevé de mutations, 62, dont plus de la moitié concerne la protéine spike et plus particulièrement la région de liaison avec ACE-2, Omicron a acquis une capacité de transmission bien supérieure (multiplié par 3 par rapport à Delta (205,206)) aux variants précédents en faisant le variant majoritaire mondial en quelques semaines. De plus, certaines mutations touchent quant à elles la protéine N pouvant augmenter la charge virale ainsi que modifier sa cinétique (207). Beaucoup de cas sont relevés sans que les hospitalisations n'exploient pour autant. En effet, les symptômes retrouvés avec ce variant se localisent fréquemment sur les voies respiratoires hautes (rhume, maux de gorge, toux) accompagnant toujours les symptômes généraux que sont la fièvre et la fatigue. Ce tropisme pourrait s'expliquer par l'absence du co-récepteur TMPRSS2 dans les cellules respiratoires hautes car le variant Omicron utilise préférentiellement la voie endocyttaire plutôt que la fusion pour entrer dans la cellule hôte, indépendamment de la présence de TMPRSS2. C'est une différence importante avec le variant Delta qui explique une réplication plus élevée dans les cellules pulmonaires occasionnant un nombre plus important de formes graves (208).

Moins susceptible d'entraîner des formes graves, il est problématique pour les personnes non immunisées car ses mutations impactent l'efficacité de certains des traitements évoqués. C'est le cas du Ronapreve[®] (casirivimab et imdevimab) et de l'association bamlanivimab/etesevimab qui perdent totalement leur capacité de neutralisation du virus. Cela englobe plus généralement les anticorps monoclonaux (comme le ragdanvimab) développés antérieurement à l'apparition du variant Omicron, ceux-ci se fixant sur différents sites du domaine de liaison au récepteur dont la structure est modifiée par les nombreuses mutations. Seul le sotrovimab semble conserver une activité même si elle est diminuée par rapport au variant Delta avec une concentration inhibitrice médiane (CI50) multipliée par 4 (209). Ce dernier, sous le nom de Xevudy[®] s'est donc vu octroyé l'accès précoce par la HAS début janvier 2022.

Xav-19, anticorps polyclonal dont les résultats complets sont toujours attendus, semble lui conserver son efficacité contre le variant Omicron (210). Avoir pour cible plusieurs épitopes constitue un réel avantage. Les autres catégories de traitement ne sont pas concernées par une diminution de leur efficacité car n'agissant pas directement sur la structure du virus.

D'autres variants émergeront encore à l'avenir et avec eux leurs lots de nouveauté. C'est un perpétuel ajustement des protocoles de traitements qui en sera tributaire. A l'évidence, nous n'en avons pas encore fini avec ce SARS-CoV-2.

Bibliographie

1. Hamre D, Kindig DA, Mann J. Growth and Intracellular Development of a New Respiratory Virus. *J Virol.* août 1967;1(4):810-6.
2. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* avr 1967;57(4):933-40.
3. Peiris J, Lai S, Poon L, Guan Y, Yam L, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl.* 19 avr 2003;361(9366):1319-25.
4. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368-73.
5. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *J Virol.* janv 2005;79(2):884-95.
6. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol.* juill 2013;87(14):7790-2.
7. CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019 [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
8. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol* [Internet]. 11 mars 2020 [cité 22 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228310/>
9. Knudsen JK. Overraskende opdagelse: Coronavirus har tidligere lagt verden ned [Internet]. DR. 2020 [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.dr.dk/nyheder/viden/kroppen/overraskende-opdagelse-coronavirus-har-tidligere-lagt-verden-ned>
10. Pandémie de grippe russe : une COVID du XIXe siècle ? [Internet]. VIDAL. [cité 6 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
11. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi H-W, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 27 sept 2005;102(39):14040-5.
12. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.* 2013;503(7477):535-8.

