

NANTES UNIVERSITE
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNÉE 2022

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Lola GOZZO

Présentée et soutenue publiquement le 12 décembre 2022

<p>ÉPIDÉMIE DE COVID-19 EN FRANCE ET VACCINATION</p>

Présidente : Mme Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

Directrice de thèse : Mme Isabelle PAGNIER, Maître de conférences en Microbiologie
Faculté de Pharmacie de Marseille

Membres du jury : Mme Géraldine PÉPION, Pharmacien d'Officine, Nantes
M. Gildas PÉPION, Pharmacien d'Officine, Nantes

Remerciements,

A Madame Sonia Prot-Labarthe,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Madame Isabelle Pagnier,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse, merci de votre disponibilité et de votre soutien lors de la rédaction de ce manuscrit.

A Madame Géraldine Pépion,

Merci de m'avoir accueillie tout d'abord en tant que stagiaire, puis en tant que collaboratrice au sein de votre Officine. Merci pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, ainsi que pour votre présence tout au long de cette aventure.

A Monsieur Gildas Pépion,

Merci également de m'avoir intégrée auprès de votre équipe officinale et de m'avoir accordé votre confiance. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apporté, ainsi que pour votre soutien.

A Madame Monique Gillet,

Merci pour ta bonne humeur sans faille qui illumine nos journées, merci pour ton soutien, pour les pauses thé et les fous rires.

A Madame Rose-Anne Jeannot,

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité permanente dès que j'en avais besoin, merci pour ton soutien, pour les goûters et pour tes incroyables paires de baskets.

A mes parents,

Merci d'avoir été si patients avec moi, merci de votre soutien dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci aussi pour votre relecture et vos corrections précieuses. Merci Maman pour tes yeux de lynx et pour ta ténacité qui me porte même quand je ne crois plus en moi. Merci Papa pour ton lâcher prise et ton humour qui me détend même quand je suis trop crispée. Merci pour tout, je ne serais pas là sans vous, littéralement.

A ma soeur Julie et mon frère Pierre,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble, merci pour votre soutien. Enfin je deviens une vraie adulte comme vous !

A Bibe et Mama,

Merci pour votre soutien, même à distance, merci pour vos grains de folie dans ma vie, merci pour votre présence et votre amour. Mes études et ma vie n'auraient pas été les mêmes sans vous.

A ma belle-famille,

Merci pour votre accueil au sein de votre famille et de vos amis, merci pour votre soutien. Mais merci aussi pour toutes les frites, les esquichons et le limoncello, et surtout merci pour votre formidable fils.

Et à Antoine Rolland,

Merci de me donner de l'amour même quand je ne suis pas aimable, merci de me soutenir même quand je suis insoutenable. Merci pour ton sang-froid, pour tes précieux conseils et pour ta présence. Merci de vivre auprès de moi, merci d'exister, ma vie serait bien vide sans toi, parce que ma vie, c'est toi.

Table des matières

Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Abréviations	7
Introduction	10
I. SARS-CoV-2 et Covid-19	11
A) Virus SARS-CoV-2	11
1. Classification	11
2. Structure	12
3. Cycle de réplication	13
4. Variants	14
B) Covid-19	19
1. Transmission	19
2. Physiopathologie	21
3. Symptomatologie	25
4. Diagnostic	27
5. Traitements	38
II. Mesures de prévention hors vaccination	43
A) Définitions	43
1. Cas relatifs au SARS-Cov-2	43
2. Personne vulnérable	44
B) Plan de prévention et de lutte	45
1. Stade 1	46
2. Stade 2	46
3. Stade 3	47
4. Stade 4	47
C) Gestes barrières	48
1. Port du masque	48
2. Aération du lieu de vie	49
3. Lavage des mains	50
4. Distanciation sociale	51
5. Tousser et éternuer dans son coude	51
6. Utiliser des mouchoirs à usage unique	51
D) Isolement	52

E) Confinements et couvre-feux	53
1. Du 17 mars au 2 juin 2020	53
2. Du 30 octobre au 15 décembre 2020	54
3. Du 3 avril au 3 mai 2021	54
E) TousAntiCovid	56
III. Les vaccins contre la COVID-19	57
A) Vaccins à ARN messenger	57
1. Principe	57
2. Indications et préparation	58
3. Effets indésirables	62
B) Vaccins à adénovirus	64
1. Principe	65
2. Indications et préparation	66
3. Effets indésirables	68
C) Vaccin protéique adjuvanté	70
1. Principe	70
2. Indications et préparation	71
3. Effets indésirables	72
D) Vaccin inactivé adjuvanté	72
1. Principe	72
2. Indications et préparation	74
3. Effets indésirables	75
IV. Stratégie vaccinale et données épidémiologiques	76
A) Stratégie vaccinale en France	76
1. Règles initiales théoriques d'allocation des doses de vaccin	78
2. Chronologie réelle des vaccinations	81
B) Passe sanitaire	86
C) Données épidémiologiques en France	88
1. Couverture vaccinale	88
2. Taux d'incidence	89
3. Taux d'hospitalisation et de décès	91
Conclusion	94
Bibliographie	95

Liste des figures

Figure 1 : Arbre phylogénétique des Coronavirinae construit par la méthode du Neighbor-joining via le logiciel MEGA-X.....	11
Figure 2 : Schéma du SARS-CoV-2.....	12
Figure 3 : Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2.....	13
Figure 4 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	14
Figure 5 : Part des variants de SARS-CoV-2 en France en fonction du temps.....	18
Figure 6 : Cycle de transmission du SARS-CoV-2.....	20
Figure 7 : Réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2.....	23
Figure 8 : Mécanismes impliqués dans l'hypercoagulabilité observée dans chez les patients atteints de la COVID-19.....	24
Figure 9 : Signes de gravité de la COVID-19 et conduite à tenir selon la HAS.....	26
Figure 10 : Interprétation du résultat d'un test antigénique.....	30
Figure 11 : Illustration schématique d'un TROD sérologique : A, Schéma du dispositif de détection ; B, Illustration des différents résultats.....	32
Figure 12 : Méthode d'ELISA indirecte permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2.....	34
Figure 13 : Méthode S-Flow permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2.....	35
Figure 14 : Méthode LIPS permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2.....	36
Figure 15 : Tests de microneutralisation avec des virions de SARS-CoV-2 et de pseudoneutralisation.....	38
Figure 16 : Ensemble des gestes barrières à adopter pour limiter les risques de transmission du virus.....	48
Figure 17 : Instructions pour un port de masque chirurgical efficace.....	49
Figure 18 : Règles d'aération des lieux clos.....	50
Figure 19 : Instructions pour un lavage de mains efficace.....	51
Figure 20 : Règles s'appliquant aux cas possibles, probables, confirmés et aux personnes-contacts.....	53
Figure 21 : Chronologie des restrictions de déplacement.....	55
Figure 22 : Principe des vaccins à ARNm.....	58
Figure 23 : Principe des vaccins à adénovirus.....	66
Figure 24 : Principe des vaccins sous-unitaires.....	71
Figure 25 : Principe des vaccins inactivés.....	74
Figure 26 : Recommandations de l'OMS sur la priorisation des vaccinations contre la COVID-19....	77

Figure 27 : Recommandations préliminaires de la HAS pour la priorisation des vaccins contre la COVID-19 en France.....	80
Figure 28 : Chronologie réelle de la campagne de vaccination contre la COVID-19.....	82
Figure 29 : Infographie sur les recommandations pour le rappel vaccinal.....	84
Figure 30 : Recommandations pour la campagne de rappel vaccinal automnale.....	85
Figure 31 : Chronologie de la législation concernant le passe sanitaire.....	86
Figure 32 : Infographie sur le rappel obligatoire pour certaines professions.....	87
Figure 33 : Couverture vaccinale (en pourcentages) avec un schéma de primovaccination complet en fonction des tranches d'âges au 1 ^{er} novembre 2022.....	88
Figure 34 : Evolution temporelle de la couverture vaccinale (en pourcentages) par un schéma de primovaccination complet de la population âgée de 5 ans et plus.....	89
Figure 35 : Taux d'incidence hebdomadaire pour 100 000 habitants par tranches d'âges.....	90
Figure 36 : Nombre des tests positifs dans la population âgée de 20 ans et plus (pour 100 000 tests) en fonction du statut vaccinal et en fonction du temps.....	91
Figure 37 : Taux de nouvelles hospitalisations générales et en services de soins critiques sur 7 jours glissants pour 100 000 habitants pour motif de COVID-19 en fonction du temps.....	92
Figure 38 : Nombre de décès associés à la COVID-19 par tranches d'âges et en fonction du temps.....	93

Liste des tableaux

Tableau 1 : Comparaison des différentes méthodes RT-PCR de diagnostic.....	29
Tableau 2 : Méthodes de conservation, de manipulation et de préparation des doses individuelles des différentes spécialités Comirnaty®.....	60
Tableau 3 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Comirnaty® et Spikevax®.....	63
Tableau 4 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Vaxzevria® et Jcovden®.....	69
Tableau 5 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Nuvaxovid®	72
Tableau 6 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de VLA2001®	75

Abréviations

AAP : Autorisation d'Accès Précoce

ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP-1 : Protéine Activatrice 1

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ASA : Autorisation Spéciale d'Absence

ATUc : Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CoV : CoronaVirus

COVID-19 : COronaVirus Disease 2019

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CYP3A : cytochromes P450 de type 3A

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

GFP : Green Fluorescent Protein

GISAID : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data

HAS : Haute Autorité de Santé

HIF : Hypoxia Inducible transcription Factor

HRP : HorseRadish Peroxidase

IFN : InterFéroN

IFNAR : InterFeroN α/β Receptor

IgG : Immunoglobuline de type G

IgM : Immunoglobuline de type M

IL : InterLeukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRF : Interferon Regulatory Factor

ISG : Interferon Stimulated Gene

JaK : Janus Kinase

LIPS : Luciferase ImmunoPrecipitation System

MAMP : Microbe-Associated Molecular Pattern

MDA-5 :Melanoma Differentiation-Associated gene 5

MERS : Middle East Respiratory Syndrome

MicroCLOTS : Microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome

NF-κB : Nuclear Factor Kappa B

NK : Natural Killer

Nsp : non structural protein

Nt : nucléotide

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PaO₂/FiO₂ : Rapport entre la pression partielle artérielle en oxygène et la fraction inspirée en oxygène

PRR : Pattern Recognition Receptor

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RIG-1 : Retinoic acid-Inducible Gene 1

RSI : Règlement Sanitaire International

RT-PCR : Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction

SARS ou SRAS : Severe Acute Respiratory Syndrome ou Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SFC : Syndrome de Fuite Capillaire

SGDSN : Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale

STAT : Signal Transducer and Activator of Transcription

STT : Syndrome Thrombotique Thrombocytopénique

TACE : TNF-α-Converting Enzyme

TAG-VE : *Technical Advisory Group on Virus Evolution*

TLR : Toll Like Receptor

TMPRSS2 : TransMembrane Protease Serine 2 ou protéase transmembranaire à sérine 2

TNF-α : Tumor Necrosis Factor Alpha

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

UV : UltraViolet

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VOC : Variants Of Concern

VOI : Variants Of Interest

VSV : Virus de la Stomatite Vésiculaire

VUM : Variants Under Monitoring

Introduction

La famille des coronavirus, définie en 1967 en regroupant différents virus ayant des similarités structurales, comprenait jusqu'en 2019 de nombreux virus touchant les animaux, mais seulement 6 virus humains :

- HCoV-229E et HCoV-OC43 découverts dans les années 1960,
- SARS-CoV responsable d'une épidémie en Chine de 2002 à 2003,
- HCoV-NL63 découvert en 2004,
- HCoV-HKU1 identifié en 2005⁽¹⁾,
- MERS-CoV responsable d'une épidémie en Arabie Saoudite en 2012⁽²⁾.

En décembre 2019, une épidémie a éclaté dans la ville de Wuhan en Chine, provoquée par un nouveau virus de cette famille : le SARS-Cov-2. Cette épidémie s'est rapidement transformée en pandémie à cause de la propagation de ce virus hors de Chine.

Le SARS-CoV-2 provoque une maladie appelée la COVID-19. Cette dernière entraîne, en général, des symptômes respiratoires et son taux de mortalité a rapidement dépassé celui des précédentes épidémies à coronavirus.

En France, ce virus circule encore aujourd'hui et ne cesse de muter. De plus, le nombre de décès et d'hospitalisations qu'il entraîne a provoqué une crise sanitaire sans précédent sur le territoire. De par sa contagiosité, sa mutagenicité et sa virulence, il constitue une urgence de santé publique

Premièrement, cette thèse abordera des généralités sur le SARS-CoV-2, telles que sa classification, sa structure, son cycle de réplication et ses différents variants, mais définira également la COVID-19, en particulier ses modes de transmission, sa physiopathologie, sa symptomatologie, ainsi que les méthodes diagnostiques développées pour la détecter et les traitements médicamenteux spécifiques existants pour la soigner.

Dans le deuxième chapitre, seront décrites les mesures de prévention non pharmaceutiques recommandées en France, telles que le plan de prévention et de lutte adopté, les gestes barrières, l'isolement, le confinement et l'application TousAntiCovid.

Ensuite, les différents vaccins développés pour se prémunir de la COVID-19 seront abordés. Plus précisément, les techniques qu'ils utilisent, leurs indications et leurs effets indésirables.

Enfin, dans le dernier chapitre, la stratégie vaccinale sera précisée, ainsi que les données épidémiologiques françaises s'y rapportant.

Pour synthétiser, le SARS-CoV-2 possède la classification suivante :

- Ordre : Nidovirales
- Famille : Coronaviridae
- Sous-famille : Orthocoronavirinae
- Genre : Bétacoronavirus
- Sous-genre : Sarbecovirus

2. Structure

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé d'une taille comprise entre 60 et 200 nm. Son enveloppe possède des spicules, ce sont les protéines S (ou Spike) en forme de massue qui donnent cette apparence de couronne observée en microscopie électronique. C'est aussi de cet aspect que provient le nom "coronavirus" ("corona" signifie "couronne" en latin).

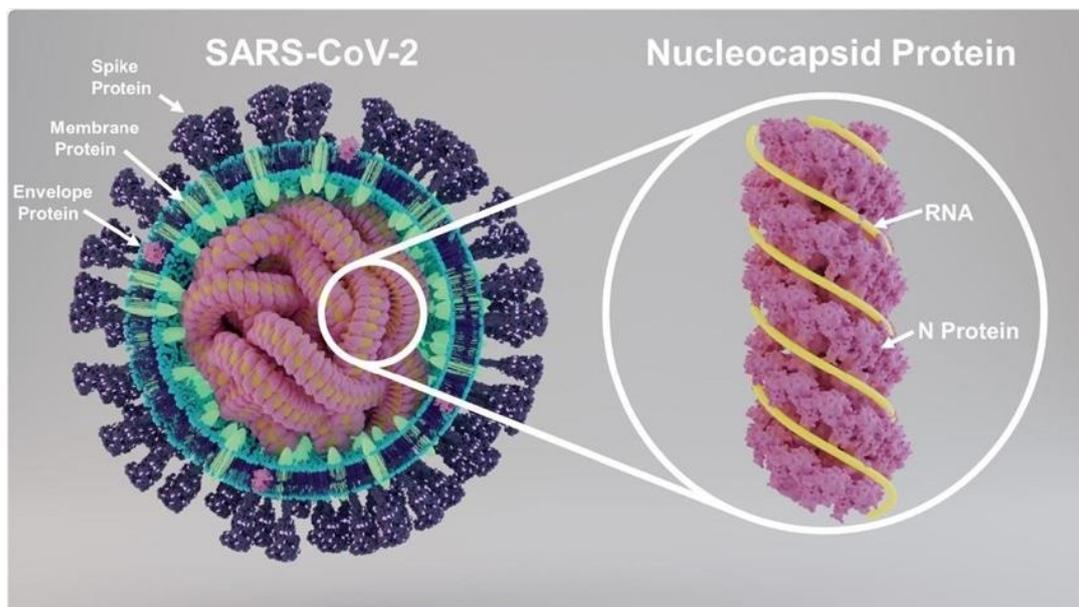


Figure 2 : Schéma du SARS-CoV-2⁽⁵⁾

La protéine S est composée d'une partie globulaire S1 et d'une partie plus longue et fine appelée S2. La partie S1 assure la fixation aux récepteurs cibles ACE2 de la cellule hôte et la partie S2 contribue à la fusion entre les membranes virale et cellulaire lors de l'entrée du virus dans la cellule hôte. Les protéines S sont organisées sous forme trimérique dans l'enveloppe du virus.

Le SARS-CoV-2 possède une protéine d'enveloppe nommée protéine E. Elle jouerait un rôle dans l'assemblage de nouvelles particules virales à la fin de la réplication et porterait des facteurs de virulence⁽⁶⁾.

Il existe à la surface de ce virus une protéine de membrane ou de matrice, encore appelée protéine M. Elle a pour rôle de maintenir l'intégrité structurale de la membrane.

Les bêtacoronavirus de clade A possèdent un autre type de protéine de surface : l'hémagglutinine estérase ou protéine HE formant une deuxième couronne plus petite. Cette protéine n'est pas nécessaire à l'introduction du virus dans la cellule mais favoriserait sa diffusion en facilitant la libération des virions à partir des cellules hôtes.

Les protéines S, E, M (et HE) sont toutes encastrées dans une enveloppe phospholipidique icosaédrique entourant la nucléocapside.

Cette dernière est de forme tubulaire à symétrie hélicoïdale et elle est constituée de la protéine de capsid N⁽⁶⁾. Elle renferme un simple brin d'ARN à polarité positive.

Le génome du SARS-CoV-2 est composé d'environ 30 kb (kilobases) et seulement un tiers de celui-ci (soit environ 10 à 12 kb) code pour les protéines de structure S, E, M et N. Les deux tiers restants codent pour un gène de réplicase nommé ORF1ab dans lequel on identifie 2 parties : ORF1a et ORF1b.



Figure 3 : Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2⁽⁶⁾

Ces gènes ORF1a et ORF1b sont traduits en deux grands polypeptides (pp1a et pp1ab) qui seront ensuite clivés par des protéases en 16 protéines non structurales différentes, chacune d'elle étant indispensable au processus de réplication du virus.

3. Cycle de réplication

La première étape du cycle de réplication du SARS-CoV-2 consiste en la fixation de la sous-unité globulaire S1 de la protéine S au récepteur ACE2 présent sur les cellules cibles. Ce récepteur est une métalloprotéase qui, de manière physiologique, dégrade l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7.

Cette fixation va provoquer une modification conformationnelle de la protéine virale S, exposant alors sa sous-unité S2 et permettant l'endocytose de la protéine. Des protéases membranaires (dont la protéine TMPRSS2 ou Transmembrane Protease Serine 2) de la cellule hôte vont alors réaliser un clivage entre les deux sous-unités de la protéine S et permettre la fusion membranaire entre le virus et la cellule hôte.

La deuxième étape de ce cycle de réplication consiste en la libération de l'ARN viral dans le cytosol de la cellule hôte, suivie de la traduction des gènes ORF1a et ORF1b en leurs polypeptides respectifs pp1a et pp1ab.

Ces polypeptides seront ensuite clivés en 16 protéines non structurales numérotées de nsp1 à nsp16. Ces dernières vont former un grand complexe de transcription-réplication, dont une ARN-polymérase ARN-dépendante et plusieurs protéases. Ce complexe permettra, d'une part, la reproduction de l'ARN viral et, d'autre part, la production de petits brins d'ARN de polarité négative appelés ARN subgénomiques. Ces derniers seront traduits en glycoprotéines de structure des nouveaux virions.

Les dernières étapes de maturation et d'assemblage de l'ARN viral, des protéines de structure et de la protéine N s'effectuent dans l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique pour aboutir à la libération des nouveaux virions par exocytose.

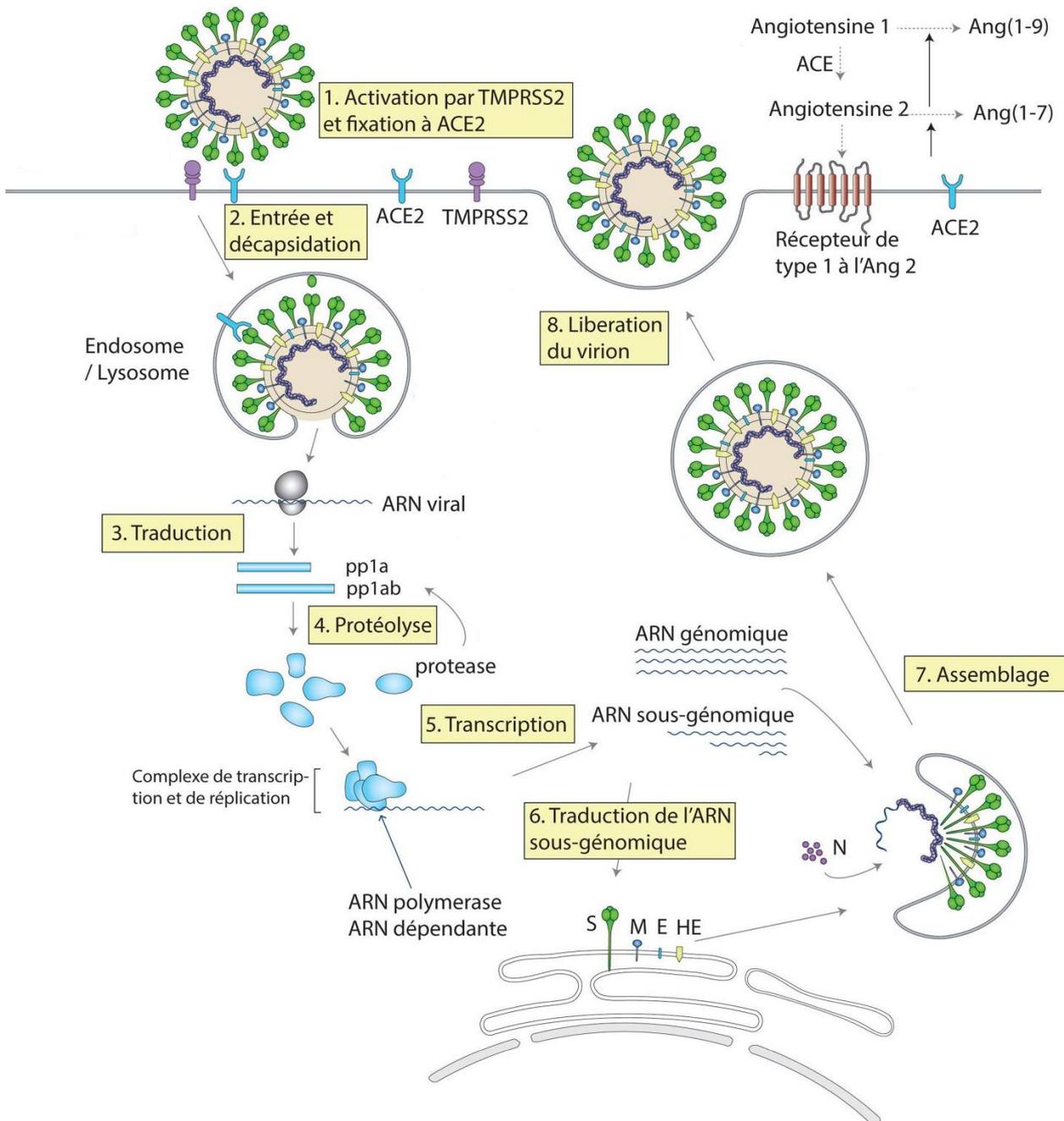


Figure 4 : Cycle de répliation du SARS-CoV-2⁽³⁾

4. Variants

Lors de ses multiples cycles de répliation, le SARS-CoV-2, tout comme les autres virus, peut subir des mutations dans son génome. La majorité de ces mutations n'ont pas de conséquence sur le virus. Cependant, certaines d'entre elles peuvent influencer sur ses propriétés telles que sa contagiosité et sa virulence, ou encore sur l'efficacité des méthodes diagnostiques, des vaccins, ou encore de permettre au virus d'échapper au système immunitaire.

Dans ces cas-là, une nouvelle souche du virus va émerger, qu'on appelle variant.

Dans le cadre du SARS-CoV-2, les variants de ce virus sont classifiés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en fonction du risque qu'ils représentent pour la santé publique mondiale en trois catégories : variants sous surveillance ou VUM (*Variants Under Monitoring*), variants à suivre ou VOI (*Variants Of Interest*), variants préoccupants ou VOC (*Variants Of Concern*).

A chaque catégorie de variants (VUM, VOI ou VOC) correspond une définition ainsi que des missions associées à remplir à la fois par l'OMS, mais aussi par chaque Etat membre de l'OMS.

Les variants peuvent être reclassés à tout moment par l'OMS et son groupe d'experts (*Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution* ou TAG-VE traduit par "groupe consultatif technique sur l'évolution du virus SARS-CoV-2"). Cette réévaluation est effectuée en fonction de l'épidémiologie (incidence, prévalence...) ou des répercussions sur les mesures de lutte contre le virus.

- **Variants sous surveillance ou VUM :**

Ces variants présentent, par rapport au virus de référence, des mutations qui sont susceptibles d'affecter les caractéristiques du virus, cependant sans preuve claire d'un impact phénotypique ou épidémiologique.

Ils nécessitent donc une surveillance renforcée et des tests répétés jusqu'à obtenir de nouvelles preuves.

Missions de l'OMS :

- Etude comparative des caractéristiques du VUM et du risque qu'il représente pour la santé publique,
- Surveillance et suivi de la propagation du variant.

Missions des Etats membres :

- Essayer d'obtenir une image plus représentative de la circulation du variant dans le pays,
- Séquençage complet du génome (et métadonnées associées) qui doit être livré à une base de données publique, telle que la base GISAID (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*),
- Réalisation d'enquêtes de terrain afin d'améliorer la compréhension des caractéristiques du VUM sur l'épidémiologie (infectivité, neutralisation, sévérité...),
- Réalisation d'analyses en laboratoire afin de comprendre les implications phénotypiques du VUM,
- Surveillance de la propagation du VUM et de son interaction avec les autres variants circulants afin d'évaluer sa capacité à concurrencer ou se propager en présence d'un VOI ou VOC dominant⁽⁷⁾.

- **Variants à suivre ou VOI :**

Ces variants présentent, par rapport au virus de référence, des mutations qui sont susceptibles d'affecter ou sont connues pour affecter la transmissibilité, la virulence du virus, l'échappement immunitaire, l'efficacité des méthodes diagnostiques et/ou des traitements et qui sont à l'origine d'une transmission communautaire importante ou de plusieurs foyers de contamination au sein de plusieurs pays.

Ces variants peuvent faire craindre un risque pour la santé publique, leur suivi est important.

Premières mesures à prendre par l'OMS pour un éventuel VOI :

- Etude comparative des caractéristiques du VOI et du risque qu'il représente pour la santé publique,
- Analyses en laboratoire avec la collaboration des Etats membres et de leurs partenaires, si cela est jugé nécessaire,
- Evaluation de l'épidémiologie au niveau mondial du VOI,
- Surveillance et suivi de la propagation du VOI.

Premières mesures à prendre par un Etat membre, si un nouveau VOI est identifié :

- Informer l'OMS des cas associés au VOI (personne, lieu, heure, tableau clinique et autres informations pertinentes),
- Séquençage complet du génome (et métadonnées associées) qui doit être livré à une base de données publique, telle que la base GISAID,
- Réalisation d'enquêtes de terrain afin d'améliorer la compréhension des caractéristiques du VOI et son impact sur l'épidémiologie de la COVID-19, sa sévérité, l'efficacité des mesures sociales et de santé publique, ainsi que toute autre information pertinente,
- Réalisation d'analyses en laboratoire (en fonction des capacités de l'Etat) ou demande d'aide à l'OMS pour mener ces évaluations⁽⁷⁾.

Parmi les variants anciennement classés VOI sont les suivants :

- Les variants Epsilon : émergence aux États-Unis en mars 2020, classés VOI du 5 mars au 6 juillet 2021. Ils montrent une transmissibilité accrue.
- Le variant Zeta : émergence au Brésil en avril 2020, classé VOI du 17 mars au 6 juillet 2021. Il pourrait être plus difficile de neutraliser ce variant par des anticorps (monoclonaux ou provenant de patients en rémission ou vaccinés).
- Le variant Eta : émergence dans plusieurs pays en décembre 2020, classé VOI du 17 mars au 20 septembre 2021. Il pourrait être plus difficile de neutraliser ce variant par des anticorps.
- Le variant Iota : émergence aux États-Unis en novembre 2020, classé VOI du 24 mars au 20 septembre 2021. Il pourrait être plus difficile de neutraliser ce variant par des anticorps.
- Le variant Theta : émergence aux Philippines en janvier 2021, classé VOI du 24 mars au 6 juillet 2021.
- Le variant Kappa : émergence en Inde en octobre 2020, classé VOI du 4 avril au 20 septembre 2021.
- Le variant Lambda : émergence au Pérou en décembre 2020, classé VOI du 14 juin 2021 au 9 mars 2022.
- Le variant Mu : émergence en Colombie en janvier 2021, classé VOI du 30 août 2021 au 9 mars 2022^{(8),(9)}.

● **Variants préoccupants ou VOC :**

Ces variants correspondent à la définition d'un VOI mais sont aussi définis par une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Augmentation de la transmissibilité,
- Augmentation de la virulence,
- Changement de symptomatologie,
- Baisse d'efficacité des mesures sanitaires,
- Baisse d'efficacité des vaccins et/ou traitements disponibles.

Ces variants représentent un risque pour la santé publique, le suivi de leur évolution est primordial.

Premières mesures à prendre par l'OMS pour un éventuel VOC :

- Etude comparative des caractéristiques du VOC et du risque qu'il représente pour la santé publique, en collaboration avec le TAG-VE,
- Analyses en laboratoire avec la collaboration des Etats membres et de leurs partenaires, si cela est jugé nécessaire,
- Communication des nouvelles désignations et découvertes aux Etats membres et au public,
- Évaluation des directives actuelles de l'OMS, et mise à jour de celles-ci si nécessaire.

Premières mesures à prendre par un Etat membre, si un VOC est identifié :

- Séquençage complet du génome (et métadonnées associées) qui doit être livré à une base de données publique, telle que la base GISAID,
- Signalement à l'OMS des cas ou groupes de cas (appelés aussi "clusters") associés au VOC conformément au Règlement Sanitaire International (RSI),
- Réalisation d'enquêtes de terrain et d'évaluations en laboratoire (en fonction des capacités de l'Etat membre et en coordination avec la communauté internationale) afin d'améliorer la compréhension de l'impact du VOC sur l'épidémiologie de la COVID-19, sa sévérité, l'efficacité des mesures sociales et de santé publique, l'efficacité des méthodes diagnostiques, la réponse immunitaire, la neutralisation par les anticorps, ou toute autre information pertinente⁽⁷⁾.

Les variants anciennement classés VOC sont les suivants :

- Le **variant Alpha** : émergence au Royaume-Uni en septembre 2020, classé VOC du 18 décembre 2020 au 9 mars 2022.

Il présente 17 mutations dans son génome, dont 8 sont retrouvées dans la protéine S du virus. Ces mutations lui accordent une affinité supplémentaire avec son récepteur ACE2, améliorent sa fixation aux cellules ainsi que son entrée dans les cellules. Ce variant était plus contagieux, et provoquait des symptômes plus sévères que le virus de référence ou les variants circulants à ce moment-là.

- Le **variant Bêta** : émergence en Afrique du Sud en mai 2020, classé VOC du 18 décembre 2020 au 9 mars 2022.

Il présente 9 mutations sur la protéine S, dont 3 d'entre elles augmentent l'affinité du virus pour son récepteur ACE2. Ce variant présente un plus haut risque de transmission et une réduction de la neutralisation par des anticorps.

- Le **variant Gamma** : émergence au Brésil en novembre 2020, classé VOC du 11 janvier 2021 au 9 mars 2022.

Il présente 10 mutations dans la protéine S qui pourraient réduire sa neutralisation par des anticorps.

- Le **variant Delta** : émergence en Inde en octobre 2020, classé VOI le 4 avril 2021 puis VOC du 11 mai 2021 au 7 juin 2022.

Ce variant s'est rapidement propagé et a provoqué de nombreux décès. Il présente 10 mutations dans la protéine S^{(7),(8)}.

Actuellement, le seul variant classé VOC est le **variant Omicron** : émergence dans plusieurs pays en novembre 2021, classé VUM le 24 novembre 2021 puis VOC depuis le 26 novembre 2021.

Il présente plus de 30 mutations dans la protéine S, ainsi que des mutations dans l'enveloppe, la protéine N et de multiples autres mutations dans les protéines non structurales du virus. Ce grand nombre de mutations et l'augmentation rapide du nombre de cas de COVID-19 en Afrique ont permis de rapidement le classer parmi les VOC. Ce variant présente une infectivité supérieure aux autres variants et pourrait être plus difficile à neutraliser avec des anticorps^{(7),(8)}.

