

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Optimisation de l'intervalle entre les doses de vaccin en utilisant une approche pharmacométrique

**le cas du Spikevax®**

HANQUET, Lisa

*Award date:*  
2023

*Awarding institution:*  
Universite de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



UNIVERSITÉ  
DE NAMUR



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Optimisation de l'intervalle entre les doses de vaccin en utilisant une approche pharmacométrique : le cas du Spikevax®

Auteur : HANQUET Lisa

Promoteur(s) : MUSUAMBA TSHINANU Flora

Année académique 2022-2023

Intitulé du master et de la finalité : Master 120 en sciences  
pharmaceutiques, à finalité approfondie

## **Remerciements**

Je souhaiterais remercier Madame Flora Musuamba pour sa disponibilité, son aide scientifique et ses conseils durant la réalisation de ce travail.

Je remercie également Monsieur Phanio Djokoto pour son aide et sa disponibilité durant mon stage au département de Pharmacie.

Mes remerciements s'adressent aussi aux personnes, notamment mes parents, Madina, Sabrina, Lara et Ludwig, qui ont relu ce mémoire pour améliorer sa lisibilité et sa compréhension par un public scientifique large.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

Acide aminé	AA
Acide ribonucléique	ARN
Acide ribonucléique double-brin	ARNdb
Acide ribonucléique messenger	ARNm
Agence européenne des médicaments	EMA
Analyse non-compartmentale	NCA
Cellule présentatrice d'antigène	APC
Chemoluminescent immunoassay	CLIA
Clairance	Cl
Complexe majeur d'histocompatibilité	CMH
Constante d'absorption	Ka
Domaine C-terminal	DCT
Domaine de liaison du récepteur	DLR
Domaine N-terminal	DNT
Enzyme de conversion de l'angiotensine 2	ACE2
Espèce réactive de l'oxygène	ROS
Fonction objective	FO
EU Health Security Committee	HSC
Héparine de bas poids moléculaire	HBPM
Immunoglobuline	Ig
Indice de masse corporelle	IMC
Infectious Diseases Specialists	IDS
Lymphocyte B	LyB
Lymphocyte T helper	LyThelper
Maladie aggravée associée au vaccin	VAED
Modélisation non-linéaire à effet mixte	NLME
Modeling and simulation	M&S
Nombre nécessaire pour traiter	NNT
Normalized prediction distribution errors	NPDE
Organisme mondial de la santé	OMS
Pharmacocinétique	PK
Phase ouverte de lecture	ORF
Protéine non structurale	PNS

Réaction en chaîne par polymérase avec la reverse transcriptase	RT-PCR
Récepteur de reconnaissance de formes	PRR
Résidus pondérés	WRES
Résidus pondérés conditionnels	CWRES
Rhésus	RHD
Syndrome de détresse respiratoire aigüe	SDRA
Syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples	MODS
Temps de demi-vie	T $\frac{1}{2}$
Union européenne	UE
Valeur prédictive	PRED
Valeur prédictive individuelle	IPRED
Variabilité inter-individuelle	IVAR
Variable dépendante	DV
Virus respiratoire syncytial	VRS
Visual predictive check	VPC
Volume de distribution	Vd

# TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>9</b>
<b>II.</b>	<b>REVUE DE LA LITTÉRATURE .....</b>	<b>11</b>
1.	COVID-19 .....	11
1.1.	SARS-Cov-2 .....	11
1.1.1.	Caractéristiques du virus.....	11
1.1.2.	Cycle de vie .....	14
1.1.3.	Origine (évolution depuis SARS) .....	17
1.2.	Maladie .....	19
1.2.1.	Symptômes .....	19
1.2.2.	Transmission.....	22
1.2.3.	Technique de diagnostic .....	24
1.3.	Pandémie.....	27
2.	TRAITEMENT ET PRÉVENTION .....	28
2.1.	Mesures non-médicamenteuses.....	29
2.2.	Traitement.....	29
2.3.	Vaccin .....	34
2.3.1.	Type de vaccin .....	34
2.3.2.	Vaccin et COVID-19 .....	36
2.3.3.	mRNA-1273 (Spikevax®).....	38
3.	TESTS DE QUANTIFICATION DES ANTICORPS .....	40
4.	PHARMACOCINÉTIQUE DE POPULATION .....	41
<b>III.</b>	<b>RECHERCHE PERSONNELLE.....</b>	<b>44</b>
1.	MATÉRIELS AND MÉTHODES .....	44
1.1.	Analyse de type NLME.....	44
1.2.	Analyse de corrélation entre covariables.....	48
1.3.	Logiciels.....	49
2.	RÉSULTATS.....	50
2.1.	Base de données .....	50
2.2.	Analyse PK avec Phoenix® .....	54
2.2.1.	Phoenix® : analyse non-compartimentale.....	54

2.2.2.	Phoenix® : Nonlinear mixed-effects model (NLME).....	55
2.2.3.	Phoenix® : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres PK .....	57
2.3.	<i>Analyse PK de population avec NONMEM</i> .....	57
2.3.1.	NONMEM : Nonlinear mixed-effects model (NLME) .....	58
2.3.2.	NONMEM : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres PK .....	64
3.	DISCUSSION.....	66
3.1.	<i>Interprétation des résultats</i> .....	66
3.2.	<i>Avantages de l'étude</i> .....	67
3.3.	<i>Limites de l'étude</i> .....	67
3.4.	<i>Comparaison à d'autres résultats</i> .....	69
<b>IV.</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVE</b> .....	<b>71</b>
<b>V.</b>	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>72</b>

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Soins de soutien et thérapies antivirales/immunomodulatrices pour la prévention chez les patients immunodéprimés et le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés .....	31
Tableau 3 : Comparaison des types de vaccins .....	34
Tableau 4: Type d'analyse de corrélation en fonction du type de variable et de sa normalité	48
Tableau 5: Caractéristiques des variables catégorielles .....	50
Tableau 6 : Graphique de répartition des variables catégorielles.....	51
Tableau 7 : Caractéristiques des variables continues .....	52
Tableau 8 : Histogramme des valeurs des variables continues .....	52
Tableau 9 : Valeurs de sérologie par temps de mesure .....	53
Tableau 10 : Histogramme de la concentration par différents temps de d'échantillonnage .....	53
Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques estimés lors d'une NCA .....	55
Tableau 12: Description des paramètres PK estimés avec le modèle NLME .....	56
Tableau 13 : Analyse de corrélation entre les paramètres PK et les variables.....	57
Tableau 14 : Analyse descriptive des paramètres PK selon le modèle .....	58
Tableau 15 : Comparaison du modèle développé et du bootstrap.....	64
Tableau 16 : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres estimés avec GraphPad.....	65
Tableau 17 : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres estimés via NONMEM.....	65



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma d'un coronavirus .....	11
Figure 2 : Schéma de la structure génomique d'un coronavirus .....	13
Figure 3 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	15
Figure 4 : Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2, du SARSr-CoVs et d'autres Betacoronavirus.....	17
Figure 5 : Effet du COVID-19 sur les différents systèmes du corps humain.....	19
Figure 6 : Manifestations cliniques du COVID-19 .....	20
Figure 7 : Prévalence des symptômes du COVID-19 en fonction des variants .....	22
Figure 8 : Ligne du temps des événements majeurs du début de la pandémie.....	27
Figure 9 : Réponse immunitaire des vaccins à ARNm .....	39
Figure 10 : Modèle de réponse immunitaire suite à l'injection de 2 doses.....	45
Figure 11: Graphique de la concentration en fonction du temps sur 25 patients .....	54
Figure 12: Exemples sélectionnés de données de patients après NCA .....	55
Figure 13 : Résultats du modèle NLME sur 25 patients .....	56
Figure 14 : Modèle NLME de 199 patients.....	59
Figure 15 : Visual Predictive Check .....	60
Figure 16: Résultats du modèle NLME de 199 patients .....	60
Figure 17 : NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population.....	61

Figure 18 : Comparaison entre les paramètres estimés par le modèle final et ceux prédits par les bootstraps ..... 62

## I. Introduction

En décembre 2019, un nouveau virus est apparu. Il s'agit du SARS-CoV-2 qui provoque le COVID-19 chez l'homme. Cette maladie s'est répandue dans le monde entier en quelques mois à tel point qu'en mars, plusieurs pays ont déclaré un confinement pour contenir cette pandémie. Depuis mars 2020, le monde jongle entre confinement, couvre-feu, saturation des hôpitaux, distance sociale, masques, gel hydroalcoolique, etc. Les mesures changent et se renouvellent en fonction du nombre de cas, d'hospitalisations et de décès. Au 3 novembre 2023, date de la dernière collection de données par l'institut Johns Hopkins, on dénombrait 676 609 955 cas et 6 881 955 décès dus au COVID-19 ("COVID-19 Map," n.d.).

Suite à cette pandémie qui fait rage, les chercheurs ont essayé de trouver une solution. La plus sûre à ce jour étant la vaccination, plusieurs laboratoires ont tenté de mettre un vaccin efficace et sûr pour contenir la pandémie le plus rapidement possible sur le marché. Dans l'Union européenne (UE), 7 vaccins ont reçu une autorisation de mise sur le marché (EMA, 2021a). Parmi ceux-ci, un nouveau type de vaccin jamais commercialisé auparavant est arrivé : le vaccin à acide ribonucléique messager (ARNm). Les laboratoires BioNtech/Pfizer et Moderna sont les précurseurs dans ce domaine, promettant respectivement 2,4 milliards et 460 millions de doses à l'UE (Commission européenne, 2022). 13 338 833 198 doses de vaccins COVID-19 ont été administrées dans le monde le 10 novembre 2023 d'après l'institut Johns Hopkins ("COVID-19 Map," n.d.). À l'heure actuelle, la campagne de vaccination contre le COVID-19 continue non plus grâce à des centres de vaccination, mais par l'intermédiaire des officines. Le conseil supérieur de la santé en Belgique recommande une dose booster supplémentaire (après la primo-vaccination et un premier rappel) chez les groupes à risque : chez les personnes étant immunodéficientes, ayant une insuffisance rénale chronique, un cancer avec traitement actif et chez les personnes séropositives ayant moins de 200 cellules CD4 par mm<sup>3</sup> (Superior Health Council, 2022). Ces recommandations sont similaires à celles données par l'agence européenne des médicaments (EMA) à savoir l'administration pour les groupes à risque tels que les personnes âgées de plus de 60 ans, immunodéprimées ou avec des conditions sous-jacentes et également pour les femmes enceintes. Il y aurait aussi une possibilité pour les résidents de longue durée dans les établissements de soins ainsi que le personnel de santé (EMA, 2022b). Des doses adaptées aux nouveaux variants ont d'ailleurs

été mis sur le marché pour améliorer l'efficacité sur Omicron (World Health Organization, 2022).

La vaccination contre le SARS-CoV-2 semble avoir un rôle à jouer sur le long terme dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. La vaccination en général pourrait avoir un impact sur les pandémies à venir. C'est sur ce sujet que se tourne cette recherche. La question traitée ici est : « Comment pérenniser la vaccination en optimisant le moment de vaccination ? Etude du cas de mRNA-1273 (Spikevax®) en fonction de la variabilité interindividuelle ».

La présente étude a pour but d'étudier la cinétique de la réponse immunitaire au vaccin mRNA-1273 durant les six premiers mois après la première dose et de déterminer les facteurs responsables de la variabilité pharmacocinétique entre les individus. La connaissance de ces facteurs permet d'identifier les personnes enclines à recevoir une nouvelle dose de vaccin et de déterminer le moment optimal pour leur administrer. La modélisation non linéaire à effet mixte avec une approche de maximum de vraisemblance est utilisée ici pour développer un modèle. Ce modèle servira à faire une description pharmacocinétique du mRNA-1273 et de sa variabilité ainsi que l'explication de cette variabilité par des facteurs propres au patient. La modélisation et simulation (M&S) permet de travailler avec peu de données par patient et d'intégrer des patients dont les données individuelles ne sont pas suffisantes mais en le couplant avec d'autres patients peut donner un modèle viable.

Cette méthode pourrait permettre de développer un modèle pharmacocinétique pouvant être appliqué à d'autres échantillons puis à d'autres types d'anticorps provenant d'autres types de vaccin. Le but étant d'améliorer le développement de futurs vaccins.

## II. Revue de la littérature

### 1. COVID-19

#### 1.1. SARS-Cov-2

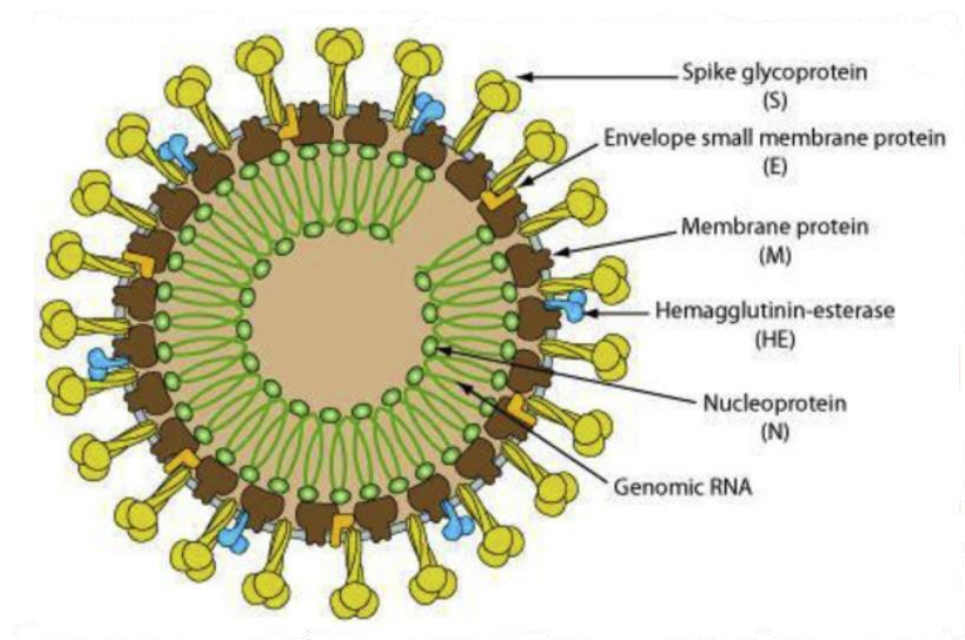
##### 1.1.1. Caractéristiques du virus

Le SARS-Cov-2 fait partie de l'ordre des Nidovirales, de la famille des Coronaviridae, de la sous-famille des Orthocoronavirinae. Ce dernier est subdivisé en quatre genres : alpha, beta, gamma et delta coronavirus. Le SARS-Cov-2 fait partie du genre Betacoronavirus (Rahman et al., 2021).