13. Bulletin épidémiologique, santé animale et alimentation : Coronavirus du Syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) : quel réservoir animal ? [Internet]. [cité 30 juill 2020]. Disponible sur: http://agritrop.cirad.fr/573232/1/document_573232.pdf
14. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. *Rev Francoph Lab.* 1 déc 2016;2016(487):25-33.
15. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses.* 12 févr 2015;1282:1-23.
16. Sawicki SG, Sawicki DL, Siddell SG. A Contemporary View of Coronavirus Transcription. *J Virol.* janv 2007;81(1):20-9.
17. Phylodynamic Analysis | 176 genomes | 6 Mar 2020 [Internet]. *Virological.* 2020 [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: <https://virological.org/t/phylodynamic-analysis-176-genomes-6-mar-2020/356>
18. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* juin 2016;24(6):490-502.
19. Eguia RT, Crawford KHD, Stevens-Ayers T, Kelnhofer-Millevolte L, Greninger AL, Englund JA, et al. A human coronavirus evolves antigenically to escape antibody immunity. *PLOS Pathog.* 8 avr 2021;17(4):e1009453.
20. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med.* 2004;10(Suppl 12):S88-97.
21. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia [Internet]. <http://dx.doi.org/passerelle.univ-rennes1.fr/10.1056/NEJMoa1211721>. Massachusetts Medical Society; 2012 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1211721>
22. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 avr 2020;323(13):1239.
23. Lau SKP, Woo PCY, Yip CCY, Tse H, Tsoi H, Cheng VCC, et al. Coronavirus HKU1 and Other Coronavirus Infections in Hong Kong. *J Clin Microbiol.* juin 2006;44(6):2063-71.
24. Poon LLM, Chan KH, Wong OK, Cheung TKW, Ng I, Zheng B, et al. Detection of SARS Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome by Conventional and Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR Assays. *Clin Chem.* janv 2004;50(1):67-72.
25. WHO_MERS_LAB_15.1_fre.pdf [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/185295/WHO_MERS_LAB_15.1_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y

26. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10—October 2007 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 8 déc 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
27. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. PLoS Med [Internet]. sept 2006 [cité 22 déc 2020];3(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1564166/>
28. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 17 mars 2020;1-3.
29. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. Eisen MB, éditeur. eLife. 31 mars 2020;9:e57309.
30. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 18 juill 2020 [cité 8 déc 2020]; Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NC_045512.2
31. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;134.
32. Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, Spreafico R, Filipe A da S, Wojcechowskyj JA, et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. Cell [Internet]. 28 janv 2021 [cité 22 févr 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(21\)00080-5](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(21)00080-5)
33. Benvenuto D, Giovanetti M, Salemi M, Prosperi M, Flora CD, Alcantara LCJ, et al. The global spread of 2019-nCoV: a molecular evolutionary analysis. Pathog Glob Health. 17 févr 2020;114(2):64-7.
34. COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parleton ? [Internet]. VIDAL. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
35. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. Lancet Public Health [Internet]. 12 avr 2021 [cité 26 avr 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(21\)00055-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(21)00055-4/abstract)
36. Kissler SM, Fauver JR, Mack C, Tai CG, Breban MI, Watkins AE, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B.1.1.7 variant relative to non-B.1.1.7 SARS-CoV-2 [Internet]. Epidemiology; 2021 févr [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.16.21251535>
37. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. BMJ. 9 mars 2021;n579.
38. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related

- coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. medRxiv. 22 déc 2020;2020.12.21.20248640.
39. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B, et al. Cross-Reactive Neutralizing Antibody Responses Elicited by SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351). *N Engl J Med*. 7 avr 2021;0(0):null.
 40. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido D da S, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 21 mai 2021;372(6544):815-21.
 41. Revue de la littérature scientifique sur le variant delta : transmission, virulence et efficacité vaccinale [Internet]. INSPQ. [cité 8 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3160-variant-delta-transmission-virulence-efficacite-vaccinale>
 42. COVID19 : mutations, variants, lignées, N501Y, E484K... de quoi parleton ? [Internet]. VIDAL. [cité 2 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26672-covid-19-mutations-variants-lignes-n501y-e484k-de-quoi-parle-t-on.html>
 43. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. sept 2020;180(9):1156-63.
 44. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mai 2020;26(5):672-5.
 45. Hirose R, Ikegaya H, Naito Y, Watanabe N, Yoshida T, Bandou R, et al. Survival of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Influenza Virus on Human Skin: Importance of Hand Hygiene in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis* [Internet]. [cité 10 nov 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1517/5917611>
 46. Harbourt DE, Haddow AD, Piper AE, Bloomfield H, Kearney BJ, Fetterer D, et al. Modeling the stability of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) on skin, currency, and clothing. *PLoS Negl Trop Dis*. 9 nov 2020;14(11):e0008831.
 47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
 48. Ng OT, Marimuthu K, Koh V, Pang J, Linn KZ, Sun J, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2 nov 2020 [cité 12 nov 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30833-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30833-1/abstract)
 49. Galmiche S, Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Fontanet A, Paireau J, et al. Etude des facteurs sociodémographiques, comportements et pratiques associés à l'infection par le SARS-CoV-2 (ComCor). :49.