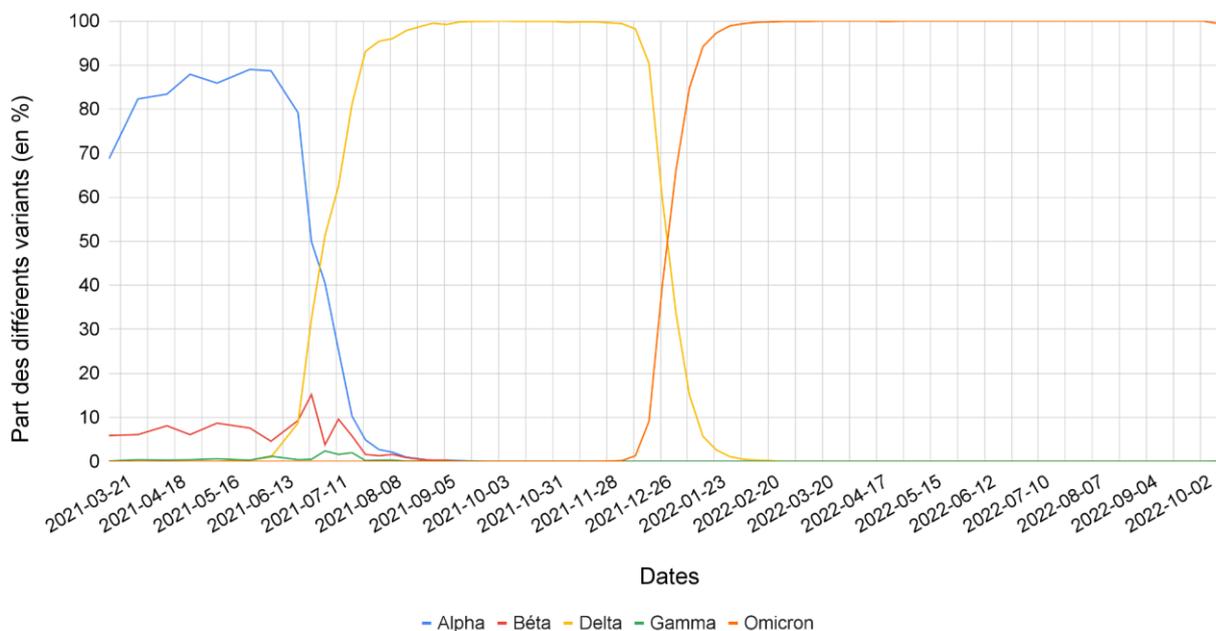


Figure 5 : Part des variants de SARS-CoV-2 en France en fonction du temps⁽¹⁰⁾

Remarque : depuis l'émergence du variant Omicron, 6 de ses sous-variants ont été classés VUM⁽⁷⁾.

B) Covid-19

1. Transmission

Le séquençage complet du génome du SARS-CoV-2, réalisé par l'Institut Pasteur les 29 et 30 janvier 2020⁽¹¹⁾, a permis de faire une comparaison entre le matériel génétique du SARS-CoV-2 et des autres CoV déjà connus :

- 50% de similitudes avec le MERS-CoV,
- 79% de similitudes avec le SARS-CoV-1,
- 96% de similitudes avec le virus BatCoV RaTG13 touchant la chauve-souris *Rhinolophus affinis* découvert en 2013.

La COVID-19 est une anthroponose, c'est-à-dire "une maladie de l'animal transmissible à l'être humain"⁽¹²⁾. Elle nécessite donc un réservoir naturel, une espèce animale porteuse du virus SARS-CoV-2 mais ne développant pas de pathologie.

Les chiroptères sont un groupe de mammifères qui véhiculent le plus de CoV différents. Les chauves-souris chinoises qui hébergent le plus de CoV apparentés aux SARS-CoV sont les rhinolophidés, notamment *Rhinolophus sinica* et *R. ferrumequinum*. De plus, les virus qu'elles transportent possèdent également une affinité pour le récepteur ACE2, la cible du SARS-CoV-2.

Il est donc possible que des chauves-souris de la famille des rhinolophidés soient le réservoir naturel du SARS-CoV-2, cette théorie est renforcée par les similitudes génomiques présentées plus haut.

Cependant, les espèces *R. sinica* et *R. ferrumequinum* ne sont pas endémiques de la région de Wuhan. De plus, la transmission directe entre la chauve-souris et l'être humain, bien que théoriquement possible, n'a jamais pu être documentée.

Il est donc possible que le SARS-CoV-2 ait besoin d'un hôte intermédiaire avant de se transmettre à l'Homme.

Des chercheurs de l'Université agricole de Guangzhou ont retrouvé 99% de similitudes entre les séquences génomiques d'un CoV retrouvé chez le pangolin javanais ou *Manis javanica* (régulièrement consommé en Asie) et le SARS-CoV-2.

Ils ont donc supposé que le pangolin était l'hôte intermédiaire de ce virus⁽¹³⁾.

Il y a probablement eu de multiples recombinaisons génétiques lors des transmissions entre les chauves-souris et le pangolin, ce qui expliquerait que le virus ait pu contaminer l'Homme. Cette transmission aurait eu lieu dans un marché d'animaux vivants à Wuhan, où ont été répertoriés les premiers cas humains connus de COVID-19⁽¹⁴⁾.

Les être humains contaminés par le SARS-CoV-2 peuvent propager le virus dans leur entourage même s'ils ne présentent pas de symptômes.

La transmission inter-humaine se produit généralement par l'intermédiaire de gouttelettes respiratoires (particules de plus de 5 à 10 µm de diamètre) provenant d'un effort de toux, d'éternuements, ou de paroles.

Elle peut se produire lors d'un contact direct avec un individu contaminé.

Elle peut aussi être indirecte et se réaliser via une surface contaminée par les muqueuses nasale, buccale ou conjonctivale. En effet, l'infectiosité du SARS-CoV-2 dure jusqu'à 2 à 3 jours sur les surfaces plastiques et sur l'acier inoxydable, 1 jour sur du carton et 4 heures sur du cuivre⁽¹⁵⁾.

La transmission humaine peut également se réaliser après un contact prolongé à un aérosol concentré en virus dans un lieu fermé/non aéré.

La transmission oro-fécale ou *in utero* serait probable étant donné qu'il est possible de retrouver le virus dans les selles et le sang de patients contaminés et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes, mais cela reste une supposition. À ce jour, aucun cas n'a pu démontrer cette théorie⁽³⁾.

Cycle de transmission du SARS-CoV-2

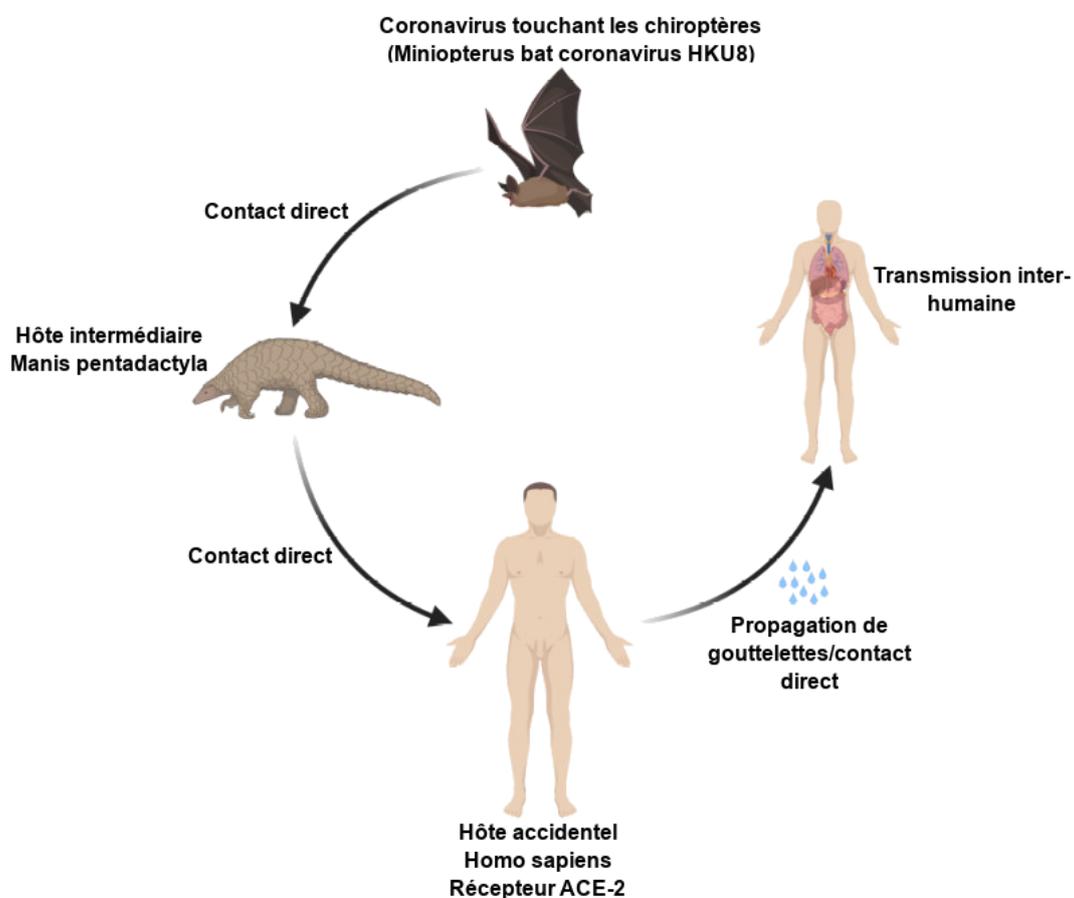


Figure 6 : Cycle de transmission du SARS-CoV-2⁽¹⁵⁾

2. Physiopathologie

La réponse immunitaire au SARS-CoV-2 a été déterminée à partir de modèles d'infections virales déjà connues.

L'entrée du virus dans les cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire va provoquer une cascade de réactions nommée "orage cytokinique"^{(3),(15)} entraînant un syndrome inflammatoire important.

Au niveau des macrophages alvéolaires, elle débute par l'activation des PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) qui sont capables de reconnaître des motifs moléculaires présents sur les bactéries et virus notamment : les MAMPs (*Microbe-Associated Molecular Patterns*).

Les PRRs impliqués se lient à l'ARN viral (RIG-1, MDA-5⁽¹⁶⁾, TLR-3, 7 et 8) ou aux protéines de surface virales (TLR-2 et 4).

Ces liaisons entraînent alors l'activation des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1 et NF-κB) qui vont provoquer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1 et IL-6).

Cette cascade de cytokines va résulter en une hyperperméabilité capillaire, un recrutement de cellules inflammatoires et une attraction d'IFN-1 (Interféron-1).

L'IFN-1 va alors se lier à ses récepteurs (IFNAR) et induire (via la voie de signalisation JaK/STAT) la transcription de gènes (ISG).

Ces derniers entraînent la sécrétion de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires et le recrutement de macrophages, monocytes et polynucléaires neutrophiles. Cela permet d'inhiber la réplication virale et de protéger les cellules non infectées.

Cette cascade de réactions liée aux interférons est dépendante de déterminants génétiques : les individus ne sécrétant pas assez d'IFN-1 ne seront pas aptes à freiner la réplication virale, et inversement, les individus sécrétant trop d'IFN-1 vont provoquer une augmentation de l'expression des récepteurs ACE2 à la surface de leurs cellules (la cible de la protéine du SARS-CoV-2).

Au niveau des pneumocytes, il existe un deuxième mécanisme augmentant l'intensité de cet "orage cytokinique".

La protéine virale S, en activant sa cible ACE2, va provoquer l'activation d'une enzyme de conversion (TACE), ce qui va entraîner une sécrétion supplémentaire de TNF-α et donc de cytokines pro-inflammatoires.

Au niveau des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), les antigènes viraux sont reconnus. Cela entraîne une réponse immédiate des cellules NK (*Natural Killer*) et des lymphocytes T.

Ces antigènes viraux sont ensuite internalisés et apprêtés par les CPA afin d'être présentés aux lignées lymphocytaires.

Le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) de type I présente l'ARN viral et le CMH de type II présente les protéines de surface virales aux lymphocytes T CD4, CD8 et aux lymphocytes B.

Les lymphocytes B assurent alors la mise en mémoire des antigènes viraux et la production d'anticorps, permettant une immunité plus ou moins durable.

Un phénomène d'épuisement lymphocytaire peut alors être observé, en majorité chez les cas sévères de COVID-19. Cela se traduit par une lymphopénie CD4 et CD8⁽¹⁷⁾ ainsi qu'une baisse de cellules NK, ce qui pourrait être à l'origine de sepsis et de décès.

Il faut noter que la protéine ACE2 joue un rôle extrêmement important dans la COVID-19. Elle est le récepteur permettant l'entrée du virus dans les cellules hôtes sous sa forme membranaire, et serait également un facteur protecteur sous sa forme circulante.

En effet, la forme circulante d'ACE2 a une activité supérieure chez les enfants et les femmes, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces populations sont moins touchées par la COVID-19⁽¹⁸⁾.

À l'inverse, ACE2 sous sa forme membranaire est plus fortement exprimée chez les patients atteints de cancer ou de diabète, ce qui expliquerait leur risque plus élevé de développer une forme grave de la maladie⁽¹⁹⁾.

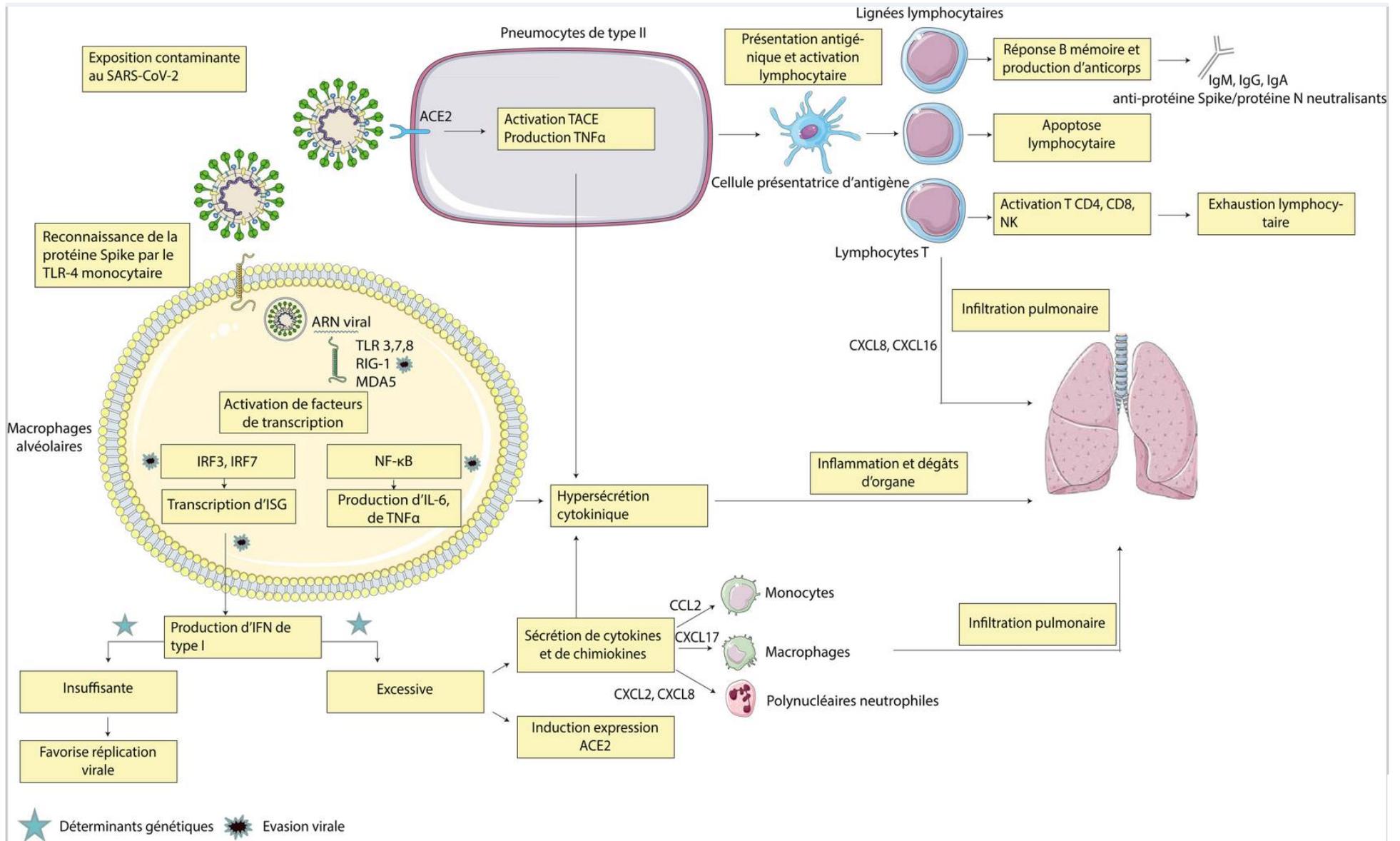


Figure 7 : Réponse immunitaire immédiate au SARS-CoV-2⁽³⁾

Le recrutement excessif de médiateurs de l'inflammation (via les mécanismes précédemment cités) va provoquer des lésions pulmonaires. Ces dernières vont entraîner une hypoxémie qui est responsable d'une activation de la coagulation et d'une inhibition de la fibrinolyse et des anticoagulants endogènes (via la voie des HIF-1 et 2).

Parallèlement, l'hypoxémie va entraîner le recrutement de cellules mononucléées sanguines périphériques (lymphocytes T et B, cellules NK, monocytes/macrophages) au niveau de la barrière alvéolo-capillaire. Ceci va renforcer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6) via la voie NF- κ B.

Ces cytokines vont provoquer une inhibition de l'activateur du plasminogène (PAI-1), une inhibition des anticoagulants endogènes et l'activation du facteur tissulaire. L'agression directe de l'endothélium par le virus et l'activation du complément contribue également à l'activation du facteur tissulaire.

Ce dernier est impliqué dans l'activation plaquettaire et la formation de thrombine, ce qui résulte en l'augmentation de la formation de fibrine.

L'ensemble de ces phénomènes résultent en une hypercoagulabilité et un syndrome thrombo-inflammatoire obstructif des micro-vaisseaux pulmonaires (MicroCLOTS)⁽²⁰⁾.

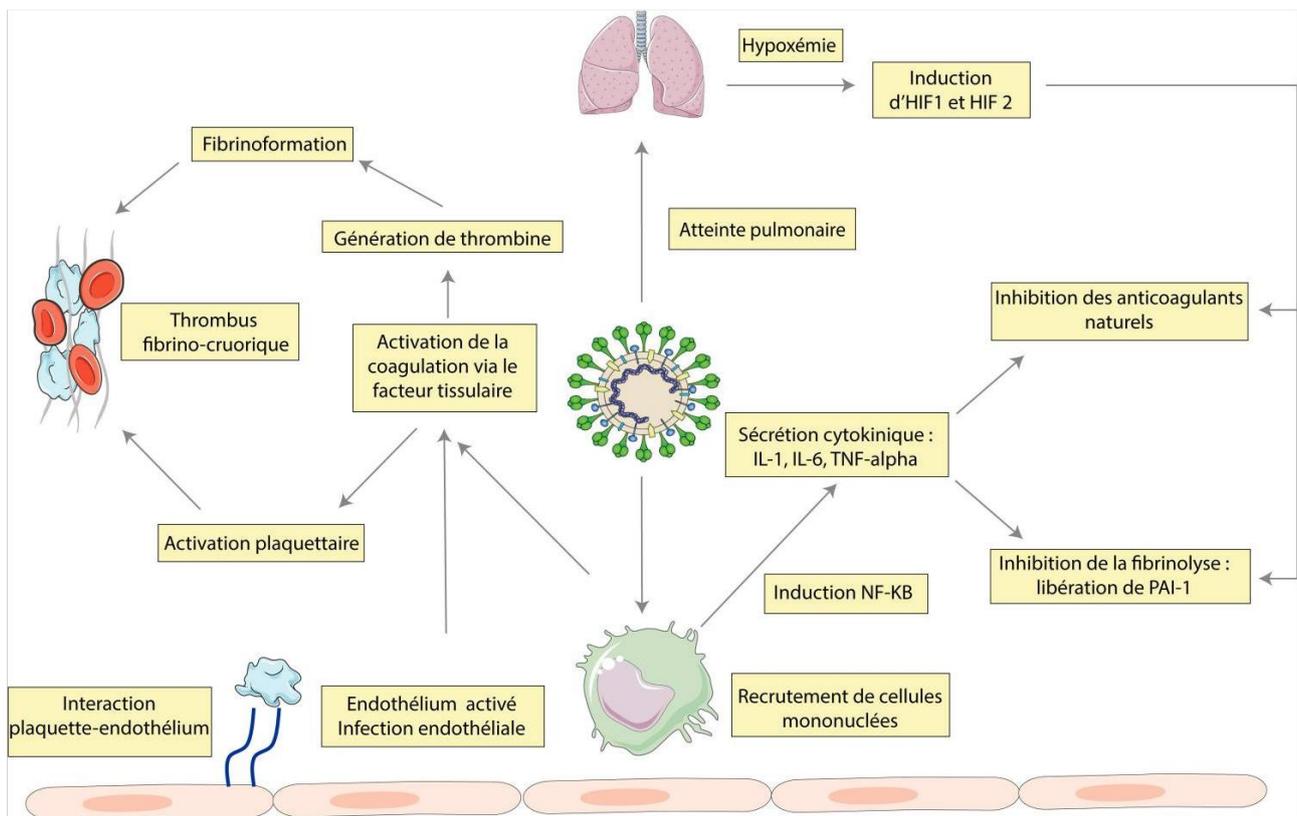


Figure 8 : Mécanismes impliqués dans l'hypercoagulabilité observée chez les patients atteints de la COVID-19⁽³⁾

3. Symptomatologie

La COVID-19 est une pathologie qui peut être asymptomatique à sévère, pouvant requérir une hospitalisation en service de réanimation, voire entraîner le décès.

L'incubation du virus SARS-CoV-2 dure entre 2 et 7 jours en moyenne, avec une médiane à 4 jours⁽¹⁷⁾ et une durée maximum enregistrée de 12,5 jours⁽²¹⁾. Sa contagiosité de la COVID-19 est estimée à 2 jours avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 7 à 10 jours après le début des symptômes⁽²²⁾.

L'installation des symptômes est progressive. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, la toux et l'asthénie.

Il existe d'autres symptômes moins fréquents tels que la perte de goût et d'odorat, la congestion nasale, la conjonctivite, les maux de gorge, les céphalées, les myalgies, les éruptions cutanées, les frissons, les vertiges, la diarrhée, les nausées et les vomissements.

Les symptômes peu fréquents sont l'irritabilité, la confusion, l'altération de la conscience, les troubles anxieux, la dépression, les troubles du sommeil, les complications neurologiques telles que les accidents vasculaires cérébraux, les inflammations du cerveau, les délires et les lésions nerveuses⁽²³⁾.

Il existe des cas de symptômes prolongés durant plusieurs semaines à plusieurs mois après une infection au SARS-CoV-2. Les symptômes concernés sont les suivants :

- Asthénie,
- Troubles neurologiques : cognitifs, sensoriels, céphalées,
- Troubles cardio-thoraciques : douleurs et/ou oppressions thoraciques, tachycardie, dyspnée, toux,
- Troubles de l'odorat et du goût,
- Douleurs,
- Troubles digestifs,
- Troubles cutanés.

L'observation de symptômes prolongés doit mener à une investigation auprès du patient, notamment pour éliminer tout risque de complications.

Bien que le recul sur ces types de symptômes soit faible, l'observation des cas répertoriés permet de constater une évolution sous forme de poussées de ceux-ci, menant progressivement à une amélioration de l'état général⁽²⁴⁾.

La forme sévère de la COVID-19, nécessitant une prise en charge médicale immédiate, se traduit par au moins l'un des symptômes suivants :

- Essoufflement,
- Perte d'appétit,
- Confusion,
- Douleur ou sensation d'oppression sur le thorax,
- Fièvre importante > 38°C⁽²³⁾.

En 2020, le Centre de Contrôle et de Prévention des Maladies, en Chine, a pu catégoriser les cas en fonction de la sévérité de la maladie sur un échantillon de 44415 individus testés positifs au SARS-CoV-2 en laboratoire hors patients asymptomatiques :

- Bénins : peu ou pas de signes de pneumonie.
- Sévères : dyspnée, fréquence respiratoire ≥ 30 cycles/minute, saturation en oxygène du sang $\leq 93\%$ (valeurs normales comprises entre 95 et 100%), rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, l'apparition d'infiltrats pulmonaires $\geq 50\%$ en 24 à 48 heures.
- Critiques : insuffisance respiratoire, défaillance multiviscérale, sepsis et choc septique⁽²⁵⁾.

En France, les signes de gravité ont permis à la Haute Autorité de Santé (HAS) de définir les critères d'hospitalisation et de prise en charge en urgence.

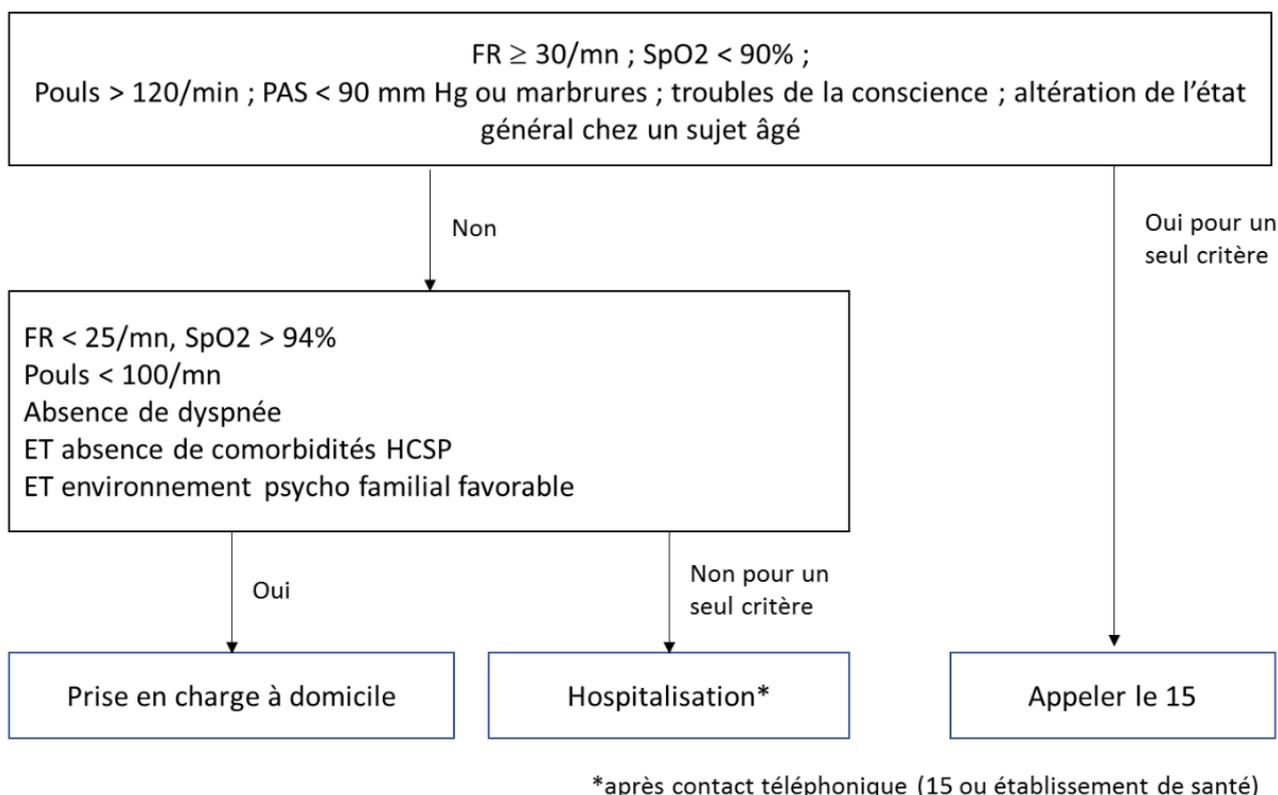


Figure 9 : Signes de gravité de la COVID-19 et conduite à tenir selon la HAS⁽²⁶⁾

La part de patients asymptomatiques atteints de la COVID-19 est difficile à déterminer. En effet, les dépistages du SARS-CoV-2 se font généralement suite à la présence de symptômes évoquant la maladie.

En comparant les données fournies par plusieurs études, il a été possible de calculer une estimation de cette part de patients asymptomatiques : elle s'élèverait à 24,3% (avec un écart de crédibilité compris entre 2,7 et 61,8%)⁽²⁷⁾.

Cette proportion de patients asymptomatiques étant très variable, la transmission du virus est d'autant plus difficile à contrôler au sein de la population.

4. Diagnostic

Les méthodes de diagnostic auront chacune des conditions particulières d'application, des indications.

En général, la mise en évidence du SARS-CoV-2 chez un patient sera demandée suite à la présence d'une symptomatologie évocatrice de la COVID-19. Cependant, à ce jour, le dépistage est ouvert à toute la population, y compris aux patients asymptomatiques.

- **RT-PCR :**

La technique de dépistage par RT-PCR est la première à avoir été mise en place au cours de l'épidémie, elle permet de détecter la présence de SARS-CoV-2 chez un patient et donc de détecter l'infection en cours.

Il s'agit de la méthode la plus spécifique et la plus sensible.

Elle est applicable à tous les types de patients sans distinction d'âge, qu'ils soient symptomatiques ou non.

Elle se réalise principalement sur des écouvillonnages naso-pharyngés et sur des prélèvements de liquide broncho-alvéolaire, mais également sur des prélèvements salivaires (avec une perte de sensibilité de 3 à 13%⁽²⁸⁾).

La première étape de la méthode RT-PCR consiste en une lyse du virus pour exposer son brin d'ARN. Cela permet de rétro-transcrire le brin d'ADN complémentaire (ADNc) à l'ARN viral grâce à une enzyme transcriptase inverse (ou *reverse transcriptase*) couplée à une amorce complémentaire à quelques bases du brin d'ARN.

La deuxième étape va consister à amplifier le brin d'ADNc dans un mélange contenant des désoxyribonucléotides grâce à plusieurs phases :

- 1) Phase de dénaturation permettant de séparer les deux brins d'ARN-ADNc lors du premier cycle puis les deux brins d'ADN et d'ADNc lors des cycles suivants.
- 2) Phase d'hybridation des amorces couplées à une polymérase sur les brins d'ADNc.
- 3) Phase d'amplification par transcription.

La répétition successive de ces étapes permet une amplification exponentielle.

Il existe sur ce principe différents types de RT-PCR :

- RT-PCR conventionnelle : les échantillons sont d'abord amplifiés en présence d'une ADN-polymérase grâce à un thermocycleur permettant d'obtenir les températures nécessaires à chaque étape.

Ensuite, ils sont déposés sur un gel d'électrophorèse. La présence ou l'absence de matériel génétique amplifié sera détectée par émission de rayons UV après migration des échantillons sur la plaque.

Cette méthode n'est aujourd'hui pas utilisée dans le dépistage du SARS-CoV-2.

- RT-PCR en temps réel : le principe est similaire à la RT-PCR conventionnelle mais des témoins de fluorescence sont ajoutés au mélange.

Ils permettent de suivre l'augmentation du nombre d'amplicons en fonction du temps, de réaliser une analyse quantitative des échantillons et d'éviter l'étape de migration sur gel d'électrophorèse pouvant parfois aboutir à des contaminations entre échantillons.

- RT-PCR *Transcription Mediated Amplification* (TMA) : à la différence des deux autres types de RT-PCR, celle-ci se déroule à température constante.

En effet, suite à la rétrotranscription de l'ARN viral en ADNc, l'activité RNase de la transcriptase inverse lyse l'ARN viral et l'utilisation d'une ARN-polymérase permet la transcription du brin d'ADNc directement en brins d'ARN.

Pour valider l'étape d'extraction, il est nécessaire d'ajouter aux échantillons un contrôle interne possédant une concentration connue de cellules dont le matériel génétique est connu et qui subira les étapes de lyse et d'amplification en même temps que les échantillons.

Parallèlement aux échantillons, un témoin négatif (solution fournie par les constructeurs des machines ou de l'eau) subira les mêmes étapes. Cela permet de prouver que seul le matériel génétique est amplifié.

Un témoin positif (solution contenant les gènes cibles du SARS-CoV-2 en concentration connue) peut également être utilisé afin de valider l'étape d'amplification du SARS-CoV-2.

Au sein du laboratoire de virologie du CHU de Nantes, il existe plusieurs techniques de PCR : la PCR maison, la Virobis ou la Pancov.

	Cibles	Extraction	Protocole	Résultats	Machines	Témoins
PCR maison	Gène E 1 région du gène ORF1b	45 minutes d'extraction dans EZ1 Qiagen	RT-PCR en temps réel pendant 40 à 45 cycles de réplication dans thermocycleur Rotor-Gene Qiagen ($\approx 1h30$)	Interprétation des courbes par les pharmaciens biologistes	 EZ1 Qiagen Rotor-Gene Qiagen	1 témoin d'extraction (contrôle interne) 1 témoin négatif 1 témoin positif 1 témoin fortement positif
Virobis	Gène N Gène ORF1ab	40 minutes d'extraction dans Magnapure 96 Roche	RT-PCR en temps réel en thermocycleur LC480 Roche ($\approx 2h$)	Interprétation des courbes par les pharmaciens biologistes	 Magnapure 96 Roche LC480 Roche	1 témoin d'extraction (contrôle interne) 1 témoin négatif 1 tube d'eau témoin 1 témoin positif
Pancov	2 régions différentes du gène ORF1ab	Extraction dans Panther ou Panther Fusion (tampon de lyse inclus dans les tubes fournis par le constructeur)	RT-PCR TMA dans Panther ou Panther Fusion (extraction + RT-PCR $\approx 3h30$)	Interprétation automatisée des courbes, rendu des résultats positifs ou négatifs directement par la machine	 Panther Hologic Panther Fusion Hologic	1 amplicon contrôle interne 1 témoin positif 1 témoin négatif

Tableau 1 : Comparaison des différentes méthodes RT-PCR de diagnostic au sein du laboratoire de virologie du CHU de Nantes

- **Test ou TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) antigénique :**

Le test antigénique permet de détecter une infection en cours au SARS-CoV-2.

C'est une technique de détection plus rapide, moins onéreuse et dont l'interprétation du résultat est plus simple que le dépistage par RT-PCR.

Ce test s'effectue sur des prélèvements naso-pharyngés mais repose sur une détection par immunochromatographie qualitative dont le résultat est interprétable en moins de 30 minutes.