Les coronavirus sont une grande famille de virus touchant hommes et animaux. Une partie importante de l'entrée du coronavirus est la fusion de la membrane du virus avec celle de la cellule hôte qui est due à la protéine S. C'est cette protéine qui leur donne leur nom, car elle ressemble à un halo en forme de couronne au microscope électronique (Rahman et al., 2021).

Le SARS-Cov-2 est une particule enveloppée pléomorphe contenant de l'acide ribonucléique (ARN) non segmenté simple brin de sens positif comme sur la Figure 1. Dans une capsid se trouvent des nucléoprotéines composées d'une protéine matricielle. L'enveloppe porte des glycoprotéines en forme de massue appelées protéine S. Certains coronavirus peuvent contenir une hémagglutinine-estérase (Mousavizadeh and Ghasemi, 2021).

Figure 1 : Schéma d'un coronavirus (Connor, 2012)



La protéine S est une glycoprotéine transmembranaire composée de trois protomères, appelés myomères, qui ont la même séquence d'acides aminés (AA). La conformité tridimensionnelle est partagée par les 3 protomères, ce monomère de 180kDa possède deux sous-unités fonctionnelles : S1 et S2. Lors du contact avec une cellule hôte, la première permet la liaison aux récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et la deuxième permet la fusion avec la membrane. La protéine S1 a la particularité d'avoir deux domaines indépendants, un à sa partie N-terminal et un à sa partie C-terminal. On appelle communément ces domaines, le domaine N-terminal (DNT) et le domaine C-terminal (DCT). Les deux peuvent servir de domaine de liaison du récepteur (DLR). La protéine S, par l'intermédiaire du DLR du S1 va se lier à la cellule et entraîner la fusion. Cette dernière sera facilitée par la partie S2 qui possède les séquences d'acides aminés nécessaires pour l'infiltration (Robson, 2020).

La protéine S est aussi le principal inducteur des anticorps neutralisants. C'est aussi la partie la plus mutable des coronavirus, particulièrement le DLR, à devenir commune aux virus de façon générale (Mousavizadeh and Ghasemi, 2021).

La protéine N participe à la réplication de l'ARN, la formation de virions et l'évasion immunitaire. Elle recouvre le génome pour former une nucléocapside hélicoïdale. Une enveloppe lipidique virale recouvre donc le génome. Celle-ci est composée de protéine virale, mais les virus ne peuvent pas produire leurs propres lipides, ils utilisent les lipides de l'hôte. La protéine N interagit aussi avec la protéine M et PNS3 (Mousavizadeh and Ghasemi, 2021).

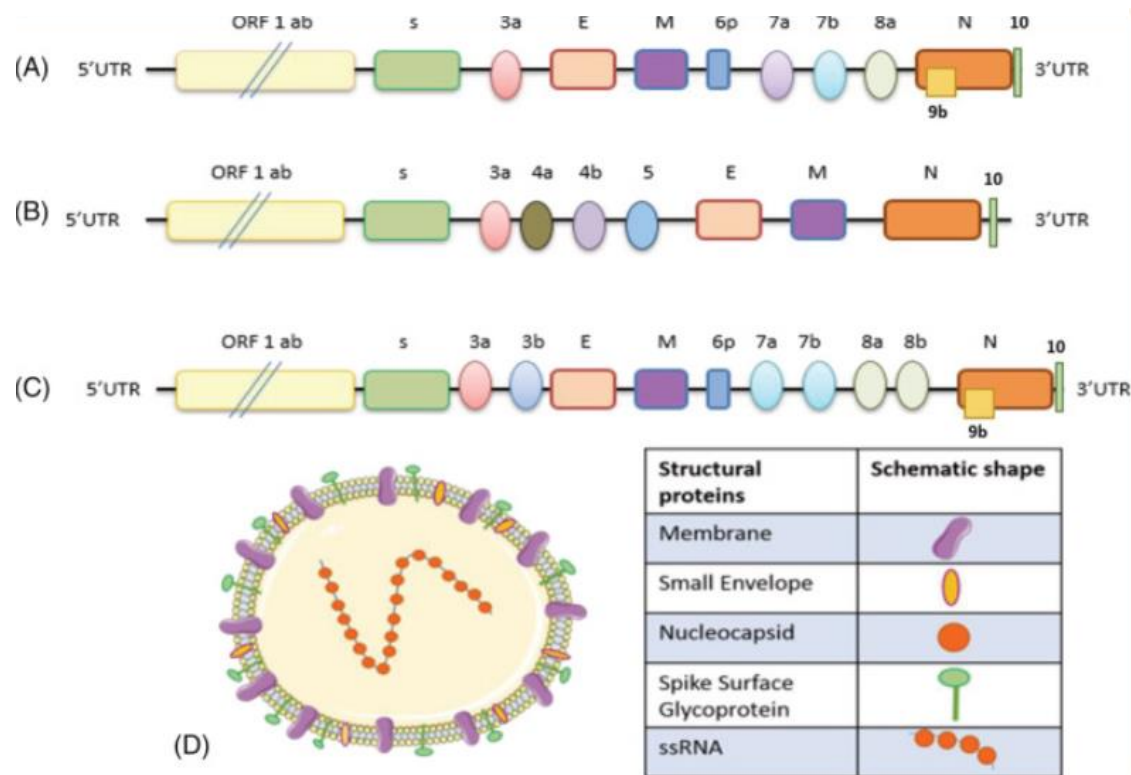
Les coronavirus possèdent aussi une glycoprotéine membranaire M qui est la protéine matricielle de la couche externe. Elle est transmembranaire avec un DNT sortant vers l'extérieur et un DCT plus long à l'intérieur du virus. Il s'agit d'ailleurs de la protéine structurale la plus abondante du coronavirus. Grâce à son DCT important, elle entre en contact avec la protéine N (Mousavizadeh and Ghasemi, 2021).

La protéine E est une protéine d'enveloppe mineure qui est importante pour la fin du cycle virale.

Les coronavirus sont les virus à ARN possédant les plus grands génomes, de l'ordre de 30kb plus précisément entre 26.4 et 31.7 kb (Mohamadian et al., 2021).

Dans la Figure 2, Il est montré que le génome code pour plusieurs protéines structurales expliquées plus haut, mais aussi pour des protéines accessoires : 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b et des phases ouvertes de lecture (ORF) (Mohamadian et al., 2021).

Figure 2 : Schéma de la structure génomique d'un coronavirus (Mohamadian et al., 2021)



Un coronavirus typique contient au moins 6 ORF dans son génome, celui du SARS-CoV-2 en contient 14 (Hu et al., 2021). L'ORF 1ab correspond à environ 65 % du génome. Il se traduit en polyprotéine pp 1a, protéines non structurales (PNS) 1 à 11, ou en pp 1ab, PNS 1 à 16. Une protéase chymotrypsine, 3CLpro, ou une protéase principale, Mpro avec une ou deux protéases de type papaine transforment les polyprotéines en PNS. Dans ces PNS, certaines jouent un rôle majeur dans la réplication virale ; c'est le cas de PNS3, PNS 9, PNS 10, PNS 12, PNS 15 et PNS 16 (Mohamadian et al., 2021).

Pour en revenir aux protéines structurales, les DLR de la protéine S sont composés de 6 AA. Ils sont nécessaires pour se fixer au récepteur ACE2 et héberger des coronavirus de type SARS-CoV. La variation entre SARS-CoV et SARS-CoV-2 est de cinq sur six AA DLR. On remarque un certain nombre de différences entre les coronavirus. Entre la souche de SARS-CoV dérivée des humains et celle dérivée des chauves-souris, on retrouve des différences dans le génome comme dans le gène qui code pour la protéine S ou encore les gènes ORF3,

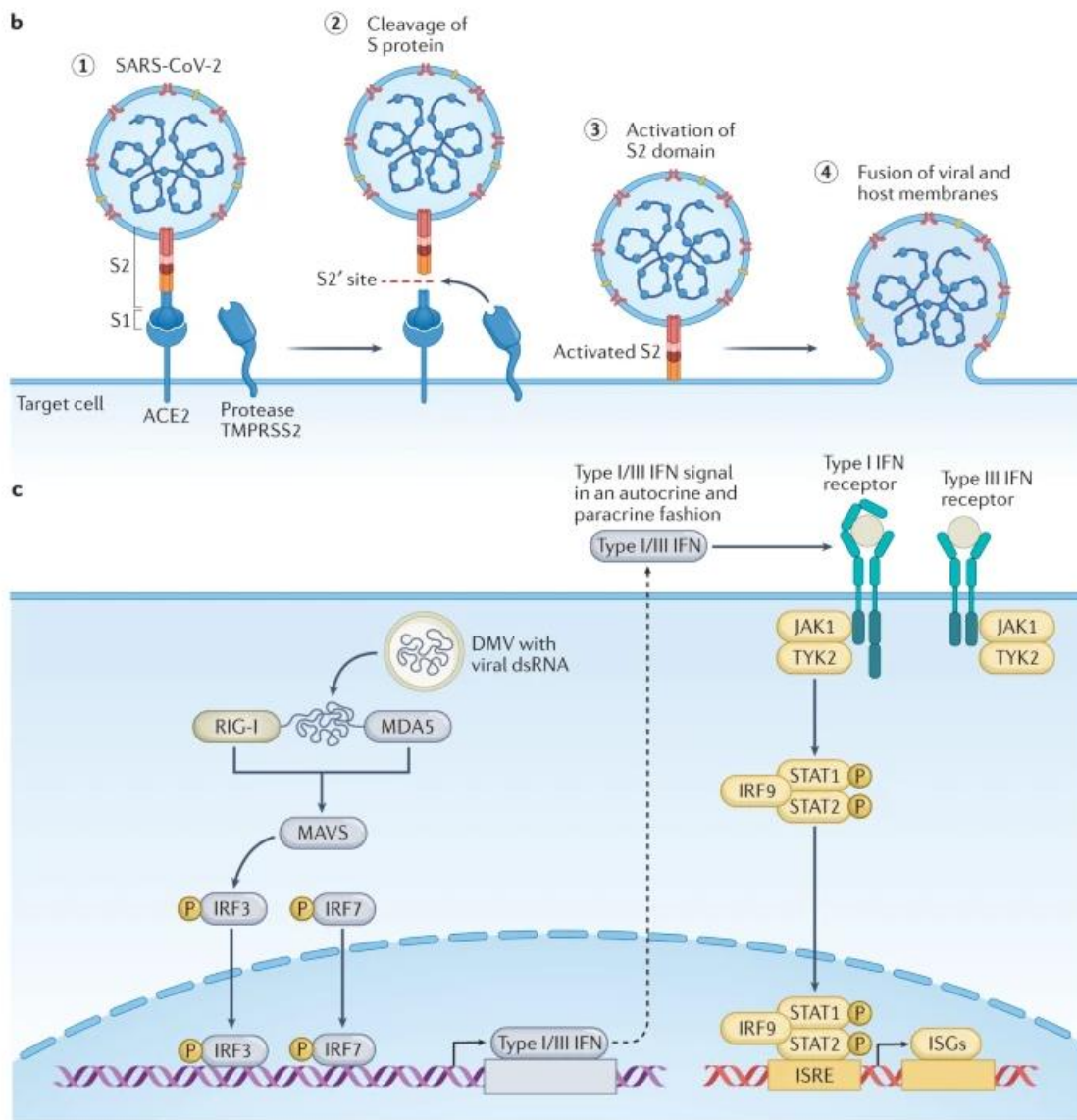
codant pour les protéines d'attachement et de fusion, et ORF8, codant pour les protéines de réplication. A contrario, on retrouve des souches presque identiques dans le MERS-CoV dérivé des chameaux et celui dérivé des humains. Les seules différences sont dans les régions codant pour la protéine S, ORF4b et ORF3. Des souches dérivées d'espèces différentes peuvent être liées phylogénétiquement et on remarque même des échanges génétiques (Mohamadian et al., 2021).

### *1.1.2. Cycle de vie*

Un pic protéique est utilisé par le SARS-CoV-2 pour évaluer son tropisme et sa transmissibilité chez un hôte (Mohamadian et al., 2021). Le domaine S1 DLR permet au SARS-CoV-2 de se lier à la cellule hôte par l'ACE2 des cellules multiciliées du nasopharynx ou de la trachée ou des cellules sus-tentaculaires de la muqueuse olfactive nasale lors d'une infection naturelle comme montrée sur la Figure 3 : étape 1.