50. Exhaled aerosol increases with COVID-19 infection, age, and obesity | PNAS [Internet]. [cité 7 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/118/8/e2021830118>
51. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 29 janv 2020 [cité 1 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>
52. Patrikar S, Kotwal A, Bhatti V, Banerjee A, Chatterjee K, Kunte R, et al. Incubation Period and Reproduction Number for novel coronavirus (COVID-19) infections in India. :15.
53. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet*. 29 févr 2020;395(10225):689-97.
54. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. *JAMA*. 24 nov 2020;324(20):2095.
55. Sridhar D, Gurdasani D. Herd immunity by infection is not an option. *Science*. 15 janv 2021;371(6526):230-1.
56. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - Volume 26, Number 7—July 2020 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cité 1 déc 2020]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0282_article
57. HCSP. Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 oct [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>
58. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden of and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 19 août 2020;1-21.
59. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 14 juill 2020;11(1):3572.
60. Brazeau N, Verity R, Jenks S, Fu H, Whittaker C, Winskill P, et al. Report 34: COVID-19 infection fatality ratio: estimates from seroprevalence [Internet]. Imperial College London; 2020 oct [cité 18 mars 2021]. Disponible sur: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/83545>
61. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 29 oct 2020;1-14.
62. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*

- [Internet]. [cité 26 nov 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26389>
63. Pal R, Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1 avr 2020 [cité 27 nov 2020];162. Disponible sur: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30382-X/abstract](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30382-X/abstract)
 64. Nie X, Fan L, Mu G, Tan Q, Wang M, Xie Y, et al. Epidemiological Characteristics and Incubation Period of 7015 Confirmed Cases With Coronavirus Disease 2019 Outside Hubei Province in China. *J Infect Dis*. 16 2020;222(1):26-33.
 65. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 févr 2020 [cité 23 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
 66. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. juin 2020;20(6):697-706.
 67. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* [Internet]. 10 mars 2021 [cité 18 mars 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y>
 68. CDCMMWR. Coronavirus Disease 2019 in Children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [cité 1 déc 2020];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm>
 69. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, Fowler TA, Falconer CL, Murphy OB, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 3 déc 2020;71(9):2469-79.
 70. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 4 mai 2020;1-10.
 71. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT. :5.
 72. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ*. 11 févr 2021;n311.
 73. Faili A. Les réponses immunes contre les virus, extrait de cours du 17/11/2016. 2016.
 74. Jouin M. Immunité innée anti-virale [Internet]. Canva. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.canva.com/design/DAE39YyGSJw/-fKYPmqLDCnQ6LZ14YH9EQ/edit>

75. Faili A. Les cytokines et les chimiokines, extrait de cours du 22/09/2016. 2016.
76. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* déc 2020;8(12):1233-44.
77. Dorgham K, Quentric P, Gökkaya M, Marot S, Parizot C, Sauce D, et al. Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. *J Allergy Clin Immunol.* 1 juin 2021;147(6):2098-107.
78. Phetsouphanh C, Darley D, Howe A, Munier CML, Patel SK, Juno JA, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-moderate SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 3 juin 2021;2021.06.01.21257759.
79. COVID long : état des lieux avec un an de recul [Internet]. VIDAL. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/27224-covid-long-etat-des-lieux-avec-un-an-de-recul.html>
80. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple Early Factors Anticipate Post-Acute COVID-19 Sequelae. *Cell* [Internet]. 25 janv 2022 [cité 15 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422000721>
81. Mainous AG, Rooks BJ, Wu V, Orlando FA. COVID-19 Post-acute Sequelae Among Adults: 12 Month Mortality Risk. *Front Med.* 2021;8:2351.
82. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 31 mars 2021;372:n693.
83. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 3 juin 2020;173(5):362-7.
84. note_d_eclairage_conseil_scientifique_modifiee_14_decembre_2020.pdf [Internet]. [cité 29 déc 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/note_d_eclairage_conseil_scientifique_modifiee_14_decembre_2020.pdf
85. Petersen I, Phillips A. Three Quarters of People with SARS-CoV-2 Infection are Asymptomatic: Analysis of English Household Survey Data. *Clin Epidemiol.* oct 2020;Volume 12:1039-43.
86. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Med.* 22 sept 2020;17(9):e1003346.
87. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea | Infectious Diseases | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet].