Le test antigénique comprend :

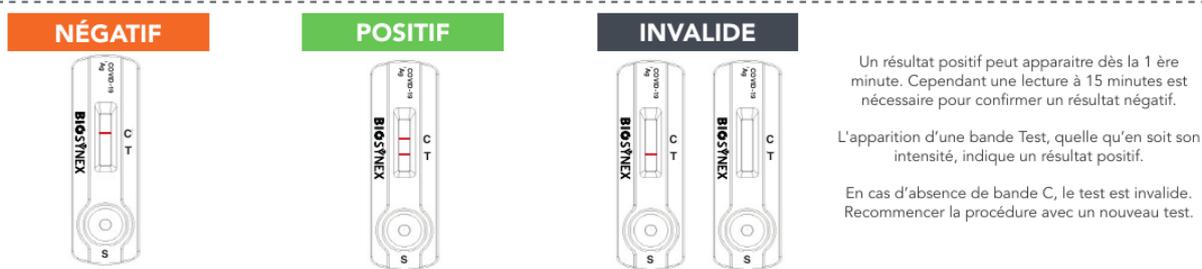
- Une bandelette de test entourée d'une cassette en plastique,
- Un tampon réactif sec, contenant des particules d'or colloïdal de couleur rouge-pourpre, conjuguées à des anticorps monoclonaux primaires dirigés contre une protéine du virus SARS-CoV-2,
- Une membrane de réaction située sur la bandelette, contenant des anticorps monoclonaux secondaires dirigés contre la même protéine du virus SARS-CoV-2,
- Une solution tampon pour échantillon.

L'écouvillon ayant servi au prélèvement naso-pharyngé est mis en contact avec la solution tampon pour échantillon. Cette solution est ensuite déposée dans le puit échantillon creusé dans la cassette, ce qui dissout le tampon réactif sec. Le mélange migre alors le long de la bandelette par capillarité.

Si l'échantillon contient des antigènes du virus, un complexe anticorps anti-SARS-CoV-2/virus se formera et sera capté au niveau de la membrane de réaction, provoquant l'apparition d'une ligne colorée au niveau de la zone de lecture du test.

Le test antigénique présente également une bande colorée de contrôle afin de pouvoir s'assurer que le bon volume d'échantillon a été introduit et que le test est interprétable.

Interprétation du résultat du test



BIO SYNEX

Lire attentivement les instructions figurant sur l'étiquetage et/ou les notices des réactifs
 BIOSYNEX SWISS SA Rue de Romont 29-31 CH-1700 FRIBOURG - SUISSE • client.pro@biosynex.com • www.biosynex.com

POS_UTL_SW40006_FR_V01202009604

Figure 10 : Interprétation du résultat d'un test antigénique⁽²⁹⁾

Remarque : l'apparition d'une bande colorée, même de faible intensité, doit faire conclure à un test positif.

Cependant, ce type de détection possède une sensibilité inférieure au test par RT-PCR (entre 80 et 97%). Cela implique que les indications de ce test sont spécifiques :

- Personnes asymptomatiques, hors cas contact ou cas détectées au sein d'un cluster,
- Personnes symptomatiques de moins de 65 ans, sans facteur de risque de forme grave de la COVID-19.

- **Autotest :**

Les autotests permettent la détection d'une infection en cours au SARS-CoV-2.

Ils utilisent la même technique que le test antigénique, cependant le prélèvement utilisé est nasal.

Ils sont en vente libre en officine et délivrés pour :

- Les personnes asymptomatiques de plus de 15 ans qui ne sont pas cas contacts,
- Les enfants de moins de 15 ans en milieu scolaire qui ne sont pas cas contacts.

Ils sont également recommandés et délivrés gratuitement pour les personnes-contacts :

- Âgées de plus de 12 ans ayant un schéma vaccinal complet,
- Âgées de moins de 12 ans avec ou sans schéma vaccinal complet.

De plus, les autotests sont délivrés gratuitement à hauteur de 10 par mois pour certaines professions au sein des services d'aide et d'accompagnement à domicile, services de soins infirmiers à domicile, services pour personnes handicapées et accueillants familiaux accompagnant des personnes âgées ou des personnes en situation de handicap⁽³⁰⁾.

- **TROD sérologique :**

Les TROD sérologiques permettent la détection d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. La présence de ces anticorps indiquent une immunisation au virus.

Ils sont réalisés sur des prélèvements sanguins, de sérum ou de plasma (10 à 15 µL)

Cette méthode de détection des IgM et des IgG est basée sur le principe de l'immunochromatographie (tout comme le test antigénique).

Les IgM sont des anticorps d'apparition précoce (5-7 jours après le début des symptômes) et disparaissant rapidement (quelques semaines à 2-3 mois).

Les IgG sont d'apparition plus tardive (14 jours après le début des symptômes) mais sont détectables plus longtemps (de plusieurs mois à plusieurs années).

De ce fait, peu importe le type de test sérologique utilisé, la présence d'IgM chez le patient, avec ou sans présence d'IgG, mène à la conclusion que l'immunisation au SARS-CoV-2 est récente.

À l'inverse, les tests ne présentant que la présence d'IgG permettent de conclure à une immunisation plus ancienne au SARS-CoV-2.

Le TROD sérologique se présente sous forme d'une cassette présentant un puits pour déposer le prélèvement et une bande permettant la lecture du résultat. Il est fourni avec un tampon de dilution.

L'échantillon est déposé dans le puits de la cassette, suivi par la solution de dilution. Par capillarité, l'échantillon va progresser le long de la bandelette.

Il passe d'abord par une zone de conjugaison contenant des antigènes du SARS-CoV-2 et des IgG de lapin, tous deux couplés à des particules d'or colloïdal de couleur rouge-pourpre. Ces deux éléments sont ensuite transportés par l'échantillon et suivent sa progression le long de la bandelette.

L'échantillon et les réactifs passent ensuite sur une membrane de nitrocellulose présentant une ligne d'anticorps anti-IgM humains, une ligne d'anticorps anti-IgG humains et enfin une ligne d'anticorps anti-IgG de lapin.

Si l'échantillon du patient contient des anticorps anti-SARS-CoV-2, ceux-ci se conjuguent avec les antigènes du virus. Ensuite, les IgM et/ou les IgG sont captés le long de la ligne d'anticorps anti-IgM et/ou anti-IgG humains, provoquant l'apparition d'une ou de deux lignes de couleur rouge-pourpre (grâce aux particules d'or colloïdal).

Enfin, les IgG de lapin sont captés par les anticorps anti-IgG de lapin, provoquant de la même manière, l'apparition d'une ligne rouge-pourpre. Cette dernière réaction n'étant pas liée à la composition de l'échantillon, elle sert de contrôle et permet de s'assurer que le test est interprétable. Si la ligne de contrôle n'apparaît pas, le test est invalide et doit être refait.

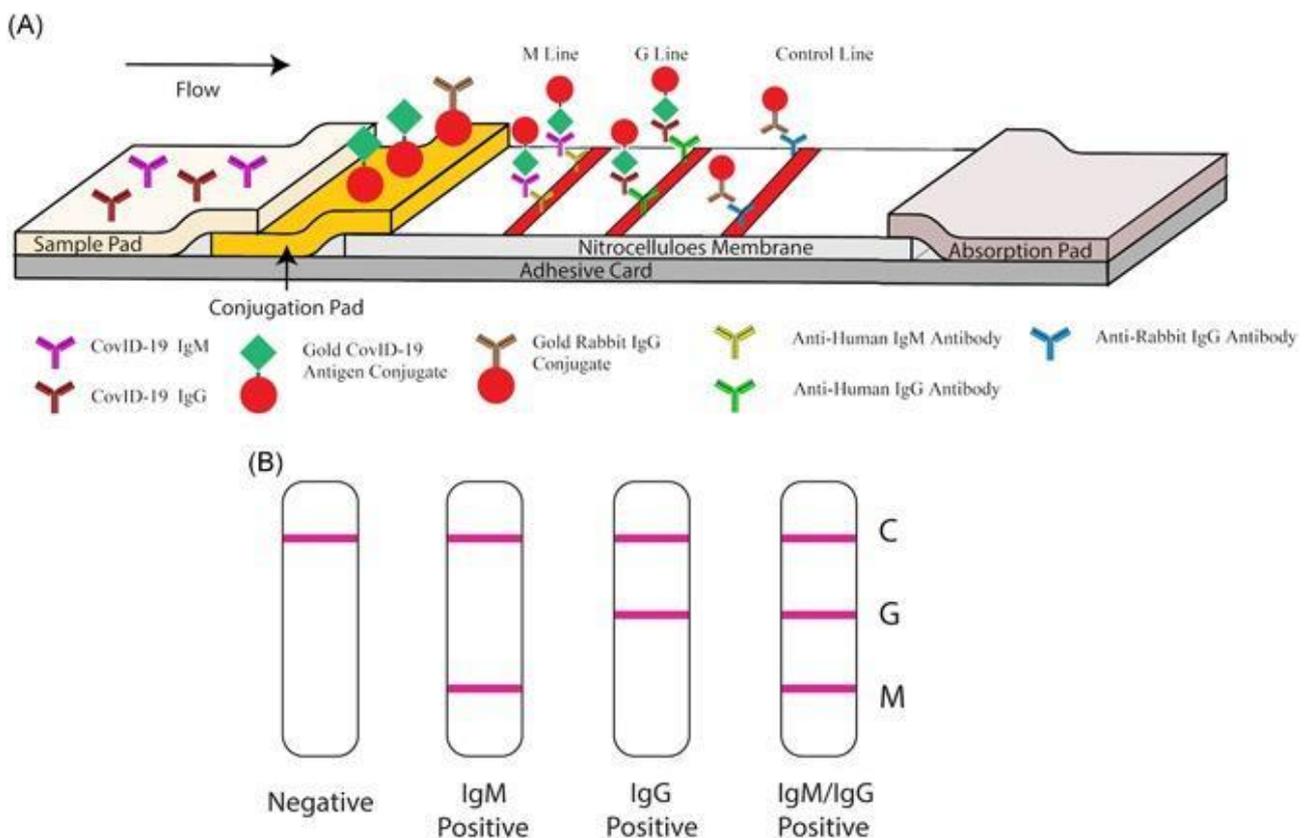


Figure 11 : Illustration schématique d'un TROD sérologique
A, Schéma du dispositif de détection
B, Illustration des différents résultats⁽³¹⁾

- **Tests sérologiques :**

Il existe deux types de tests sérologiques.

Le premier permet de déceler de manière qualitative ou quantitative la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez un patient, et donc de déterminer si ce patient a été en contact avec le virus.

Le second type permet de révéler si les anticorps présents chez le patient ont une action neutralisante sur le virus, donc de déterminer si ce patient est immunisé contre le virus^{(32),(33)}.

Ces tests sont effectués sur des prélèvements sanguins, de sérum ou de plasma.

- Tests sérologiques déterminant la présence d'anticorps :

À l'instar des TROD sérologiques, ces tests permettent de rechercher la présence de deux types d'anticorps : les IgM et les IgG. Plusieurs techniques permettent cette détection : tests ELISA, S-Flow et LIPS.

- **Technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) indirecte :**

Il s'agit d'une technique rapide (2 heures) et fiable permettant de déterminer de manière qualitative et quantitative la présence d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 chez un patient.

La première étape de cette technique consiste à recouvrir le fond de récipients (puits) avec une protéine recombinante. L'antigène cible choisi est soit la protéine N entière (ELISA N), soit le domaine extracellulaire de la protéine S du SARS-CoV-2 (ELISA S).

Lors de la deuxième étape, le sérum du patient à tester est ajouté au fond des puits. Si celui-ci contient des anticorps dirigés contre le virus (anticorps primaires), ils se fixeront sur les antigènes recombinants.

Les puits sont lavés trois fois pour éliminer l'excédent de sérum. Par la suite, des anticorps secondaires couplés à la peroxydase du raifort (HRP) y sont ajoutés. Les anticorps secondaires vont se fixer sur les anticorps primaires s'ils sont présents.

De nouveau, les puits sont lavés trois fois. Dans cette nouvelle étape, un substrat détectant la HRP est ajouté. Le substrat utilisé est de la TMB (3,3',5,5'-tetramethylbenzidine) qui a la capacité de se colorer en bleu en présence de HRP.

Ensuite, de l'acide sulfurique est ajouté au mélange, ce qui a pour effet de modifier la couleur du substrat du bleu au jaune.

Enfin, les puits sont analysés dans un appareil de chimiluminescence qui détecte le signal lumineux émis par le mélange et son intensité.

Ce résultat permet non seulement de déduire la présence ou l'absence d'anticorps chez le patient mais aussi de les quantifier.

Il est à noter qu'il existe des kits pour tests ELISA comprenant les puits déjà préparés ainsi que les réactifs.

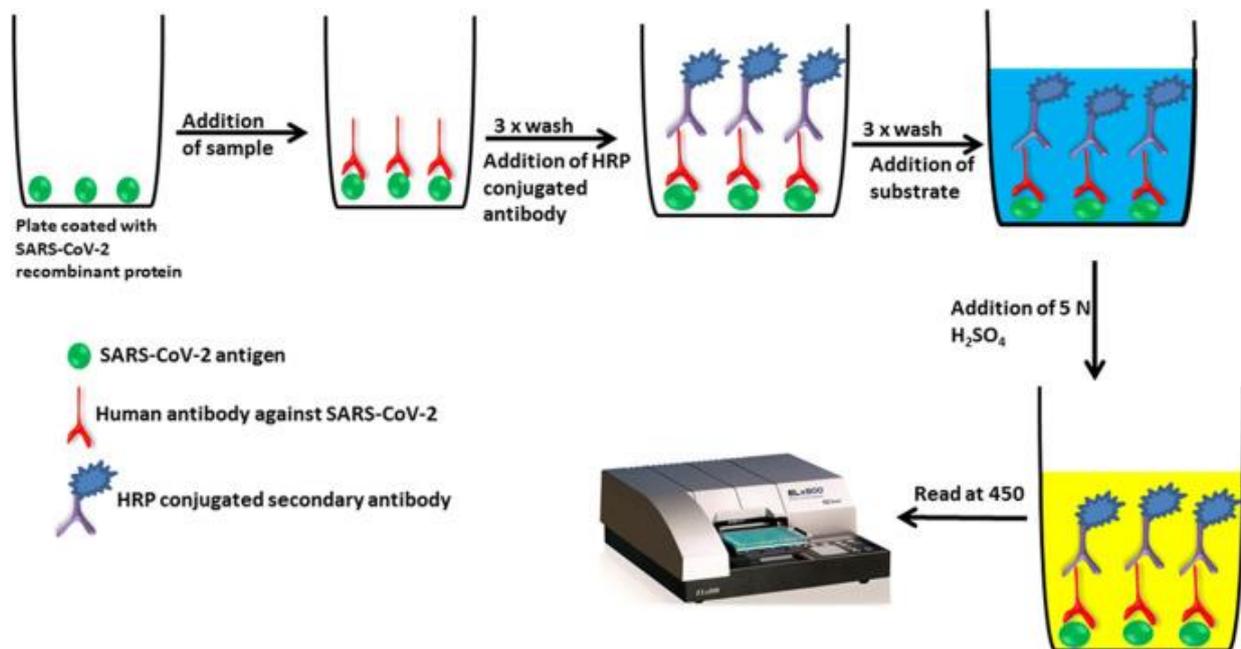


Figure 12 : Méthode d'ELISA indirecte permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2⁽³⁴⁾

- Technique S-Flow :

Il s'agit d'une technique qualitative longue mais très sensible et spécifique (plus sensible que la méthode ELISA S sur des faibles taux d'anticorps) ciblant la protéine S entière du SARS-CoV-2.

La première étape consiste à créer un plasmide de transfection codant pour la protéine S du SARS-CoV-2. Premièrement, le squelette du vecteur issu de lentivirus et présentant une résistance à l'ampicilline est préparé. Ensuite, un insert codant pour la protéine S est préparé également et combiné au squelette de vecteur. Le plasmide ainsi obtenu est criblé à l'aide de colonies bactériennes. Une fois cette phase réalisée, il peut enfin être extrait. Cette étape dure 7 jours.

La deuxième étape consiste à transfecter les plasmides obtenus dans des cellules. Ces cellules transfectées pourront alors générer des particules lentivirales compétentes possédant dans leur génome la séquence codante pour la protéine S. Le mélange de cellules et particules virales est centrifugé et filtré pour ne récupérer que les particules virales. Cette étape dure 4 jours.

La troisième étape consiste en la transduction d'un nouveau groupe de cellules avec les particules lentivirales précédemment obtenues. Les cellules transduites exprimant alors la protéine S à leur membrane seront sélectionnées puis laissées en incubation afin qu'elles se multiplient. Cette étape dure 11 jours.

La quatrième et dernière étape consiste à ajouter le sérum du patient aux cellules exprimant la protéine S.

Si l'échantillon contient effectivement des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, ils se fixeront sur la protéine S à la surface des cellules transduites. Ensuite, des anticorps secondaires dirigés contre les anticorps du patient et conjugués à un fluorophore sont ajoutés au mélange. Le mélange ainsi obtenu est analysé en cytométrie de flux afin de déterminer la présence ou l'absence d'anticorps chez le patient.

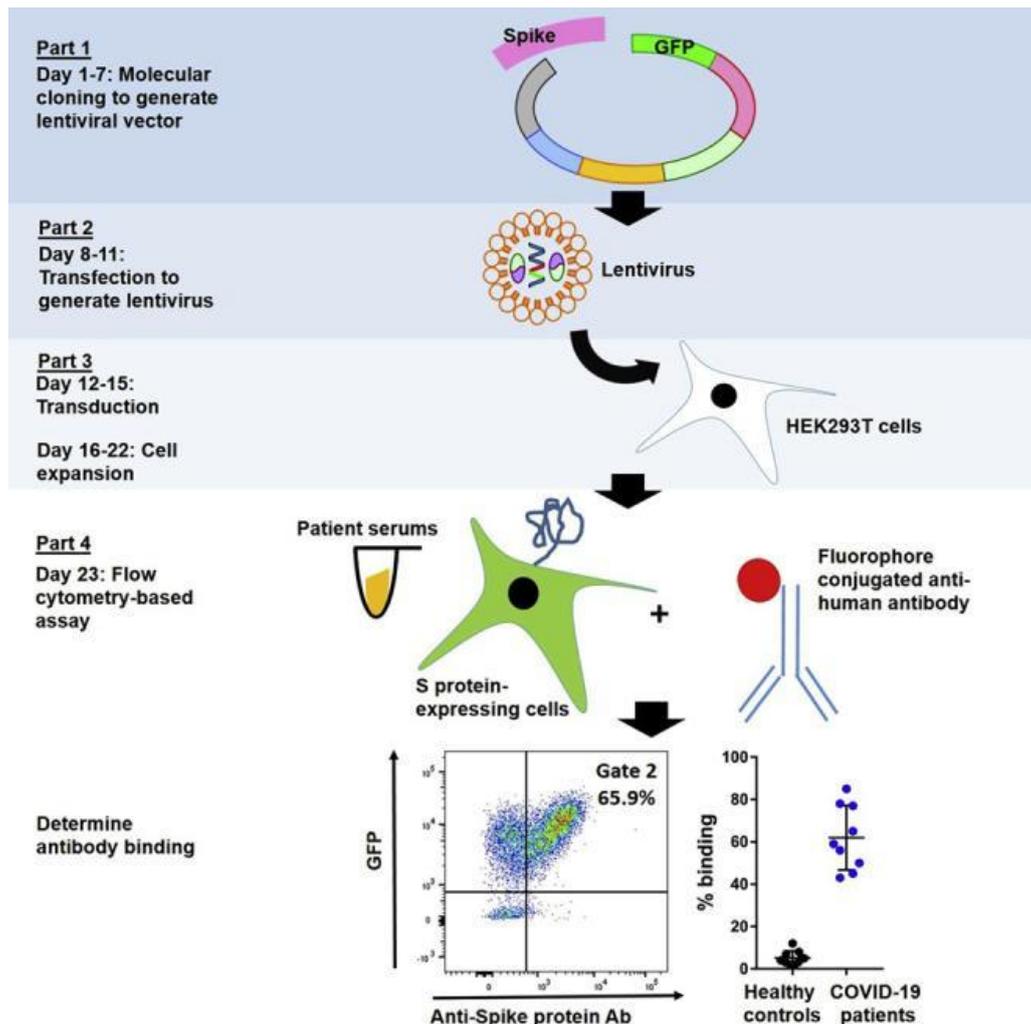


Figure 13 : Méthode S-Flow permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2⁽³⁵⁾

- **Technique LIPS** (*Luciferase ImmunoPrecipitation System*) :

Il s'agit d'une méthode d'immunoprécipitation permettant de détecter et quantifier, dans un échantillon, les anticorps dirigés contre la protéine N, S ou leurs sous-unités. Cette méthode peut également permettre de caractériser les régions antigéniques ciblées par les anticorps.

Cette technique commence par les trois premières étapes de la méthode S-Flow, cependant l'objectif est ici de faire exprimer aux cellules les protéines S ou N couplées à une enzyme : la nanoluciférase (NanoLuc®).

Les luciférases sont des enzymes fréquemment retrouvées chez des espèces des fonds marins. Elles permettent de réaliser une réaction de bioluminescence en oxydant leur substrat, la luciférine.

La nanoluciférase est une luciférase dérivée d'une espèce de crevette (*Oplophorus gracilirostris*) et modifiée par le laboratoire Promega pour la rendre plus petite (19 kDa) tout en maintenant son activité⁽³⁶⁾.

Le groupe de cellules exprimant les protéines N ou S couplées à la luciférase sont ensuite lysées. Le lysat obtenu est mis en contact avec du sérum de patient.

Si ce dernier contient des anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, des complexes immuns se formeront entre ces anticorps et les fragments cellulaires présentant les protéines S et N.

Ensuite, des billes recouvertes de résine (sépharose) d'affinité protéine G sont ajoutées au mélange.

Les protéines G sont des protéines bactériennes se trouvant dans la paroi cellulaire de Streptocoques des groupes C et G. Elles possèdent une grande affinité pour les IgG de nombreuses espèces de mammifères⁽³⁷⁾.

Ces billes ont pour rôle de capturer les anticorps du patient ainsi que les complexes immuns formés. Les puits sont ensuite lavés afin d'éliminer les billes n'ayant pu se lier.

Enfin, le substrat de luciférase est ajouté au mélange. La nanoluciférase liée aux protéines S et N, pourra alors réaliser sa réaction. Une machine de bioluminescence pourra alors détecter la présence de nanoluciférase, seulement si les protéines S et N sont complexées avec des anticorps anti-SARS-CoV-2.

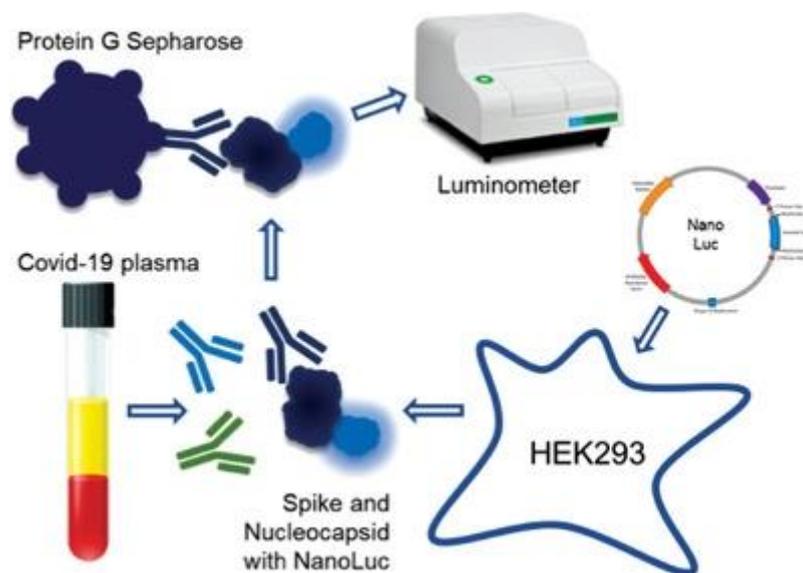


Figure 14 : Méthode LIPS permettant la détection d'anticorps humains dirigés contre le SARS-CoV-2⁽³⁸⁾

○ Tests de séro-neutralisation :

Ces tests permettent d'évaluer si la présence d'anticorps chez le patient permet d'inhiber ou de limiter la multiplication du virus, donc de déterminer si les anticorps d'un patient peuvent le protéger d'une nouvelle infection au SARS-CoV-2. Cependant, ils ne permettent pas de déterminer en quelle quantité les anticorps neutralisants sont nécessaires pour empêcher une nouvelle infection, ni leur persistance dans le temps.

Il existe deux méthodes de séro-neutralisation : l'une utilisant des virions de SARS-CoV-2, l'autre utilisant des lentivirus.

- **Microneutralisation utilisant des virions de SARS-CoV-2** :

Il s'agit de la méthode de référence, cependant elle est difficile à appliquer en routine car elle nécessite un laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (ou P3)⁽³⁹⁾.

La première étape consiste à préparer des puits avec différentes dilutions de sérums de patients préalablement inactivés par la chaleur (pour rendre inefficaces le complément et les virus éventuellement présents).

Une solution contenant une concentration connue de SARS-CoV-2 est ensuite ajoutée au sérum.

Le mélange ainsi obtenu est incubé pendant une heure à température ambiante.

Remarque : cette expérience nécessite des témoins positifs ne contenant que du virus et des témoins négatifs ne contenant que du sérum.

Ensuite, les puits réalisés sont ajoutés à des cultures cellulaires et incubés à nouveau une heure à 37°C.

Les solutions contenant le virus et/ou le sérum patient sont alors retirées des cultures cellulaires et remplacées par du sérum bovin pour empêcher une mort cellulaire par dessiccation. 48 heures plus tard, l'effet cytopathique du virus peut être vérifié sur les cellules infectées, les puits témoins négatifs ne devant pas montrer de signes d'infection.

La dernière étape consiste en un processus de coloration similaire à la technique ELISA. Elle requiert des anticorps primaires murins dirigés contre la protéine de capside N du SARS-CoV-2 (ou équivalent) et des anticorps secondaires dirigés contre les anticorps primaires et conjugués à la HRP.

L'ajout de substrat permet la coloration des puits, puis l'ajout d'acide sulfurique stoppe la réaction et modifie la coloration.

Les puits sont ensuite lus en densité optique. Les résultats peuvent permettre de calculer le pourcentage d'inhibition du virus par les anticorps du patient via la formule suivante :

$$100 - \left(\frac{X - \text{moyenne des puits témoins négatifs}}{\text{moyenne des puits témoins positifs} - \text{moyenne des puits témoins négatifs}} \right) \times 100$$

Où X représente le résultat obtenu par chacun des puits tests⁽⁴⁰⁾.

Il est également possible de réaliser le même test en modifiant le type de coloration. Par exemple, en remplaçant, dans le génome du SARS-CoV-2 le gène ORF par un gène codant pour une nanoluciférase.

- Neutralisation utilisant des pseudovirus ou pseudo-neutralisation :

Il s'agit d'un protocole similaire à la microneutralisation, cependant un pseudovirus est utilisé à la place du SARS-CoV-2.

Un pseudovirus est un virus d'une autre famille que le SARS-CoV-2 (généralement un lentivirus ou le virus de la stomatite vésiculaire VSV) dont le génome a été modifié pour exprimer la protéine de surface S du SARS-CoV-2 ainsi qu'un marqueur aidant la détection (gène de la nanoluciférase ou d'une protéine fluorescente GFP). Ces pseudovirus sont obtenus en transfectant des cultures cellulaires avec des plasmides codant pour tous ces gènes, de la même manière que dans la technique S-flow.

Cette technique est plus sûre et ne nécessite donc pas de laboratoire P3.

De manière identique à la microneutralisation, cette méthode utilise des témoins positifs (puits ne contenant que les pseudovirus exprimant la protéine S) et des témoins négatifs (puits ne contenant que du sérum patient ou un milieu de culture seul).

Les autres puits contiennent alors un mélange pseudovirus-sérum à tester. Ce mélange est mis en présence de cellules exprimant la protéine ACE2 à leur surface, afin de pouvoir internaliser les pseudovirus n'ayant pas été neutralisés par les anticorps du patient⁽³³⁾.

De la même manière qu'une microneutralisation, après incubation, l'effet cytopathique est étudié sur les cultures cellulaires et les puits sont lus en densité optique, en fluorescence ou chimiluminescence en fonction du type de coloration utilisé.

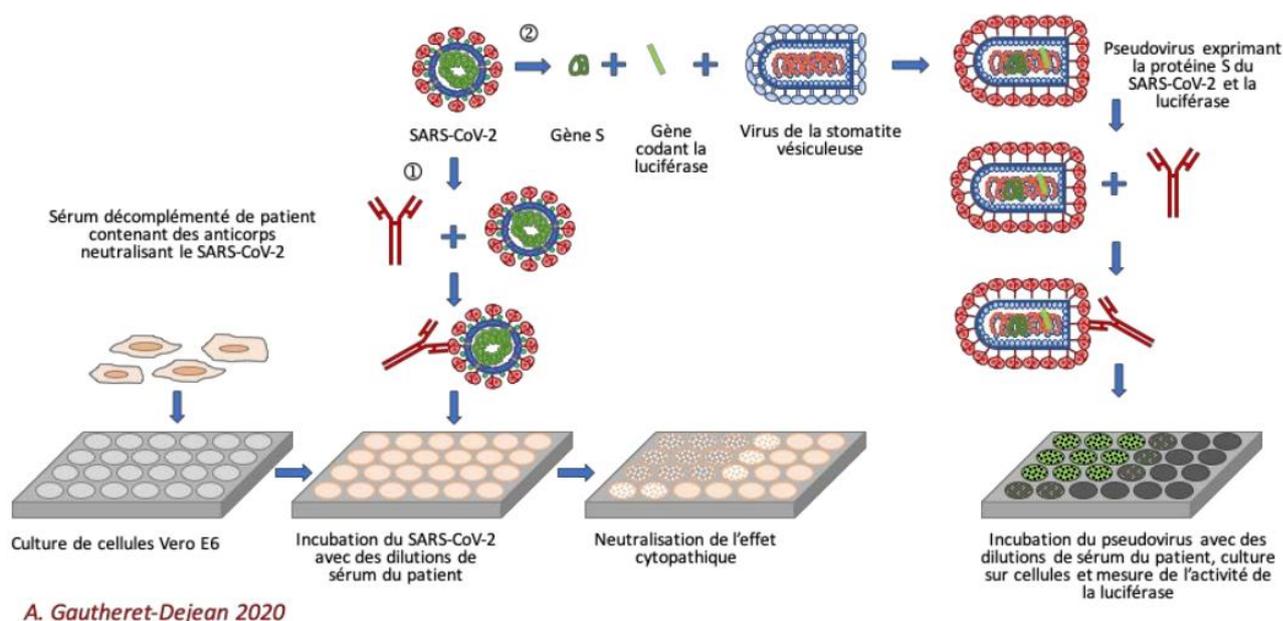


Figure 15 : Tests de microneutralisation avec des virions de SARS-CoV-2 ① et de pseudoneutralisation ②⁽⁴¹⁾

5. Traitements

Le traitement contre la COVID-19 est principalement symptomatique. Cependant, il existe de nouveaux médicaments spécifiques au SARS-Cov-2 disponibles en France. Ils sont uniquement indiqués chez les personnes à très haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19.

- **Casirivimab/imdevimab ou Ronapreve®** : traitement curatif et préventif

Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier composé d'une association de deux anticorps monoclonaux humains dirigés contre la protéine S du virus : le casirivimab et l'imdevimab. Ces deux anticorps se fixent sur des épitopes différents de la protéine S, inhibant son interaction avec le récepteur ACE2 à la surface des cellules hôtes et empêchant l'infection de celles-ci par le virus.

En France, cette spécialité s'est vu accorder une Autorisation Temporaire d'Utilisation de Cohorte (ATUc) dès le 8 mars 2021, puis une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) le 4 août 2021 et enfin une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 12 novembre 2021⁽⁴²⁾.

Le Ronapreve® est indiqué dans le traitement curatif des patients de 12 ans et plus infectés par le SARS-CoV-2 et étant à risque élevé de développer une forme sévère de la COVID-19. Son administration nécessite une confirmation du diagnostic par RT-PCR et un criblage du type de variant impliqué.

Le Ronapreve® est également indiqué en prophylaxies pré- et post-exposition chez les patients correspondant aux critères suivants :

- Âgées de plus de 12 ans,
- Risque élevée de développer une forme sévère de la COVID-19,
- En contact avec le SARS-CoV-2,
- Faiblement répondeurs ou non répondeurs à la vaccination (schéma de primovaccination complet).

Les doses recommandées sont :

- En traitement curatif :
 - Pour les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie :
600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab en dose unique par perfusion intraveineuse.

Le traitement doit être administré au plus vite après le résultat des tests, maximum dans les 5 jours.
 - Pour les patients hospitalisés, ne présentant pas d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, et nécessitant une oxygénothérapie
4000 mg de casirivimab et 4000 mg d'imdevimab en dose unique par perfusion intraveineuse.
- En prophylaxie post-exposition :
 - 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab en dose unique simultanément par perfusion intraveineuse ou de manière consécutive par voie sous-cutanée.

Le traitement doit être administré le plus rapidement possible après exposition confirmée au virus et après un test RT-PCR négatif.
- En prophylaxie pré-exposition : (n'est plus recommandé en raison de la prépondérance du variant omicron sur le territoire français)
 - Une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab, suivie d'une dose toutes les 4 semaines de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab en perfusion intraveineuse ou par voie sous-cutanée.

Cette posologie est réservée aux patients exposés de manière continue ou prolongée au virus.

Remarque : lors de l'oubli d'une dose, celle-ci doit être administrée dès que possible, il faudra par la suite respecter l'intervalle de 4 semaines entre chaque dose.