Figure 3 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 (Lamers and Haagmans, 2022)



Nombreux sont les tissus qui contiennent la protéine ACE2 comme les poumons, les reins, le tractus gastro-intestinal, le cœur, le foie et les vaisseaux sanguins (Kashani et al., 2022). Les récepteurs ACE2 sont des récepteurs importants de la régulation de la voie du système rénine-angiotensine-aldostérone. Sur l'étape 2 de la Figure 3, le virus utilise une protéase de la cellule hôte, la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2), pour cliver la protéine S et change donc la conformation de celle-ci pour permettre la fusion (Lamers and Haagmans, 2022; Mohamadian et al., 2021).

La quantité de cette protéase détermine si les coronavirus entrent via la membrane plasmique ou via endocytose. C'est aussi ce clivage qui détermine quelles espèces le virus peut traverser. Dans le cadre du SARS-CoV-2 chez l'humain, la protéase clivante est la TMPRSS-2. Mais

cette dernière diffère en fonction des coronavirus et de la cellule ciblée. Il peut s'agir, par exemple, de la trypsine, la cathepsine ou encore la TMPRSS-4 (Rahman et al., 2021). Le clivage de la protéine S entraîne la fusion via l'activation du domaine S2 comme dans l'étape 3 de la Figure 3 (Lamers and Haagmans, 2022).

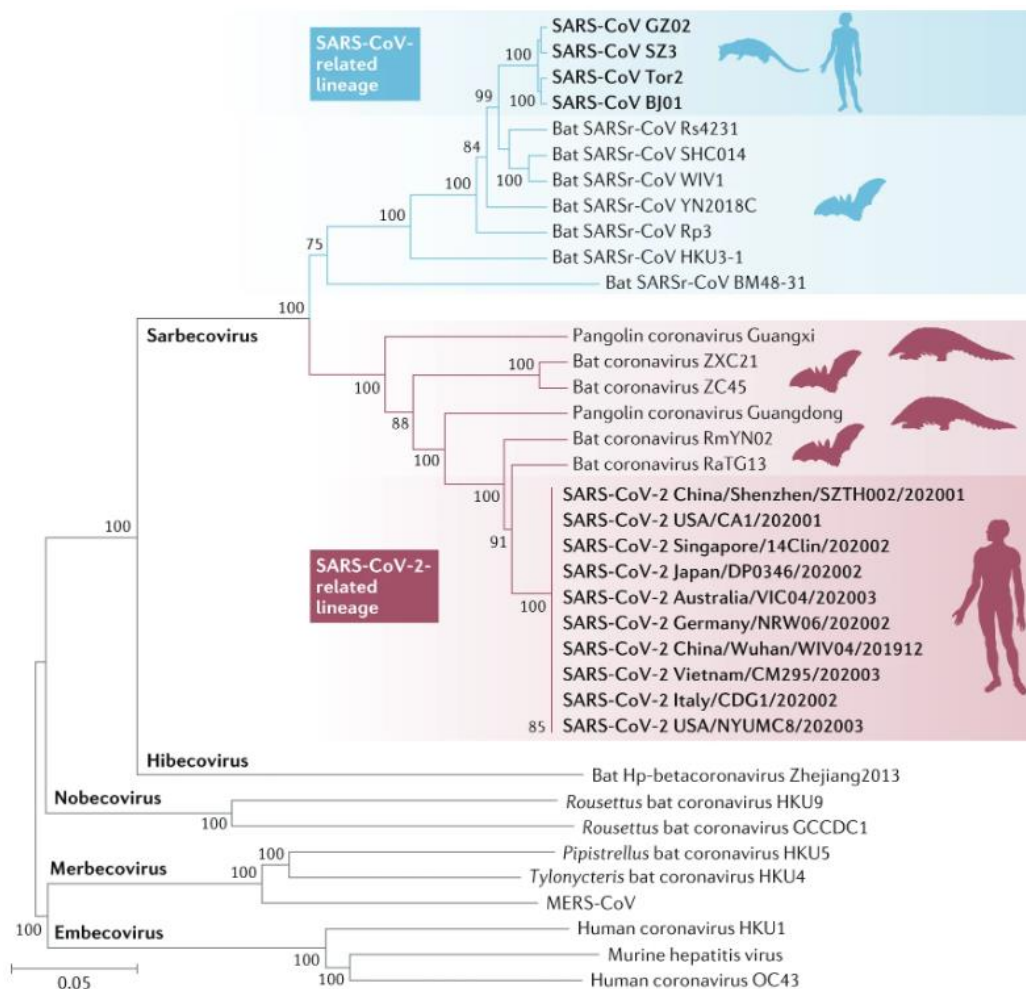
On peut voir dans l'étape 4 de la Figure 3, les bicouches lipidiques du virus et de l'hôte vont fusionner grâce à la protéine S2 et le génome sera déposé dans la cellule hôte (Lamers and Haagmans, 2022).

L'ARN génomique n'est pas revêtu et est positif. Dès son entrée, la production de protéines virales est déclenchée, parmi celles-ci, les protéines de la réplicase. Ces protéines vont former des usines de réplication en utilisant les membranes du réticulum endoplasmique. Il s'agit de vésicules à double membrane qui serviront de lieu de transcription pour protéger l'ARN double brin (ARNdb) de la détection par les récepteurs cytoplasmiques de reconnaissance des formes (PRR) (Figure 4c). Le génome sera transcrit et traduit en ARNdb via la cellule hôte au niveau des membranes cytoplasmiques. Il s'agit de plusieurs processus coordonnés de synthèse de l'ARN médiés par la réplicase virale. L'ARN est finalement traduit en polyprotéines, pp1a et pp1b. Ces protéines sont alors assemblées avec des vésicules à double membrane induites par le virus en complexes de réplication ou de transcription. Ces complexes vont permettre de répliquer et de synthétiser l'ARN codant pour les protéines structurelles par transcription. Les nouvelles protéines sont assemblées grâce au réticulum endoplasmique et par l'appareil de Golgi. Une fois assemblées, elles sont libérées dans le milieu extracellulaire par bourgeonnement (Lamers and Haagmans, 2022).

### 1.1.3. Origine (évolution depuis SARS)

Un test a été fait en janvier 2020 pour séquencer le génome du SARS-CoV-2 et trouver une correspondance avec d'autres coronavirus. Le SARS-CoV-2 est à 96 % identique au génome RaTG13 du BatCoV, le coronavirus de la chauve-souris *Rhinolophus affinis* de la province du Yunnan en Chine, et est à 80 % identique au génome du SARS-CoV. Il existe plusieurs différences conséquentes comme l'absence de la séquence de la protéine 8a dans le SARS-CoV-2 par rapport au SARS-CoV ou encore la longueur de la séquence de la protéine 8b qui est plus longue de 37 AA chez le SARS-CoV-2 (Hu et al., 2021).

Figure 4 : Arbre phylogénétique des séquences génomiques complètes du SARS-CoV-2, du SARSr-CoVs et d'autres Betacoronavirus (Hu et al., 2021)



L'analyse phylogénétique permet de placer le SARS-CoV-2 dans le sous-genre Sarbecovirus du genre Betacoronavirus regroupant le SARS-CoV et les SARS des chauves-souris. Dans ce sous-genre montré dans la Figure 4, on regroupe avec le SARS-CoV-2 6 coronavirus, 4 de chauve-souris et 2 de pangolin. Le comité international de taxonomie des virus a attribué le SARS-CoV-2 au SARSr-CoV17, un coronavirus de chauve-souris, en analysant cinq domaines réplicatifs conservés dans le pp1ab (Hu et al., 2021).

Un réservoir possible du virus serait les chauve-souris même si les coronavirus de ces dernières étaient plutôt des précurseurs évolutifs que des progéniteurs directs au vu de leurs divergences. Les pangolins pourraient aussi être un réservoir, car plusieurs virus liés au SARS-CoV-2 ont été identifiés dans des tissus de pangolins de contrebande allant vers le sud de la Chine. Ces virus, trouvés à la douane des provinces de Guangxi et de Guandong, ont une similitude génomique de 99,8 % entre elles et une similitude génomique avec le SARS-CoV-2 de 92,4 %. On remarque surtout que leurs DLR sont très similaires avec la variation d'un seul acide aminé pour le motif de liaison du DLR avec celui de SARS-CoV-2. Les souches du Guandong sont plus similaires que celles du Guangxi qui sont à 85,5 % d'identité de séquence génomique. Contrairement aux chauves-souris, les pangolins infectés présentent des manifestations cliniques, entre autres, une pneumonie interstitielle et une infiltration des cellules inflammatoires dans les tissus des différents organes. Ceci évoque une possible contamination par les hôtes naturels de ces coronavirus plutôt qu'un réservoir (Hu et al., 2021; Mohamadian et al., 2021).

Les pangolins pourraient être des hôtes intermédiaires comme l'ont été les civettes palmistes pour le SARS-CoV ou les chameaux pour le MERS-CoV. Mais ces hôtes intermédiaires portaient des souches virales quasiment identiques à celle qui a contaminé l'Homme avec plus de 99 % de similitude. Or, l'identité génomique du SARS-CoV-2 et des coronavirus de pangolin ne dépasse pas les 92 %. Aucune preuve n'implique directement les pangolins dans l'émergence du SARS-CoV-2 (Hu et al., 2021).

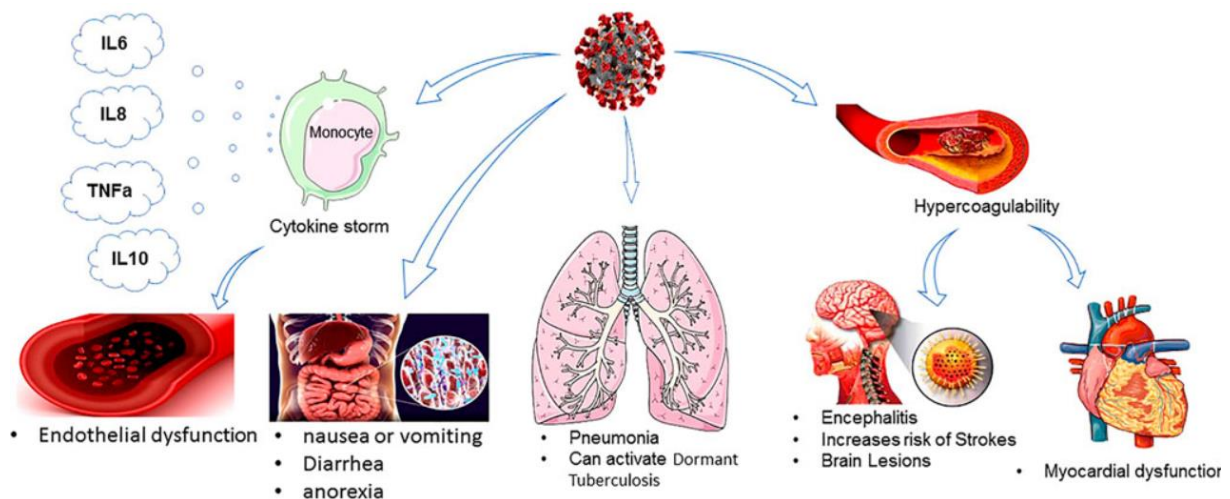
Ces Sarbecovirus, identifiés dans des régions proches, ne permettent de donner une origine claire au SARS-CoV-2 et aucun hôte intermédiaire ou réservoir n'a été clairement démontré (Hu et al., 2021).

## 1.2. Maladie

Le SARS-CoV-2 cause une maladie, le COVID-19. Dans cette section sera abordé les symptômes de cette maladie, sa transmission mais aussi comment la diagnostiquer. Il y aura enfin un bref mot sur la pandémie que le virus a causé.

### 1.2.1. Symptômes

Figure 5 : Effet du COVID-19 sur les différents systèmes du corps humain (Kashani et al., 2022)

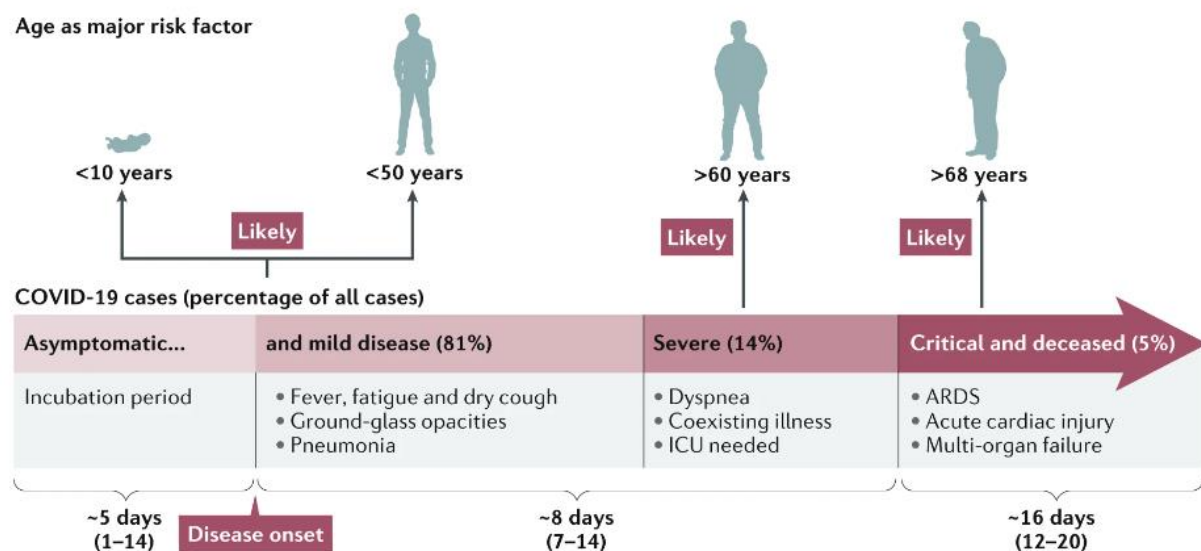


Il existe plusieurs degrés de gravité, mais environ 80% des patients ont une forme bénigne de la maladie. Puisque le SARS-CoV-2 se lie à l'ACE2, il peut potentiellement envahir plusieurs tissus. Une déficience en ACE2 cause un déséquilibre du système rénine-angiotensine (SRA) qui joue un rôle dans le fonctionnement du système cardiovasculaire. Sur la Figure 5, le déséquilibre peut causer une inflammation, une thrombose et une production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Plus tard dans un stade plus avancé de la maladie, il peut y avoir de l'hyperinflammation avec une production excessive de cytokines. Cette inflammation va causer au niveau des alvéoles pulmonaires un œdème, une dyspnée et une hypoxie. La perméabilité de la membrane de l'alvéole est augmentée par la SARS-CoV-2 entraînant la présence de liquide et une perte d'élasticité et donc un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). On observe aussi une diminution de la pression artérielle qui entraîne une perte de plasma causant un collapsus circulatoire. Les cytokines pro-inflammatoires vont aussi

perturber la perméabilité de l'endothélium causant un risque d'infection microbienne, un choc septique et le syndrome de dysfonctionnement d'organes multiples (MODS) (Rodríguez Rivera et al., 2022).