- [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2769235>
88. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. août 2020;584(7821):425-9.
 89. Ra SH, Lim JS, Kim G, Kim MJ, Jung J, Kim S-H. Upper respiratory viral load in asymptomatic individuals and mildly symptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Thorax* [Internet]. 28 août 2020 [cité 4 déc 2020]; Disponible sur: <https://thorax.bmj.com/content/early/2020/08/28/thoraxjnl-2020-215042>
 90. Sayampanathan AA, Heng CS, Pin PH, Pang J, Leong TY, Lee VJ. Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19. *The Lancet* [Internet]. 18 déc 2020 [cité 29 déc 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32651-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32651-9/abstract)
 91. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, Prasad PV, Steele M, Brooks JT, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *JAMA Netw Open*. 7 janv 2021;4(1):e2035057.
 92. [real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2) [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2
 93. Fonctionnement et fiabilité des tests RT-PCR pour la détection du SARS-CoV-2 [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/fonctionnement-fiabilite-tests-rt-pcr-detection-du-sars-cov-2>
 94. Etievant S, Bal A, Escuret V, Brengel-Pesce K, Bouscambert M, Cheynet V, et al. Performance Assessment of SARS-CoV-2 PCR Assays Developed by WHO Referral Laboratories. *J Clin Med*. juin 2020;9(6):1871.
 95. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Enrico Maraolo A, Schafers J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis - *The Lancet Microbe* [Internet]. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30172-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30172-5/fulltext)
 96. Suzie D. Revue rapide sur les tests de détection antigénique du virus SARS-CoV-2. 2020;42.
 97. [Info-presse-EasyCOV-30_11_2020.pdf](https://www.skillcell-alcen.com/sites/skillcell-alcen/files/pdf/Info-presse-EasyCOV-30_11_2020.pdf) [Internet]. [cité 4 janv 2021]. Disponible sur: https://www.skillcell-alcen.com/sites/skillcell-alcen/files/pdf/Info-presse-EasyCOV-30_11_2020.pdf
 98. Suzie D. Évaluation de l'intérêt diagnostique des tests RT-LAMP réalisés sur système intégré et prélèvement salivaire pour détecter les sujets infectés par le SARS-CoV-2. 2021;45.

99. ac_2021_0005_rt-pcr_salivaire_covid-19_cd_2021_01_22.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/ac_2021_0005_rt-pcr_salivaire_covid-19_cd_2021_01_22.pdf
100. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*. 25 mars 2021;1-12.
101. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 28 mars 2020 [cité 30 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184337/>
102. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. juin 2020;26(6):845-8.
103. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 25 juin 2020;181(7):1489-1501.e15.
104. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG - Volume 27, Number 1—January 2021 - *Emerging Infectious Diseases journal - CDC*. [cité 21 janv 2021]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/1/20-3772_article
105. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 18 janv 2021;1-10.
106. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* [Internet]. 6 janv 2021 [cité 21 janv 2021]; Disponible sur: <https://science.sciencemag.org/content/early/2021/01/06/science.abf4063>
107. Tillett RL, Sevinsky JR, Hartley PD, Kerwin H, Crawford N, Gorzalski A, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: a case study. *Lancet Infect Dis*. 1 janv 2021;21(1):52-8.
108. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Re-infection by a Phylogenetically Distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clin Infect Dis* [Internet]. 25 août 2020 [cité 21 janv 2021];(c1aa1275). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/c1aa1275>
109. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 23 déc 2020;0(0):null.
110. Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med* [Internet]. 2 sept 2020

[cité 23 févr 2021];12(559). Disponible sur: <https://stm.sciencemag.org/content/12/559/eabc3103>

111. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiology*. 17 avr 2020;296(3):E145-55.
112. Reiss S. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. 2020;17.
113. Jendry P, Schulz C, Twele F, Meller S, von Köckritz-Blickwede M, Osterhaus ADME, et al. Scent dog identification of samples from COVID-19 patients – a pilot study. *BMC Infect Dis*. 23 juill 2020;20(1):536.
114. Laguarda J, Hueto F, Subirana B. COVID-19 Artificial Intelligence Diagnosis using only Cough Recordings. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2020;1-1.
115. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
116. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 12 déc 2019;381(24):2293-303.
117. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 5 nov 2020;383(19):1813-26.
118. Consortium WST. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* [Internet]. 2 déc 2020 [cité 18 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2023184>
119. Lai C-C, Chen C-H, Wang C-Y, Chen K-H, Wang Y-H, Hsueh P-R. Clinical efficacy and safety of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 24 mars 2021;
120. Merck and Ridgeback's Investigational Oral Antiviral Molnupiravir Reduced the Risk of Hospitalization or Death by Approximately 50 Percent Compared to Placebo for Patients with Mild or Moderate COVID-19 in Positive Interim Analysis of Phase 3 Study [Internet]. Merck.com. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.merck.com/news/merck-and-ridgebacks-investigational-oral-antiviral-molnupiravir-reduced-the-risk-of-hospitalization-or-death-by-approximately-50-percent-compared-to-placebo-for-patients-with-mild-or-moderat/>
121. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 16 déc 2021;0(0):null.
122. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19 [Internet]. 2021 juin [cité 4 nov 2021] p.

2021.06.17.21258639. Disponible sur:
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.17.21258639v1>

123. Ladoux A, Azoulay S, Dani C. Cibler la protéase majeure du SARS-CoV-2 pour fabriquer un médicament efficace contre ce coronavirus. *médecine/sciences*. 1 juin 2020;36(6-7):555-8.
124. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 24 oct 2020;396(10259):1345-52.
125. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 16 févr 2022;0(0):null.
126. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst MV. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun*. 8 oct 2004;323(1):264-8.
127. Al-Bari MdAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 23 janv 2017 [cité 7 janv 2021];5(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461643/>
128. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *Lancet Infect Dis*. nov 2003;3(11):722-7.
129. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):732-9.
130. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 9 nov 2020 [cité 12 nov 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2772922>
131. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;0(0):null.
132. Rentsch CT, DeVito NJ, MacKenna B, Morton CE, Bhaskaran K, Brown JP, et al. Effect of pre-exposure use of hydroxychloroquine on COVID-19 mortality: a population-based cohort study in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus using the OpenSAFELY platform. *Lancet Rheumatol*. nov 2020;S2665991320303787.
133. Rubin GA, Desai AD, Chai Z, Wang A, Chen Q, Wang AS, et al. Cardiac Corrected QT Interval Changes Among Patients Treated for COVID-19 Infection During the Early Phase of the Pandemic. *JAMA Netw Open*. 23 avr 2021;4(4):e216842.

134. Perez J, Roustit M, Lepelley M, Revol B, Cracowski J-L, Khouri C. Reported Adverse Drug Reactions Associated With the Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic. *Ann Intern Med* [Internet]. 26 janv 2021 [cité 9 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-7918>
135. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, Bartoszko J, Askie L, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ*. 2 mars 2021;372:n526.
136. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 1 janv 2021;27(1):19-27.
137. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Krüger N, Arora P, Sørensen LK, et al. Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity. *EBioMedicine* [Internet]. 1 mars 2021 [cité 21 mai 2021];65. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(21\)00048-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(21)00048-7/abstract)
138. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
139. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R, Nunneley JW, et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry. *Antiviral Res*. 1 avr 2015;116:76-84.
140. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 22 avr 2021 [cité 21 mai 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(21\)00129-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(21)00129-2/abstract)
141. AP-HP - Essai CAMOVID pour évaluer les effets du camostat mesylate dans le traitement de l'infection COVID-19 chez des patients ambulatoires risquant une évolution vers une forme sévère. [Internet]. [cité 9 août 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/contenu/ap-hp-essai-camovid-pour-evaluer-les-effets-du-camostat-mesylate-dans-le-traitement-de>
142. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. A Multicenter Randomized Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Camostat Mesylate for the Treatment of SARS-CoV-2 Infection - COVID-19 in Ambulatory Adult Patients (CAMOVID) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 avr [cité 8 août 2021]. Report No.: NCT04608266. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608266>
143. K A, R T, M A, A T, M V, S T, et al. Effect of bromhexine on clinical outcomes and mortality in COVID-19 patients: A randomized clinical trial [Internet]. Vol. 10, *BioImpacts: BI*. Bioimpacts; 2020 [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32983936/>