Le casirivimab et l'imdevimab n'ont aucune activité neutralisante sur le variant omicron du virus. Ils ne doivent donc pas être administrés en traitement curatif aux patients infectés par le variant omicron du virus, ni en traitement préventif aux patients ayant été en contact avec le variant omicron du virus.

De même, si le virus possède des mutations en position 484 de la protéine S, l'activité neutralisante du casirivimab est diminuée, bien que l'association casirivimab/imdevimab reste neutralisante. Dans ce cas-là, il est possible d'administrer le traitement en renforçant la surveillance virologique afin de diminuer le risque d'émergence de nouvelles mutations du virus.

Il est donc impératif de réaliser un test de criblage aux patients infectés avant de démarrer le traitement.

Ce traitement ne nécessite aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale ou hépatique.

La seule contre-indication à l'administration de cette spécialité est l'hypersensibilité aux principes actifs ou excipients qu'elle contient.

Les effets indésirables rapportés sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, prurit, anaphylaxie), des réactions liées à la perfusion (nausées, frissons, étourdissements, réactions cutanées, bouffées vasomotrices...) ou des réactions au site d'injection (érythème, prurit, ecchymose, oedème, douleur, urticaire...)⁽⁴³⁾.

- **Sotrovimab ou Xevudy®** : traitement curatif

Il s'agit d'un médicament réservé à l'usage hospitalier composé d'un anticorps monoclonal humain produit par ADN recombinant via des cellules ovariennes de hamster chinois : le sotrovimab.

A l'instar du casirivimab/imdevimab, le sotrovimab se fixe sur un épitope du domaine de fixation au récepteur ACE2 de la protéine S du virus, empêchant l'infection des cellules hôtes par celui-ci.

Cette spécialité dispose d'une AMM depuis le 17 décembre 2021 et d'une AAP depuis le 6 janvier 2022⁽⁴⁴⁾.

Xevudy® est indiqué chez les patients :

- Âgés de 12 ans et plus,
- Atteints de la COVID-19,
- Étant à très haut risque de développer une forme sévère de la maladie,
- Ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

La dose recommandée est de 500 mg de sotrovimab en dose unique par perfusion intraveineuse, à administrer dès que possible après un test RT-PCR positif et maximum dans les 5 jours suivants le début des symptômes.

Il n'y a pas de restriction d'utilisation liée au variant concernant cette spécialité, ni aucune adaptation posologique nécessaire pour les patients âgés de plus de 65 ans ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Actuellement, la seule contre-indication à ce traitement est l'hypersensibilité à son principe actif ou à ses excipients.

Les effets indésirables rapportés sont liés à la perfusion (fièvre, troubles respiratoires ou cardiovasculaires, céphalées, réactions cutanées, vertiges, fatigue...) ou aux réactions d'hypersensibilité (éruption cutanée, bronchospasme, prurit, anaphylaxie)⁽⁴⁵⁾.

- **Nirmatrelvir PF-07321332/ritonavir ou Paxlovid®** : traitement curatif

Il est composé d'une part de comprimés de nirmatrelvir PF-07321332. Il s'agit d'un inhibiteur de protéase des coronavirus, y compris du SARS-CoV-2. Il se fixe aux protéases du virus, empêchant le clivage des protéines nécessaires à la maturation des virions, ce qui a pour effet de diminuer la réplication virale.

Le Paxlovid® contient, d'autre part, des comprimés de ritonavir. Le ritonavir est un inhibiteur de protéase utilisé, dans ce cas, pour son activité inhibitrice des cytochromes P450 de type 3A (CYP3A) jouant un rôle dans la métabolisation du nirmatrelvir PF-07321332. Il va donc inhiber le métabolisme de PF-07321332, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques de celui-ci. Il a un rôle de "booster" dans cette association de principes actifs.

Cette spécialité a obtenu une AAP en France dès le 21 janvier 2022, et une AMM depuis mai 2022^{(46),(47)}.

Le Paxlovid® est indiqué chez les patients de plus de 18 ans à très haut risque de développer une forme sévère de COVID-19 et ne nécessitant pas d'oxygénothérapie.

La posologie recommandée est de deux comprimés de 150 mg (300 mg) de nirmatrelvir PF-07321331 et d'un comprimé de 100 mg de ritonavir par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours.

Les deux principes actifs doivent être administrés ensemble avec ou sans prise de nourriture. Le traitement est à administrer le plus rapidement possible après le diagnostic de COVID-19, et maximum dans les 5 jours après le début des symptômes. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés.

Des adaptations posologiques seront nécessaires chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (150 mg de PF-07321332 et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures pendant 5 jours).

Les contre-indications de cette spécialité sont :

- Insuffisance rénale sévère,
- Insuffisance hépatique sévère,
- En association avec des traitements fortement métabolisés par le CYP3A et présentant des risques en cas de surdosage et/ou engageant le pronostic vital,
- En association avec des inducteurs du CYP3A (baisse de la réponse virologique et/ou résistance par baisse des concentrations plasmatiques du Paxlovid®),
- En association avec des inhibiteurs du CYP3A (augmentation de ses concentrations plasmatiques, donc augmentation des effets indésirables).

Remarque : en raison de la présence de ritonavir dans cette spécialité, il existe un risque de développement d'une résistance du VIH-1 (Virus de l'Immunodéficience Humaine) aux inhibiteurs de protéase chez un patient présentant une infection au VIH-1 non contrôlée ou non diagnostiquée.

Les effets indésirables les plus fréquents liés à ce médicament sont : dysgueusie, diarrhées et vomissements⁽⁴⁸⁾.

- **Tixagévimab/cilgavimab ou Evusheld®** : traitement préventif

Cette spécialité se compose de deux anticorps monoclonaux recombinants humains produits par technique de l'ADN recombinant utilisant des cellules ovariennes de hamster chinois : le tixagévimab et le cilgavimab.

Ces deux principes actifs vont pouvoir se lier simultanément, et sans se chevaucher, sur la protéine S du virus. Ils se fixent au niveau du domaine de liaison à son récepteur ACE2, ce qui va inhiber la fixation du virus à la cellule hôte, freiner son entrée dans la cellule et empêcher sa réplication.

En France, ce médicament possède, depuis le 9 décembre 2021, une AAP en prophylaxie pré-exposition⁽⁴⁹⁾.

Evusheld® est indiqué en prophylaxie pré-exposition chez les personnes présentant les critères suivants :

- Plus de 12 ans,
- Plus de 40 kg,
- Haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19,
- Non éligibles à la vaccination ou peu ou pas répondeurs à la vaccination (schéma de primovaccination complet).

La dose recommandée est de 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab, par voie intramusculaire, administrés consécutivement en deux points d'injection distincts (dans chaque muscle glutéal). Les patients doivent rester sous surveillance 30 minutes après l'administration.

L'activité prophylactique de cette spécialité est estimée à au moins 6 mois.

Un suivi virologique sous la forme d'un dosage des anticorps anti-S et anti-N doit être réalisé chez tous les patients traités en prophylaxie pré-exposition par Evusheld®, afin de pouvoir adapter la fréquence des injections.

Cette spécialité présente une baisse de son activité neutralisante sur le variant omicron du virus lors des tests in vitro. Cependant, elle conserve tout de même une activité sur ce variant, elle est donc la seule recommandée en prophylaxie pré-exposition en France lorsque le variant omicron est majoritaire.

Evusheld® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux anticorps monoclonaux IgG1.

Les principaux effets indésirables de ce traitement (rapportés par les essais cliniques de phase III toujours en cours) sont : réactions d'hypersensibilité, réactions au site d'injection, céphalées, fatigue, toux, diarrhée, douleur oropharyngée, congestion nasale et rhinorrhée.

Une des études en cours a également montré que le traitement au tixagévimab/cilgavimab pouvait augmenter le risque d'événements cardiovasculaires, notamment coronariens (infarctus du myocarde) chez les patients présentant des facteurs de risque.

Ce traitement doit donc être instauré avec précaution chez les patients à haut risque de développer des événements cardiovasculaires. Ils devront être informés des premiers signes s'y rapportant et de la nécessité d'aller immédiatement consulter un médecin s'ils en expérimentent les symptômes⁽⁵⁰⁾.

II. Mesures de prévention hors vaccination

Afin de pouvoir étudier la stratégie vaccinale mise en place par le ministre chargé de la Santé, il est nécessaire de repreciser certaines définitions et mesures déjà prises par le gouvernement dans ce contexte particulier.

A) Définitions

1. Cas relatifs au SARS-Cov-2

- **Cas possible :**

Cela définit toute personne présentant des symptômes ou signes cliniques évocateurs de la COVID-19.

- **Cas probable :**

Cela définit toute personne présentant des signes cliniques et des signes visibles en imagerie évocateurs de la COVID-19.

- **Cas confirmé :**

Cela définit toute personne ayant eu un résultat de test RT-PCR, antigénique ou sérologique positif. Remarque : les tests antigéniques et les autotests positifs doivent être confirmés par RT-PCR.

- **Personne-contact :**

Il existe trois catégories de personnes-contacts, classées en fonction du risque de contamination :

- Personne-contact à **risque élevé** : toute personne validant simultanément les trois critères suivants :
 - Absence de mesures de protection efficaces (port du masque et/ou séparation physique).
 - Schéma de primovaccination incomplet,
Ou schéma de primovaccination complet mais dont la dernière injection date de moins de 7 jours pour les vaccins à ARNm et les vaccins adénoviraux ou de moins de 4 semaines pour Jcovden[®],
Ou patients présentant une immunodépression sévère rendant éligible à une dose supplémentaire de vaccin même si cette dernière injection a eu lieu.
 - Avoir eu un contact avec un cas probable ou confirmé à une distance de moins de 2 mètres, peu importe la durée du contact,
Et/ou avoir dispensé ou reçu des soins ou des actes d'hygiène de la part ou à un cas probable ou confirmé,
Et/ou avoir été dans un lieu clos en présence d'un cas probable ou confirmé pendant au moins 15 minutes (en une fois ou en cumulé) dans l'espace de 24 heures,

Et/ou avoir été en face d'un cas probable ou confirmé pendant plusieurs épisodes de toux et/ou d'éternuements dans un lieu clos.

- Personne-contact à **risque modéré** : toute personne validant simultanément les trois critères suivants :

- Absence de mesures de protection efficaces.
- Schéma de primovaccination complet dont la dernière injection date de 7 jours ou plus pour les vaccins à ARNm ou les vaccins adénoviraux ou de plus de 4 semaines pour Jcovden®.
- Avoir eu un contact avec un cas probable ou confirmé à une distance de moins de 2 mètres, peu importe la durée du contact,

Et/ou avoir dispensé ou reçu des des soins ou des actes d'hygiène de la part ou à un cas probable ou confirmé,

Et/ou avoir été dans un lieu clos en présence d'un cas probable ou confirmé pendant au moins 15 minutes (en une fois ou en cumulé) dans l'espace de 24 heures,

Et/ou avoir été en face d'un cas probable ou confirmé pendant plusieurs épisodes de toux et/ou d'éternuements dans un lieu clos.

- Personne-contact à **risque négligeable** : absence de mesures de protection efficaces, résultat positif au SARS-CoV-2 datant de moins de 2 mois, et/ou toute autre situation de contact n'étant pas décrite plus haut.

Ces définitions ne sont pas applicables aux professionnels de santé hospitaliers ou au personnel travaillant dans le milieu scolaire qui disposent de leurs propres définitions et instructions particulières⁽⁵¹⁾.

2. Personne vulnérable

Les personnes vulnérables sont celles qui ont le plus haut risque de développer une forme sévère de la COVID-19 en cas de contamination.

Dans le cadre de la COVID-19, cette définition correspond à toute personne répondant à au moins l'un des critères suivants :

- Âgé de 65 ans ou plus,
- Antécédents cardiovasculaires : hypertension artérielle compliquée, antécédents d'accident vasculaire cérébral, de coronaropathie et/ou de chirurgie cardiaques, insuffisance cardiaque de stade III ou IV (selon la classification de la *New-York Heart Association* ou NYHA),
- Diabète avec complication, ou non équilibré,
- Pathologie respiratoire chronique susceptible de s'aggraver avec une infection virale : bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme sévère, fibrose pulmonaire, apnée du sommeil, mucoviscidose, etc.,
- Insuffisance rénale sévère,
- Cancer en cours d'évolution sous traitement (hors hormonothérapie),
- Obésité : IMC ≥ 30 kg/m²,
- Cirrhose stade B ou plus (selon le score de Child-Pugh),
- Syndrome drépanocytaire ou antécédent de splénectomie,
- Troisième trimestre de grossesse,

- Immunodépression congénitale ou acquise :
 - Médicamenteuse : chimiothérapie, traitement immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapies à doses immunosuppressives,
 - VIH avec lymphocytes CD4 < 200/mm³ ou non contrôlé,
 - Antécédent de greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH),
 - Hémopathie maligne en cours de traitement,
- Pathologies neurologiques : maladie du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaque, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, hémi- ou quadriplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive, maladie rare,
- Trisomie 21.

Les personnes vulnérables salariées d'une entreprise peuvent obtenir un certificat d'isolement rédigé par leur médecin afin de bénéficier, au niveau professionnel, de l'activité partielle ou d'une autorisation spéciale d'absence (ASA), cependant ils doivent remplir les deux critères suivants :

- La profession exercée est susceptible d'exposer le salarié à de fortes densités virales,
- La profession exercée par le salarié ne lui permet pas de travailler en télétravail exclusif ou de bénéficier de méthodes de protection renforcée :
 - Isolement du poste de travail afin de limiter les risques d'exposition : aménagement, bureau individuel, adaptation des horaires de travail, protection matérielle...
 - Respect rigoureux des gestes barrières,
 - Peu ou pas de partage du poste de travail,
 - Nettoyage ou désinfection du poste de travail et de toutes les surfaces touchées avant de prendre le poste et avant le départ du salarié de ce poste,
 - Adaptation des horaires en début et fin de poste pour éviter les heures d'affluence pour les salariés utilisant les transports en commun,
 - Mise à disposition d'une quantité suffisante de masques chirurgicaux pour couvrir les horaires du poste de travail mais également les trajets entre le lieu de travail et le domicile pour les salariés utilisant les transports en commun.

Les ASA peuvent également concerner les personnes salariées qui possèdent une prescription médicale justifiant d'une contre-indication à la vaccination ou les personnes ne correspondant pas aux critères officiels de "personne vulnérable" mais dont le médecin traitant estime qu'ils nécessitent un certificat d'isolement.

Les travailleurs non salariés appartenant à la catégorie des personnes vulnérables et exerçant une activité professionnelle les exposant à de fortes densités virales sans avoir la possibilité d'avoir des méthodes de protection renforcée peuvent également, sur certificat médical, bénéficier d'un arrêt de travail dérogatoire sans délai de carence⁽⁵²⁾.

B) Plan de prévention et de lutte

Pour adapter la réponse sanitaire à la situation de pandémie, le gouvernement s'est reposé sur le Plan National de Prévention et de Lutte "Pandémie Grippale" émis en 2011 en collaboration avec le Secrétariat Général de la Défense et de la Sécurité Nationale (SGDSN).

Ce plan, en 4 stades, développe les différentes actions à entreprendre lors d'une pandémie (grippale) au niveau national afin de protéger la population tout en préservant le fonctionnement de la société et de l'activité économique du pays. Ce plan est destiné à tout le monde : les autorités publiques et de santé, les professionnels de santé et la population générale.

Chaque stade du plan comprend :

- Une évaluation de la situation pour permettre de mieux anticiper les mesures à prendre,
- La mise en place d'outils de communication afin d'augmenter la coordination entre les pays et de sensibiliser les professionnels de santé et la population générale.,
- La mise en place de recherches et de recommandations concernant le développement d'un vaccin en situation d'urgence⁽⁵³⁾.

1. Stade 1

Le stade 1 a pour but d'éviter ou de diminuer l'introduction du virus dans le territoire français si le foyer initial d'épidémie se trouve dans un autre pays.

Certaines des mesures qui y sont préconisées sont les suivantes :

- Mobilisation de la totalité des laboratoires d'analyse pour réaliser un dépistage précoce des cas sur le territoire français.
- Mise en place d'un contrôle sanitaire aux frontières pour les personnes se déplaçant vers les pays touchés ou arrivant sur le territoire français, voire la suspension des liaisons maritimes et aériennes avec les pays affectés par la pandémie. Cela comprend également la mise en quarantaine des personnes-contacts et la protection des territoires d'outremer vis-à-vis de la métropole et inversement.
- Organisation du système de soins : prise en charge des cas possibles, probables, confirmés et contacts, disponibilité des produits de santé pour les professionnels de santé et le grand public.
- Mise en place de recommandations de gestes barrières.
- Protection des français à l'étranger : en augmentant la disponibilité des produits de santé permettant la protection individuelle, en émettant des recommandations pour leur retour sur le territoire français, voire en rapatriant les cas confirmés (à réaliser au cas par cas)⁽⁵³⁾.

2. Stade 2

Le stade 2 intervient lorsque le virus est présent sur le territoire (ou s'il est le foyer initial d'épidémie). Il a pour but de limiter la propagation du virus sur le territoire en augmentant la puissance du système sanitaire et en économisant les professionnels et les moyens de santé pour les préparer à l'augmentation d'intensité de la situation.

Certaines des mesures qui y sont préconisées sont les suivantes :

- Renforcement des mesures du stade 1.
- Fermeture nationale des établissements d'enseignement et des crèches et mise en place de mesures de protection spécifiques aux agents publics.
- Mise en place d'établissements spécifiques pour les personnes sans domicile fixe cas confirmés.
- Suspension de certains moyens de transport.

- Recommandations concernant la restriction des rassemblements de grande ampleur et des activités collectives⁽⁵³⁾.

3. Stade 3

Le stade 3 intervient lorsque l'augmentation du nombre de cas confirmés sur le territoire atteste d'une vague épidémique en cours. Il a pour but de limiter la contagion, d'économiser le système de santé et de limiter l'absentéisme au travail.

Certaines des mesures qui y sont préconisées sont les suivantes :

- Renforcement des mesures des stades 1 et 2.
- Recrutement de personnel en favorisant la communication entre les recruteurs et les demandeurs d'emploi dans les secteurs prioritaires.
- Mise en place de soutien solidaire (solidarité locale, bénévolat, associations...) et de soutien financier aux foyers victimes de la pandémie.
- Mise en place de plans pour assurer la continuité des activités économiques, pédagogiques et de vie sociale et réglementation du chômage partiel pour les travailleurs.
- Aide au maintien des secteurs d'activités et de services essentiels : notamment l'approvisionnement en eau potable, l'accès aux produits alimentaires, l'élimination des déchets ménagers et des déchets infectieux, maintien des services postaux, bancaires, de communication, de transports et de santé⁽⁵³⁾.

4. Stade 4

Le stade 4 intervient lorsque la vague épidémique est passée au-dessous du seuil épidémique défini par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Il a pour but d'organiser le retour de la situation à la normale, d'évaluer les conséquences de l'épidémie passée, de faire un retour d'expérience sur les mesures adoptées et leurs conséquences et de se préparer à une possible nouvelle vague épidémique.

Certaines qui y sont préconisées sont les suivantes :

- Protection des français se trouvant à l'étranger assurant la continuité de distribution des produits de santé.
- Assistance à la population en situation de précarité et aux entreprises sinistrées à la suite de la vague épidémique, soutien financier aux foyers victime de la pandémie et accompagnements des secteurs et entreprises pour une meilleure reprise de leur activité.
- Évaluation par retour d'expérience et révisions des plans mis en place.
- Préparation d'une éventuelle prochaine vague épidémique en adaptant l'utilisation des gestes barrières, de la distribution des produits de santé et de la stratégie vaccinale à adopter⁽⁵³⁾.

C) Gestes barrières

Dans le cadre du Plan National de Prévention et de Lutte contre la pandémie, le gouvernement a effectué un travail de sensibilisation de la population à l'aide d'un ensemble de gestes barrières à appliquer par toute la population à leur domicile et/ou dans les lieux publics : port du masque, aération des lieux clos, lavage des mains, distanciation sociale, tousser et éternuer dans son coude⁽⁵⁴⁾, et favoriser l'utilisation de mouchoirs à usage unique⁽⁵⁵⁾.



Figure 16 : Ensemble des gestes barrières à adopter pour limiter les risques de transmission du virus⁽⁵⁵⁾

1. Port du masque

Le port du masque chirurgical empêche les gouttelettes de salive contenant potentiellement le SARS-CoV-2 d'être projetées dans l'air lors de la parole, de toux ou d'éternuement. Il permet ainsi de protéger les personnes présentes dans l'entourage mais également la personne portant le masque.

Afin de porter le masque efficacement, il faut qu'il couvre le nez et la bouche. Il est également nécessaire de bien se laver les mains avant de le mettre en place et de ne plus le toucher par la suite. Le masque doit être changé toutes les 4 heures ou dès qu'il est mouillé ou humide⁽⁵⁴⁾.

Le port du masque a été obligatoire à partir du 20 juillet 2020⁽⁵⁶⁾ pour tout le monde à partir de l'âge de 6 ans⁽⁵⁷⁾ dans les lieux clos ou les établissements de plein air recevant du public. Cela comprend les établissements de santé, tous les magasins, les transports en commun, les stades, les terrains de sport, les gares, etc⁽⁵⁶⁾.

Cette obligation a été levée dans les lieux publics hors transports en commun depuis le 14 mars 2022. Elle a également été retirée, depuis le 16 mai 2022, dans les transports collectifs mais elle était toujours en vigueur dans les établissements de santé.

Le port du masque continue à être recommandé dans les situations de promiscuité, pour ou en présence de personnes vulnérables, pour les personnes symptomatiques, pour les personnes ayant été diagnostiquées positives à la COVID-19 jusqu'à 7 jours après leur période d'isolement, ainsi qu'aux personnes-contacts en attendant qu'elles réalisent un test diagnostic⁽⁵⁸⁾.

Enfin, la levée de l'obligation du port du masque dans tous les lieux publics sans distinction a eu lieu le 1^{er} août 2022⁽⁵⁷⁾.

Comment bien porter le masque ?

i Où le trouver ?

En pharmacie, dans des boutiques de matériel médical ou sur internet.



Figure 17 : Instructions pour un port de masque chirurgical efficace⁽⁵⁵⁾

2. Aération du lieu de vie

En effet le virus SARS-CoV-2, dans les gouttelettes de salive projetées, peut rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures. Idéalement, il convient donc d'aérer les lieux clos pendant 10 minutes toutes les heures.

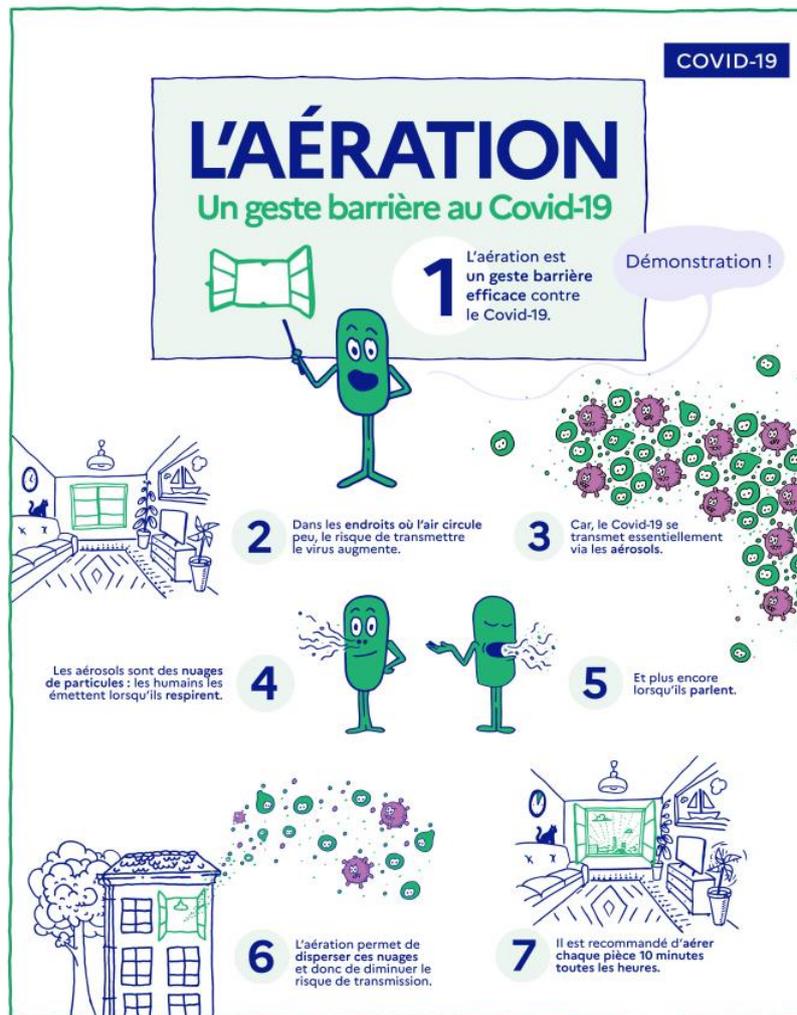


Figure 18 : Règles d'aération des lieux clos⁽⁵⁴⁾

3. Lavage des mains

Il est possible de contracter la COVID-19 en touchant des surfaces ou des personnes contaminées puis en portant les mains à son visage. Il est donc important de limiter les contacts mains-visage et de se laver régulièrement les mains.

Le lavage des mains est recommandé après chaque sortie à l'extérieur, après avoir pris les transports collectifs, après s'être mouché, après avoir toussé ou éternué, avant et après un contact avec un bébé et avant de préparer, servir ou manger un repas.

Il est recommandé de se laver les mains avec de l'eau et du savon pendant au moins 30 secondes, puis de les sécher à l'air libre ou à l'aide d'une serviette propre. Il est également possible de se laver les mains avec de la solution hydro-alcoolique en l'absence d'eau et de savon⁽⁵⁴⁾.

Comment bien se laver les mains ?

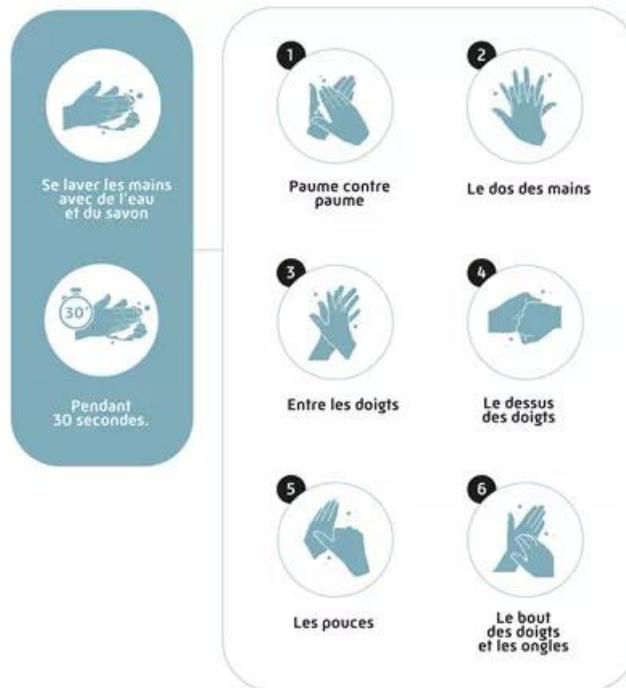


Figure 19 : Instructions pour un lavage de mains efficace⁽⁵⁵⁾

4. Distanciation sociale

Elle permet de limiter le risque de transmission du virus, surtout en l'absence de port du masque.

Il est alors recommandé de rester espacés de 2 mètres les uns des autres, d'éviter les contacts physiques, de privilégier les salutations à distance, d'éviter les poignées de mains et les embrassades et de limiter les regroupements à 6 personnes maximum⁽⁵⁵⁾.

5. Tousser et éternuer dans son coude

Le fait de tousser et éternuer crée une projection de gouttelettes de salive dans l'air sur plusieurs mètres⁽⁵⁵⁾ et favorise la transmission du virus.

Il est donc conseillé de se couvrir la bouche et le nez lors d'une toux ou d'un éternuement dans le pli de son coude plutôt que dans ses mains qui peuvent déposer le virus sur les surfaces ou les personnes touchées.

Dans l'impossibilité d'utiliser son coude, il est recommandé d'utiliser un mouchoir à usage unique, de le jeter puis de se laver les mains⁽⁵⁴⁾.

6. Utiliser des mouchoirs à usage unique

Le fait de se moucher permet d'évacuer les virus, les bactéries et les poussières contenus dans le mucus nasal.

Pour des raisons d'hygiène et afin de limiter la transmission du virus, il est recommandé d'utiliser des mouchoirs à usage unique lorsqu'on se mouche, de le jeter immédiatement puis de se laver les mains⁽⁵⁵⁾.

D) Isolement

L'isolement consiste à éviter strictement tout contact avec d'autres personnes. Il se réalise généralement chez soi, mais peut, dans certaines situations, se réaliser dans une chambre d'hôtel ou dans un lieu d'hébergement collectif adapté⁽⁵⁹⁾.

Afin de limiter la propagation du virus en France, le Ministère de la Santé et de la Prévention a émis des règles d'isolement à respecter par les cas possibles ou probables, par les cas confirmés et par les personnes-contacts.

Pour les personnes présentant de symptômes évocateurs d'une infection au SARS-CoV-2, il est recommandé de :

- Télétravailler si possible,
- Réaliser immédiatement un test antigénique ou RT-PCR (un test antigénique positif doit être confirmé par un test RT-PCR),
- S'isoler en attendant le résultat du test⁽⁶⁰⁾.

Pour les cas confirmés âgés de moins de 12 ans ou ayant un schéma de primovaccination complet :

- Ils doivent s'isoler pendant 7 jours à partir du début des symptômes ou à partir du résultat de test positif,
- L'isolement peut être arrêté si, au 5^{ème} jour, l'enfant a réalisé un test antigénique ou RT-PCR dont le résultat est revenu négatif ou si elle ne présente plus de symptômes depuis 48 heures.

Pour les cas confirmés qui ne sont pas vaccinés ou qui présentent un schéma de primovaccination incomplet :

- Ils doivent s'isoler pendant 10 jours à partir du début des symptômes ou à partir du résultat de test positif,
- L'isolement peut être arrêté si, au 7^{ème} jour, la personne a réalisé un test antigénique ou RT-PCR revenu négatif ou si elle ne présente plus de symptômes depuis 48 heures⁽⁶¹⁾.

Pour les cas possibles, probables ou confirmés :

- Ils doivent lister les personnes-contacts qu'ils ont rencontré durant les 48 heures avant le début des symptômes ou 7 jours avant le résultat de test positif, afin de pouvoir les transmettre à l'Assurance Maladie (via leur site, ou par téléphone) qui les préviendra,
- S'ils présentent toujours de la fièvre après la fin de la période d'isolement recommandée, il est nécessaire qu'ils continuent l'isolement jusqu'à 48 heures après la fin de la fièvre,
- Le respect strict des gestes barrières est recommandé pendant 7 jours après la sortie de l'isolement⁽⁶⁰⁾.

Pour les personnes-contacts à risque, il est recommandé de:

- Respecter strictement les gestes barrières,
- Limiter les contacts avec d'autres personnes, en particulier avec les personnes vulnérables,
- Eviter tout contact avec les personnes à risque de réaliser une forme grave de la COVID-19,

- Télétravailler si possible,
- Réaliser un test antigénique ou RT-PCR 48 heures après la notification informant de la situation de personne-contact⁽⁶¹⁾.


MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
 Liberté
 Égalité
 Fraternité


LES RÈGLES D'ISOLEMENT

Je suis complètement vacciné ou j'ai moins de 12 ans*	Je ne suis pas vacciné ou pas complètement
JE SUIS POSITIF JE M'ISOLE PENDANT 7 JOURS Je peux réduire mon isolement à 5 jours si j'ai un test antigénique ou RT-PCR négatif ET si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.	JE M'ISOLE PENDANT 10 JOURS Je peux réduire mon isolement à 7 jours si j'ai un test antigénique ou RT-PCR négatif ET si je n'ai plus de symptômes depuis 48h.
PAS D'ISOLEMENT Mais j'applique strictement les gestes barrières.	
JE SUIS CAS CONTACT Je réalise un test antigénique ou RT-PCR ou un autotest 2 jours après avoir appris que j'ai été en contact avec une personne testée positive. Si l'un de mes tests est positif, je deviens un cas et je m'isole.**	

21/03/2022
 * Pour les enfants de moins de 3 ans, se référer au protocole spécifique des Établissements d'Accueil du Jeune Enfant
 ** Si mon autotest ou mon test antigénique est positif, je dois confirmer le résultat par un test RT-PCR

Figure 20 : Règles s'appliquant aux cas possibles, probables, confirmés et aux personnes-contacts⁽⁵⁹⁾

Remarque : il est possible de demander un arrêt de travail pour tous les cas cités plus haut via le site www.declare.ameli.fr afin de ne pas avoir de carence sur le salaire. Cet arrêt de travail peut être prolongé par le médecin traitant si nécessaire⁽⁶⁰⁾.

E) Confinements et couvre-feux

Dans le cadre du Plan National de Prévention et de Lutte contre la pandémie, des règles de restriction de déplacement ont été instaurées pour l'intégralité de la population française.

1. Du 17 mars au 2 juin 2020

Dès le 17 mars 2020, les déplacements à l'extérieur de son domicile sont interdits, à l'exception de ceux ayant les motifs suivants :

- Trajets entre le lieu de travail et le domicile et autres déplacements professionnels ne pouvant être différés,
- Achats professionnels et achats de première nécessité,
- Motifs de santé,
- Motifs familiaux impérieux, assistance aux personnes vulnérables ou garde d'enfants,

- Activité physique individuelle et sortie des animaux de compagnie, en restant proche du lieu de résidence.

Tous ces déplacements doivent être les plus brefs possibles, se réaliser dans le respect des mesures de prévention (gestes barrières) et s'accompagner d'un document attestant du motif de déplacement⁽⁶²⁾.