Dans la Figure 6, on peut voir que le virus cause dans environ 14%, des cas des symptômes graves comme une dyspnée, une hypoxie, mais dans les cas les plus critiques, environ 5%, un SDRA) et le MODS (Rahman et al., 2021). Le SARS-CoV-2 cause une activation excessive des lymphocytes ainsi qu'une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires causant l'aggravation de la maladie et le MODS (Rodríguez Rivera et al., 2022).

Figure 6 : Manifestations cliniques du COVID-19 (Hu et al., 2021)



L'infection est favorisée par plusieurs comorbidités comprenant, le diabète, l'hypertension et les maladies coronariennes. Un facteur important de la gravité de la maladie est l'âge, car les complications arrivent chez les personnes touchées à l'âge médian 49-56 ans. Les enfants sont d'ailleurs des patients souvent asymptomatiques. On observe que le sexe, quant à lui, a un petit impact sur les complications et la mortalité, avec une augmentation chez les hommes. Pour continuer sur la mortalité, celle-ci augmente considérablement après 80 ans et est associée à des comorbidités comme le diabète, les maladies rénales et pulmonaires chroniques et les maladies cardiaques. Comme autres facteurs de risque d'aggravation, on retrouve aussi évidemment l'immunodépression, mais aussi le tabagisme, les tumeurs malignes. On peut ajouter également la lymphopénie et les marqueurs inflammatoires élevés comme mauvais indicateurs (Hu et al., 2021; Rahman et al., 2021; Salian et al., 2021).

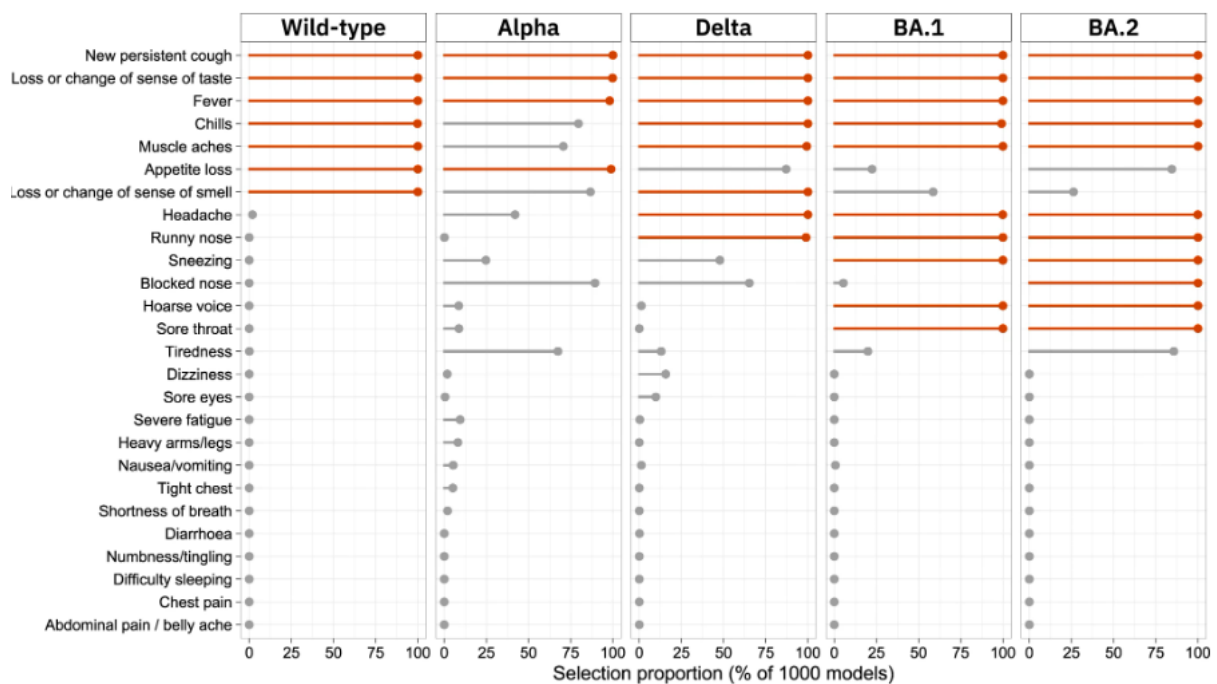
Comme de nombreuses maladies virales, les symptômes ne sont pas spécifiques. Dans 30% des cas environ, le patient est asymptomatique. Après infection par l'agent pathogène, il y a une période d'incubation de 4 à 14 jours avec une médiane à 5.1 jours. Les symptômes dureraient pendant 11.5 jours de médiane. La toux et la fièvre accompagnées de fatigue, myalgies et anorexie sont les manifestations les plus courantes. De façon moins courante arrivent l'anosmie et la dysgueusie ainsi qu'une rhinorrhée, des maux de tête et de gorge. 10% des patients présentent aussi des nausées, des diarrhées et des douleurs abdominales (Hu et al., 2021; Mohamadian et al., 2021; Salian et al., 2021).

C'est au cours de la deuxième semaine que la détérioration en une forme plus grave arrive avec une hospitalisation vers le septième ou huitième jour. Les manifestations commencent par une hypoxémie et une pneumonie bilatérale dans 75% des cas. On remarque aussi une élévation de la créatinine et des enzymes hépatiques ainsi qu'une lymphopénie similaire aux patients atteints du SRAS (Salian et al., 2021).

20% des patients hospitalisés vont se détériorer en SDRA qui est une des complications les plus graves du COVID-19. Elle nécessite une assistance respiratoire avec de l'oxygène à haut débit. Ces patients sont généralement placés en soins intensifs. Une partie des patients hospitalisés développent aussi un état inflammatoire aigu caractérisé par la surexpression des marqueurs inflammatoires et des cytokines comme montré dans la Figure 5. Le système cardio-vasculaire est aussi touché par des complications comprenant cardiomyopathie, arythmies, lésions cardiaques. Ces symptômes peuvent être le signe de développement de MODS. Concernant la coagulation, on a observé des thromboses microvasculaires et des coagulations intravasculaires disséminées provenant d'un syndrome d'hypercoagulabilité. Dans les complications moins courantes, on peut citer : symptômes neurologiques, lésions musculaires, accidents vasculaires cérébraux, manifestations oculaires, etc. En pédiatrie, le risque majeur d'aggravation est la septicémie et le choc septique suite à l'insuffisance respiratoire impossible à corriger. Cette aggravation s'accompagne de saignements, d'anomalies de la coagulation et d'acidose métabolique ainsi qu'à une réaction hyper-inflammatoire ressemblant à la maladie de Kawasaki. Cette combinaison peut causer des lésions graves et créer une défaillance de plusieurs organes. (Mohamadian et al., 2021; Salian et al., 2021) Le délai médian de décès est de 16 jours après les premiers symptômes dans 2.3% des cas, mais la sortie d'hôpital est l'issue la plus fréquente (Hu et al., 2021).

L'arrivée de nouveaux variants entraîne l'arrivée de nouveaux symptômes et la disparition d'autres. La gravité de la maladie semble différente en fonction des variants (Menni et al., 2022). Whitaker et al. ont analysé la prévalence de 26 symptômes en fonction des variants qui ont infecté les patients comme montré dans la Figure 7. Par exemple, on remarque une diminution du risque de perte d'odorat et de goût en cas d'infection par le variant Omicron (BA.1 et BA.2 dans la Figure 7), mais certains symptômes restent communs à tous les variants comme la fièvre, la toux persistante ou encore les douleurs musculaires (Whitaker et al., 2022).

Figure 7 : Prévalence des symptômes du COVID-19 en fonction des variants (Whitaker et al., 2022)



### 1.2.2. Transmission

La transmissibilité d'une infection est définie grâce à  $R_0$ . Un  $R_0$  de plus de 1 signifie une transmission interhumaine d'une personne à plus d'une personne. Les mécanismes de transmission sont similaires à ceux du SARS-CoV et expliquent la propagation rapide du virus. Son  $R_0$  serait entre 2.24 et 3.58 ce qui présente le SARS-CoV-2 comme une menace modérée à sévère (Rahman et al., 2021).



#### 1.2.2.1. Transmission de l'animal à l'homme

Comme décrit précédemment, la première transmission du SARS-CoV-2 proviendrait de la chauve-souris, mais d'autres animaux ont pu transmettre le virus à l'Homme. Une étude a conclu à la présence d'un hôte intermédiaire pour expliquer la transmission à l'Homme, car l'infection humaine par les coronavirus de la chauve-souris est rare. Celui-ci pourrait être le pangolin dont la majorité des individus sauvages chinois sont positifs au SARS-CoV-2 (Xiao et al., 2020).

#### 1.2.2.2. Transmission interhumaine

Chan et al. ont enquêté sur une famille revenant de Wuhan et ont rapporté la première preuve de transmission interhumaine. Cette famille n'était pas allée visiter des marchés, et n'avait pas eu de contact avec des animaux, ni mangé du gibier. Pourtant, dans cette famille, un membre qui n'avait pas été à Wuhan s'est retrouvé positif (Chan et al., 2020). Les caractéristiques virologiques expliqueraient la forte transmissibilité du SARS-CoV-2. Le risque de transmission est plus fort lors de la première semaine de symptômes (Hu et al., 2021).

Le principal moyen de transmission du SARS-CoV-2 d'Homme à Homme est la dispersion par gouttelettes, c'est-à-dire par aérosol. Cette transmission serait donc accentuée par la toux et les éternuements des personnes atteintes de la maladie, car le nombre de gouttelettes est proportionnel à ces symptômes. Lors d'une toux, plus de 97% des gouttelettes ont une taille inférieure à 50  $\mu\text{m}$ . Chez les patients asymptomatiques, les gouttelettes émises par la respiration ou la parole sont de taille inférieure à 1 $\mu\text{m}$ . Les gouttelettes plus grandes ont davantage tendance à survivre longtemps et à contaminer des surfaces éloignées. Les gouttelettes peuvent atteindre 7-8 m de distance si les conditions sont optimales en température et humidité. Les aérosols ont d'ailleurs une durée de vie d'au moins 3 h dans l'air. L'équation de Wells-Riley permet d'évaluer l'impact de la ventilation sur les infections moyennes où la répartition de l'air n'est pas toujours uniforme. De plus, cette équation évalue de manière trop simplifiée la complexité des interactions avec le virus, car le nombre de noyaux de gouttelettes n'est pas le seul facteur à l'origine d'une infection (Salian et al., 2021).

La transmission peut aussi se faire via des objets inanimés, c'est ce qu'on appelle des fomites ou vecteurs passifs de transmission (A. Sharma et al., 2021). Des particules virales ont aussi

été trouvées dans des échantillons fécaux et sanguins impliquant un risque de transmission via les fluides biologiques (Rahman et al., 2021). La présence dans des échantillons fécaux indique un risque potentiel de transmission oro-fécal (A. Sharma et al., 2021).

Une source de transmission secondaire existe dans les hôpitaux, les contraignant à avoir des unités spécifiques pour personnes atteintes du COVID-19. Des échantillons ont été prélevés dans ces unités et plusieurs éléments se sont révélés positifs. On retrouve en outre les toilettes, l'air ambiant ainsi que dans l'oxygène des canules nasales qui contient les plus hautes concentrations (Santarpia et al., 2020). Il y a alors dans ces environnements nosocomiaux, une importance de désinfection des pièces et matériels, mais des précautions concernant les échantillons et procédures médicales concernant les voies orale et digestive (A. Sharma et al., 2021).

Il existe un faible taux de transmission verticale (Rahman et al., 2021; A. Sharma et al., 2021). La transmission verticale est une transmission de la mère à l'enfant. On a constaté l'absence du virus dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon ombilical (A. Sharma et al., 2021).