144. Tolouian R, Mulla ZD, Jamaati H, Babamahmoodi A, Marjani M, Eskandari R, et al. Effect of bromhexine in hospitalized patients with COVID-19. *J Investig Med*. mars 2021;jim-2020-001747.
145. Commissioner O of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibody for Treatment of COVID-19 [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cité 19 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
146. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 28 oct 2020;0(0):null.
147. f0a041b3a077df35af1e17882a5c5934.pdf [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/f0a041b3a077df35af1e17882a5c5934.pdf
148. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 3 juin 2021 [cité 14 juin 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2780870>
149. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 21 janv 2021 [cité 4 févr 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2775647>
150. Nathan R, Shawa I, De La Torre I, Pustizzi JM, Hastrup N, Patel DR, et al. A Narrative Review of the Clinical Practicalities of Bamlanivimab and Etesevimab Antibody Therapies for SARS-CoV-2. *Infect Dis Ther*. 10 août 2021;1-15.
151. Lilly announces proof of concept data for neutralizing antibody LY-CoV555 in the COVID-19 outpatient setting | Eli Lilly and Company [Internet]. [cité 16 août 2021]. Disponible sur: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-announces-proof-concept-data-neutralizing-antibody-ly>
152. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 21 janv 2021;384(3):238-51.
153. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 4 août 2021;0(0):null.
154. Phase II/III trial shows Ronapreve™ (casirivimab and imdevimab) significantly reduces viral load within seven days of treatment in patients hospitalised with COVID-19

- [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-09-30.htm>
155. Group RC, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial [Internet]. 2021 juin [cité 16 août 2021] p. 2021.06.15.21258542. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>
 156. Copin R, Baum A, Wloga E, Pascal KE, Giordano S, Fulton BO, et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell*. 22 juill 2021;184(15):3949-3961.e11.
 157. Vanhove B, Duvaux O, Rouse J, Royer P-J, Evanno G, Ciron C, et al. High neutralizing potency of swine glyco-humanized polyclonal antibodies against SARS-CoV-2. *Eur J Immunol* [Internet]. [cité 7 mai 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.202049072>
 158. Vanhove B, Marot S, So RT, Gaborit B, Evanno G, Malet I, et al. XAV-19, a Swine Glyco-Humanized Polyclonal Antibody Against SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, Targets Multiple Epitopes and Broadly Neutralizes Variants. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 18 janv 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.761250>
 159. Gaborit B, Dailly E, Vanhove B, Josien R, Lacombe K, Dubee V, et al. Pharmacokinetics and Safety of XAV-19, a Swine Glyco-humanized Polyclonal Anti-SARS-CoV-2 Antibody, for COVID-19-Related Moderate Pneumonia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIa Study. *Antimicrob Agents Chemother*. 65(9):e01237-21.
 160. Garraud O, Heshmati F, Pozzetto B, Lefrere F, Girot R, Saillol A, et al. Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow. *Transfus Clin Biol*. 1 févr 2016;23(1):39-44.
 161. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 26 févr 2021 [cité 15 mars 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777060>
 162. Kocayiğit H, Demir G, Karacan A, Süner KÖ, Tomak Y, Yaylacı S, et al. Effects on mortality of early vs late administration of convalescent plasma in the treatment of Covid-19. *Transfus Apher Sci* [Internet]. 23 avr 2021 [cité 10 mai 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.trasci.com/article/S1473-0502\(21\)00114-2/abstract](https://www.trasci.com/article/S1473-0502(21)00114-2/abstract)
 163. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2049-59.

164. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 1 juin 2020;178:104787.
165. Chaccour C, Casellas A, Matteo AB-D, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 19 janv 2021 [cité 1 févr 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30464-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30464-8/abstract)
166. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 4 mars 2021 [cité 15 mars 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389>
167. Covid-19 et ivermectine : beaucoup d'essais, peu de résultats et pas de preuve d'efficacité clinique [Internet]. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.prescrire.org/fr/203/1845/60820/0/PositionDetails.aspx>
168. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 16 avr 2020 [cité 1 févr 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7253113/>
169. Guillon A, Jouan Y, Petit A, Gueugnon F. Effets immunomodulateurs des macrolides au cours des pathologies respiratoires chroniques. *Réanimation.* janv 2013;22(1):24-33.
170. Berwanger O. Azithromycin, RECOVERY, and the power of large, simple trials. *The Lancet.* 13 févr 2021;397(10274):559-60.
171. Jouin M. Action des corticoïdes [Internet]. Canva. [cité 29 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.canva.com/design/DAE3Z5GTtLs/HCZr3S19Zu6Gmnq3AX3P1w/edit>
172. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* [Internet]. 17 juill 2020 [cité 19 nov 2020]; Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021436>
173. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1330.
174. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* 10 avr 2021;21(1):337.
175. CZARSKA-THORLEY D. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation [Internet]. European Medicines Agency.

- 2020 [cité 15 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>
176. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 9 avr 2021 [cité 4 mai 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00160-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00160-0/abstract)
 177. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *The Lancet*. 4 sept 2021;398(10303):843-55.
 178. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, et al. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 déc 2020;324(22):2292.
 179. Reis G, Moreira-Silva EA dos S, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Health* [Internet]. 27 oct 2021 [cité 11 nov 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(21\)00448-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(21)00448-4/fulltext)
 180. Tardif J-C, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, et al. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 27 mai 2021 [cité 4 juin 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00222-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00222-8/abstract)
 181. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 18 oct 2021 [cité 11 nov 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00435-5/fulltext#seccetitle150](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00435-5/fulltext#seccetitle150)
 182. Kim Y-M, Shin E-C. Type I and III interferon responses in SARS-CoV-2 infection. *Exp Mol Med*. 6 mai 2021;1-11.
 183. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 1 févr 2021;9(2):196-206.
 184. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial | Critical Care Medicine | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork-com.passerelle.univ-rennes1.fr/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2772187>

185. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 | NEJM [Internet]. [cité 29 janv 2021]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/full/10.1056/NEJMoa2028836>
186. Investigators TR-C. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 25 févr 2021 [cité 30 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2100433>
187. Lescure F-X, Honda H, Fowler RA, Lazar JS, Shi G, Wung P, et al. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 4 mars 2021 [cité 5 avr 2021];0(0). Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00099-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00099-0/abstract)
188. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 1 mai 2021;397(10285):1637-45.
189. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milonis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 3 sept 2021;1-9.
190. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol*. 1 oct 2021;3(10):e690-7.
191. Association of Intravenous Immunoglobulins Plus Methylprednisolone vs Immunoglobulins Alone With Course of Fever in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776054>
192. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. août 2020;14(4):561-5.
193. Li Y, Tong CH, Bare LA, Devlin JJ. Assessment of the Association of Vitamin D Level With SARS-CoV-2 Seropositivity Among Working-Age Adults. *JAMA Netw Open*. 19 mai 2021;4(5):e2111634.
194. Amin HA, Drenos F. No evidence that vitamin D is able to prevent or affect the severity of COVID-19 in individuals with European ancestry: a Mendelian randomisation study of open data. *BMJ Nutr Prev Health*. 7 janv 2021;bmjnph-2020-000151.
195. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D₃ on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 17 févr 2021 [cité 4 mars 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776738>