Les étapes du déconfinement, qui devaient initialement débiter le 31 mars, furent retardées à deux reprises et commencèrent finalement le 11 mai 2020⁽⁶³⁾ pour s'achever le 2 juin 2020⁽⁶⁴⁾.

2. Du 30 octobre au 15 décembre 2020

A partir du 30 octobre, de nouvelles règles de confinement sont établies en raison de la situation sanitaire en France. Les déplacements hors de son domicile sont interdits, à l'exception de ceux ayant les motifs suivants (justifiés par une attestation de déplacement) :

- Trajets reliant le domicile et : le lieu de travail, les services d'accueil pour les mineurs, les établissements de formation pour adultes et les lieux d'examens ou de concours,
- Achats professionnels et de premières nécessité, retrait de commandes, livraisons à domicile,
- Motifs de santé,
- Motifs familiaux impérieux, assistance aux personnes vulnérables ou en situation de précarité, garde d'enfants ou déménagements,
- Pour le déplacement des personnes en situation de handicap et leurs accompagnants,
- Activité physique individuelle, promenade et sortie des animaux de compagnie dans la limite d'une heure par jour dans une rayon d'un kilomètre autour du domicile,
- Convocations judiciaires ou administratives,
- Missions d'intérêt général⁽⁶⁵⁾.

La fin de ce confinement a été marquée par l'instauration, le 15 décembre 2020, d'un couvre-feu de 20 heures à 6 heures du matin interdisant les déplacements hors de son domicile, à l'exception de ceux motivés par les mêmes raisons que ce confinement⁽⁶⁶⁾. Ce couvre-feu a été étendu entre 18 heures et 6 heures à partir du 16 janvier jusqu'au 2 avril 2021⁽⁶⁷⁾.

3. Du 3 avril au 3 mai 2021

A partir du 3 avril 2021, un nouveau confinement est instauré par un décret du gouvernement, limitant, entre 19 heures et 6 heures, les déplacements hors de son domicile n'ayant pas pour motifs les raisons suivantes (justifiées par une attestation de déplacement) :

- Trajets reliant le domicile et : le lieu de travail, les services d'accueil pour les mineurs, les établissements de formation pour adultes et les lieux d'examens ou de concours,
- Motifs de santé,
- Motifs familiaux impérieux, assistance aux personnes vulnérables ou en situation de précarité ou garde d'enfants,
- Pour le déplacement des personnes en situation de handicap et leurs accompagnants,
- Convocations judiciaires ou administratives,
- Missions d'intérêt général,
- Trajets reliant le domicile aux gares et aéroports pour les trajets de longue distance ne pouvant être reportés,

- Sortie des animaux de compagnie dans la limite d'un rayon d'un kilomètre autour du domicile.

Ce décret limite également les trajets hors du domicile entre 6 heures et 19 heures, n'étant pas motivés par les raisons suivantes (justifiées par une attestation de déplacement) :

- Motifs concernant les déplacements entre 19 heures et 6 heures,
- Achats professionnels et de première nécessité, retraits de commandes et livraisons à domicile,
- Déménagements,
- Promenade et activité physique individuelle dans la limite d'un rayon de 10 kilomètres autour du domicile,
- Accomplissement de démarches auprès de services publics,
- Trajets reliant le domicile aux lieux de cultes,
- Rassemblements autorisés dans les lieux publics⁽⁶⁸⁾.

A partir du 3 mai 2021, les attestations et les restrictions de déplacement ne sont plus obligatoires en journée, ne reste donc qu'un couvre-feu entre 19 heures et 6 heures⁽⁶³⁾. Au 9 juin 2021, le couvre-feu est décalé entre 23 heures et 6 heures⁽⁶⁹⁾. Enfin, à partir du 20 juin 2021, le couvre-feu est levé et, depuis cette date, il n'y a plus de restrictions de déplacement en France⁽⁷⁰⁾.

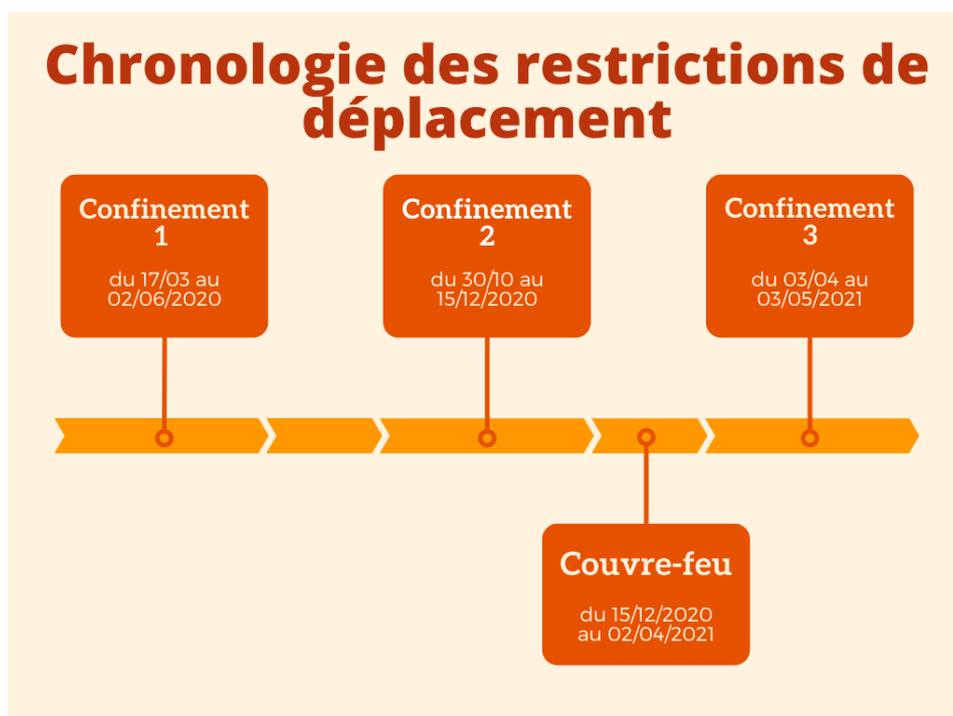


Figure 21 : Chronologie des restrictions de déplacement

E) TousAntiCovid

TousAntiCovid est une application pour téléphone développée par le gouvernement à des fins de prévention. Elle est gratuite et adaptée à tous les systèmes d'exploitation.

Lors de son lancement le 2 juin 2020, elle portait le nom de StopCovid.

Elle permettait alors, grâce à la technologie du Bluetooth, de réaliser du pistage de contacts (ou "*contact tracing*"). Cette fonctionnalité, lorsqu'elle est activée, permet de prévenir les personnes qui ont été en contact avec un cas confirmé à moins d'un mètre pendant au moins 15 minutes^{(71),(72)}. Les personnes-contacts pouvaient alors réaliser un test de dépistage et s'isoler.

A partir du 22 octobre 2020, l'application change de nom pour devenir TousAntiCovid. Elle possède de nouvelles fonctionnalités, dont :

- La possibilité d'y enregistrer une attestation de déplacement, un passe sanitaire ou un passe vaccinal,
- Des conseils de santé publique : gestes barrières, dépistage, isolement, etc.
- Des données épidémiologiques⁽⁷²⁾...

Les critères de "*contact tracing*" sont alors modifiés :

- Contact avec un cas confirmé à moins d'un mètre pendant au moins 5 minutes,
- Contact avec un cas confirmé à une distance comprise entre 1 et 2 mètres pendant au moins 15 minutes⁽⁷³⁾.

III. Les vaccins contre la COVID-19

Rappels :

- Vaccin : consiste en l'inoculation de fragments d'agents pathogènes afin de stimuler le système immunitaire et la production d'anticorps dirigés contre ces agents pathogènes. Ces anticorps produits seront mis en mémoire par le système immunitaire pendant un certain laps de temps, permettant à l'organisme de se protéger plus efficacement à la nouvelle rencontre des pathogènes concernés.
- Vaccins vivants atténués : composés d'agents infectieux vivants transformés afin de supprimer leur pouvoir infectieux, tout en conservant leur immunogénicité.
- Vaccins inactivés : composés de fragments d'agents infectieux (protéines, ARN, ADN...) ou d'agents infectieux entiers inactivés mais non vivants⁽⁷⁴⁾.
- Vaccins à ARNm : composés de molécules d'ARNm qui seront transcrits par la machinerie cellulaire en protéines immunogènes.
- Vaccins à vecteur : composés de virus inoffensifs pour l'Homme ayant un rôle vecteur de l'antigène d'intérêt.
- Vaccins sous-unitaires : composés directement de l'antigène d'intérêt⁽⁷⁵⁾.

Le but d'un vaccin étant de stimuler le système immunitaire afin de créer une immunité adaptative, il faut d'abord s'intéresser aux épitopes reconnus par les cellules de l'immunité. Ceux-ci sont principalement situés sur la protéine S du virus : le domaine de liaison aux récepteurs ACE2 (ou *Receptor Binding Domain* RBD) et le domaine amino-terminal (ou *N-Terminal Domain* NTD).⁽⁷⁶⁾

La protéine S possède deux conformations :

- Conformation pré-fusion : il s'agit d'une conformation aperçue juste avant la liaison du SARS-CoV-2 avec son récepteur ACE2. Elle est métastable et plus immunogène.
- Conformation post-fusion : il s'agit de la conformation que prend la protéine après sa liaison au récepteur ACE2. Cette conformation est très stable mais bien moins immunogène.

A) Vaccins à ARN messenger

Rappel : L'ARNm est une molécule permettant la diffusion d'informations génétiques dans les cellules. En effet, au sein du noyau des cellules eucaryotes, lors du processus de transcription, la double hélice d'ADN est ouverte et un brin d'ARN prémessager est produit par complémentarité du brin antisens de l'ADN à l'aide d'une ARN polymérase. L'ARN prémessager produit subit ensuite une étape de maturation afin d'être transformé en un ou plusieurs ARNm qui seront alors traduits en protéines au sein du cytoplasme⁽⁷⁷⁾.

1. Principe

Il s'agit de vaccins contenant des ARNm codant pour la protéine S.

Pour augmenter leur efficacité, l'ARNm contenu dans ceux-ci code pour la protéine S modifiée afin qu'elle reste dans sa conformation de pré-fusion (deux substitutions d'acides aminés en proline au sein de l'hélice centrale). Cette modification permet d'augmenter l'immunogénicité du vaccin et le taux d'expression de la protéine S dans les cellules hôtes⁽⁷⁸⁾.

Ces ARNm sont produits en laboratoire par transcription *in vitro* de brins d'ADNc. Ils sont ensuite encapsulés dans des nanoparticules lipidiques permettant leur protection et leur entrée dans les cellules hôtes.

Une fois les ARNm libérés dans le cytoplasme des cellules hôtes, ils sont transcrits via les ARN polymérase de la cellule en protéines S.

Ces protéines sont alors exprimées à la surface de ces cellules hôtes, puis présentées au système immunitaire. Ce dernier, en produisant des anticorps spécifiques à cet antigène, permet une protection plus ou moins durable de l'organisme à une exposition future au SARS-CoV-2^{(79),(80)}.

Les vaccins à ARNm possédant une AMM en France sont actuellement : Comirnaty® (tozinaméran ± riltazinaméran) des laboratoires Pfizer et BioNTech et Spikevax® (élasoméran ± imélasoméran) des laboratoires Moderna.

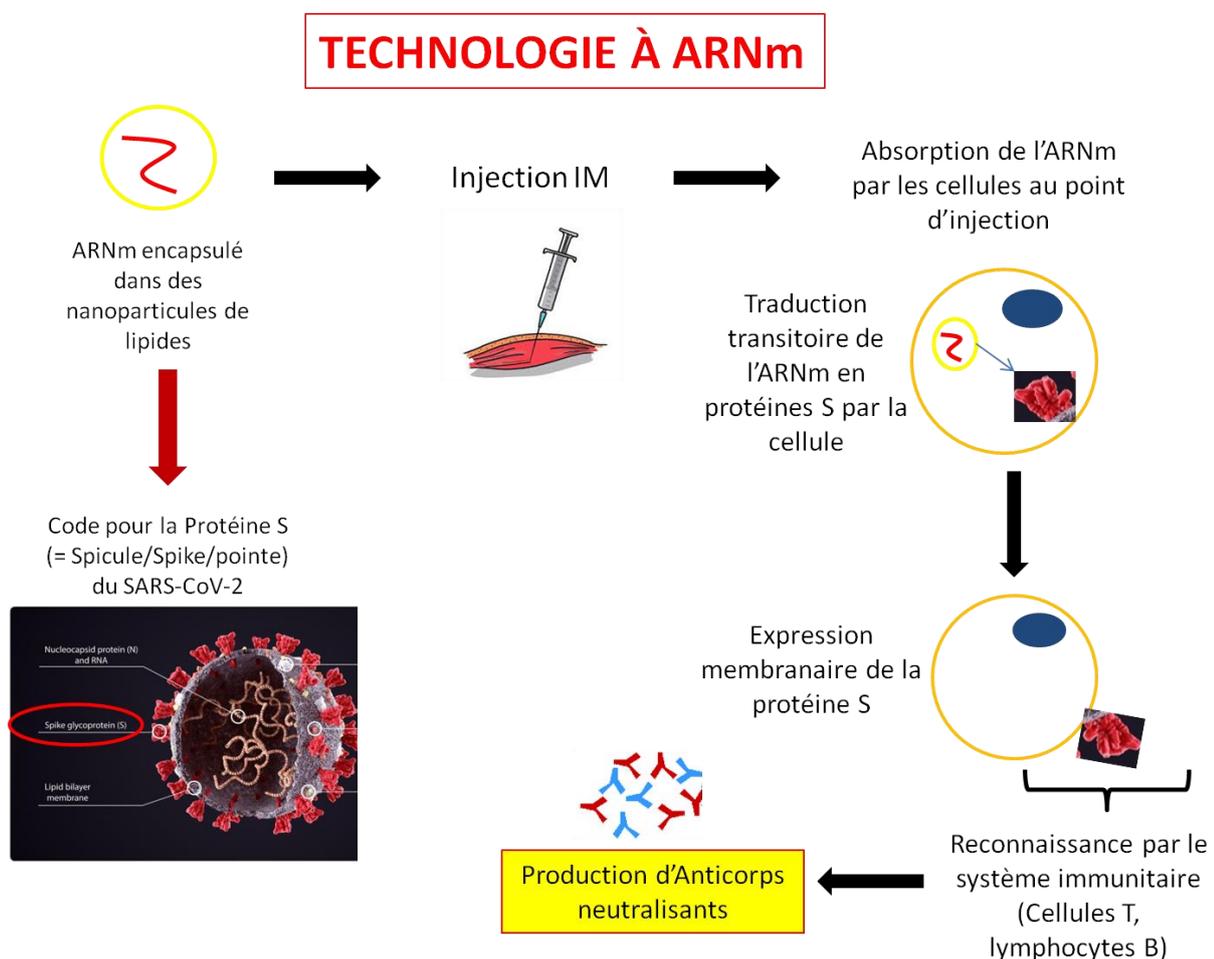


Figure 22 : Principe des vaccins à ARNm d'après Dr Isabelle Pagnier (Maître de conférences en Microbiologie, Aix-Marseille Université)

2. Indications et préparation

- Comirnaty® (tozinaméran) des laboratoires Pfizer et BioNTech :

Ce vaccin est indiqué à partir de l'âge de 5 ans. Il doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde dans la partie supérieure du bras. Le schéma de primovaccination consiste en deux doses espacées de 21 jours à la posologie suivante :

- 10 µg d'ARNm par dose chez les patients de plus de 5 ans et moins de 12 ans,
- 30 µg d'ARNm par dose chez les patients de 12 ans et plus.

Il est possible, pour les patients immunodéprimés, d'effectuer une troisième dose 28 jours après la deuxième afin de terminer le schéma de primo-vaccination.

La dose de rappel vaccinal est possible avec cette spécialité 3 mois après le schéma de primovaccination :

- Patients de plus de 12 ans et moins de 18 ans : si la primovaccination a été faite avec Comirnaty®, la dose de rappel doit être faite avec cette spécialité également,
- Patients de 18 ans et plus : la dose de rappel peut être effectuée avec Comirnaty® si la primovaccination a été faite avec n'importe quel vaccin à ARNm ou vaccin à adénovirus⁽⁷⁹⁾.

Il existe trois spécialités Comirnaty® recommandées pour réaliser un schéma de primovaccination :

- 30 µg/dose dispersion à diluer pour solution injectable (flacon à couvercle violet) : AMM depuis le 21 décembre 2021,
- 30 µg/dose dispersion injectable (flacon à couvercle gris) : AMM depuis le 21 décembre 2021^{(81),(82)},
- 10 µg/dose dispersion à diluer pour solution injectable (flacon à couvercle orange) : AMM depuis le 15 décembre 2021⁽⁸³⁾.

Depuis l'automne 2022, une spécialité de Comirnaty® bivalent est disponible. Elle contient 15 µg d'ARNm de SARS-CoV-2 Original et 15 µg d'ARNm de SARS-CoV-2 variant Omicron, sous forme de dispersion injectable⁽⁷⁹⁾.

Le vaccin bivalent est recommandé uniquement pour les doses de rappel.

En fonction des spécialités, il faut respecter les différentes méthodes de conservation et de manipulation.

Il est nécessaire de bien vérifier, au préalable à toute manipulation, qu'il s'agit du bon flacon, de la bonne spécialité à l'aide des indications écrites sur le flacon et de la couleur du couvercle.

Il est également nécessaire de bien mélanger le contenu (avant et après dilution) par retournement 10 fois et de ne jamais secouer les flacons.

Il est indispensable de vérifier le liquide présent dans le flacon avant la préparation des doses individuelles : il doit être de couleur blanc cassé et ne doit pas contenir de particules visibles. Si la solution a une couleur anormale ou présente des particules visibles, on ne doit pas l'injecter et il faut éliminer le flacon.

Enfin, les aiguilles et seringues utilisées pour réaliser les doses individuelles et la vaccination doivent, une fois combinées, avoir un volume mort inférieur ou égale à 35 µL afin de pouvoir ponctionner le bon nombre de doses et de ne pas en perdre.

	Décongélation	Conservation après décongélation	Préparation préalable	Préparation des doses individuelles
Comirnaty® 30 µg/dose dispersion à diluer pour solution injectable	<ul style="list-style-type: none"> ● 3 heures à 2-8°C ● 30 minutes à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● 1 mois à 2-8°C ● 2 heures à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● Retourner le flacon 10 fois ● Diluer avec 1,8 mL de solution injectable de chlorure de sodium (NaCl) 0,9% (utiliser une aiguille de 21 G) ● Retirer 1,8 mL d'air du flacon avant de retirer l'aiguille ● Retourner le flacon 10 fois ● Utiliser dans les 6 heures après dilution 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nettoyer le bouchon du flacon avec une compresse imbibée d'antiseptique ● Prélever à l'aide d'une seringue une dose de 0,3 mL de solution (flacon de 2,25 mL contenant 6 doses après dilution) ● Éliminer le flacon 6 heures après dilution
Comirnaty® 30 µg (ou 15 /15 µg)/dose dispersion injectable	<ul style="list-style-type: none"> ● 6 heures à 2-8 °C ● 30 Minutes à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● 10 semaines à 2-8°C ● 12 heures à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● Retourner le flacon 10 fois 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nettoyer le bouchon du flacon avec une compresse imbibée d'antiseptique ● Prélever à l'aide à l'aide d'une seringue une dose de 0,3 mL de solution (flacon de 2,25 mL contenant 6 doses) ● Éliminer le flacon 12 heures après la première ponction
Comirnaty® 10 µg/dose dispersion à diluer pour solution injectable	<ul style="list-style-type: none"> ● 4 heures à 2-8°C ● 30 minutes à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● 10 semaines à 2-8°C ● 12 heures à 30°C maximum 	<ul style="list-style-type: none"> ● Retourner le flacon 10 fois ● Diluer avec 1,3 mL de solution injectable de NaCl 0,9% (aiguille de 21G) ● Retirer 1,3 mL d'air du flacon avant de retirer l'aiguille ● Retourner le flacon 10 fois ● Utiliser dans les 12 heures après dilution 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nettoyer le bouchon avec une compresse imbibée d'antiseptique ● Prélever à l'aide d'une seringue une dose de 0,2 mL de solution (flacon de 2,6 mL contenant 10 doses après dilution) ● Éliminer le flacon 12 heures après dilution

Tableau 2 : Méthodes de conservation, de manipulation et de préparation des doses individuelles des différentes spécialités Comirnaty® (79)

Comirnaty® doit être conservé à l'abri de la lumière. Une fois décongelé, il ne doit pas être recongelé⁽⁷⁹⁾.

- **Spikevax® (élasoméran) du laboratoire Moderna :**

Ce vaccin est indiqué à partir de l'âge de 6 ans.

Il doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde dans la partie supérieure du bras. Le schéma de primovaccination correspond à deux doses espacées de 28 jours :

- 50 µg d'ARNm par dose chez les patients de plus de 6 ans et moins de 12 ans,
- 100 µg d'ARNm par dose chez les patients de 12 ans et plus.

Il est possible, chez les patients immunodéprimés de tout âge, d'effectuer une troisième dose 28 jours après la deuxième afin de terminer le schéma de primovaccination.

Chez les personnes de 12 ans et plus ayant déjà effectué un schéma de primovaccination avec un vaccin à ARNm ou un vaccin à adénovirus, il est possible, 3 mois plus tard, de réaliser une dose de rappel vaccinal contenant 50 µg d'ARNm (demi-dose par rapport à la primovaccination)⁽⁸⁰⁾.

Il existe trois spécialités Spikevax® possédant une AMM en France depuis le 6 janvier 2021⁽⁸⁴⁾ et recommandées pour réaliser un schéma de primovaccination :

- Spikevax® 0,2 mg/mL flacon multidose : dispersion injectable, couvercle rouge, contient 10 doses de 100 µg (0,5 mL) ou 20 doses de 50 µg (0,25 mL),
- Spikevax® 0,1 mg/mL flacon multidose : dispersion injectable, couvercle bleu, contient 5 doses de 50 µg (0,5 mL),
- Spikevax® 0,1 mg/mL seringue préremplie : dispersion injectable, usage unique, contient 1 dose de 50 µg (0,5 mL).

Depuis l'automne 2022, une spécialité de Spikevax® bivalent est disponible. Elle contient 15 µg d'ARNm de SARS-CoV-2 Original et 15 µg d'ARNm de SARS-CoV-2 variant Omicron, sous forme de flacons multidoses⁽⁸⁰⁾.

Le vaccin bivalent est recommandé uniquement pour les doses de rappel.

En fonction de la spécialité, il faut respecter les différentes méthodes de conservation et de manipulation.

Spikevax® en seringue pré-remplie :

- Décongélation :
 - Seringue dans son blister individuel: 1 heure entre 2 et 8°C ou 45 minutes entre 15 et 25°C,
 - Seringues dans un emballage carton : 2 heures et 35 minutes entre 2 et 8°C ou 2 heures et 20 minutes entre 15 et 25°C.
- Conservation après décongélation : 14 à 30 jours entre 2 et 8°C ou 24 heures entre 8 et 25°C.

Spikevax® en flacon multidose :

- Décongélation : 2 heures et 30 minutes entre 2 et 8°C ou 1 heure entre 15 et 25°C,
- Conservation après décongélation : 30 jours entre 2 et 8 °C ou 24 heures entre 8 et 25°C,
- Conservation après ponction de la première dose : 19 heures entre 2 et 25°C,
- Précautions particulières

- Il faut mélanger le flacon en le retournant délicatement et sans le secouer après décongélation et avant chaque prélèvement,
- A chaque prélèvement, il est préférable de percer le bouchon à des endroits différents et de ne pas le percer plus de 20 fois.

Spikevax® doit être conservé à l'abri de la lumière et, une fois décongelé, ne doit pas être recongelé.

Qu'il s'agisse de la seringue pré-remplie ou du flacon multidose, Spikevax® se présente sous la forme d'un liquide de couleur blanc cassé pouvant présenter quelques particules blanches ou translucides. Si la couleur de la solution est anormale ou qu'il y a d'autres types de particules, il ne faut pas injecter le vaccin⁽⁸⁰⁾.

3. Effets indésirables

Il est important de déclarer les effets indésirables suspectés liés à un médicament ou un produit de santé, même après sa mise sur le marché. Ces déclarations permettent une surveillance continue et de faire évoluer le rapport bénéfices/risques de ces produits.

La déclaration des effets indésirables suspectés liés à un médicament ou un produit de santé est obligatoire pour les professionnels de santé, mais elle est disponible pour les patients également.

Les patients doivent utiliser le portail de signalement des événements sanitaires indésirables (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>).

Les professionnels de santé peuvent passer par ce même portail, mais ont également la possibilité de joindre leur téléservice vaccin COVID qui redirige vers le portail de signalement, ou de contacter le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent par mail ou par téléphone.

Afin de signaler un effet indésirable suspecté lié à un vaccin COVID il faut fournir les informations suivantes :

- Certificat de vaccination : comporte le nom du vaccin et son numéro de lot, la voie d'administration et le site d'injection, la date de vaccination, le nombre de doses injectées
- Nom du professionnel de santé qui a réalisé la vaccination
- Maladies chroniques, comorbidités et facteurs de risque du patient : il est recommandé d'envoyer une ordonnance des médicaments habituellement consommés par le patient et/ou une ordonnance des médicaments consommés récemment par le patient
- Description détaillée des symptômes ressentis ainsi que leur durée (date de début, date de fin ou toujours en cours)
- Le patient a-t-il été hospitalisé à la suite de ces symptômes ? Si oui, fournir le compte-rendu d'hospitalisation si possible

Les renseignements ainsi collectés sont traités dans le respect du secret médical et professionnel et de la confidentialité liée aux données à caractère personnel.

Ces signalements sont analysés au niveau national et européen afin de déterminer si le produit en cause présente un nouveau risque. Si tel est le cas, les autorités de santé peuvent alors prendre des mesures pour diminuer le risque (changement de la notice, ajout de nouvelles contre-indications, précautions d'emploi...) et/ou pour en augmenter la surveillance^{(85), (86)}

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
Comirnaty® (Pfizer et BioNTech)	Céphalées Diarrhées Arthralgies Myalgies Douleur et gonflement au point d'injection Fatigue Fièvre Frissons	Nausées Vomissements Rougeur au point d'injection	Lymphadénopathie Hypersensibilité Anorexie Insomnies Léthargie Hyperhidrose Sueurs nocturnes Douleurs dans les extrémités Asthénie Malaise Prurit au point d'injection	Paralysie faciale périphérique aiguë	Myocardite Péricardite	Anaphylaxie Paresthésie Hypoesthésie Érythème Gonflement du membre vacciné et/ou du visage
Spikevax® (Moderna)	Lymphadénopathies Céphalées Nausées Vomissements Arthralgies Myalgies Douleur, gonflement et/ou érythème au point d'injection Fatigue Frissons Fièvre	Diarrhées Éruption cutanée Urticair, rash et/ou réaction retardée au point d'injection	Vertiges Douleurs abdominales Prurit au point d'injection	Paralysie faciale périphérique aiguë Paresthésie Hypoesthésie Gonflement du visage	Myocardite Péricardite	Anaphylaxie Hypersensibilité Érythème polymorphe Gonflement du membre vacciné

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Comirnaty® et Spikevax® (79),(80)

Les vaccins à ARNm sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un de leurs composants.

(79), (80).

Remarque : il existe des données de surdosage recueillies lors des essais cliniques de Comirnaty® en raison d'une erreur de dilution : aucune augmentation de la réactogénicité ou des effets indésirables n'a été observée⁽⁷⁹⁾.

B) Vaccins à adénovirus

Rappels : Les adénovirus sont divisés en plusieurs espèces, elles-mêmes classées en plusieurs sérotypes.

Ce sont des virus icosaédriques, non enveloppés, à génome en double brin d'ADN linéaire. La capsidie des adénovirus est composée principalement, au niveau de ses 20 faces, d'homotrimères de protéines d'hexon et, au niveau de ses 12 sommets, de complexes du penton.

Chaque complexe de penton comprend les protéines de base du penton organisées en pentamères et les protéines de fibre organisées en trimères.

Les protéines fibreuses sont responsables d'une liaison de haute affinité avec les cellules hôtes via son interaction avec le récepteur coxsackie-adénovirus et via d'autres types d'interactions pouvant définir le tropisme du virus.

Cette étape de fixation à la cellule hôte est suivie par l'interaction entre les protéines de base du penton du virus et les intégrines présentes à la surface des cellules hôtes. Cela entraîne une cascade de réactions menant à l'endocytose de l'adénovirus dans des vésicules endosomales.

Ensuite, le virus va subir une étape de désassemblage : les sommets, puis les hexons se détachent, afin de laisser les nucléocapsides contenant le génome viral.

A ce stade, la membrane des vésicules endosomales est perturbée par les protéines lytiques du virus, permettant son échappement dans le cytosol de la cellule hôte⁽⁸⁷⁾.

Les nucléocapsides virales sont alors transportées le long des microtubules de la cellule hôte jusqu'aux pores nucléaires où elles sont importées dans le noyau.

L'adénovirus peut alors commencer son processus de réplication et utiliser la machinerie cellulaire pour produire ses protéines⁽⁸⁸⁾.

Remarque : la cascade de réactions provoquée par la liaison entre l'adénovirus et les intégrines cellulaires va avoir d'autres conséquences notables :

- Elle facilite le désassemblage des virus au sein des vésicules d'endocytose,
- Elle augmente la macropinocytose de la cellule hôte : pourrait contribuer à perturber la membrane des vésicules endosomales et faciliter la sortie des virus de ces vésicules,
- Elle augmente la survie cellulaire, ce qui permet au virus d'effectuer une réplication plus efficace⁽⁸⁷⁾.

Les adénovirus ont une forte immunogénicité. En effet, les étapes de fixation et d'internalisation de l'adénovirus vont activer l'immunité innée via l'expression de gènes pro-inflammatoires

(interleukines, cytokines, chimiokines, lymphocytes invariants associés aux muqueuses, TNF- α , IFN etc.).

L'immunité innée et l'inflammation ainsi stimulées vont renforcer les immunités humorales et cellulaires adaptatives à suivre.

L'immunité adaptative est également déclenchée par la présentation des antigènes de l'adénovirus aux lymphocytes CD8 via le CMH de type I. De plus, comme les adénovirus sont retrouvés dans de nombreux types cellulaires, la réponse immunitaire sera forte et durable⁽⁸⁹⁾.

1. Principe

Le principe d'un vaccin à vecteur viral est de modifier le génome d'un virus afin d'apporter à l'organisme les antigènes contre lesquels l'organisme doit être immunisé.

Un virus vecteur doit être bénin, c'est-à-dire provoquer des symptômes de faible intensité ou ne pas en provoquer du tout.

Il doit aussi être peu fréquent, afin qu'il n'y ait pas d'anticorps dirigés contre le virus déjà mis en mémoire dans le système immunitaire. Cela pourrait diminuer l'efficacité du vaccin utilisant ce vecteur⁽⁹⁰⁾.

Certains adénovirus remplissent toutes les conditions pour pouvoir servir de vecteur viral. De plus, il existe des sérotypes d'adénovirus à tropisme respiratoire, ce qui constitue un avantage pour un vaccin concernant une pathologie respiratoire⁽⁸⁹⁾.

Le génome des adénovirus, afin de servir de vecteurs, est modifié par la technologie de l'ADN recombinant. Ses gènes de réplication précoces sont délétés, permettant de produire des adénovirus qui n'auront pas la possibilité de se répliquer au sein des cellules hôtes.

D'autres gènes adénoviraux non indispensables à la formation des virions sont également délétés⁽⁸⁸⁾. Ces derniers sont remplacés par des gènes thérapeutiques, c'est-à-dire, dans le contexte du vaccin COVID-19, les gènes de la protéine S du SARS-CoV-2.

Ainsi, lorsque le vecteur adénoviral atteint le noyau des cellules hôtes, ces dernières vont produire les protéines virales via le génome transporté par le vecteur (y compris la protéine S du SARS-CoV-2).

Les protéines S libérées vont permettre à l'organisme vacciné de produire des anticorps spécifiques dirigés contre elles.

Ces anticorps sont mis en mémoire et aideront l'organisme à combattre plus efficacement l'infection lors d'une nouvelle rencontre avec le SARS-CoV-2⁽⁹⁰⁾.

Les vecteurs adénoviraux sont produits par transfection et mise en culture de cellules embryonnaires humaines immortalisées. Ce procédé utilise une technique similaire à la production de vecteurs lentiviraux (cf. Diagnostic).

En effet, l'utilisation de cellules humaines permet une production plus performante de produits biologiques à usage humain en raison de la physiologie même de la cellule. Elles sont également faciles à transfecter et simples à cultiver⁽⁹¹⁾.

Les vaccins à vecteur adénoviral possédant actuellement une AMM en France sont : Vaxzevria® par le laboratoire AstraZeneca et Jcovden® du laboratoire Janssen.