### *1.2.3. Technique de diagnostic*

Le développement de techniques de diagnostic rapides, précises et peu coûteuses a été un enjeu majeur de cette pandémie ; le diagnostic faisant partie intégrante de la stratégie globale de contrôle du COVID-19. L'organisme mondial de la santé (OMS) recommande d'ailleurs une mise en place nationale de dépistage afin de garantir les soins et de tracer les contacts. Tout cas suspect doit être testé, surtout les personnes à risque, le personnel de santé, les patients hospitalisés et en cas de suspicion d'épidémie (OMS, 2021). Plusieurs techniques de diagnostic existent. Les plus utilisées sont décrites ci-dessous.

Le premier aspect du diagnostic concerne les symptômes qui peuvent amener à suspecter une infection au SARS-CoV-2 comme cité plus haut.

Les résultats de laboratoire peuvent également donner des indices sur la maladie. Il est possible chez les personnes atteintes du COVID-19 de voir une leucopénie, une lymphopénie,

une thrombocytopénie ou encore une leucocytose. Les enzymes hépatiques peuvent être aussi élevées et l'on remarque des marqueurs inflammatoires, notamment la ferritine et IL-6 (Salian et al., 2021). Ces marqueurs sont importants aussi pour étudier l'évolution de la maladie, car les patients en état critique de COVID-19 ont un risque de tempête de cytokines (Mohamadian et al., 2021; A. Sharma et al., 2021).

L'imagerie médicale est aussi une méthode de diagnostic, même si, 50% des patients ont une radiographie pulmonaire normale. Mais on peut aussi observer des opacités bilatérales en verre dépoli sur les scanners des patients atteints du COVID-19 après une tomographie thoracique à haute résolution qui est une des imageries les plus sensibles. Ces images ne sont pas spécifiques au SARS-CoV-2, mais aussi à d'autres pneumonies virales. Il s'agit plutôt d'un test d'évolution de la maladie, mais peut être utilisé comme de outil diagnostic complémentaire. COVNet, un modèle d'apprentissage 3D, permet également d'améliorer la distinction du COVID-19 en imagerie. Un scanner thoracique aurait d'ailleurs un taux de détection de 96% contre 70% pour un test de Réaction en chaîne par polymérase avec la reverse transcriptase (RT-PCR). Le scanner thoracique est par conséquent un test de détection rapide et simple en cas d'urgence à l'hôpital (Hu et al., 2021; Mohamadian et al., 2021; Salian et al., 2021; A. Sharma et al., 2021).

Les tests sérologiques permettent d'apprécier la réponse immunitaire et donc la protection après guérison. Il n'est pas uniquement un outil de diagnostic pour déterminer une infection passée. Le test le plus utilisé pour cela est l'ELISA. C'est un test immuno-enzymatique permettant la détection des anticorps immunoglobuline (Ig) G et IgM. Sa limite vient du fait qu'il peut y avoir une réactivité avec d'autres coronavirus (Hu et al., 2021; Rahman et al., 2021).

Les éléments cités plus haut incitent à suspecter un COVID-19, mais un diagnostic définitif se donne avant tout avec un test microbiologique (Salian et al., 2021). Plusieurs techniques sont utilisées.

Il existe des techniques de détection des acides nucléiques comme la réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) et le séquençage à haut débit. Le séquençage est plutôt limité au diagnostic clinique à cause de la nécessité d'utiliser du matériel cher. Cependant, la RT-PCR est le gold standard. C'est une des méthodes les plus utilisées pour

diagnostiquer une personne infectée par le SARS-CoV-2 au moment du prélèvement (Rahman et al., n.d.). Il existe plusieurs facteurs pouvant modifier le résultat. Ce qui signifie qu'un résultat négatif n'implique pas l'absence du virus (Salian et al., 2021; Sharma et al., 2021). La RT-PCR visait d'abord une région du gène spike mais vise maintenant les gènes ORF1 pour une meilleure sensibilité. Pour éviter la réaction croisée, on vise deux cibles, une spécifique aux coronavirus et une spécifique au SARS-CoV-2. Pour aller plus loin, le test de référence pour un diagnostic final est une RT-PCR quantitative due à sa spécificité élevée. Le problème vient de la sensibilité qui peut être modifiée à cause de l'échantillonnage, de la charge virale ou des erreurs de manipulations (Hu et al., 2021; Mohamadian et al., 2021).

La technique CRISPR est une technique moins utilisée qui active une séquence ARN spécifique au SARS-CoV-2 de Cas13 ou Cas12a, selon les entreprises et coupe la séquence qui s'y rapporte. Le système de détection actuel permet un résultat après 30 minutes. En plus d'être rapide, il est sensible et spécifique. Ces tests ont été optimisés pour ne pas nécessiter de matériel complexe très coûteux. Ils présentent d'ailleurs une sensibilité et une spécificité élevées (Mohamadian et al., 2021; A. Sharma et al., 2021).

Une dernière technique intéressante est l'amplification isotherme médiée par boucle (LAMP). C'est une technique en développement pour améliorer le diagnostic moléculaire du COVID-19. Ce test est plus spécifique et sensible que la RT-PCR, ne nécessite pas d'équipement spécialisé ou de réactifs coûteux. Lors de l'épidémie de MERS-CoV, un RT-LAMP a été développé pour sa haute spécificité et son absence de réactivité croisée (Mohamadian et al., 2021).

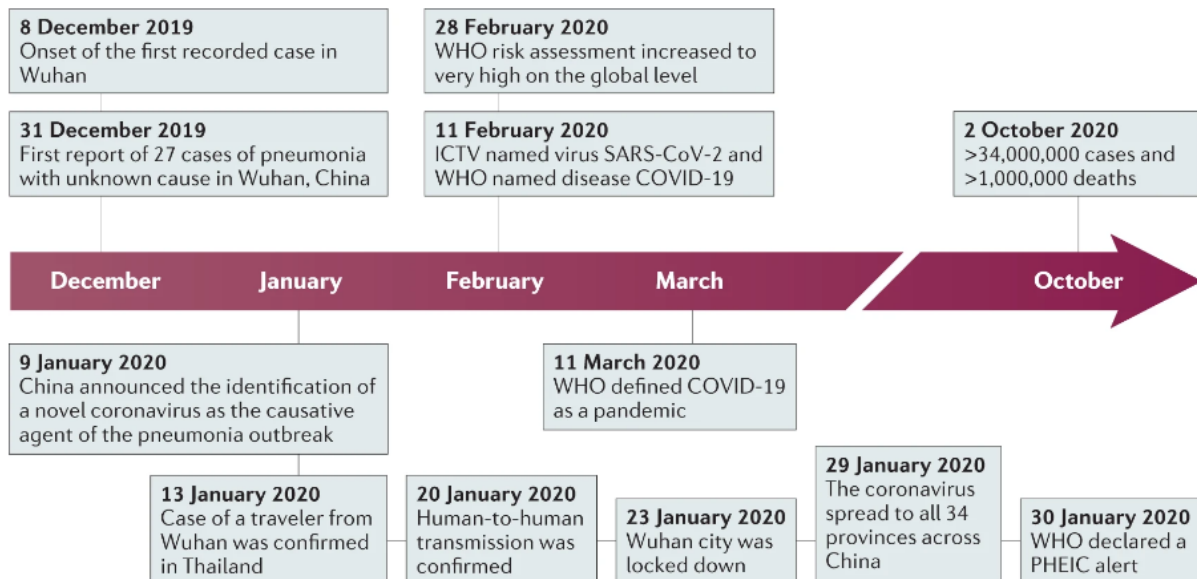
Une demande croissante de tests est à l'origine du développement de kits de dépistage à faire à domicile. Ceux-ci sont moins précis, mais se font en moins d'une heure, contrairement aux RT-PCR qui peuvent prendre deux jours. Un avantage de ces kits est aussi l'opportunité de tester en masse et donc de donner une meilleure idée de la population infectée, peu ou pas symptomatique (A. Sharma et al., 2021).

Parmi toutes ces possibilités de tests, l'OMS recommande la RT-PCR comme norme. Pour atteindre une meilleure couverture, il est possible d'ajouter des tests de diagnostic rapides. Par contre, il ne recommande pas le dépistage des personnes asymptomatiques, mais seulement des personnes symptomatiques pour des raisons économiques et d'un potentiel manque

d'efficacité opérationnelle. Les enjeux en matière de dépistage sont l'intégration de nouvelles technologies et l'adaptation des capacités en fonction de l'évolution de la pandémie (OMS, 2021).

### 1.3. Pandémie

Figure 8 : Ligne du temps des événements majeurs du début de la pandémie (Hu et al., 2021)



En décembre 2019 et janvier 2020, on entend parler d'une épidémie de pneumonies causée par un pathogène inconnu en Chine à Wuhan (Figure 8). L'agent pathogène est finalement identifié comme un coronavirus. Un premier cas hors Chine est découvert via un voyageur en Thaïlande provenant de Chine. La transmission aisée et la multitude de voyages internationaux ont eu pour résultats que moins de deux mois après le premier cas, l'urgence de santé internationale est déclarée par l'OMS. Un mois après, la pandémie est déclarée (Hu et al., 2021). Concernant l'UE, c'est le 28 janvier 2020 que le plan de situation de crise, autrement appelé IPCR, commence avec un partage d'information. Le 2 mars, l'IPCR s'active complètement avec plusieurs réunions qui ont pour but de déterminer la marche à suivre avec comme objectifs : limiter la propagation du virus, assurer la fourniture du matériel, faire face aux conséquences socio-économiques et promouvoir la recherche. La restriction des voyages non essentiels est décidée pendant que les pays choisissent chacun comment limiter la propagation avec notamment des confinements et des gestes préventifs à promouvoir. C'est le 21 décembre, presque un an après le premier cas, qu'est autorisé le premier vaccin contre le COVID-19 en UE (European Council, 2023).

La mesure la plus efficace pour contrôler la pandémie a été le confinement. La population a été obligée à rester chez elle. À l'exception des personnes des métiers de première nécessité, des sorties, pour raisons exceptionnelles, comme aller faire les courses, qui ont été autorisées. La réouverture s'est faite petit à petit en fonction des chiffres de contamination, d'occupation des lits d'hôpitaux et de décès. Le but de ces mesures était de soulager le système hospitalier, débordé par les cas de COVID-19 graves et sévères (Rahman et al., 2021). Au niveau des hôpitaux, des mesures supplémentaires ont été prises par rapport aux infections nosocomiales (A. Sharma et al., 2021).

Dans la population, les mesures de prévention ont commencé avec les gestes barrières. Il était recommandé de porter le masque, de se laver les mains régulièrement, d'aérer les espaces clos, de garder une distance de 2 m entre les personnes et de rester chez soi en cas de maladie (Service public fédéral and Centre de crise national, n.d.). Étant donné le risque plus élevé de mortalité chez les personnes âgées, il leur a été conseillé de minimiser les contacts et de tenir les gestes barrières encore plus sérieusement. De nombreuses mesures ont également été prises au niveau des aéroports pour éviter l'arrivée de personnes positives au COVID-19 sur le territoire d'un pays en les mettant en quarantaine ou en leur demandant un test PCR négatif. Une autre stratégie de prévention a été le dépistage massif et le traçage des personnes qui ont été en contact avec des personnes positives au COVID-19. Une dernière mesure dont nous allons parler ci-dessous a été l'élaboration de vaccin pour limiter les cas graves et la mortalité avec si possible un effet sur la transmission (A. Sharma et al., 2021).

## 2. Traitement et prévention

Lors de la pandémie, les chercheurs ont essayé de trouver des traitements mais aussi des outils de prévention. Parmi ces dernières, plusieurs mesures non-médicamenteuses pour limiter la transmission. Les traitements seront ensuite abordés. Pour finir, il y aura un récapitulatif des types de vaccins existants et des vaccins développés contre le COVID-19. Même si la vaccination est du domaine de la prévention, elle sera abordée en dernier étant donné que c'est le sujet de ce mémoire.

### *2.1. Mesures non-médicamenteuses*

En dehors de la vaccination, plusieurs mesures préventives sont possibles pour limiter la contamination. Ces mesures ont pour but d'éviter de contracter la maladie ou de contaminer les autres personnes.

Le premier conseil est la distanciation physique. Il faut rester éloigné d'au moins 1 mètre des autres personnes en évitant les foules et les contacts rapprochés. Le mieux est de rencontrer les gens à l'extérieur en évitant les espaces fermés, encombrés et impliquant des contacts étroits. Si la distanciation n'est pas possible, porter le masque permet de diminuer la contamination. Le masque doit couvrir le nez, la bouche et le menton. A chaque fois que l'on touche le masque, il faut se laver les mains.

Se laver les mains est important. Il faut les laver fréquemment avec de l'eau et du savon ou avec de l'alcool. Si le patient a des symptômes comme de la toux ou des éternuements qui peuvent projeter des particules contenant l'agent pathogène. Il faut se couvrir le nez et la bouche en cas de toux ou d'éternuement. En dehors de l'hygiène des mains, il est utile de nettoyer les surfaces comme les poignées de porte, les écrans de téléphone.

Au cas de présence de symptômes ou test positif au COVID-19, la personne doit s'isoler jusqu'à la cessation des symptômes. Les symptômes courants évocateurs sont perte de goût et d'odorat, fatigue, fièvre, toux sèche. Dans les symptômes moins courants, on retrouve, maux de tête ou de gorge, diarrhée, yeux irrités, décoloration des doigts et orteils. Une liste plus complète a été abordée plus haut. L'isolement en cas de symptômes doit durer 10 jours minimum ou 3 jours supplémentaires après la fin des symptômes (WHO, 2023).