196. Berretta AA, Silveira MAD, C ndor Capcha JM, De Jong D. Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease. *Biomed Pharmacother.* nov 2020;131:110622.
197. Silveira MAD, De Jong D, Berretta AA, Galv o EB dos S, Ribeiro JC, Cerqueira-Silva T, et al. Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF ) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. *Biomed Pharmacother.* 1 juin 2021;138:111526.
198. Kosari M, Nouredini M, Khamechi SP, Najafi A, Ghaderi A, Sehat M, et al. The effect of propolis plus *Hyoscyamus niger* L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial. *Phytother Res.* 15 avr 2021;10.1002/ptr.7116.
199. Girish N, Nadkarni MD, Anuradha Lala MD, Emilia Bagiella P, Helena L. Chang P, Pedro R. Moreno MD, Elisabet Pujadas MD, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 20 oct 2020 [cit  7 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2020.08.041>
200. INSPIRATION Investigators, Mazloomzadeh S, Khaleghparast S, Ghadrdoost B, Mousavizadeh M, Baay MR, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 27 avr 2021;325(16):1620.
201. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 26 ao t 2021;385(9):777-89.
202. Santoro F, N n ez-Gil IJ, Viana-Llamas MC, Maroun Eid C, Romero R, Fern ndez Rozas I, et al. Anticoagulation Therapy in Patients With Coronavirus Disease 2019: Results From a Multicenter International Prospective Registry (Health Outcome Predictive Evaluation for Corona Virus Disease 2019 [HOPE-COVID19]). *Crit Care Med.* juin 2021;49(6):e624.
203. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, Yamane D, Levine A, Jackson AM, et al. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg.* avr 2021;132(4):930-41.
204. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* 8 janv 2022;399(10320):143-51.
205. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, M ller CH, Skov RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. 2021 d c [cit  16 janv 2022] p. 2021.12.27.21268278. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1>
206. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation. :43.

207. CoVariants [Internet]. [cité 15 janv 2022]. Disponible sur: <https://covariants.org/variants/21K.Omicron>
208. Zhao H, Lu L, Peng Z, Chen L-L, Meng X, Zhang C, et al. SARS-CoV-2 Omicron variant shows less efficient replication and fusion activity when compared with delta variant in TMPRSS2-expressed cells. *Emerg Microbes Infect.* 24 déc 2021;0(ja):1-18.
209. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature* [Internet]. 23 déc 2021 [cité 16 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-04389-z>
210. ALERTE PRESSE Nantes, le 27 décembre 2021 [Internet]. [cité 18 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.izsogood.co/so/84NtxNYtB?languageTag=en>

Jouin Marine - SARS-CoV-2 : présentation et état des lieux d'études cliniques dans la recherche d'un traitement

102 feuilles, 26 illustrations, 18 tableaux - Thèse : Pharmacie; Rennes 1; 2022 ; N°

Résumé français

La pandémie nouvelle due au SARS-CoV-2 a bouleversé nos habitudes mais également celles des scientifiques. De très nombreuses études ont été réalisées depuis deux ans pour comprendre le fonctionnement du SARS-CoV-2 et pour trouver un traitement permettant de l'éradiquer. La recherche d'un traitement est continue mais nous avons d'ores et déjà quelques traitements à notre disposition pour lutter contre les formes graves de covid-19, notamment avec les corticoïdes et les antagonistes de l'interleukine 6 qui agissent contre le mécanisme d'hyper inflammation de la covid-19. Les anticorps monoclonaux vont eux pouvoir être utilisés chez les personnes non immunisées, de même que les anticorps polyclonaux, nouvelle technologie d'avenir. De nouveaux antiviraux, inhibant la réplication virale, arriveront bientôt pour une prise en charge en ambulatoire des patients. Attention cependant au mésusage comme cela a pu être le cas pour l'hydroxychloroquine et l'ivermectine entre autres.

Résumé anglais

The new pandemic caused by SARS-CoV-2 has disrupted our daily habits but also those of scientists. Numerous studies have been carried out over the past two years to understand how SARS-CoV-2 works and how to eradicate it. The search for a treatment is continuous but we already have some available treatments to fight against serious forms of covid-19, in particular with corticosteroids and interleukin 6 antagonists which act against the mechanism of hyper inflammation of covid 19. Monoclonal antibodies are able to be used in non-immune people, as well as a new technology : polyclonal antibodies. New antivirals, inhibiting viral replication, will soon arrive for outpatient care. Beware, we need to provide reliable and robust evidence of their effectiveness so as not to cause misuse as may have been for hydroxychloroquine and ivermectin among others.

Rubrique de classement : ÉPIDÉMIOLOGIE

Mots-clés : SARS-CoV-2, COVID-19, traitement, essai clinique

Mots-clés anglais MeSH : SARS-CoV-2, COVID-19, drug, clinical trial

JURY :
Président : Madame TOMASI Sophie
Assesseurs : Mme BOUSARHIN Latifa [directrice de thèse]
Mme LE GREZAUSE Tiphaine