TECHNOLOGIE À VIRUS RECOMBINANT

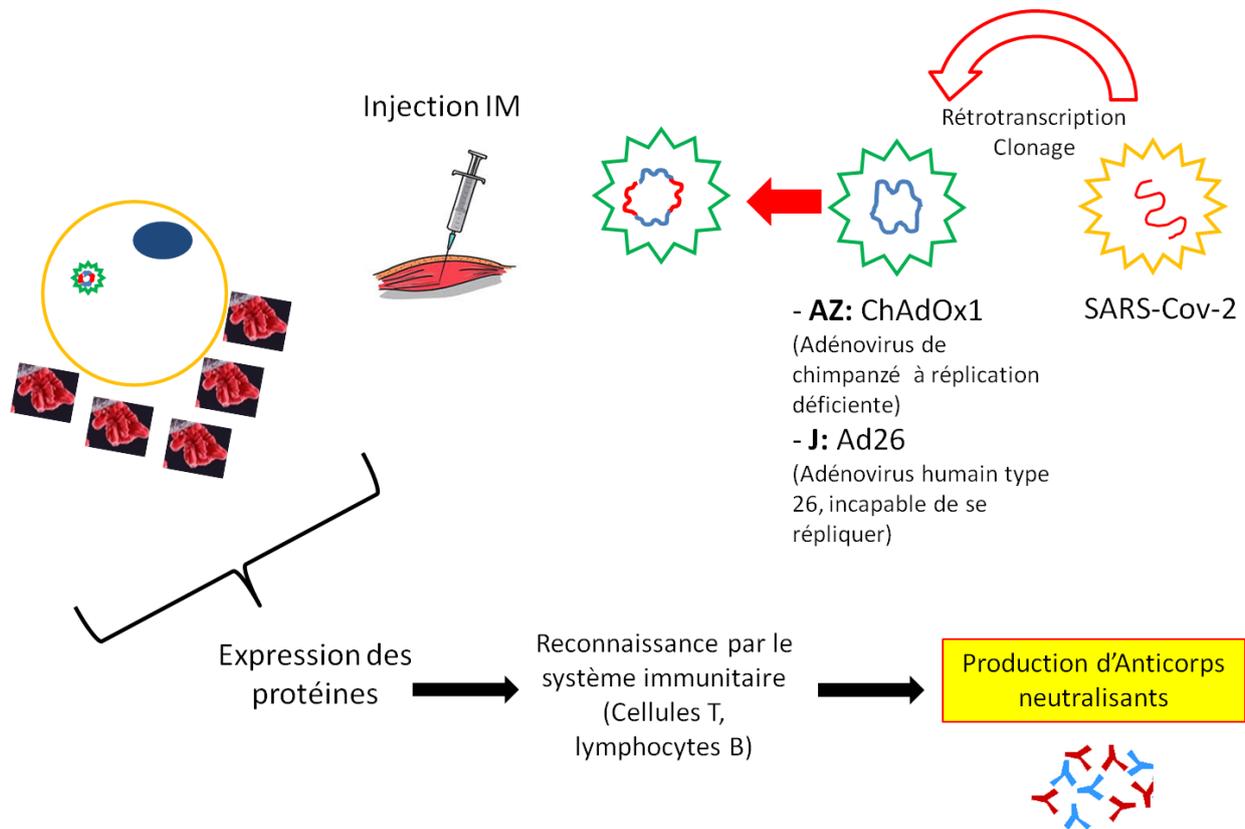


Figure 23 : Principe des vaccins à adénovirus d'après Dr Isabelle Pagnier (Maître de conférences en Microbiologie, Aix-Marseille Université)

2. Indications et préparation

- **Vaxzevria® (ChAdOx1-S) du laboratoire AstraZeneca :**

C'est un vaccin formulé à base d'adénovirus de chimpanzé, codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, produits sur la lignée de cellules rénales embryonnaires humaines (HEK293).

Une fois le vaccin injecté, la protéine S est exprimée dans sa conformation de préfusion mais n'a pas été modifiée pour se stabiliser sous cette forme.

Ce vaccin est indiqué à partir de l'âge de 18 ans.

Il doit être injecté par voie intramusculaire, préférentiellement dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Le schéma de primovaccination consiste en l'injection de deux doses de 0,5 mL espacées de 28 à 84 jours.

Une dose de rappel de 0,5 mL est possible 3 mois après le schéma de primovaccination avec un vaccin à ARNm ou avec Vaxzevria®⁽⁹²⁾.

Il y a une spécialité de Vaxzevria® possédant une AMM en France depuis le 29 janvier 2021⁽⁹³⁾ sous forme de flacons multidoses de 8 doses (4 mL) ou de 10 doses (5 mL).

Au préalable à l'injection, il est nécessaire de réaliser une inspection visuelle du vaccin.

La suspension contenue dans le flacon doit être incolore à légèrement brune, et limpide à légèrement opaque. Si la suspension présente une couleur anormale ou des particules visibles à l'œil nu, il ne faut pas l'injecter.

Les flacons ne doivent pas être secoués ni dilués avant injection.

Ces derniers comprennent un surremplissage afin de compenser le volume mort des aiguilles et des seringues utilisées pour vacciner. Cependant, il ne faut jamais regrouper plusieurs flacons, même s'il reste de la suspension à l'intérieur après injection de toutes les doses.

Chaque injection doit être réalisée dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Vaxzevria® se conserve à l'abri de la lumière pendant 6 mois entre 2 et 8°C, 12 heures jusqu'à 30°C ou 72 heures jusqu'à -3°C lorsqu'il n'est pas ouvert.

Après ouverture, c'est-à-dire après prélèvement de la première dose, il se conserve 48 heures entre 2 et 8°C ou 6 heures jusqu'à 30°C, à l'abri de la lumière.

Ce vaccin ne doit pas être congelé⁽⁹²⁾.

- **Jcovden® (Ad26.COVID-19-S) du laboratoire Janssen :**

C'est un vaccin formulé grâce à l'adénovirus humain 26, codant pour la protéine S, produit sur une lignée de cellules rétinienne embryonnaires humaines (PER.C6).

Ce vaccin est indiqué à partir de l'âge de 18 ans.

Il doit être injecté par voie intramusculaire, préférentiellement dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Le schéma de primovaccination consiste en une injection unique d'une dose de 0,5 mL.

Une dose de rappel de est possible 2 mois après le schéma de primovaccination avec un vaccin à ARNm ou avec Jcovden®⁽⁹⁴⁾.

Il y a une spécialité de Jcovden® possédant une AMM en France depuis le 11 mars 2021⁽⁹⁵⁾ sous forme d'un flacon multidose de 5 doses (2,5 mL).

Au préalable à l'injection, il est nécessaire de réaliser une inspection visuelle du vaccin.

La suspension contenue dans le flacon doit être incolore à légèrement jaune, et limpide à très opalescente. Si la suspension présente une couleur anormale ou des particules visibles à l'œil nu, il ne faut pas l'injecter.

Les flacons ne doivent pas être secoués ni dilués avant l'injection, cependant il faut les agiter en les tournant à la verticale pendant 10 secondes avant la préparation des doses. Chaque injection doit être réalisée dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Jcovden® doit être conservé à l'abri de la lumière de la manière suivante :

- Congelé : pendant 2 ans entre -25 et -15°C
- Décongelé :
 - Non ouvert : 11 mois entre 2 et 8°C
 - Après ponction de la première dose : 6 heures entre 2 et 8°C ou 3 heures jusqu'à 25°C.

Les méthodes de décongélation sont les suivantes :

- Pour une boîte de 10 à 20 flacons : 13 heures entre 2 et 8°C ou 4 heures jusqu'à 25°C
- Pour un flacon : 2 heures entre 2 et 8°C ou 1 heure jusqu'à 25°C.

Une fois décongelé, Jcovden[®] ne doit pas être recongelé⁽⁹⁴⁾.

3. Effets indésirables

La déclaration des effets indésirables est aussi importante et s'effectue de la même manière que pour les vaccins à ARNm^{(85),(86)}.

Ces deux vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un de leurs composants et en cas d'antécédents de STT (Syndrome Thrombotique Thrombocytopénique) ou de SFC (Syndrome de Fuite Capillaire).

Après l'administration de la dose, il est important de garder les patients sous surveillance pendant 15 minutes, afin de pouvoir réagir rapidement si le patient présente des symptômes de réaction anaphylactique^{(92),(94)}.

Remarque : Il existe des données de surdosage pour Jcovden[®] : le vaccin reste bien toléré. Cependant les patients concernés ont rapporté une augmentation de la réactogénicité (augmentation de la douleur au point d'injection, fatigue, céphalée, myalgie, nausées et fièvre)⁽⁹⁴⁾.

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1 000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée
Vaxzevria® (AstraZeneca)	Céphalées Nausées Myalgies Arthralgies Fatigue Malaise Etat fébrile Frissons Au point d'injection : sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymoses	Thrombocytopénie Vomissements Diarrhées Douleurs aux extrémités Gonflement au point d'injection Érythème Fièvre Maladie pseudo- grippale Asthénie	Lymphadénopathie Baisse d'appétit Étourdissements Somnolence Léthargie Paresthésie Hypoesthésie Acouphènes Douleurs abdominales Hyperhidrose Prurit Éruption cutanée Urticaire Spasmes musculaires	Paralysie faciale	Syndrome de Guillain- Barré Syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT)	Thrombocytopénie immunitaire Anaphylaxie Hypersensibilité Myélite transverse Syndrome de fuite capillaire (SFC) Thrombose des veines et sinus cérébrovasculaires Angio-oedème
Jcovden® (Janssen)	Céphalées Nausées Myalgies Fatigue Douleur au point d'injection	Toux Arthralgies Fièvre Erythème et gonflement au point d'injection Frissons	Tremblements Sensations vertigineuses Paresthésie Éternuement Douleur oropharyngée Diarrhée Rash Hyperhidrose Faiblesse musculaire Extrémités douloureuses Dorsalgie Asthénie Malaise	Lymphadénopathie Hypersensibilité Urticaire Hypoesthésie Acouphènes Thromboembolie veineuse Vomissements	Syndrome de Guillain- Barré Thrombose associée à une thrombocytopénie	Thrombocytopénie immunitaire Anaphylaxie Myélite transverse SFC Vasculite des petits vaisseaux cutanés

Tableau 4 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Vaxzevria® et Jcovden®(92), (94)

C) Vaccin protéique adjuvanté

1. Principe

Il s'agit d'un vaccin sous-unitaire, c'est-à-dire que la protéine S est le seul composant du SARS-CoV-2 qui est injecté. Cependant, afin d'augmenter l'immunogénicité, elle est couplée à un adjuvant⁽⁷⁵⁾.

La seule spécialité possédant une AMM en France est Nuvaxovid® du laboratoire Novavax. Ce vaccin contient des protéines S produites par la technologie de l'ADN recombinant via des baculovirus et à l'aide de lignée cellulaire d'insecte de l'espèce *Spodoptera frugiperda* (légionnaire d'automne). Ces protéines S sont exprimées dans leur conformation de préfusion et dans leur pleine longueur. Cela permet aux protéines S de s'organiser sous forme de trimères qui sont ensuite insérés à la surface de particules nanoparticules lipidiques^{(96), (97)}.

L'adjuvant compris dans le vaccin Nuvaxovid® est appelé Matrix-M. Il est produit à base de l'écorce de *Quillaja saponaria* (bois de Panama) qui contient des saponines. Ces arbres sont cultivés et l'écorce est récoltée de manière très réglementée et contrôlée et les arbres ne sont pas abattus lors du processus. Une fois l'écorce récoltée, elle est pulvérisée et les saponines contenues dans la poudre ainsi obtenue sont extraites sous forme de différentes fractions. Seules les fractions A et C sont conservées puis lyophilisées. Chacune des fractions, de manière indépendante, est formulée en liquide puis mélangée avec des phospholipides et du cholestérol. Les composants Matrix-A et Matrix-C sont ensuite mélangés entre eux pour former l'adjuvant Matrix-M⁽⁹⁸⁾.

La composition finale de l'adjuvant Matrix-M est :

- Cholestérol,
- Phosphatidylcholine,
- Phosphate de potassium dihydrogéné,
- Chlorure de potassium,
- Hydrogénophosphate disodique dihydraté,
- Chlorure de sodium,
- Eau pour préparation injectable⁽⁹⁷⁾.

L'ajout de cet adjuvant permet d'augmenter l'efficacité du vaccin, c'est-à-dire, de renforcer la réponse immunitaire. En effet, il expose d'autres épitopes antigéniques sur la protéine, donc le système immunitaire produit un répertoire plus large d'anticorps neutralisants, et sa réponse est plus puissante^{(97), (99)}.

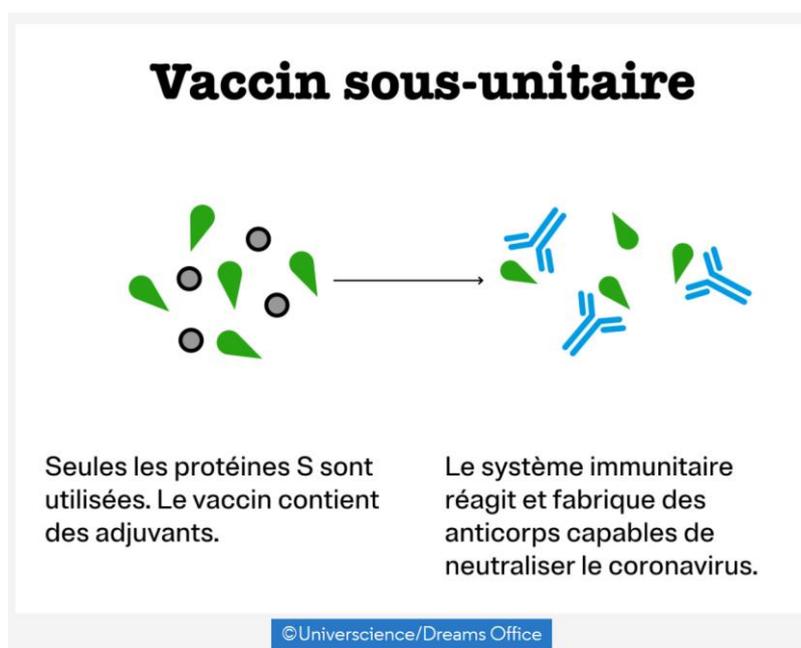


Figure 24 : Principe des vaccins sous-unitaires⁽⁷⁵⁾

2. Indications et préparation

Nuvaxovid® est indiqué à partir de l'âge de 12 ans.

Il doit être injecté par voie intramusculaire, préférentiellement dans le muscle deltoïde du haut du bras. Le schéma de primovaccination consiste en 2 doses de 0,5 mL espacées de 21 jours.

Chez les patients âgés de plus de 18 ans, il est possible d'effectuer une dose de rappel de 0,5 mL, 6 mois après un schéma de primovaccination complet par Nuvaxovid®, un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral.

La composition en principes actifs d'une dose est la suivante :

- 5 µg de protéine S,
- 42,5 µg de fraction A de l'adjuvant Matrix-M,
- 7,5 µg de fraction C de l'adjuvant Matrix-M⁽⁹⁶⁾.

Nuvaxovid® possède une AMM en France depuis le 20 décembre 2021(100) sous la forme de flacons multidoses de 5 mL (10 doses).

Au préalable à la préparation des doses individuelles, il est nécessaire de réaliser une inspection visuelle : la dispersion doit être incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente, sans particules visibles. Si le liquide contenu dans les flacons ne correspond pas à cette description, il ne faut pas l'injecter.

Il est nécessaire de faire tourner (sans le secouer) le flacon pour mélanger la dispersion avant la première dose et entre chaque dose suivante.

Chaque injection doit être réalisée dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Les flacons comprennent un surremplissage afin de compenser le volume mort des seringues et aiguilles utilisées pour vacciner. Cependant, il ne faut jamais regrouper plusieurs flacons, même s'il reste de la solution après administration des 10 doses.

Ce vaccin ne doit jamais être congelé. Il peut être conservé non ouvert 9 mois entre 2 et 8 °C à l'abri de la lumière et jusqu'à 12 heures entre 8 et 25°C. Après ponction de la première dose, il peut être conservé 6 heures entre 2 et 25°C⁽⁹⁶⁾.

3. Effets indésirables

La déclaration des effets indésirables est aussi importante et s'effectue de la même manière que pour les vaccins à ARNm et les vaccins adénoviraux^{(85), (86)}.

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Nuvaxovid® (Novavax)	Céphalées Nausées Vomissements Myalgie Arthralgie Sensibilité et/ou douleur au point d'injection Fatigue Malaise	Rougeur et/ou gonflement au point d'injection Fièvre Frissons Douleurs aux extrémités	Lymphadénopathie Hypertension Éruption cutanée Érythème Prurit Urticaire Prurit au point d'injection	Anaphylaxie Paresthésie Hypoesthésie

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de Nuvaxovid®⁽⁹⁶⁾

Nuvaxovid® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants. Lors de la vaccination, il est important de garder les patients sous surveillance pendant 15 minutes, afin de pouvoir réagir rapidement en cas de réaction anaphylactique⁽⁹⁶⁾.

D) Vaccin inactivé adjuvanté

1. Principe

Il s'agit d'un vaccin inactivé, c'est-à-dire qu'il contient le virus SARS-CoV-2 inactivé. Afin d'augmenter son immunogénicité, il est couplé à des adjuvants⁽⁷⁵⁾.

La seule spécialité possédant une AMM en France est le vaccin Valneva ou VLA2001® des laboratoires Valneva.

Ce vaccin contient le virus entier, purifié et inactivé cultivé sur des cellules épithéliales rénales de singes verts africains *Chlorocebus* (cellules Vero).

Ce virus est donc incapable de se répliquer et de provoquer la COVID-19 malgré la présence de protéines de surface entières. Son incapacité à se répliquer diminue grandement l'immunogénicité du vaccin.

Pour compenser ce phénomène, il est couplé à deux adjuvants : l'hydroxyde d'aluminium et le CpG 1018 (Cytosine phospho-Guanine). Ces adjuvants vont permettre à l'organisme de produire des anticorps neutralisants et une réponse immunitaire dirigés contre la protéine S et d'autres protéines de surface⁽¹⁰¹⁾.

L'hydroxyde d'aluminium stimule les réponses immunitaires innée et adaptative par des phénomènes qui n'ont pas encore été complètement élucidés à ce jour.

Ce dernier stimule la réponse immunitaire innée via plusieurs processus :

- Il intervient dans la différenciation des macrophages en cellules dendritiques qui capturent les antigènes cibles,
- Il augmente la capacité des macrophages à présenter les antigènes aux cellules présentatrices d'antigène,
- Il permet de recruter, au niveau du site d'injection, des monocytes inflammatoires présentant des taux plus élevés de CMH de type II,
- Il augmente les réponses inflammatoires en favorisant, notamment, la sécrétions de facteurs pro-inflammatoires par les macrophages,
- Il pourrait provoquer l'apoptose de cellules hôte, libérant l'ADN dans la cellule, ce qui est un signal immunostimulateur.

L'hydroxyde d'aluminium stimule également la réponse immunitaire adaptative de l'organisme via d'autres processus :

- Il facilite l'absorption des antigènes par les cellules présentatrices d'antigène,
- La stimulation de l'immunité innée qu'il provoque permet de renforcer la réponse adaptative qui suit,
- Les cellules dendritiques porteuses d'antigène à la suite de l'action de l'hydroxyde d'aluminium peuvent migrer vers les ganglions lymphatiques et y induire la prolifération de lymphocytes T,
- L'hydroxyde d'aluminium se lie aux lipides de la membrane plasmique des cellules dendritiques, permettant de modifier la structure de cette membrane. Cela favorise la liaison des cellules dendritiques aux lymphocytes T CD4 qui pourront sécréter de l'IFN γ et activer les macrophages.

L'hydroxyde d'aluminium activerait également la voie du complément par des phénomènes mal connus.

Cependant, cet adjuvant ne peut pas être congelé parce qu'il serait détruit sous 0°C⁽¹⁰²⁾.

L'adjuvant CpG 1018 est un agoniste synthétique des Toll like récepteurs 9 (TLR 9) en imitant les motifs naturels présents dans l'ADN bactérien⁽¹⁰³⁾. En effet, tous les types de TLR se lient à des ligands microbiens, et les TLR 9 en particulier reconnaissent les motifs d'ADN hypométhylé présents dans l'ADN de la plupart des bactéries. Lorsque les TLR 9 se lient à leurs ligands, cela activerait différents facteurs de transcription permettant :

- La régulation des gènes d'interleukines, de cytokines pro-inflammatoires, d'IFN α et β et de molécules co-stimulatrices induisant la réponse immunitaire adaptative,
- Le recrutement des macrophages et des cellules dendritiques qui vont amplifier la réponse immunitaire⁽¹⁰⁴⁾.

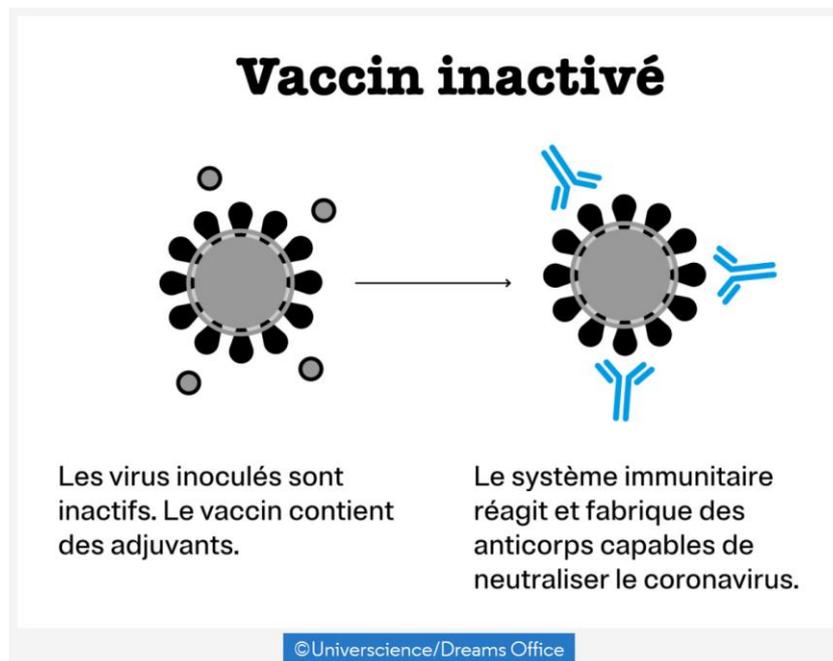


Figure 25 : Principe des vaccins inactivés⁽⁷⁵⁾

2. Indications et préparation

VLA2001[®] est indiqué chez les patients de 18 à 50 ans.

Il doit être injecté par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras. Le schéma de primovaccination consiste en l'injection de 2 doses de 0,5 mL espacées de 28 jours.

Il n'existe aucune donnée concernant l'interchangeabilité de ce vaccin pour terminer un schéma de primovaccination. Il n'existe aucune donnée sur les doses de rappel.

Une dose de 0,5 mL de VLA2001[®] est composée de 33 unités d'antigène de SARS-CoV-2 inactivé adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, 1 mg d'adjuvant CpG 1018⁽¹⁰¹⁾.

VLA2001[®] possède une AMM en France depuis le 24 juin 2022 sous la forme de flacons multidoses de 5 mL (10 doses). Cependant, il n'est toujours pas disponible en France à ce jour⁽¹⁰⁵⁾.

Au préalable à la préparation des doses individuelles, il est nécessaire de réaliser une inspection visuelle de la suspension contenue dans le flacon : elle doit être blanche à blanc cassé et ne doit pas présenter de particules visibles. Si la suspension présente une couleur anormale ou des particules, il ne faut pas l'injecter.

Chaque dose individuelle doit être préparée dans des conditions rigoureuses d'asepsie et il faut nettoyer le bouchon du flacon avec un de l'antiseptique avant le prélèvement de la première dose.

Il est nécessaire de retourner plusieurs fois le flacon (sans le secouer) avant de prélever les doses.

Les seringues et aiguilles utilisées pour les doses individuelles doivent présenter une volume mort qui n'excède pas 30 µL afin de pouvoir ponctionner les 10 doses présentes dans le flacon.

Chaque flacon contient un surremplissage. Ainsi, il est possible qu'il y reste de la suspension après la ponction des 10 doses, cependant il faut éliminer le flacon et ne pas regrouper les flacons pour réaliser une dose supplémentaire.

Ce vaccin contenant de l'hydroxyde d'aluminium, il ne faut pas le congeler.

Il peut être conservé non ouvert pendant 15 mois entre 2 et 8°C ou 6 heures jusqu'à 25°C à l'abri de la lumière. Après le prélèvement de la première dose individuelle, le flacon peut être conservé 6 heures entre 2 et 25°C.

3. Effets indésirables

La déclaration des effets indésirables est aussi importante et s'effectue de la même manière que pour les vaccins à ARNm, les vaccins adénoviraux et le vaccin sous-unitaire^{(85), (86)}.

	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1 000)
VLA2001® (Valneva)	Céphalées Nausées Vomissements Myalgie Fatigue Sensibilité et douleur au point d'injection	Douleur oropharyngée Au point d'injection : prurit, induration, gonflement, érythème Fièvre	Lymphadénopathie Vertiges Paresthésie Dysgueusie Syncope Hypoesthésie Migraine Diarrhées Douleurs abdominales Hyperhidrose Éruption cutanée Douleurs aux extrémités Spasmes musculaires Arthralgie Augmentation de la vitesse de sédimentation des globules rouges	Thrombocytopénie Photophobie Thrombophlébite Urticaire

Tableau 6 : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques de VLA2001®⁽¹⁰¹⁾

VLA2001® est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants et/ou aux résidus de levure (l'un de ses excipients est de l'albumine humaine recombinante produite dans la levure *Saccharomyces cerevisiae*).

A l'instar des autres types de vaccin, il est nécessaire de garder les patients sous surveillance pendant 15 minutes après l'injection afin de pouvoir réagir rapidement en cas de réaction anaphylactique⁽¹⁰¹⁾.

IV. Stratégie vaccinale et données épidémiologiques

A) Stratégie vaccinale en France

Dès la commercialisation des vaccins contre la COVID-19, l'OMS a émis des principes régissant la distribution des doses dans le monde :

- Bien-être de l'Homme : sa santé, sa sécurité, le développement de l'enfant, le respect des libertés et des droits de l'Homme,
- Égalité : donner l'accès au vaccin à toutes les personnes le nécessitant,
- Équité mondiale : distribution des doses dans tous les pays le nécessitant, surtout aux pays ayant un niveau socio-économique bas ,
- Équité au sein du pays distribuant les doses : prioriser l'administration des doses afin de protéger en priorité les personnes les plus vulnérables,
- Réciprocité : entre les individus ou les groupes d'individus,
- Légitimité des institutions prenant les décisions au niveau national et la transparence de leurs actions.

De plus, afin de faciliter la priorisation de l'allocation des doses de vaccins au sein de la population des différents pays ayant reçus des doses, l'OMS a également établi des postulats concernant la COVID-19 et ses vaccins :

- Les vaccins disposeront d'une AMM au sein du pays,
- L'efficacité de ces vaccins sera indépendante de l'âge, ou si elle en est dépendante, cela ne modifiera pas les recommandations,
- Les vaccins procureront une protection identique dans chaque sous-groupe de population,
- L'efficacité des vaccins ne sera pas altérée en cas de modifications ou de levée des mesures barrières,
- Le risque d'avoir une forme grave de la COVID-19 est corrélée au risque de décès,
- Ne pas tenir compte de la séroprévalence ou d'une protection conférée par une infection antérieure au SARS-CoV-2 pour prioriser l'administration des doses⁽¹⁰⁶⁾.

Objectifs du programme	Priorité initiale à la réduction directe de la morbidité et de la mortalité et au maintien des services essentiels les plus critiques ; également, réciprocité. Étendre à la réduction de la transmission afin de réduire davantage la perturbation des fonctions sociales et économiques
Phase I (disponibilité très limitée du vaccin, de 1 à 10 % de la totalité des doses commandées)	<p>Étape Ia (lancement initial)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les professionnels de la santé à risque élevé à très élevé de contracter et de transmettre une infection selon les objectifs (A1) (A3) (C1) (D1) décrit en légende ; <p>Étape Ib</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les personnes âgées sont définies en fonction du risque par classe d'âge spécifique au pays/à la région, et d'un seuil d'âge spécifique à déterminer au niveau national selon les objectifs (A1) (C1).
Phase II (disponibilité limitée du vaccin, entre 11 et 20 % de la totalité des doses commandées)	<ul style="list-style-type: none"> – Personnes âgées non couvertes par la phase I selon les objectifs (A1) (C1) ; – Groupes présentant des comorbidités ou des états de santé déterminés comme étant à risque significativement plus élevé de Covid-19 grave ou de décès (dans les pays où les comorbidités concernées peuvent être équitablement évalués dans l'ensemble de la population) selon les objectifs (A1) (C1) ; – Groupes sociodémographiques présentant un risque significativement plus élevé de maladie grave ou de décès selon les objectifs (A1) (B1) (B2) (C1) (C2).
Phase III (disponibilité modérée du vaccin, de 21 à 50 % de la totalité des doses commandées)	<ul style="list-style-type: none"> – Enseignants et personnel des écoles primaires et secondaires selon les objectifs (A2) (A3) (B1) (C1) ; – Autres travailleurs essentiels en dehors des secteurs de la santé et de l'éducation (exemples : police les agents, les services municipaux, les prestataires de services de garde d'enfants, les travailleurs de l'agriculture et de l'alimentation, les travailleurs du secteur des transports, les fonctionnaires essentiels au fonctionnement critique de l'État non couverts par d'autres catégories) selon les objectifs (A2) (A3) (D1) ; – Les professionnels de la santé à risque faible à modéré de contracter et de transmettre une infection selon les objectifs (A1) (A3) (C1) (D1) ; – Personnel nécessaire pour la production de vaccins et autres personnels de laboratoire à haut risque selon les objectifs (A2) (A3). – Groupes sociaux/employeurs incapables de se distancer socialement (exemples : établissements de détention, les dortoirs, les personnes à faibles revenus dans les quartiers urbains denses, les sans-abris et ceux qui vivent dans des quartiers défavorisés.

(A1) Réduire la morbi-mortalité attribuable à la pandémie de COVID-19.

(A2) Réduire les perturbations sociétales et économiques (autrement que par la réduction de la morbi-mortalité).

(A3) Protéger le fonctionnement continu des services essentiels, y compris les services de santé.

(B1) Traiter les intérêts de tous les individus et groupes avec la même considération lors de la prise et de la mise en œuvre des décisions d'attribution et de fixation des priorités.

(B2) Offrir une possibilité réelle de se faire vacciner à tous les individus et groupes qui remplissent les conditions requises par les critères de priorité.

(C1) Veiller à ce que la définition des priorités en matière de vaccination dans les pays tienne compte des vulnérabilités, des risques et des besoins des groupes qui, en raison de facteurs sociétaux, géographiques ou biomédicaux sous-jacents, risquent de subir une charge plus lourde du fait de la pandémie de COVID-19.

(C2) Mettre en place les systèmes et l'infrastructure de vaccination nécessaires pour que les populations prioritaires aient accès aux vaccins COVID-19, et qui garantissent un accès égal à tous ceux qui remplissent les conditions requises pour faire partie d'un groupe prioritaire, en particulier les populations socialement défavorisées.

(D1) Protéger ceux qui supportent des risques et des charges supplémentaires importants liés à COVID-19 afin de préserver le bien-être des autres, y compris les travailleurs de la santé et autres travailleurs essentiels.

Figure 26 : Recommandations de l'OMS sur la priorisation des vaccinations contre la COVID-19⁽¹⁰⁶⁾

1. Règles initiales théoriques d'allocation des doses de vaccin

Suite à ces recommandations, la HAS, en France, a fixé des objectifs permettant de prioriser l'administration des doses de vaccin aux plus vulnérables :

- Diminuer la morbi-mortalité liée au SARS-CoV-2 : diminuer le nombre d'hospitalisation, le nombre d'admission en soins intensifs et le nombre de décès,
- Maintenir les activités essentielles du pays et du système de santé.

Ainsi, en novembre 2020, avant la réception des premières doses de vaccin en France, la HAS a établie un plan en cinq phases d'allocation des doses de vaccin :

- 1) Première phase critique d'approvisionnement des doses : vacciner en priorité les groupes de personnes les plus exposées au SARS-CoV-2 et/ou les plus à risque de développer une forme sévère de la COVID-19 afin d'utiliser au mieux les toutes premières doses reçues au sein du territoire pour réduire la morbi-mortalité
 - Résidents des établissements hébergeant des personnes âgées et résidents des services de long séjour (environ 750 000 personnes),
 - Professionnels de santé de 65 ans ou plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s) et travaillant dans des établissements hébergeant des personnes âgées (environ 90 000 personnes).
- 2) Deuxième phase critique d'approvisionnement des doses : continuer la vaccination des personnes les plus vulnérables non vaccinées dans la précédente phase dans des conditions de tension d'approvisionnement afin de diminuer la morbi-mortalité
 - Personnes de plus de 75 ans en priorisant les plus âgés et ceux présentant une ou plusieurs comorbidité(s) (environ 6,4 millions de personnes),
 - Personnes âgées de 65 à 74 ans en priorisant ceux ayant une ou plusieurs comorbidité(s) (environ 7,3 millions de personnes dont 3 millions ayant au moins une comorbidité)
 - Puis les professionnels de santé âgés de 50 ans et plus avec ou sans comorbidités (environ 1,2 millions de personnes).
- 3) Troisième phase critique : continuer à vacciner les personnes les plus vulnérables non encore vaccinées lors des phases précédentes afin de réduire la morbi-mortalité mais également protéger les personnes travaillant dans les secteurs essentiels
 - Personnes âgées de 50 à 65 ans avec ou sans comorbidité (environ 13 millions de personnes),
 - Personnes âgées de 18 à 49 ans avec une ou plusieurs comorbidités (environ 4 millions de personnes),
 - Professionnels de santé de tous âges,
 - Professionnels des secteurs essentiels.
- 4) Quatrième phase : vacciner les personnes les plus exposées au SARS-CoV-2 et/ou les plus susceptibles de contracter la COVID-19 non vaccinées lors des phases précédentes
 - Personnes vulnérables et dans une situation de précarité (sans domicile fixe) et celles vivant dans des collectivités (environ 550 000 personnes),
 - Professionnels prenant en charge ces personnes (environ 1,2 millions de personnes),
 - Personnes qui vivent dans des hébergements confinés ou qui travaillent dans des conditions ou des lieux favorisant la transmission du virus.