### *2.2. Traitement*

La prise en charge d'un patient atteint du COVID-19 ne cesse d'évoluer en fonction des études menées et publiées encore actuellement. Dans ce mémoire sera donc présentée la prise en charge post-infection en Belgique qui a été mise à jour en juillet 2023 (KCE, 2022). Il ne sera abordé que les traitements approuvés jusqu'en août 2023. Celle-ci se base sur les recommandations de l'EMA. Elle diffère en fonction de la gravité de l'infection.

Tout d'abord pour les infections non sévères, un traitement symptomatique est mis en place. Le patient est traité avec du paracétamol à dose usuelle et un anti-inflammatoire non-stéroïdien si nécessaire. En fonction des plaintes des patients, il est possible de donner un traitement symptomatique pour notamment la toux, la fièvre et la douleur. Pour les patients immunodéprimés, d'autres traitements sont à envisager. Certains antiviraux sont utilisés en ambulatoire mais de façon contrôlée. C'est le cas de l'association Nirmatrelvir et Ritonavir (Paxlovid®) qui ont démontré une réduction des hospitalisations et des décès au 28<sup>ème</sup> jour avec un nombre nécessaire pour traiter (NNT) de 18, c'est-à-dire qu'il faut traiter 28 patients pour éviter une hospitalisation. Par contre, une incertitude plane sur l'efficacité de ce médicament à l'heure actuelle car il a été testé sur des personnes non-vaccinées atteintes d'un variant différent de celui qui est prédominant en ce moment. De nouvelles études non publiées encore présenteraient des résultats non significatifs. L'association Nirmatrelvir et Ritonavir est toujours utilisée en ambulatoire contrôlée mais seulement sous certaines conditions à savoir chez le patient immunodéprimé sévère, avec des symptômes datant de moins de 5 jours et diagnostiqué avec un test moléculaire comme l'RT-PCR ou antigénique. Etant donné le risque de thrombose, de l'héparine de bas poids moléculaires (HBPM) peut aussi être administrée en prévention aux patients alités ou ayant des facteurs de risque de thrombose comme les femmes enceintes. L'apparition de nouveaux variants nécessite l'investigation continue pour de nouveaux traitements car certains ne peuvent plus être utilisés à ce jour à cause de la prédominance de certains sous-variants oméga. C'est le cas de l'association Tixagevimab et Cilgavimab (Evusheld®) qui ont été testés en prophylaxie et en thérapeutique comme montré dans le Tableau 1(Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023; Jonckheer et al., 2022).



Tableau 1 : Soins de soutien et thérapies antivirales/immunomodulatrices pour la prévention chez les patients immunodéprimés et le traitement du COVID-19 chez les patients hospitalisés (Task force of Infectious Diseases Specialists (IDS), 2023)

Clinical category	Supportive Care	Additional therapy (Strength of recommendation - GRADE)
Prophylaxis against COVID-19	Preventive treatment in adjunction to vaccination	Evusheld® (or any other mAB) is no longer recommended in severely immunocompromised patients because of <i>in-vitro</i> inefficacy against the currently circulating variants, (conditional recommendation, low quality of evidence in this patient population).
Confirmed mild or moderate COVID-19 <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Mild disease: symptoms of COVID-19 without lower respiratory tract involvement such as dyspnea or abnormal chest imaging</li> <li>➢ Moderate disease: clinical or radiological evidence of lower respiratory tract disease and SpO<sub>2</sub> ≥94% or does not require supplemental oxygen</li> </ul>	Symptomatic treatment	<p><b>mABs should currently not be administered for therapeutic use</b> because <i>in-vitro</i> data shows inefficacy against current circulating Omicron variants.</p> <p>Antivirals should be proposed to severely immunocompromised patients, as they are at high risk of progressing to severe disease. They should be proposed <b>AS EARLY AS POSSIBLE</b> (targeting &lt; 5 days) from start of symptoms, in the following order:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®, oral), for 5 days, after careful evaluation of drug-drug interactions (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• Remdesivir (Veklury®, IV) for 3 days (conditional recommendation, low quality of evidence)</li> <li>• Molnupiravir (Lagevrio®) is no longer recommended nor available.</li> </ul> <p>The safety and efficacy of these treatments have hardly been evaluated in immunocompromised patients.</p>
Confirmed COVID-19 severe disease ≥ 1 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Respiratory rate ≥30/min (adults); ≥40/min (children &lt; 5y)</li> <li>➢ Blood oxygen saturation ≤93% or requires supplemental oxygen</li> <li>➢ PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio &lt;300</li> <li>➢ Lung infiltrates &gt;50% of the lung field within 24-48 hours</li> </ul>	Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU) Provide O <sub>2</sub> Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated Carefully consider antibiotics or antifungals according to local epidemiology	<p>Dexamethasone 6 mg once a day for up to 10 days (or until hospital discharge, if sooner), IV or PO (strong recommendation, high-quality evidence - 1A). If dexamethasone is not available, equivalent doses of corticosteroids can be used (hydrocortisone 150 mg/d or methylprednisolone 32 mg/d or prednisone 40 mg/d) (strong recommendation, moderate quality of evidence - 1B). Case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists.</p> <p>Remdesivir: Remdesivir (200 mg loading dose, on Day 1, followed by 100 mg per day for 5-10 days) (low to moderate recommendation, moderate certainty of evidence for patients not on high-flow oxygen).</p> <p>Tocilizumab and other interleukin-6 blockers: consider early administration of IL6-receptor antagonists (tocilizumab 8 mg/kg IV with a maximum of 800 mg) in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence - 1B), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is currently no reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.</p>

A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high needs in oxygen ( $\geq 10\text{L}/\text{min}$  or High Flow Oxygen Therapy (HFOT)), who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).

**Baricitinib:** Consider the addition of baricitinib (4mg once daily for up to 14 days) in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (conditional recommendation, low certainty of evidence). The request to the EMA for marketing authorization has been retracted by the firm.

**Tofacitinib:** Consider the addition of tofacitinib (10mg twice daily for up to 14 days) in hospitalized patients with pneumonia, when IL-antagonists and baricitinib are not available, after balancing individual risks (including a possible increased risk of thromboembolic events) and benefits (conditional recommendation, low certainty of evidence). Current data suggests potential increase in adverse events in patients treated with tofacitinib. The EMA has not yet given approval of this drug for COVID-19.

<p><b>Confirmed COVID-19 critically ill disease</b>  <math>\geq 1</math> of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute Respiratory Distress Syndrome</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Altered consciousness</li> <li>• Multi-organ failure</li> </ul>	<p>Optimal supportive care in ICU</p> <p>Mechanical ventilation</p> <p>Administer LMWH according to BSTH guidelines, if not contra- indicated</p> <p>Specific prevention &amp; treatment of ARDS</p> <p>Track secondary bacterial and opportunistic (<i>Aspergillus</i>) infections</p> <p>Prevention of sub-sequent lung fibrosis</p>	<p><b>Dexamethasone 6 mg IV</b> (or equivalent doses of corticosteroids, see row above) once a day for up to 10 days; case by case decision for children and pregnant women pending additional results and with the respective specialists (strong recommendation, high-quality evidence - 1A).</p> <p><b>Tocilizumab and other interleukin-6 blockers:</b> Consider early administration of IL6-receptor antagonists in addition to corticosteroids in hospitalized patients with rapidly progressive COVID-19 (conditional recommendation, moderate quality of evidence - 1B), as long as there is availability of the drug (after prioritizing the drug for patients with cytokine release syndrome caused by chimeric antigen receptors T-cell medicines, giant cell arteritis, systemic juvenile idiopathic arthritis, juvenile idiopathic polyarthritis, and severe rheumatoid arthritis), and taking into account that there is no current reimbursement for the COVID-19 indication in Belgium.</p>
<p>A higher dose of dexamethasone (12 mg once a day) may be considered in patients with high oxygen needs (<math>\geq 10\text{L}/\text{min}</math> or HFOT) or mechanical ventilation, who are not receiving tocilizumab (weak recommendation, low quality of evidence).</p>		
<p><b>Remdesivir:</b> recommendation against the initiation of Remdesivir in patients on mechanical ventilation or ECMO (Moderate recommendation, low-quality of evidence).</p>		

<p><b>Protracted COVID-19, mainly among lymphocyte B-cell depleted patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prolonged viral shedding for weeks to months</li> <li>• Ongoing symptoms of COVID-19, including progressive or relapsing hypoxemic pneumonia</li> </ul>	<p>Optimal supportive care in hospital WARD (or ICU)</p>	<p>Lack of evidence to support the use of a specific agent in this population so far.</p> <p>Limited available evidence is reported in specific sections (IVIg and convalescent plasma).</p>
--	--	--

ARDS: Acute respiratory distress syndrome. LMWH: low molecular weight heparin

Même si la majorité des cas de COVID-19 sont non-sévères, il existe des cas sévères voir très sévères qui nécessite une hospitalisation. La prise en charge doit être adaptée à la sévérité de la maladie.

Dans le Tableau 1, concernant les cas sévères de la maladie, une recommandation forte avec des preuves de bonne qualité est l'administration de dexaméthasone. 6 mg sont administrés par jour pendant 10 jours en intraveineux ou per os. Il est possible aussi d'utiliser un autre corticostéroïde à des doses équivalentes. Pour les femmes enceintes et les enfants, une décision doit être prise au cas par cas concernant les corticostéroïdes. Le remdésivir, déjà abordé pour la prise en charge du COVID-19 non sévère, est aussi utilisé en dans le COVID-19 sévère avec un niveau de recommandation faible à modéré. Le patient reçoit 200mg le premier jour et 100mg tous les jours pendant 5 à 10 jours. Il réduirait la mortalité surtout chez les patients sous assistance respiratoire. Etant donné le risque de tempête de cytokines, les chercheurs se sont penchés sur des médicaments liés aux marqueurs inflammatoires. Les inhibiteurs des interleukines ont été envisagés. Le tocilizumab est un antagoniste de l'interleukine 6. Il est ajouté en addition avec un corticostéroïdes en cas de progression rapide. Il est utilisé en priorité chez les patients ayant un syndrome de libération des cytokines. Une autre cible envisagée contre le COVID-19 sévère sont les janus kinase ou Jak. La baricitinib est un inhibiteur sélectif de ce dernier. Il est utilisé comme alternative au tocilizumab toujours en addition de dexaméthasone. Si ni le tocilizumab ni le baricitinib ne sont disponibles, un autre inhibiteur jak, le tofacitinib, est proposé mais avec une recommandation faible d'après l'OMS. L'EMA n'a d'ailleurs pas encore approuvé cette molécule dans le cadre de la prise en charge du COVID-19. La prudence est de mise avec une évaluation de la balance bénéfice-risque car le tofacitinib peut augmenter le risque de thrombose-embolie (Task force of IDS, 2023).

Le dernier cas possible est le cas critique. La prise en charge reste similaire au COVID-19 sévère avec 6 mg de dexaméthasone par jour en intraveineux pendant 10 jours. Le tocilizumab est aussi utilisé le plus tôt possible en cas d'une progression rapide. Si ce médicament ne peut pas être donné, il est possible de doubler la dose de dexaméthasone notamment chez les patients recevant de l'oxygène à haute dose (Task force of IDS, 2023).

Récemment, on perçoit de plus en plus de cas de COVID-19 prolongé malheureusement, IDS (Tableau 1) estime qu'il n'y a pas encore assez de preuve pour soutenir un traitement.

### 2.3. Vaccin

Les recherches pour soigner le COVID-19 ont non seulement mené à chercher un traitement après infection mais aussi des moyens de prévenir la maladie surtout pour les personnes à risque de contracter une forme grave de la maladie. C'est dans ce contexte que les recherches pour trouver un vaccin ont commencé. Nous allons aborder les types de vaccins puis les vaccins contre le COVID-19 mis sur le marché par l'autorisation de l'EMA au moment de l'écriture de ce mémoire. Enfin, nous aborderons plus précisément le vaccin dont il est question dans cette recherche.

#### 2.3.1. Type de vaccin

Tableau 2 : Comparaison des types de vaccins (Naran et al., 2018)

	<b>Description</b>	<b>Avantages</b>	<b>Désavantages</b>
<b>Atténué</b>	Souche de microbe moins pathogène	Induction de réponses à long terme de longue durée	- Effets indésirables chez les personnes immunodéprimées, risque de réversion  - Réfrigération
<b>Inactivé</b>	Pathogène tué par traitement chimique ou par chaleur	Ne peuvent pas se répliquer	Induisent souvent des réponses immunitaires plus faibles que celles des autres méthodes
<b>Vaccin à sous-unité</b>	Conçu pour induire des réponses immunitaires aux épitopes les plus dominants d'un agent pathogène	Haut niveau de sécurité	Des doses multiples sont généralement nécessaires
<b>Conjugué</b>	Un antigène fort (souvent une protéine) attaché de manière covalente à un antigène faible (souvent un polysaccharide bactérien)	Utilisation sûre chez les nourrissons  Réponses immunitaires durables	Coûteux à produire

<b>Toxoïde</b>	Induit une réponse immunitaire à la toxine de l'agent pathogène	Forte réponse en anticorps et une mémoire spécifique à l'antigène	Des doses de rappel sont souvent nécessaires
<b>Matériel génétique</b>	Fragments d'ADN ou d'ARN codant pour des antigènes pour des agents pathogènes spécifiques sont injectés pour une production endogène	- Non infectieux - Réponses immunitaires fortes	- Limité à la production d'antigènes - L'immunité anti-vecteur peut entraîner des effets indésirables  - Nécessite un vecteur

Le premier type de vaccin dans le Tableau 2 est le vaccin atténué. Plusieurs vaccins atténués sont couramment utilisés sur le marché, par exemple contre la rougeole, les oreillons ou encore les vaccins annuels contre la grippe. L'induction de la réponse est longue, il n'y a donc pas besoin de rappel. Mais il existe un risque de réversion de l'agent pathogène, c'est-à-dire le retour de la virulence de ce dernier, notamment chez les patients dont le système immunitaire est affaibli (Clem, 2011; Naran et al., 2018).