- 5) Cinquième phase : vacciner toutes les personnes de plus de 18 ans non vaccinées lors des phases précédentes (environ 24 millions de personnes).

La HAS précise également dans son rapport sur la stratégie de vaccination que ces recommandations préliminaires sont amenés à être modifiées en fonction de nouvelles données, notamment :

- L'immunogénicité et l'efficacité des vaccins utilisés,
- La sécurité pour les patients et la durée de protection des vaccins,
- Les effets des vaccins sur la sévérité de la maladie, le taux de transmission et le nombre de personnes infectées par le SARS-CoV-2,
- Les résultats des modèles épidémiologiques développés au cours de l'épidémie,
- Les dynamiques de circulation et de transmission du virus,
- Les données françaises épidémiologiques, microbiologiques et cliniques de la COVID-19⁽¹⁰⁶⁾.

		Estimation préliminaire des volumes d'effectifs (évaluations HAS)
Phase 1 (dès livraison des premières doses disponibles)	<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées à haut risque de mortalité du fait de leur âge élevé et de leur mode de résidence en collectivité : résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (USLD ...) Dans un contexte probable de limitation des doses disponibles initialement : professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s))²⁹⁾ 	<p>750 000 résidents environ</p> <p>90 000 environ</p>
Phase 2 :	<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les plus âgées/présentant une ou plusieurs comorbidité(s) Puis les personnes âgées de 65-74 ans, en priorisant celles présentant une ou plusieurs comorbidités (identifiées comme à risque confirmé de forme grave ou de décès) en cas d'insuffisance de doses Professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s) quel que soit le mode d'exercice 	<p>6,4 millions environ</p> <p>7,3 millions de personnes âgées de 65-74 ans environ dont 3 millions avec au moins une comorbidité identifiée comme à risque confirmé de forme grave ou de décès</p> <p>1,2 million environ</p>
Phase 3	<ul style="list-style-type: none"> Personnes à risque du fait de leur âge (50 ans-65 ans) ou de comorbidité(s) et non vaccinées antérieurement. Professionnels évoqués dans les phases précédentes non vaccinés antérieurement Opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels en charge de l'éducation en contact étroit avec du public ou encore les opérateurs essentiels indispensables aux activités économiques du pays 	<p>17 millions environ correspondant :</p> <ul style="list-style-type: none"> aux personnes de 65-50 ans (13 millions) aux personnes de 18-49 ans avec comorbidités (4 millions) <p>Population à définir par le gouvernement</p>
Phase 4	<ul style="list-style-type: none"> Personnes vulnérables et précaires (sans domicile fixe...), vivant en collectivités (prisons, établissements psychiatriques, foyers) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité. Professionnels prenant en charge les personnes vulnérables dont les travailleurs sociaux non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité. Personnes vivant dans des hébergements confinés ou encore travaillant dans des lieux clos favorisant l'acquisition de l'infection (ouvriers du bâtiments, abattoirs, etc) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité. 	<p>Environ 550 000</p> <p>Environ 1,2 million</p> <p>A quantifier à l'issue des premières phases</p>
Phase 5	Autres tranches de la population susceptibles d'être infectées (18-50 ans) et non ciblées antérieurement	A quantifier à l'issue des premières phases ³⁰ sachant que la population des 18-49 ans sans comorbidités représente environ 24 millions de personnes

NB : le total des effectifs présentés dans le tableau ci-dessus dépasse le total de la population française âgée de plus de 18 ans du fait des double-comptes

Figure 27 : Recommandations préliminaires de la HAS pour la priorisation des vaccins contre la COVID-19 en France⁽¹⁰⁶⁾

Enfin, l'administration de doses de vaccins doit respecter deux grands principes en France :

- La gratuité des vaccins disponibles afin de ne pas sélectionner la population sur des critères financiers,
- La sécurité des vaccins administrés dans le respect des lois françaises⁽¹⁰⁷⁾.

2. Chronologie réelle des vaccinations

Les premières doses de vaccins furent administrées en centres de vaccination aux personnes les plus vulnérables à partir du 27 décembre 2020, date marquant le début de la phase initiale critique d'approvisionnement.

La seconde phase critique d'approvisionnement a démarré le 18 janvier 2021 avec la vaccination des personnes de 75 ans ou plus les plus vulnérables, puis avec la vaccination des professionnels de santé et des secteurs médico-sociaux, des aides à domicile et des sapeurs pompiers à partir du 6 février 2021.

La troisième phase critique a commencé le 19 février 2021 avec la vaccination des personnes âgées de 50 à 64 ans et la vaccination des personnes âgées de 18 à 49 ans ayant une ou plusieurs comorbidité(s) à partir du 1er mai 2021.

La quatrième phase a eu lieu au fil des précédentes phases mais a également été marquée par la vaccination des professionnels les plus exposés à partir du 24 mai 2021.

La cinquième phase a commencé le 31 mai 2021 avec la vaccination de toutes les personnes de plus de 18 ans. Cependant, ces personnes pouvaient déjà se faire vacciner en prenant rendez-vous pour le jour même ou le lendemain en centre de vaccination depuis le 15 mai 2021, afin d'optimiser les doses de vaccins et d'éviter les pertes au maximum.

Enfin la vaccination est rendue disponible aux personnes âgées de 12 ans et plus à partir du 15 juin 2021 et à tous les enfants âgés de 5 à 11 ans à partir du 22 décembre 2021.

Au-delà de ces différentes phases préalables établies par l'HAS, il y a eu de nombreuses dérogations liées à la vaccination dans le cadre de cette crise sanitaire. En effet, au début de la campagne de vaccination, seuls les médecins et infirmiers travaillant dans des centres de vaccination pouvaient administrer les vaccins contre la COVID-19, mais, progressivement, les professionnels de santé installés en ville furent impliqués dans le processus de vaccination :

- Dès le 25 février 2021 : les médecins de ville peuvent vacciner contre la COVID-19,
- Dès le 15 mars 2021 : les pharmaciens peuvent vacciner,
- Dès le 26 mars 2021 : les infirmiers peuvent vacciner à domicile⁽¹⁰⁷⁾.

De plus, les doses ne sont distribuées par les dépositaires qu'à un certains nombres d'établissements :

- Les grossistes répartiteurs,
- Les pharmacies d'Officine,
- Les Pharmacies à Usage Intérieur (PUI),
- Les laboratoires d'analyse médicale,
- Les centres et équipes mobiles spécialisées dans la vaccination,
- Les centres de vaccination,

- Le service départemental de protection maternelle et infantile.

Ces établissements ont pour devoir de fournir des doses de vaccins aux professionnels de santé et aux établissements vaccinoteurs autorisés. Cependant, au début de la campagne de vaccination, la commande de doses était limitée à quelques flacons par professionnel vaccinoteur. Les commandes ont été déplaçonnées à partir du 4 octobre 2021⁽¹⁰⁷⁾.

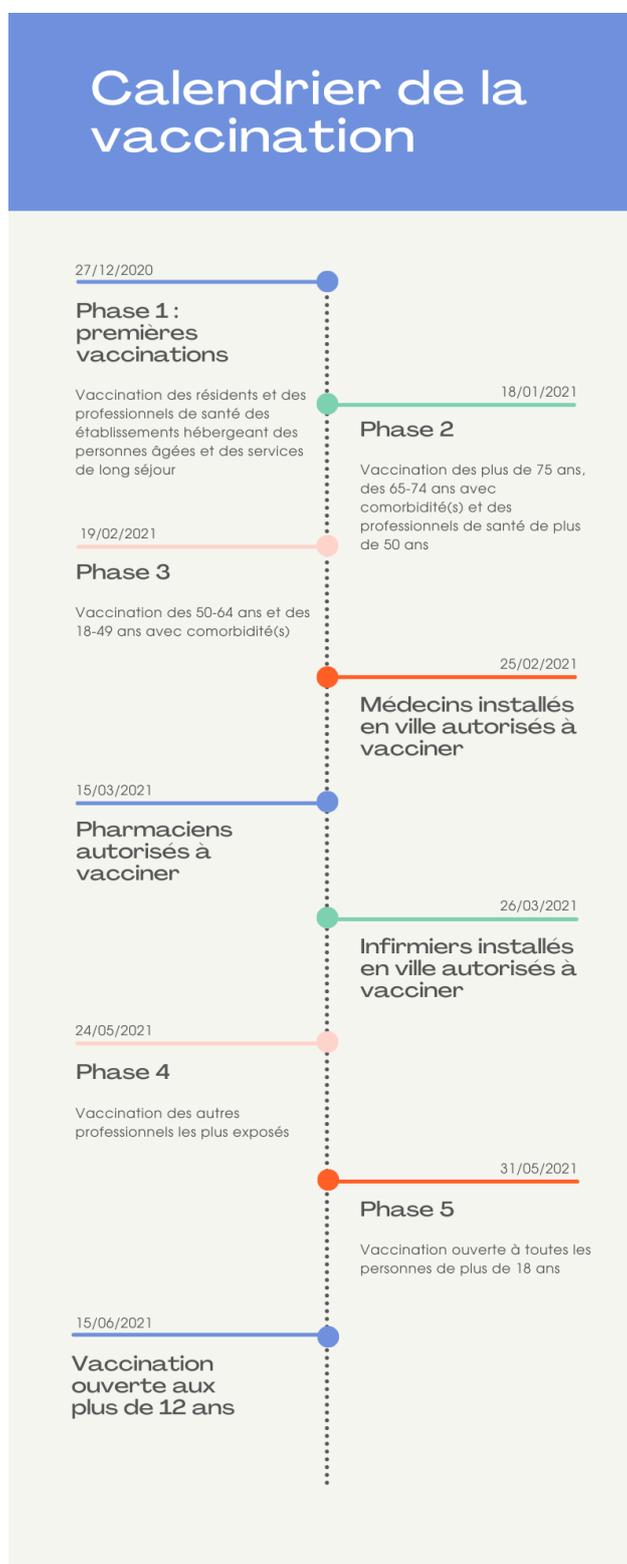


Figure 28 : Chronologie réelle de la campagne de vaccination contre la COVID-19

À partir du 1^{er} septembre 2021, une première campagne de rappel vaccinal a été lancée, concernant tout d'abord les personnes dont l'immunité conférée par le vaccin est la plus affaiblie avec le temps. Cela concerne toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, les résidents de services de long séjour ou d'établissements hébergeant des personnes âgées, les personnes présentant un haut risque de réaliser une forme grave de la COVID-19 et les personnes ayant été vaccinées par le vaccin Jcovden® (Janssen).

Cette campagne de rappel vaccinal a ensuite été étendue au reste de la population âgée de 18 ans et plus à partir du 27 novembre 2021, puis aux adolescents âgés de 12 à 17 ans à partir du 24 janvier 2022⁽¹⁰⁷⁾.

Le rappel : POUR QUI ET QUAND ?

Mon âge	Ma situation	1 ^{ère} dose de rappel	2 ^e dose de rappel
12 à 17 ans inclus	J'ai reçu ma dernière injection il y a plus de 6 mois →	✓	
	Je vis ou suis en contact régulier avec une personne vulnérable ou immunodéprimée →	✓	✓ (dès 6 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
	Je suis immunodéprimé →	✓	✓ (dès 3 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
18 à 59 ans inclus	J'ai reçu ma dernière injection il y a plus de 3 mois →	✓	
	Je vis ou suis en contact régulier avec une personne vulnérable ou immunodéprimée →	✓	✓ (dès 6 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
	Je suis immunodéprimé →	✓	✓ (dès 3 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
	Je suis enceinte (dès le 1 ^{er} trimestre de grossesse) →	✓	✓ (dès 6 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
	Je suis à risque de forme grave de Covid-19 →	✓	✓ (dès 6 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
60 à 79 ans inclus	Quelle que soit ma situation →	✓ (dès 3 mois après la dernière injection du schéma de primo-vaccination)	✓ (dès 6 mois après la 1 ^{ère} dose de rappel)
	80 ans et plus	Quelle que soit ma situation →	✓ (dès 3 mois après la dernière injection du schéma de primo-vaccination)

N.B :

- Le rappel vaccinal se fait avec un vaccin à ARNm (Pfizer-BioNTech ou Moderna), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, le vaccin Pfizer-BioNTech est recommandé.
- Les personnes ayant eu le Covid-19 moins de 3 mois après leur dernière injection sont éligibles au 1^{er} rappel dès 3 mois après leur infection.
- Les personnes de 12 ans et plus éligibles au 1^{er} rappel et ayant eu le Covid-19 plus de 3 mois après leur dernière injection n'ont pas besoin de recevoir une dose de rappel.
- Les personnes de 12 ans et plus éligibles au 2^e rappel et ayant eu le Covid-19 entre leur dernière injection (1^{er} rappel) et la date prévue du 2^e rappel peuvent recevoir un 2^e rappel, afin d'accroître leur protection, dès 3 mois après l'infection.
- Pour les personnes éligibles à un 2^e rappel six mois après le premier, en cas d'infection au Covid-19 survenue entre la dernière injection et la date prévue du rappel, le 2^e rappel est recommandé dès trois mois après l'infection, en respectant un délai minimal de 6 mois après la dernière injection.
- La vaccination est possible auprès de nombreux professionnels de santé (pharmaciens, médecins, infirmiers...), mais aussi en centres de vaccination, à domicile ou encore sur le lieu de soin des personnes. Pour trouver le lieu de vaccination le plus proche, rendez-vous sur www.sante.fr.
- Pour les personnes souhaitant sortir du territoire national, le rappel vaccinal peut être exigé pour avoir un certificat de vaccination valide (il convient de se renseigner auprès du pays de destination).

Pour connaître la liste des situations particulières et toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur : www.solidarites-sante.gouv.fr/publics-prioritaires-vaccin-covid-19



version : 25 juillet 2022

Figure 29 : Infographie sur les recommandations pour le rappel vaccinal⁽¹⁰⁷⁾

Une deuxième campagne de rappel vaccinal préconisant une quatrième dose de vaccin a commencé le 14 mars 2022 et a été renforcée par une campagne de vaccination automnale à partir du 3 octobre 2022⁽¹⁰⁸⁾. Ce deuxième rappel est notamment recommandé aux personnes les plus vulnérables (en fonction de l'âge, des comorbidités) ainsi qu'aux personnes les plus exposées (professionnels des secteurs médico-sociaux)⁽¹⁰⁹⁾.



**MINISTÈRE
DE LA SANTÉ
ET DE LA PRÉVENTION**

*Liberté
Égalité
Fraternité*



QUELS VACCINS POUR QUEL PUBLIC CET AUTOMNE ?

Ma situation	Mon âge	Pfizer bivalent	Moderna bivalent	Quand ?
60 à 79 ans		✓	✓	Dès 6 mois après ma dernière injection*
80 ans et plus		✓	✓	Dès 3 mois après ma dernière injection ou infection
Je suis résident en EHPAD ou en USLD		✓	✓	Dès 3 mois après ma dernière injection ou infection
Je suis immunodéprimé	12 à 29 ans	✓		Dès 3 mois après ma dernière injection ou infection
	30 ans et plus	✓	✓	
Je suis à risque de forme grave de Covid-19	12 à 29 ans	✓		Dès 6 mois après ma dernière injection*
	30 à 59 ans	✓	✓	
Je suis enceinte (dès le 1 ^{er} trimestre de grossesse)	Moins de 30 ans	✓		Dès 6 mois après ma dernière injection*
	30 ans et plus	✓	✓	
Je suis en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables	12 à 29 ans	✓		Dès 6 mois après ma dernière injection*
	30 ans et plus	✓	✓	

* En cas d'infection récente au Covid-19, la vaccination est recommandée dès 3 mois après l'infection, en respectant un délai minimal de 6 mois après la dernière injection.

Si je débute la vaccination

Mon âge	Ma situation	Pfizer-BioNTech	Moderna	Novavax
5 à 11 ans		✓ forme pédiatrique		
12 à 29 ans		✓		
30 ans et plus		✓	✓	
18 ans et plus	J'ai une contre-indication ou je souhaite une alternative aux vaccins à ARN-m			✓

06/10/2022

N.B. :

- Pour les rappels, les autorités scientifiques recommandent préférentiellement l'utilisation de vaccins à ARN messenger bivalents.
- Les vaccins bivalents peuvent uniquement être injectés en tant que rappel vaccinal. Pour recevoir cette nouvelle dose dès l'automne, il faut donc être déjà vacciné.
- La vaccination est possible auprès de nombreux professionnels de santé (pharmaciens, médecins, infirmiers...), mais aussi en centres de vaccination, ou à domicile. Pour trouver le lieu de vaccination le plus proche, rendez-vous sur www.sante.fr

Pour connaître la liste des situations particulières et toutes les modalités de vaccination, rendez-vous sur :
www.solidarites-sante.gouv.fr/vaccin-covid-19

Figure 30 : Recommandations pour la campagne de rappel vaccinal automnale⁽¹⁰⁷⁾

B) Passe sanitaire

Le passe sanitaire a pour but de diminuer la transmission du virus. Il s'agit d'un certificat attestant de l'un des critères suivants :

- Un schéma de vaccination complet, y compris les doses de rappel,
- Un test RT-PCR ou antigénique négatif de moins de 24 heures,
- Un certificat de rétablissement, c'est-à-dire, un résultat de test RT-PCR positif de plus de 11 jours.

Ce passe sanitaire a été rendu obligatoire le 9 juin 2021 pour les personnes âgées de 12 ans et plus⁽¹¹⁰⁾, voyageant en provenance ou à destination de la France, y compris de la Corse et des territoires d'outremer et des autres pays de l'Union Européenne, ainsi que pour les personnes participant aux rassemblements liés aux loisirs (cinéma, musées, sport...)⁽¹¹¹⁾.

A partir du 9 août 2021, l'obligation de détention d'un passe sanitaire a été étendue à la majorité des lieux publics pour la population : bars, restaurants, grands magasins, centres commerciaux, transports publics, séminaires et établissements de santé (sauf urgence médicale)⁽¹¹²⁾.

Le 24 janvier 2022, le passe sanitaire a été substitué par le passe vaccinal pour les personnes de 16 ans et plus. L'instauration de ce dernier implique qu'un résultat de test négatif n'est plus valide pour visiter les lieux concernés par cette loi. Les lieux concernés par le passe vaccinal sont les mêmes, à l'exception des établissements de santé dans lesquels le passe sanitaire est encore autorisé⁽¹¹³⁾.

Enfin, le 14 mars 2022, l'obligation de passe vaccinal dans les lieux publics a été définitivement levée⁽¹¹⁴⁾.



Figure 31 : Chronologie de la législation concernant le passe sanitaire

Cependant, les personnes travaillant dans le secteur de la santé (et dans d'autres secteurs tels que les sapeurs-pompiers, le secteur médico-social, le secteur militaire...) ont l'obligation d'avoir un schéma de primovaccination complet depuis le 15 octobre 2021 et ont également l'obligation d'effectuer les doses de rappel vaccinal depuis le 30 janvier 2022⁽¹⁰⁷⁾.

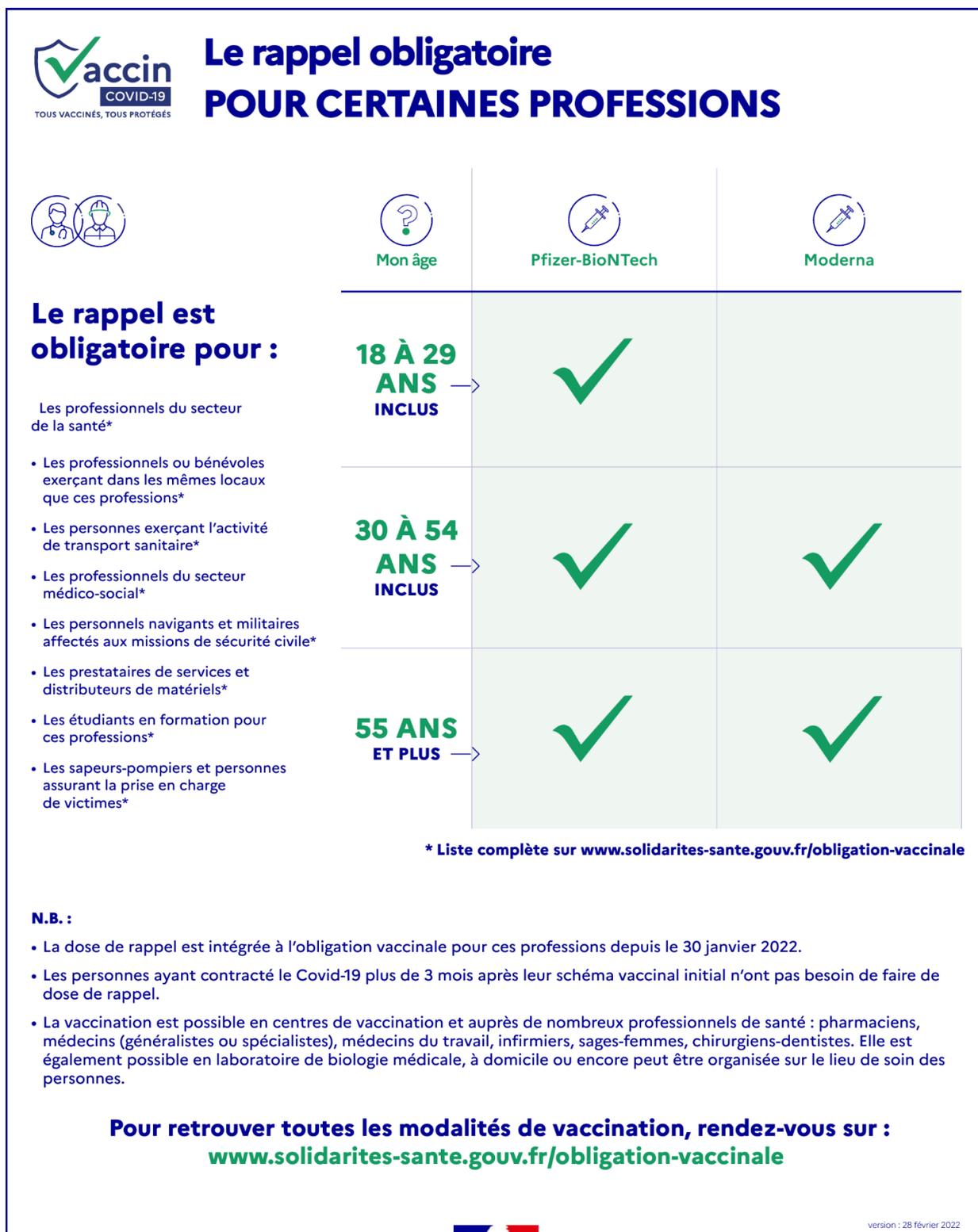


Figure 32 : Infographie sur le rappel obligatoire pour certaines professions⁽¹⁰⁷⁾

C) Données épidémiologiques en France

1. Couverture vaccinale

Les données de vaccination présentées dans ce chapitre concernent les personnes ayant un schéma de primovaccination complet, sans dose de rappel.

Depuis le début de la vaccination en France, le nombre de personnes vaccinées a augmenté régulièrement jusqu'à atteindre 83,9% de couverture vaccinale sur la totalité de la population vaccinable.

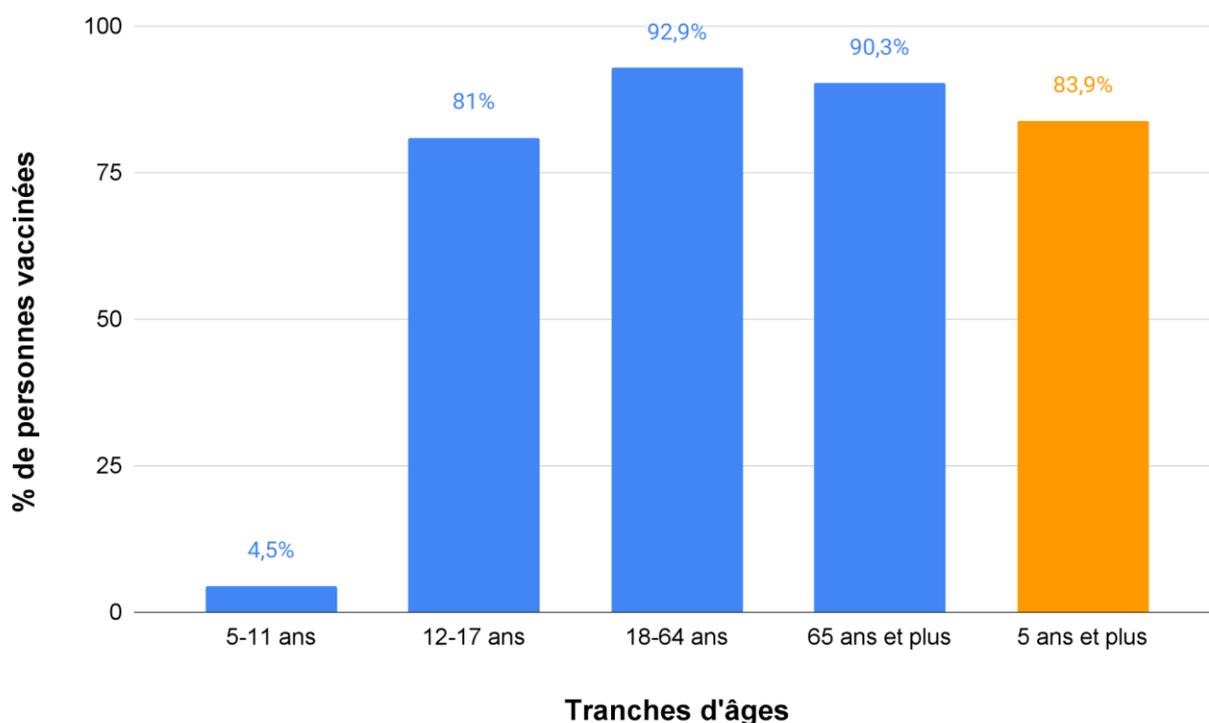


Figure 33 : Couverture vaccinale (en pourcentages) avec un schéma de primovaccination complet en fonction des tranches d'âges au 1^{er} novembre 2022⁽¹⁰⁾

Les enfants âgés de 5 à 11 ans ont un très faible taux de vaccination par rapport au reste de la population. Cela peut s'expliquer par l'autorisation tardive de vaccination de cette tranche d'âge et par le fait que la HAS n'a pas émis de recommandations en faveur de la vaccination pour cette tranche d'âge.

Remarque : il y a 3851 enfants de moins de 5 ans qui ont un schéma de primovaccination complet en France, malgré le fait qu'il n'y ait aucune recommandation pour vacciner les enfants de cette tranche d'âge⁽¹⁰⁾.

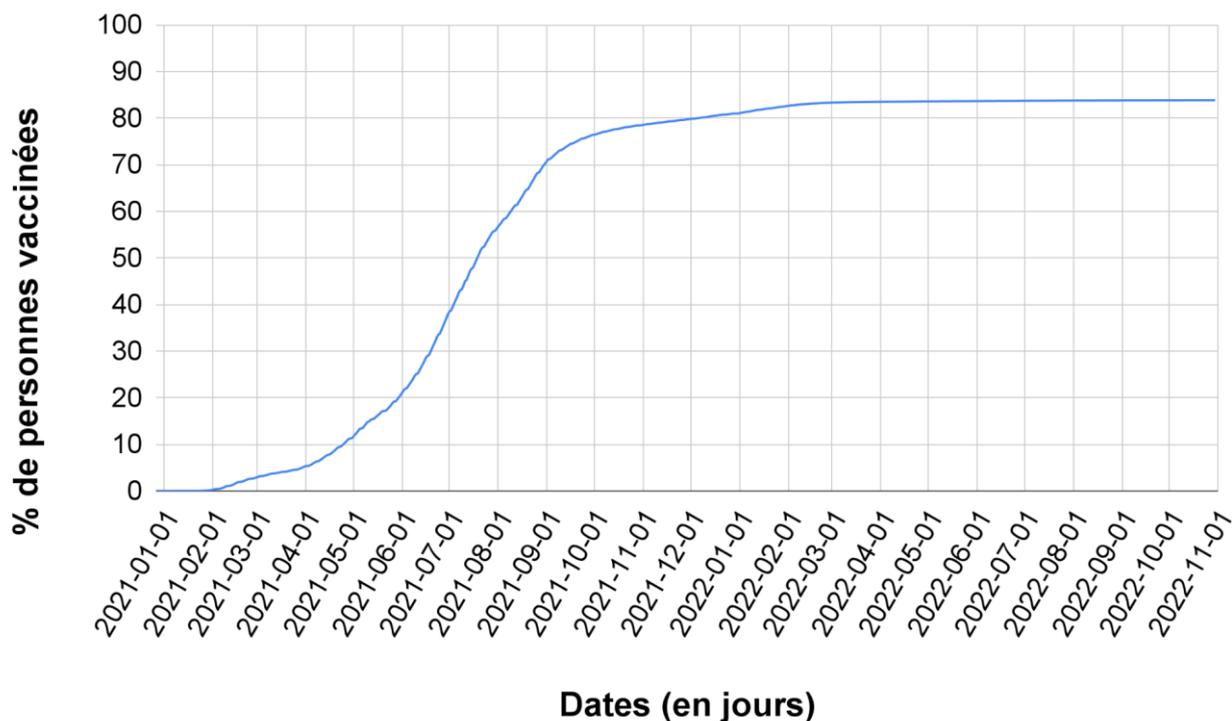


Figure 34 : Evolution temporelle de la couverture vaccinale (en pourcentages) par un schéma de primovaccination complet de la population âgée de 5 ans et plus⁽¹⁰⁾

Le taux de vaccination dans la population a commencé à augmenter dès le début de la première campagne de vaccination, avant même l'obligation de passe vaccinal. L'augmentation de la couverture vaccinale a été régulière jusqu'à atteindre environ 80% après un an de vaccination. Une nouvelle légère augmentation peut être remarquée en début d'année 2022, date correspondant au début de l'autorisation de la vaccination de la tranche d'âge des 5-11 ans, jusqu'à atteindre 83,9%.

2. Taux d'incidence

Le taux d'incidence hebdomadaire correspond au nombre, par semaine, de nouvelles personnes testées positives pour le SARS-CoV-2 pour la première fois depuis 60 jours, rapporté à la population. Il permet de donner une interprétation plus représentative du nombre de nouveaux cas confirmés et d'étudier la dynamique de l'épidémie en France.

La formule utilisée pour calculer le taux d'incidence est la suivante :

$$\text{Incidence} = \frac{100\,000 \times \text{Nombre de nouveaux cas positifs sur les 7 derniers jours}}{\text{Population totale de la tranche d'âge concernée}}$$

Remarque : le taux d'incidence est influencé par le nombre de tests réalisés. En effet, lorsque le nombre de tests réalisés augmente, le nombre de cas confirmés augmente, ce qui augmente le taux d'incidence.

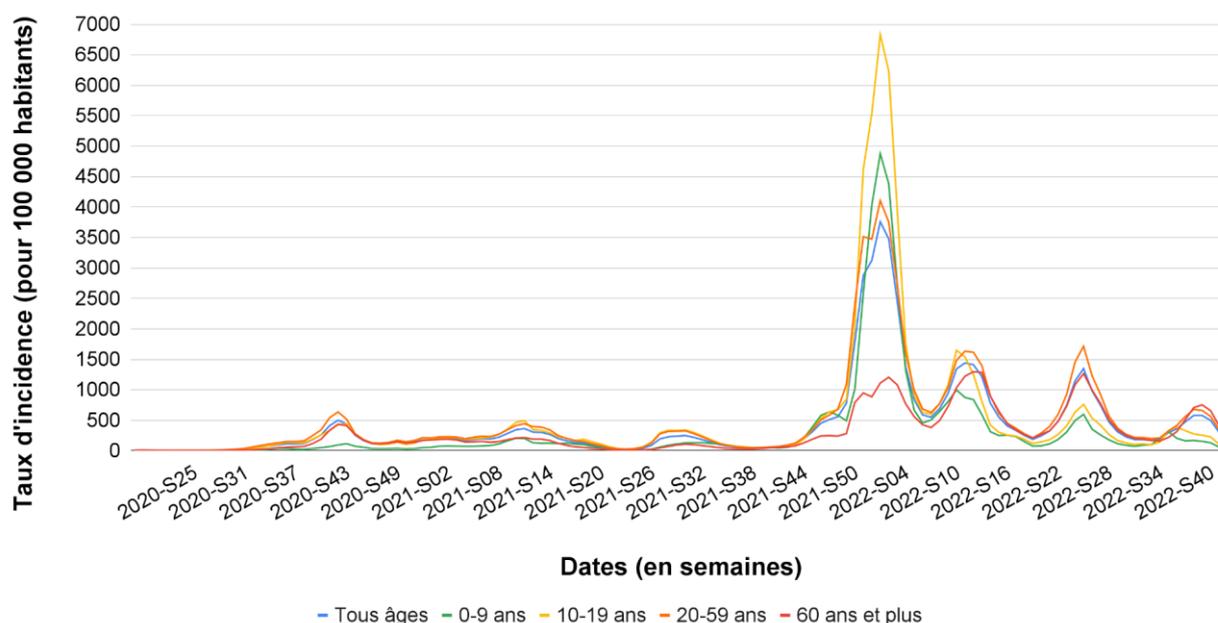


Figure 35 : Taux d'incidence hebdomadaire pour 100 000 habitants par tranches d'âges⁽¹⁰⁾

Le taux d'incidence est le plus élevé dans les tranches d'âge les moins vulnérables (0-59 ans), ce qui correspond également aux tranches d'âges les plus actives. Le plus gros pic d'incidence peut s'observer entre novembre 2021 et janvier 2022, ces dates correspondent également à l'apparition et la propagation du variant Omicron qui est connu pour avoir une infectivité plus importante que les autres variants.