Dans les vaccins inactivés, on retrouve le vaccin contre la poliomyélite. Comme les vaccins atténués, les vaccins à base d'agents pathogènes inactivés ne nécessitent qu'une seule injection, mais leur durée de protection peut être moins longue (Kumar, 2019; Naran et al., 2018).

On peut aussi utiliser des sous-unités du pathogène comme avec le vaccin contre l'hépatite B. Ils sont biosynthétiques. Il y a moins de risque d'effets indésirables car il est plus spécifique (Clem, 2011; Naran et al., 2018).

Le vaccin contre la méningite est un vaccin conjugué qui est plus sûr et durable mais plus cher à fabriquer (Clem, 2011; Naran et al., 2018).

Il est possible aussi d'utiliser les toxines d'un pathogène comme le vaccin contre la diphtérie et le tétanos. Il s'agit des vaccins toxoïdes. Ce genre de vaccin nécessite néanmoins des doses de rappels (Kumar, 2019; Naran et al., 2018).

Le dernier type de vaccin est composé de matériel génétique. Il doit être transporté via un vecteur comme un virus atténué ou des liposomes (Kumar, 2019; Naran et al., 2018).

### 2.3.2. Vaccin et COVID-19

Dans le cadre de la pandémie au SARS-CoV-2, les chercheurs ont exploité les travaux déjà faits contre le SARS-CoV pour déterminer les types de vaccins les plus prometteurs. L'EMA a autorisé la mise sur le marché de plusieurs catégories : les vaccins géniques, les vaccins à vecteurs viraux, les vaccins inactivés et les vaccins peptidiques (EMA, 2021a; Salian et al., 2021).

Les vaccins à ARNm étaient une technologie encore jamais commercialisée. Pourtant, les deux vaccins utilisant cette technologie ont été dans les premiers à sortir. Le vaccin Comirnaty® a été développé par les sociétés Pfizer et BioNtech. Il est composé d'un ARNm nommé BNT162b2 dont l'antigène contre la protéine S est la base. Lors de la phase 3, ces derniers ont annoncé une absence de COVID-19 chez plus de 90% des patients. Ce vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché d'urgence et a été le premier vaccin autorisé en UE par l'EMA. BNT162b2 est aussi le premier vaccin contre le COVID-19 ayant été dérivé en version pédiatrique, pour les 12 à 15 ans. Le deuxième vaccin de ce type est le Spikevax®. Commercialisé par Moderna, il est composé d'un ARNm nommé mRNA-1273 dans plusieurs études (c'est le nom de la recherche) se basant lui aussi sur l'antigène de la protéine S. Son avantage par rapport au vaccin BNT162b2 est surtout sa conservation à des températures de réfrigération standards, c'est-à-dire à -20 °C pendant 6 mois et à 4 degrés pendant 30 jours (Rahman et al., 2021).

Un des premiers vaccins arrivés sur le marché, hors vaccin à ARNm, est Vaxzevria, développé par l'université d'Oxford et la société pharmaceutique Astrazeneca. C'est un vaccin à vecteur viral, il s'agit d'ADN double brin encapsulé dans un adénovirus de chimpanzé. Le mécanisme d'action est toujours basé sur la protéine S du virus. L'ADN contenu dans l'adénovirus a été modifié par génie génétique pour empêcher la réplication. Le groupement ADN-adénovirus développé ici se nomme ChAdOx1. Quant à ses avantages par rapport aux autres vaccins, il est moins cher que les vaccins à ARNm et ne nécessite pas de système très froid pour le transport et le stockage (Rahman et al., 2021).

Un autre vaccin à vecteur viral a été autorisé par l'EMA. Il a été développé par les sociétés Janssen et Cilag. Ce vaccin se nomme Ad26.COV2.S ou Jcovden® (Hildt, 2022).

Un vaccin inactivé a été accepté par l'EMA, il s'agit de VLA2001 créé par la société Valneva. Cette technique, bien qu'utilisée depuis longtemps, n'était pas envisagée initialement pour le SARS-CoV-2. Le développement d'un vaccin contre le virus respiratoire syncytial (VRS) avait causé l'observation de maladies aggravées associées au vaccin (VAED) et des études sur les vaccins contre SARS-CoV-1 et le MERS semblaient aller dans la même direction. Le VAED est une présentation clinique rare causée par un vaccin et qui est plus grave que la maladie que le vaccin doit prévenir (Melbourne Vaccine Education Centre (MVEC), 2022). Ces craintes n'ont finalement pas été confirmées, ce qui a donné l'opportunité à Valneva de faire accepter son vaccin en UE en juin 2022. Le virus composant ce dernier est inactivé avec du bêta-propiolactone. Le vaccin contient aussi deux adjuvants : Cytosine phosphoguanine (CpG1018) et d'un composé d'aluminium (Hildt, 2022).

Concernant les vaccins sous-unitaires, deux sont disponibles : Nuvaxovid® et Vidprevtyn beta®. Le Nuvaxovid®, développé par Novavax, est une protéine S complète recombinante produite dans des cellules d'insectes. On utilise des baculovirus porteurs du gène codant pour la protéine S pour infecter ces cellules. Le vaccin contient aussi du Matrix M, un adjuvant à base de saponines (Hildt, 2022). Le vaccin le plus récemment accepté par l'EMA est le Vidprevtyn Bêta®. Il a été développé par Sanofi et a été accepté le 10 novembre 2022 (EMA, 2022a). C'est un vaccin recombinant avec adjuvant utilisé comme booster. Des études concluent d'ailleurs à une forte réponse immunitaire contre le variant omicron (Facharztmagazine, 2022).

Le problème actuel avec les vaccins est le manque d'efficacité sur les nouveaux variants. L'efficacité des vaccins commercialisés est donc revue régulièrement en fonction des variants émergents (K. Sharma et al., 2021). Puisque 90% de l'activité neutralisante des anticorps créés par les vaccins proviennent de la protéine S et plus précisément des épitopes du RBD, les mutations sur ce site modifient l'efficacité des vaccins. Mais les mutations peuvent aussi augmenter l'affinité pour l'ACE2, ce qui peut augmenter le nombre de liaisons entre les virus et les cellules et donc diminuer le pouvoir des anticorps sur la maladie. Plusieurs compagnies pharmaceutiques ont déjà adapté leur vaccin aux variants d'intérêt (Dong et al., 2021). En UE, les vaccins BNT162b2 (Comirnaty®) et mRNA-1273 (Spikevax®) possèdent déjà une

version du vaccin contre le variant Omicron BA.1 et une version contre le variant Omicron BA.4-5 tout en gardant le variant original (EMA, 2021b).

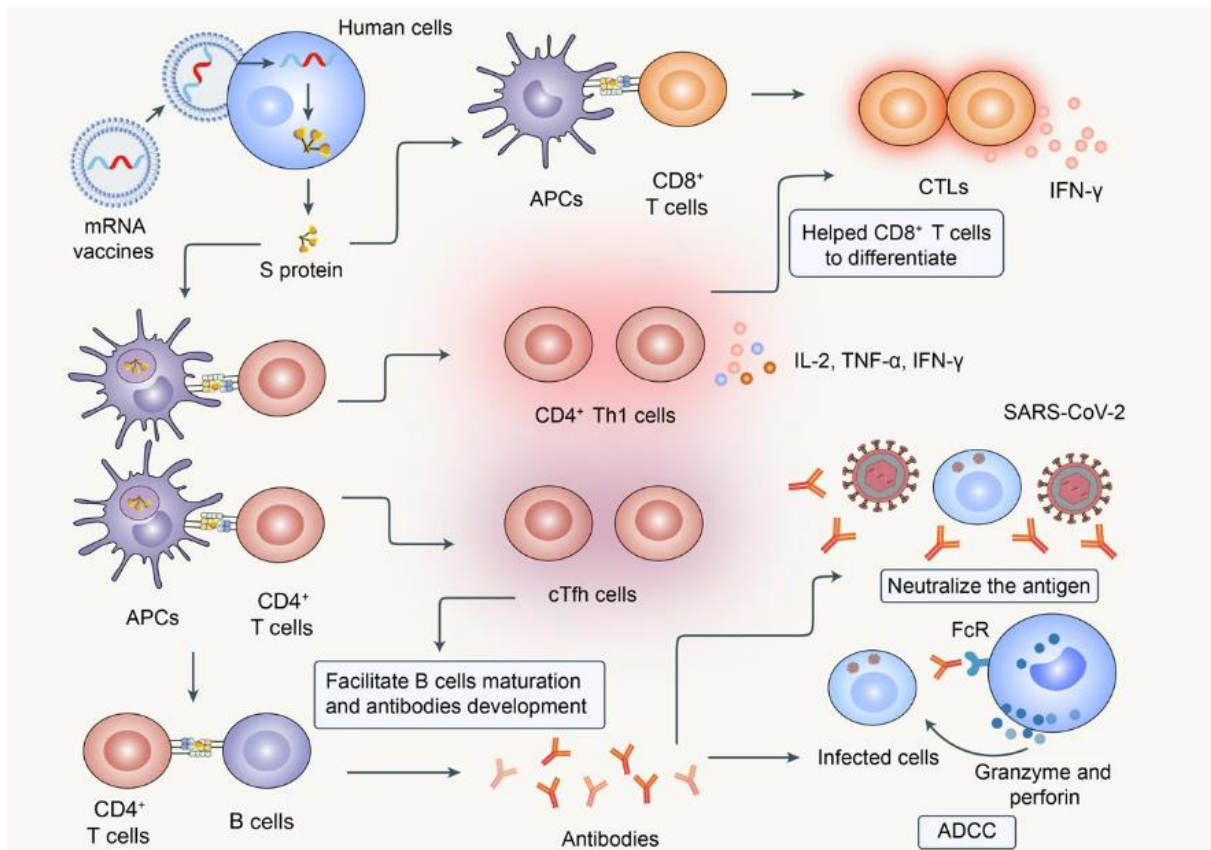
### 2.3.3. mRNA-1273 (*Spikevax*®)

Le vaccin qui nous intéresse dans ce travail est le mRNA-1273 (*Spikevax*®). Comme dit précédemment, il s'agit d'un vaccin à ARNm.

Le principe de ces vaccins est basé sur l'utilisation de gène pour transcrire un antigène qui sera reconnu par le système immunitaire pour créer des anticorps. L'ARNm qui va être traduit contient un peptide signal permettant le transport de la protéine S à travers les membranes plasmiques. Le système immunitaire va réagir via plusieurs voies. Le protéasome dégradera d'abord la majorité de la protéine pour l'incorporer aux complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de type I. Celui-ci est reconnu par les lymphocytes T (LyT) CD4+ et CD8+ (Park et al., 2021). Le reste de la protéine est envoyé dans le milieu extracellulaire. Il est endocyté par une cellule présentatrice d'antigène (APC) qui créera un CMH de type II. On voit dans la Figure 9) que la APC présente le CMH de type II au LyT CD4+ et CD8+. Les LyT CD4+ activent les cellules B qui vont devenir matures et se transformer en plasmocytes. Ceux-ci vont produire des anticorps contre le SARS-CoV-2. Les LyT CD4+ peuvent aussi se transformer en cellules auxiliaires folliculaires T ou cTfh. Quand l'individu sera infecté par le virus, les anticorps vont se lier à l'antigène pour empêcher l'agent pathogène d'infecter des cellules. Les anticorps permettent aussi à une cellule effectrice de reconnaître une cellule infectée pour la lyser. C'est ce qu'on appelle la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC. Tout ceci est représenté sur la partie basse de la Figure 9. Une autre forme LyT CD4+ est le LyT helper de type I ou cellule CD4+ Th1. Ce type de cellule produit des cytokines qui favorisent la différenciation des LyT CD8+ après contact avec l'APC (Dong et al., 2021, 2020).



Figure 9 : Réponse immunitaire des vaccins à ARNm (Dong et al., 2021)



mRNA-1273 est un vaccin utilisé à partir de l'âge de six mois. Il est utilisé en primo-vaccination en 2 doses écartées de 28 jours. Les doses varient de 100 µg pour les patients de 12 ans et plus, 50 µg entre 6 et 11 ans et 25 µg entre six mois et cinq ans. Ce vaccin peut aussi être utilisé en dose de rappel plus de trois mois après la seconde dose. Il existe d'ailleurs des vaccins adaptés aux nouveaux variants qui ont été commercialisés : Spikevax® bivalent Original/Omicron BA.1 et Spikevax® bivalent Original/Omicron BA.4-5 (EMA, 2021c).

Une efficacité a été démontrée avec une baisse de 94.1% des cas de COVID-19 symptomatiques par rapport au groupe contrôle lors d'une étude sur 28 000 personnes âgées de 18 à 94 ans avec sérologie négative ainsi qu'une baisse de 90.9% des COVID-19 sévères chez les patients ayant des facteurs de risque. Comme pour les adultes, les enfants et adolescents entre 12-17 ans ont répondu de façon comparable au vaccin. Pour ce qui est du rappel, une dose de rappel augmente le taux d'anticorps, mais la réponse est moindre chez les moins de 18 ans (EMA, 2021c).

mRNA-1273 est un vaccin composé de liposomes dans une solution tampon dont les liposomes renferment le matériel génétique. Ce dernier est le principe actif nommé

élastoméran (EMA, 2021c). Les liposomes contiennent 4 lipides différents : un lipide ionisant SM-102, du cholestérol pour stabiliser le liposome, un phospholipide DSPC et un lipide pegillé pour allonger le temps de demi-vie PEG-2000 DMG. La solution est composée de trométamol et de chlorhydrate de trométamol, d'acide acétique et d'acétate de sodium trihydraté sans oublier l'eau pour l'injection. Pour protéger les liposomes de la congélation, on utilise le saccharose comme cryoprotecteur (ModernaTX, 2020).