Ce graphique permet également de distinguer les différentes vagues épidémiques (c'est-à-dire les différentes épidémies provoquées par les variants) ainsi que leur ampleur ayant eu lieu depuis le début de la propagation du SARS-CoV-2 en France :

- Première vague au début de la propagation du virus en France au printemps 2020 (à partir de la semaine 10, non visible sur le graphique),
- Deuxième vague à l'automne 2020,
- Troisième vague début 2021 : variant Alpha majoritaire,
- Quatrième vague à l'été 2021 : variant Delta majoritaire,
- Cinquième vague entre fin 2021 et début 2022 : variants Delta et Omicron majoritaires,
- Sixième vague au printemps 2022 : variant Omicron majoritaire,
- Septième vague à l'été 2022 : variant Omicron majoritaire,
- Huitième vague à l'automne 2022 : variant Omicron majoritaire.

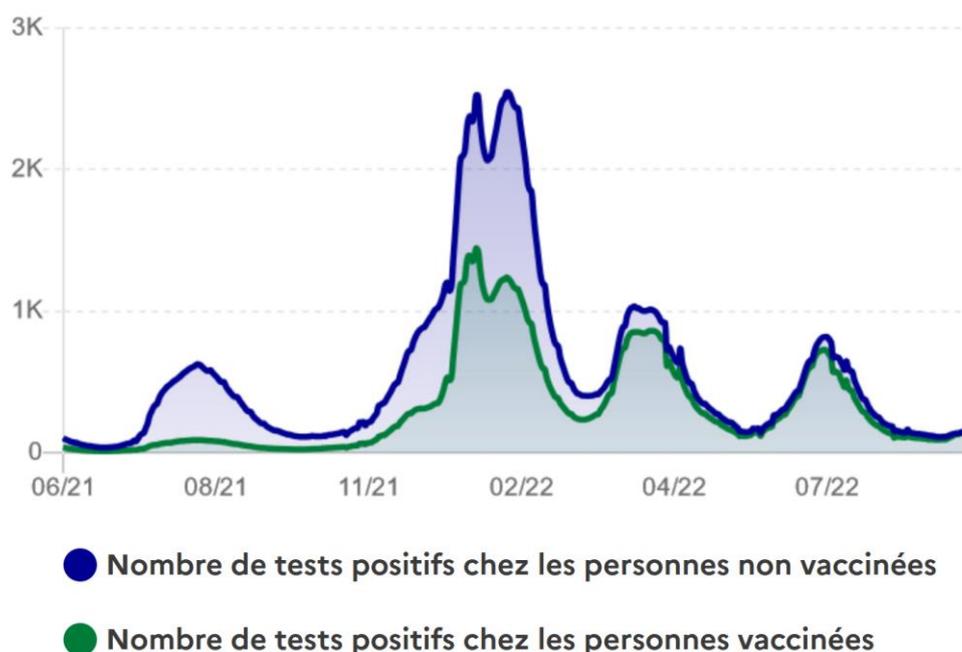


Figure 36 : Nombre des tests positifs dans la population âgée de 20 ans et plus (pour 100 000 tests) en fonction du statut vaccinal et en fonction du temps⁽¹¹⁵⁾

Ce graphique est intéressant pour montrer que la part des cas confirmés est plus importante chez les personnes non vaccinées que chez les personnes vaccinées. Cela pourrait indiquer que la vaccination permet de réduire la transmission du SARS-CoV-2 dans la population générale.

Cependant, comme observé dans la Figure 34, le taux d'incidence est extrêmement élevé dans la population âgée de moins de 60 ans, il existe alors probablement d'autres facteurs influençant la transmission du virus tels que les facteurs comportementaux (l'adhésion aux gestes barrières en fonction de l'âge, la volonté de protéger les populations les plus fragiles, les activités professionnelles/scolaires/personnelles, le nombre de contacts avec d'autres personnes...).

3. Taux d'hospitalisation et de décès

Le taux d'hospitalisation étudié correspond au nombre de nouvelles hospitalisations sur 7 jours glissants ayant pour motif la COVID-19.

Remarque : il existe des données disponibles sur les nouvelles hospitalisations ayant un autre motif que la COVID-19 de personnes s'étant révélées positives au SARS-Cov-2 à l'admission, mais il est moins pertinent pour évaluer la sévérité des symptômes de la maladie. Cependant, ces données influent sur la tension hospitalière de par la prise en charge spécifique des cas confirmés (isolement...).

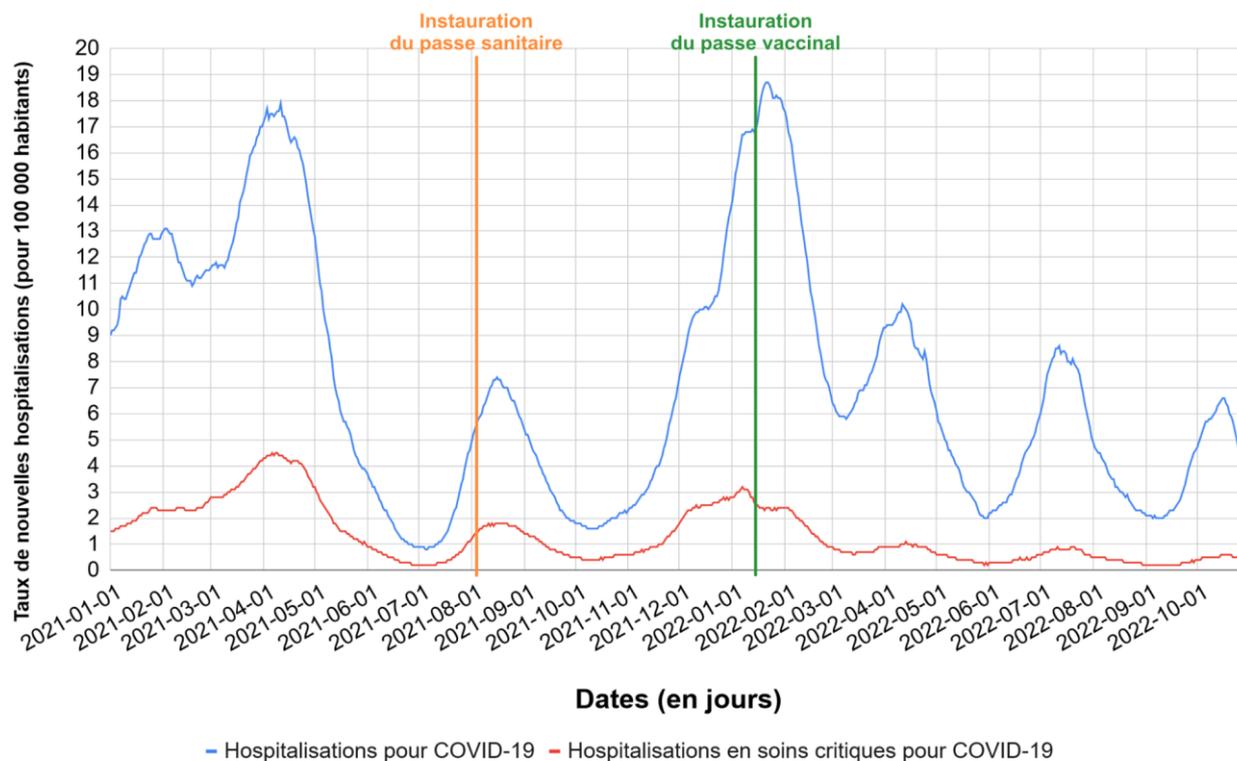


Figure 37 : Taux de nouvelles hospitalisations générales et en services de soins critiques sur 7 jours glissants pour 100 000 habitants pour motif de COVID-19 en fonction du temps⁽¹⁰⁾

Les fluctuations du taux de nouvelles hospitalisations permettent de comprendre la tension hospitalière ayant eu lieu lors des différentes vagues épidémiques.

De plus, ce graphique permet de remarquer que, bien que la 5^{ème} vague ait présenté un taux d'incidence bien plus important que les autres vagues (cf. Figure 34), elle n'a pas provoqué une augmentation proportionnelle du taux de nouvelles hospitalisations.

Ainsi, cela pourrait indiquer que le système de santé était mieux préparé et les prises en charge des cas confirmés plus efficaces et/ou que le variant Omicron à l'origine de cette vague épidémique provoque moins de formes graves de COVID-19.

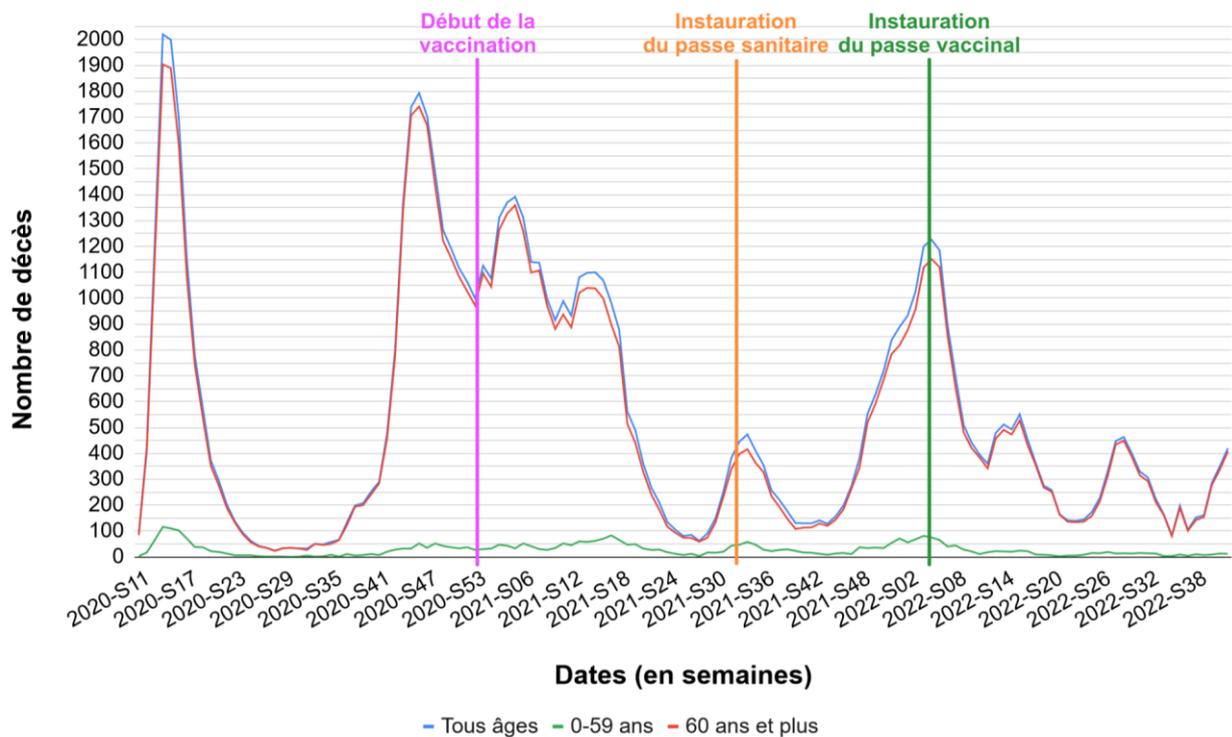


Figure 38 : Nombre de décès associés à la COVID-19 par tranches d'âges et en fonction du temps⁽¹⁰⁾

Ce graphique permet de remarquer que les personnes vulnérables de par leur âge représentent la majorité des décès associés à la COVID-19 observés.

Il faut noter que la cinquième vague a provoqué moins de décès que les trois premières vagues. Ainsi, en s'appuyant aussi sur les informations observées dans la Figure 36, cela pourrait indiquer que, lors de cette vague, le système de santé était mieux préparé et les prises en charge des cas confirmés plus efficaces et/ou que le variant Omicron à l'origine de cette vague provoque moins de formes graves de COVID-19 et/ou que la vaccination permet de réduire la sévérité des symptômes de la maladie.

Conclusion

Le SARS-CoV-2 est un virus conforme à la famille des coronavirus, mais présente également des différences essentielles. À l'instar des autres coronavirus déjà connus, il est extrêmement mutagène et contagieux, et les symptômes qu'ils provoquent sont variables. Cependant il s'agit du premier virus de cette famille à provoquer une pandémie et à entraîner autant de décès.

La propagation de celui-ci a donc obligé la population mondiale à s'adapter dans le temps. En effet, il a fallu développer, en urgence, de nouvelles méthodes diagnostiques fiables, de nouveaux traitements et de nouveaux vaccins afin de s'en prémunir.

En France, la propagation du SARS-CoV-2 a également poussé les autorités de santé à adapter le Plan National de Prévention et de Lutte "Pandémie Grippale" afin d'instaurer de nouvelles mesures telles que les gestes barrières, l'isolement et les confinements.

Face à l'urgence de la situation, il a fallu simplifier les procédures afin d'autoriser et d'introduire dans le territoire de nouveaux produits pharmaceutiques tels que les tests diagnostics, les traitements et les vaccins.

Les recommandations en vigueur en France ont dû évoluer progressivement en fonction des données épidémiologiques afin de protéger la population, et en particulier les groupes les plus vulnérables. Des règles d'isolement sont entrées en vigueur, ainsi que des restrictions de déplacement. Après trois confinements en un an, l'autorisation des vaccins dirigés contre le SARS-CoV-2 en France a permis de faire évoluer les recommandations une nouvelle fois et d'assouplir la législation. Cependant, à ce jour, le recul sur la vaccination n'est pas assez important pour tirer des conclusions.

Tout d'abord, les vaccins utilisés se sont révélés moins immunogènes que prévus. Ils ont donc nécessité des doses de rappel supplémentaires pour certaines catégories de population.

Ensuite, bien que les taux d'hospitalisation et de décès aient diminué depuis le début de la campagne vaccinale, il n'est pas possible d'affirmer que la vaccination est la seule raison de cette diminution. En effet, il existe d'autres facteurs qui peuvent influencer sur ces données : l'émergence du variant Omicron, l'organisation du système de soins et l'évolution de la prise en charge des malades, l'adhésion de la population aux gestes barrières, les nouvelles législations concernant la restriction de déplacement, la disponibilité des produits de santé, etc.

Enfin, dans la population générale, le nombre de cas confirmés est plus important chez les personnes non vaccinées, ce qui peut indiquer que la vaccination diminue la transmission de la maladie et/ou augmente la protection de la population générale vis-à-vis du virus. Cependant, le taux d'incidence dans les tranches d'âges les plus jeunes reste très élevé par rapport aux autres tranches d'âges malgré le fort pourcentage de couverture vaccinale observé dans cette même population. Cela confirme que d'autres facteurs influent sur la transmission du virus, éventuellement des facteurs comportementaux, liés au mode de vie.

De plus, le taux de décès étant très faible chez les patients de moins de 60 ans, la pertinence de la vaccination de masse peut être discutée. Effectivement, la stratégie vaccinale a évolué et la population cible pour la vaccination a changé. Aujourd'hui, les campagnes de rappel sont destinées aux personnes vulnérables, ainsi qu'à leurs aidants.

Néanmoins, la vaccination reste un outil essentiel dans la lutte contre la COVID-19, d'autant plus que le SARS-CoV-2 est toujours circulant en France et est toujours susceptible de muter en de nouveaux variants.

Bibliographie

1. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). Wwwem-Premiumcomdatarevues03698114v57i2S0369811408000436 [Internet]. 26 févr 2009 [cité 24 févr 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.budistant.univ-nantes.fr/article/202064/resultatrecherche/3>
2. Bleibtreu A, Bertine M, Bertin C, Houhou-Fidouh N, Visseaux B. Focus on Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). Wwwem-Premiumcomdatarevues0399077Xv50i3S0399077X19310546 [Internet]. 4 mai 2020 [cité 9 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.budistant.univ-nantes.fr/article/1363242/resultatrecherche/1>
3. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. Rev Med Interne. juin 2020;41(6):375-89.
4. Kin N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains. Wwwem-Premiumcomdatarevues1773035Xv2016i487S1773035X16303690 [Internet]. 3 janv 2017 [cité 9 nov 2020]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.budistant.univ-nantes.fr/article/1099394/resultatrecherche/1>
5. Thomas L. La protéine de SARS-CoV-2 Neucleocapside (n) est fortement glycosylée [Internet]. News-Medical.net. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/news/20200830/10/French.aspx>
6. Chapitre 38 Coronavirus - Traité de Virologie Médicale 2019.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
7. Organisation Mondiale de la Santé. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cité 2 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/typhoid/tracking-SARS-CoV-2-variants>
8. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>
9. Previously circulating VOIs [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/previously-circulating-vois>
10. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 3 nov 2022]. Disponible sur: <https://geodes.santepubliquefrance.fr/#view=map2&c=indicateur>
11. Institut Pasteur. L'Institut Pasteur séquence le génome complet du coronavirus SARS-CoV-2 [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequence-genome-complet-du-coronavirus-sars-cov-2>
12. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - anthroozoonose ou zoonose [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/anthroozoonose/11217>
13. Gozlan M. Les chauves-souris chinoises, réservoirs de coronavirus émergents – Réalités Biomédicales [Internet]. [cité 18 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/02/10/les-chauves-souris-reservoirs-de-coronavirus-emergents-en-chine/>
14. Pigenet Y. « La question de l'origine du SARS-CoV-2 se pose sérieusement » [Internet]. CNRS Le journal. [cité 10 nov 2020]. Disponible sur: <https://lejournel.cnrs.fr/articles/la-question-de-lorigine-du-sars-cov-2-se-pose-serieusement>
15. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité

- 17 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
16. Kowalinski E, Louber J, Gerlier D, Cusack S. RIG-I - Un commutateur moléculaire détecteur d'ARN viral. *médecine/sciences*. 1 févr 2012;28(2):136-8.
 17. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 févr 2020 [cité 24 nov 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>
 18. Ciaglia E, Vecchione C, Puca AA. COVID-19 Infection and Circulating ACE2 Levels: Protective Role in Women and Children. *Front Pediatr* [Internet]. 23 avr 2020 [cité 24 nov 2020];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192005/>
 19. Rao S, Lau A, So HC. Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care*. 1 juill 2020;43(7):1416-26.
 20. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 15 2020;22(2):95-7.
 21. 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*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
 22. Institut Pasteur. Maladie Covid-19 (nouveau coronavirus) [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>
 23. Organisation Mondiale de la Santé. COVID-19 : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 25 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
 24. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge
 25. 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.
 26. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 Prise en charge de premier recours des patients atteints de Covid-19. 2020;42.
 27. SPF. Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19. [Internet]. [cité 1 déc 2020]. Disponible sur: </import/part-des-formes-asymptomatiques-et-transmission-du-sars-cov-2-en-phase-pre-symptomatique.-synthese-rapide-covid-19>
 28. Suzie D. Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2. 2021;54.
 29. Biosynex. TROD COVID-19 Ag BSS [Internet]. Biosynex. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.biosynex.com/e-learning-covid-19-ag/>
 30. Direction de l'information légale et administrative. Autotests : comment utiliser ces outils de dépistage désormais en vente hors pharmacie ? [Internet]. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14826>
 31. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 13 avr 2020;10.1002/jmv.25727.

32. Institut Pasteur. Développement et évaluation de quatre tests sérologiques de détection d'anticorps anti SARS-CoV-2 et deux tests de détection d'anticorps neutralisants [Internet]. Institut Pasteur. 2020 [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/developpement-evaluation-quatre-tests-serologiques-detection-anticorps-anti-sars-cov-2-deux-tests>
33. 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*. 2 sept 2020;12(559):eabc3103.
34. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 4 janv 2021;1-15.
35. Goh YS, Ng LFP, Renia L. A flow cytometry-based assay for serological detection of anti-spike antibodies in COVID-19 patients. *STAR Protoc*. 19 juin 2021;2(3):100671.
36. Promega. NanoLuc® Luciferase: One Enzyme, Endless Capabilities [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://france.promega.com/resources/technologies/nanoluc-luciferase-enzyme/>
37. CliniSciences. Résine d'affinité protéine G [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.clinisciences.com/achat/cat-resine-d-affinite-proteine-g-3506.html>
38. Haljasmägi L, Remm A, Rumm AP, Krassohhina E, Sein H, Tamm A, et al. LIPS method for the detection of SARS-CoV-2 antibodies to spike and nucleocapsid proteins. *Eur J Immunol*. 6 juill 2020;10.1002/eji.202048715.
39. Fiche 9 - Laboratoires confinés de niveau de sécurité biologique 3 - Les cahiers de prévention - Risques biologiques.pdf [Internet]. [cité 13 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.dgdr.cnrs.fr/sst/cnps/guides/doc/risquebio/Fiche%209%20-%20L3.pdf>
40. Amanat F, White KM, Miorin L, Strohmeier S, McMahon M, Meade P, et al. An In Vitro Microneutralization Assay for SARS-CoV-2 Serology and Drug Screening. *Curr Protoc Microbiol*. sept 2020;58(1):e108.
41. Sophie T. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. 2020;135.
42. Information de sécurité - Bithérapie Casirivimab et Imdevimab (- ANSM [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/bitherapie-casirivimab-et-imdevimab-ronapreve-risque-derreur-medicamenteuse-et-modification-de-la-posologie-pour-le-traitement-de-la-covid-19>
43. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - Ronapreve (casirivimab/imdevimab). 2021.
44. ATU/RTU - Sotrovimab 500 mg, solution à diluer pour perfusion intraveineuse (Xevudy) - ANSM [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/sotrovimab-500-mg-solution-a-diluer-pour-perfusion-intraveineuse-xevudy>
45. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Xevudy.pdf [Internet]. [cité 8 mars 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xevudy-epar-product-information_fr.pdf
46. ATU/RTU - Paxlovid 150 mg/100 mg comprimés pelliculés - ANSM [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/paxlovid-150-mg-100-mg-comprimes-pellicules>
47. Actualité - Covid-19 : accès précoce accordé au Paxlovid en traitement curatif - ANSM [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-acces-precoce-accorde-au-paxlovid-en-traitement-curatif>
48. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - Paxlovid (nirmatrelvir PF-07321332/ritonavir). 2022.
49. ATU/RTU - Tixagévimab 150 mg / Cilgavimab 150 mg, solution injectable (Evusheld) - ANSM

- [Internet]. [cité 23 juin 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tixagevimab-150-mg-cilgavimab-150-mg-solution-injectable-evusheld>
50. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Résumé des Caractéristiques du Produit - Evusheld (tixagévimab/cilgavimab). 2022.
 51. Santé Publique France. Définition de cas d'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjD0PGxo7r6AhWdhM4BHYO_BnUQFnoECB4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.santepubliquefrance.fr%2Fcontent%2Fdownload%2F228073%2Ffile%2FCOVID-19_definition_cas_20200403.pdf&usg=AOvVaw3Qws_c4YjYvhv4jJ53MWS
 52. Personnes vulnérables : la nouvelle liste de critères depuis le 9 septembre [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15152>
 53. Secrétariat général de la Défense et de la Sécurité nationale. Plan national de Prévention et de lutte « pandémie grippale » [Internet]. [cité 1 oct 2022]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/risques/pdf/plan_pandemie_grippale_2011.pdf
 54. Info Coronavirus Covid-19 - Gestes barrières [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/gestes-barrieres>
 55. Les gestes barrières à adopter [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/gestes-barrieres/les-gestes-barrieres-adopter>
 56. Masque obligatoire dans les lieux clos depuis le 20 juillet | entreprises.gouv.fr [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.entreprises.gouv.fr/fr/actualites/masque-obligatoire-dans-lieux-clos-depuis-20-juillet>
 57. Obligation de port du masque : quelles sont les règles ? [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F35351>
 58. Fin du port obligatoire du masque dans les transports en commun à partir du 16 mai 2022 [Internet]. [cité 28 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15680>
 59. L'isolement - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-le-covid-19/isolement-covid-19>
 60. Positif à la Covid-19 : les règles d'isolement [Internet]. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15610>
 61. Les règles d'isolement face au Covid-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/les-nouvelles-regles-d-isolement-et-de-quarantaine-face-au-covid-19>
 62. Décret n° 2020-260 du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus covid-19 [Internet]. 2020-260 mars 16, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041728476>
 63. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
 64. Déconfinement : le Premier ministre présente la phase 2 [Internet]. vie-publique.fr. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/274408-deconfinement-le-premier-ministre-presente-la-phase-2>
 65. Décret n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire [Internet]. 2020-1310 oct 29, 2020. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042475143?fbclid=IwAR0clF5oYGZP3yD0>

TpQdxy6m0ofLZG52vYun7i9QDBaoE8459-MxgbUatIM

66. Décret n° 2020-1582 du 14 décembre 2020 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042665612>
67. Décret n° 2021-31 du 15 janvier 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042993250>
68. Décret n° 2021-384 du 2 avril 2021 modifiant les décrets n° 2020-1262 du 16 octobre 2020 et n° 2020-1310 du 29 octobre 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043327303>
69. Covid-19 : ce qui change au 9 juin 2021 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/covid-19-ce-qui-change-au-9-juin-2021>
70. Fin du port du masque en extérieur et levée du couvre-feu [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/fin-du-port-du-masque-en-exterieur-et-levee-du-couvre-feu>
71. Coronavirus : qu'est-ce que StopCovid, l'appli de traçage étudiée par le gouvernement ? Le Monde.fr [Internet]. 8 avr 2020 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/pixels/article/2020/04/08/qu-est-ce-que-stopcovid-l-appli-de-tracage-numerique-etudiee-par-le-gouvernement_6036036_4408996.html
72. Covid-19 : ce que change TousAntiCovid, la nouvelle application de suivi des cas contacts. Le Monde.fr [Internet]. 22 oct 2020 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/pixels/article/2020/10/22/covid-19-ce-que-change-tousanticovid-la-nouvelle-application-de-suivi-des-cas-contacts_6057003_4408996.html
73. TousAntiCovid change de critères de détection pour ses utilisateurs. Le Monde.fr [Internet]. 28 nov 2020 [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/11/28/tousanticovid-change-de-criteres-de-detection-pour-ses-utilisateurs_6061499_3244.html
74. Quels sont les différents types de vaccins ? [Internet]. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales-sur-la-vaccination/Composition-des-vaccins/Quels-sont-les-differents-types-de-vaccins>
75. U. Vaccin atténué, inactivé, sous-unitaire, à vecteur ou à ARN, quelles différences ? [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <http://www.cite-sciences.fr/fr/au-programme/lascienceestla-offre-numerique/coronavirus-ce-que-sait-la-science/u-vaccin-attenu-e-inactive-sous-unitaire-a-vecteur-ou-a-arn-queelles-differences>
76. Gozlan M. Omicron : une biologie et une dynamique virale différentes de celles observées chez les précédents variants [Internet]. 2022 [cité 25 août 2022]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2022/02/09/omicron-une-biologie-et-une-dynamique-virale-differentes-de-celles-observees-chez-les-precedents-variants/>
77. La transcription chez les eucaryotes [Internet]. Planet-Vie. [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/cellules-et-molecules/physiologie-cellulaire/la-transcription-chez-les-eucaryotes>
78. Hsieh CL, Goldsmith JA, Schaub JM, DiVenere AM, Kuo HC, Javanmardi K, et al. Structure-based

- Design of Prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spikes. bioRxiv. 30 mai 2020;2020.05.30.125484.
79. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Comirnaty (tozinaméran) [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf
 80. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Spikevax (élasoméran) [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf
 81. Vaccin - Comirnaty adulte à diluer (Pfizer & BioNTech) - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>
 82. Vaccin - Comirnaty adulte prêt à l'emploi (Pfizer & BioNTech) - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-adulte-pret-a-lemploi-pfizer-biontech>
 83. Vaccin - Comirnaty pédiatrique (5-11 ans) [Pfizer & BioNTech] - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pediatrique-5-11-ans-pfizer-biontech>
 84. Vaccin - Spikevax (Moderna) - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna>
 85. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide de déclaration des effets indésirables destiné aux professionnels de santé [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-guide-vaccination-professionnels-sante.pdf>
 86. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Guide de déclaration des effets indésirables destiné aux patients [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_patients_declaration_ei.pdf
 87. Smith JG, Wiethoff CM, Stewart PL, Nemerow GR. Adenovirus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010;343:195-224.
 88. Watanabe M, Nishikawaji Y, Kawakami H, Kosai K ichiro. Adenovirus Biology, Recombinant Adenovirus, and Adenovirus Usage in Gene Therapy. *Viruses*. 14 déc 2021;13(12):2502.
 89. Chang J. Adenovirus Vectors: Excellent Tools for Vaccine Development. *Immune Netw*. 15 févr 2021;21(1):e6.
 90. Le fonctionnement d'un vaccin à adénovirus [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/actualite/le-fonctionnement-d-un-vaccin-a-adenovirus>
 91. Abaandou L, Quan D, Shiloach J. Affecting HEK293 Cell Growth and Production Performance by Modifying the Expression of Specific Genes. *Cells*. 2 juill 2021;10(7):1667.
 92. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Vaxzevria [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_fr.pdf
 93. Vaccin - Vaxzevria (AstraZeneca) - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/vaxzevria-astrazeneca>
 94. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Jcovden [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf
 95. Vaccin - Jcovden (Janssen) - ANSM [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/jcovden-janssen>
 96. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Nuvaxovid [Internet].

- [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_fr.pdf
97. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/667-nuvaxovid>
 98. Matrix-M™ Adjuvant Technology | Novavax [Internet]. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.novavax.com/science-technology/matrix-m-adjuvant-technology>
 99. Vaccin Novavax NVXCoV2373 : un nouveau venu sur le podium ? [Internet]. VIDAL. [cité 17 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26613-vaccin-novavax-nvx-cov2373-un-nouveau-venu-sur-le-podium.html>
 100. Vaccin - Nuvaxovid (Novavax) - ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/nuvaxovid-novavax>
 101. European Medicines Agency. Résumé des Caractéristiques du Produit - Valneva [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-product-information_fr.pdf
 102. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccines Immunother.* 18 févr 2015;11(2):477-88.
 103. Campbell JD. Development of the CpG Adjuvant 1018: A Case Study. In: Fox CB, éditeur. *Vaccine Adjuvants: Methods and Protocols* [Internet]. New York, NY: Springer; 2017 [cité 21 sept 2022]. p. 15-27. (Methods in Molecular Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_2
 104. La famille des TLR chez les mammifères — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 25 sept 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunité-innée/famille-des-tlr-chez-les-mammiferes-1>
 105. Vaccin - Covid-19 Vaccine (inactivated, adjuvanted) Valneva - ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva>
 106. ZANETTI L, Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. 2020;58.
 107. A D, A D. Foire aux questions : la stratégie de vaccination et le calendrier [Internet]. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2022 [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/je-suis-un-particulier/article/foire-aux-questions-la-strategie-de-vaccination-et-le-calendrier>
 108. Nouvelle campagne de rappel contre la Covid-19 : qui est concerné ? [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15609>
 109. Info Coronavirus Covid-19 - Questions réponses [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/questions-reponses>
 110. Pass sanitaire : toutes les informations utiles [Internet]. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/tousanticovid-signal-cahier-rappel-numerique>
 111. Loi du 31 mai 2021 relative à la gestion de la sortie de crise sanitaire [Internet]. vie-publique.fr. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/279666-loi-gestion-de-la-sortie-de-crise-sanitaire-etat-durgence-sanitaire>
 112. Loi du 5 août 2021 relative à la gestion de la crise sanitaire [Internet]. vie-publique.fr. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/loi/280798-loi-5-aout-2021-vaccination-obligatoire-pass-sanitaire-crise-covid-19>
 113. Loi du 22 janvier 2022 renforçant les outils de gestion de la crise sanitaire et modifiant le code de la santé publique [Internet]. vie-publique.fr. [cité 4 oct 2022]. Disponible sur:

<https://www.vie-publique.fr/loi/283068-loi-22-janvier-2022-pass-vaccinal-gestion-de-la-crise-sanitaire>

114. Passe sanitaire après le 14 mars 2022 : dans quels lieux ? [Internet]. [cité 6 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A15556>

115. Tableau de bord COVID-19 [Internet]. Gouvernement.fr. [cité 4 nov 2022]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/carte-et-donnees#situation_epidemiologique_-_tests_positifs_chez_les_personnes_vaccinees_et_non_vaccinees

Nom - Prénom : GOZZO Lola

Titre de la thèse : Épidémie de COVID-19 en France et vaccination.

Résumé de la thèse :

La COVID-19 est une maladie provoquée par le virus SARS-CoV-2. Il s'agit d'un virus de la famille des Coronaviridae, apparu pour la première fois dans la ville de Wuhan en Chine en décembre 2019. Ce virus est très contagieux et s'est donc rapidement propagé au niveau mondial, entraînant une pandémie. Il est également très mutagène et s'est manifesté, au fil du temps, sous la forme de plusieurs variants. Ces derniers provoquent, dans la majorité des cas, des symptômes respiratoires très variables, allant de la simple céphalée au décès, en fonction des personnes contaminées. Ceci a entraîné une crise sanitaire sans précédent en France. L'urgence de cette situation a donc rendu nécessaire la constitution d'un plan d'action afin de protéger la population. Ce plan d'action comprend une organisation des systèmes de soins afin d'améliorer les méthodes diagnostiques, les mesures de prévention et les traitements des personnes contaminées. Il se traduit par une sensibilisation de la population aux gestes barrières afin de limiter la propagation du virus et par le développement de nouveaux vaccins afin de diminuer la transmission du virus et la sévérité des symptômes qu'il provoque. La vaccination ayant un rôle clé dans la lutte contre cette pandémie, et le fait que le virus soit toujours circulant en France, il est primordial de continuer à évaluer les données épidémiologiques qui objectivent les impacts de la vaccination et de la maladie sur la population.

MOTS CLÉS : COVID-19, SARS-COV-2, VACCINS, VARIANTS, PANDÉMIE

JURY

PRÉSIDENTE : Mme Sonia PROT-LABARTHE, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Nantes

ASSESEURS : Mme Isabelle PAGNIER, Maître de Conférences en Microbiologie, Faculté de Pharmacie de Marseille
Mme Géraldine PÉPION, Pharmacien d'Officine, Nantes
M. Gildas PÉPION, Pharmacien d'Officine, Nantes