### 3. Tests de quantification des anticorps

Dans cette recherche, pour pouvoir créer un modèle pharmacocinétique (PK), il faut quantifier les anticorps. Il existe plusieurs tests sérologiques pouvant être spécifiques ou non, qualitatifs ou quantitatifs. Le EU Health Security Committee (HSC) a créé une liste commune de tests appropriés de diagnostic (HSC, 2023a, 2023b). Nous allons décrire les différents types de tests sérologiques quantitatifs les plus courants concernant le SARS-CoV-2.

Le test le plus utilisé est l'ELISA. Une enzyme est fixée à un anticorps contre la protéine d'intérêt. L'absorbance de l'enzyme permet de calculer la concentration (Labpedia, 2020). Il existe quatre types d'ELISA : direct, indirect, en sandwich et compétitif. Pour l'ELISA direct, l'antigène est lié au fond du puits de la microplaque et on ajoute un anticorps spécifique qui est conjugué à une enzyme. On rajoute une molécule qui va devenir un produit coloré après catalisation de la réaction par l'enzyme. L'absorbance de la solution va permettre de calculer la concentration. En ce qui concerne l'ELISA indirect, on utilise un anticorps spécifique à la protéine d'intérêt avant de lier cet anticorps à un complexe anticorps-enzyme. Avec l'ELISA sandwich, c'est l'anticorps qui est au fond du puits, on y ajoute la protéine puis un complexe anticorps-enzyme. L'ELISA compétitif a un système totalement différent. Une protéine de référence est au fond du puits, on ajoute un mélange protéine d'intérêt et anticorps. Les anticorps qui ne se sont pas encore liés à la protéine d'intérêt vont se lier aux protéines du fond du puits. Donc plus la quantité de protéine d'intérêt est importante, plus le signal sera faible (Alhajj and Farhana, 2022). Aucun test ELISA n'est sur la liste HSC, certains sont néanmoins souvent utilisés comme le test de Euroimmun® qui a permis de valider le test utilisé dans cette recherche (Tré-Hardy et al., 2020).

Le dosage immunologique par chimioluminescence (CLIA) est un test quantitatif dans lequel on observe la fluorescence d'un matériel fixé sur les anticorps de détection. Le test peut être fait de manière directe, indirecte ou en sandwich (Labpedia, 2020). La méthode directe consiste à utiliser des marqueurs luminophores et la méthode indirecte à utiliser des marqueurs enzymatiques. Cette technique assez nouvelle a plusieurs avantages, notamment la rapidité d'obtention du signal et d'incubation, l'intensité forte de celui-ci, la stabilité des réactions et la faible consommation de ceux-ci ou encore l'absence d'émissions interférentes permettant une grande spécificité. Par contre, le coût de cette technique est élevé, il y a aussi une détection limitée de la protéine d'intérêt (Cinquanta et al., 2017). Il s'agit du type de test utilisé lors de la recherche, celui-ci sera détaillé plus loin (Tré-Hardy et al., 2021).

Le dosage à flux latéral (LFA) est un test dans lequel on fait passer la molécule d'intérêt sur une bandelette via un liquide. La molécule va être immobilisée sur une zone qui va se colorer. Ce test est habituellement qualitatif, mais peut aussi être quantitatif. Il existe deux types de LFA, le direct et le compétitif (Koczula and Gallotta, 2016). Il est possible d'enregistrer le signal optique de la zone colorée pour déterminer la concentration de la protéine d'intérêt, car l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration (Urusov et al., 2019).

Le test de neutralisation est un peu particulier, car il ne mesure pas les anticorps d'un type lié à une maladie, mais les anticorps actifs prévenant la maladie (Johns Hopkins Center for Health Security, n.d.). Les échantillons de sérum sont mélangés avec une quantité standard de pathogène. On établit les concentrations en fonction de la réduction d'activité du virus. Ces tests ont le désavantage de nécessiter un certain niveau de sécurité biologique (DiaSorin, 2020). Ils servent donc plutôt à valider les tests d'anticorps en permettant d'établir une corrélation entre les anticorps neutralisants et les immunoglobulines mesurées (Safiabadi Tali et al., 2021).

#### 4. Pharmacocinétique de population

Contrairement à la pharmacocinétique classique qui estime les paramètres PK uniquement individuellement, la pharmacocinétique de population permet non seulement d'estimer des paramètres pharmacocinétiques dans la population mais aussi d'identifier et d'estimer des

sources de variabilités appelées covariables. Quand il y a trop peu de données et que l'approche de pharmacocinétique de population estime des paramètres individuels hors de portée, il se peut que les estimations soient biaisées à cause d'une erreur résiduelle. La modélisation linéaire à effet mixte permet des estimations moins biaisées en présence de cette dernière. La modélisation non-linéaire à effet mixte (NLME) considère l'échantillon de la population comme une unité d'analyse, à la place de l'individu, pour l'estimation de la distribution des paramètres ainsi que la relation avec les covariables. La NLME estime une valeur moyenne et une variabilité pure pour chaque paramètre et fournit aussi une estimation sur la précision de ces paramètres. Les estimations données reposent sur le principe de maximum de vraisemblance. Ce dernier stipule que la meilleure estimation des paramètres est celle rendant maximale la probabilité du résultat observé. Grâce à des estimateurs bayésiens, il est ensuite possible d'estimer les paramètres PK propres à chaque individu. Ceux-ci peuvent être par la suite utilisés pour simuler des situations cliniques et déterminer des doses adéquates ou un intervalle des temps adéquats entre deux doses (Shen and Lu, 2007). En pratique, on utilise une méthode de M&S. La modélisation pharmaceutique est une méthode mathématique permettant de prédire comment un médicament va être absorbé par l'organisme. La simulation est basée sur la génération aléatoire de jeux de paramètres PK pour représenter des patients virtuels. La simulation sert pour l'évaluation du modèle (VPC, NPDE, terme expliqué dans Matériels et méthodes) ou pour simuler des dosages ou des intervalles de prises (Goutelle et al., 2022).

Cette approche de population de la pharmacocinétique permet d'étudier des populations avec peu de données par individus, mais avec un plus grand nombre d'individus. Une population thérapeutique peut ainsi être ciblée dans un contexte thérapeutique voulu contrairement à l'approche classique qui est généralement effectuée sur des volontaires sains. Il est possible d'inclure des patients avec différentes voies d'administration, différentes concentrations, différents temps de prises (Sheiner and Beal, 1983). Il s'agit d'un outil utile pour caractériser une variabilité PK de par son aspect peu coûteux mais performant. Les données n'ont pas besoin d'être générées par l'équipe de PK car il s'agit d'un échantillonnage opportuniste grâce à la pharmacocinétique de population, on peut évaluer les effets des covariables, estimer les paramètres malgré des données trop rapprochées ou éloignées, estimer l'ampleur de la variabilité. Un autre aspect avantageux est la possibilité de choisir un schéma posologique optimal et d'affiner ceux des patients pour des études cliniques (Shen and Lu, 2007).

Par contre, un nombre relativement conséquent de données est nécessaire même s'il n'y a que peu de valeur par patient. Cette difficulté peut être contrée par l'inclusion aisée des sujets par la multiplication des sources de données à savoir des études rétrospectives, prospectives ou encore les suivis thérapeutiques pharmacologiques de routine. La réunion de covariables pour l'ensemble des patients peut aussi être une difficulté supplémentaire en cas de multiplication des sources. N'oublions pas que malgré ses avantages, la pharmacocinétique de population reste un travail chronophage, demandant du formatage de base de données et de la construction de modèle pouvant prendre des heures à être calculés et des semaines à modéliser (Bigos, 2007; Charles, 2014).

Dans cette recherche, l'approche utilisée est une approche par M&S en utilisant une NLME avec une estimation par maximum de vraisemblance. La pharmacocinétique de population permet d'intégrer les patients dont les données dépassent les limites de quantification à plusieurs temps de mesures. Pour modifier la courbe pharmacocinétique, on peut utiliser deux éléments : la dose et l'intervalle. Concernant la dose, il est complexe de mesurer la concentration d'ARNm dans le sang. Dans ce cas-ci, il est plus utile de mesurer la réponse immunitaire, donc les anticorps créés par le vaccin. C'est pour cela qu'on ne mesure pas la concentration du médicament dans cette recherche mais la réponse immunitaire. La réponse immunitaire peut être différente selon les personnes. Dans cette recherche, c'est l'intervalle qui sera modifié. Modifier l'intervalle permet de maintenir la courbe au-dessus d'un seuil donnant une réponse.

### III. Recherche personnelle

Durant cette étude, un modèle sera développé par une modélisation non linéaire à effet mixte avec une approche de vraisemblance maximum. Tout ce travail sera possible grâce à plusieurs logiciels tels que Phoenix®, NONMEM® ou encore GraphPad® ainsi qu'à une base de données provenant d'une étude sur l'immunogénicité du vaccin. Le modèle développé permettra de décrire la pharmacocinétique des anticorps créés suite à l'injection du vaccin mRNA-1273 (Spikevax®). Celui-ci sera aussi utilisé pour déterminer les facteurs l'influençant.

#### 1. Matériels and méthodes

Lors de cette recherche, nous utiliserons 2 voies d'analyse. Des analyses pharmacocinétiques de type NLME pour créer les modèles utilisés mais aussi des analyses de corrélation pour affiner la recherche. Ces analyses sont expliquées ci-dessous.

##### *1.1. Analyse de type NLME*

Pour pouvoir déterminer la cinétique d'un médicament, deux méthodes sont possibles.

La première est la méthode empirique. On administre le médicament aux patients et on prélève des échantillons de fluides à plusieurs intervalles de temps pour suivre la concentration de celui-ci dans le sang ou les urines. Cela permet de créer un modèle empirique décrivant la variation des concentrations du médicament dans le temps (Macheras and Iliadis, 2006). L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite beaucoup de prélèvements, ce qui rend la pratique clinique compliquée et la compliance du patient moindre. De plus, cette technique n'est pas compatible avec une pharmacocinétique sur plusieurs mois comme pour les anticorps.

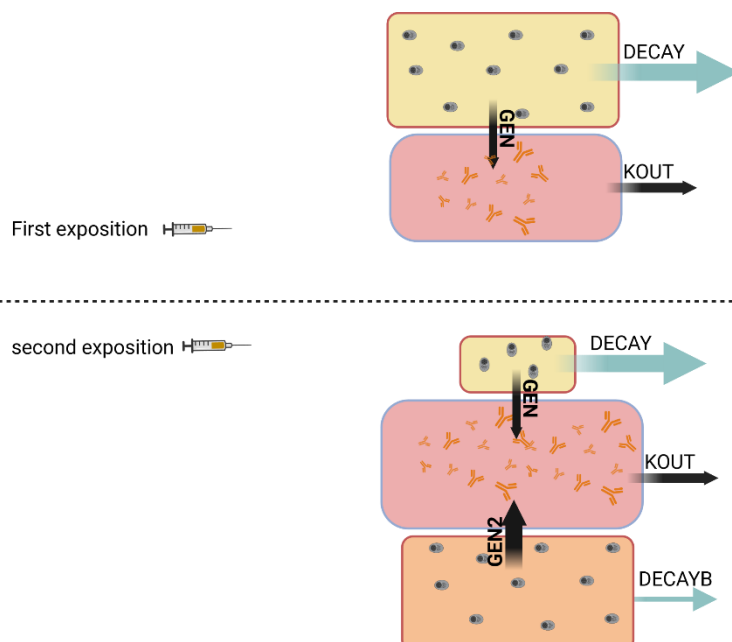
La deuxième méthode est la méthode compartimentale. Le principe est d'utiliser plusieurs patients et de limiter le nombre de prélèvements. Les temps de prélèvements sont éparpillés sur l'intervalle de temps de manière à obtenir un renseignement sur la totalité de la courbe. On

pourra ainsi déterminer un modèle de population pour ensuite obtenir un modèle individuel. C'est ce qu'on appelle une analyse PK de population.

Pour commencer une analyse PK de population, on commence par collecter des données provenant d'études ou de collaboration avec d'autres chercheurs collectant des données. Dans notre cas, les données proviennent d'une collaboration et permettent un accès aux données de 252 patients et à 10 covariables qui ont été citées précédemment. Les covariables sont des données démographiques, cliniques, biologiques que l'on récolte, en plus des données PK, dans le but de percevoir une potentielle influence de celles-ci sur les données PK.

Ensuite, il faut construire un modèle comprenant un modèle pharmacocinétique et un modèle d'erreur. Pour choisir un modèle, on prend en compte plusieurs critères. On regarde la valeur de la fonction objective (FO) qui est une valeur numérique permettant de quantifier l'adéquation du modèle à la base de données (Owen and Fiedler-Kelly, 2014). Elle permet de choisir un modèle, mais aussi par la suite d'ajuster le modèle en fonction des paramètres estimés. Un autre critère sont les Goodness-of-fit plots, quatre graphiques standards de diagnostic, à savoir : la variable dépendante (DV) en fonction de la valeur prédictive (PRED), DV en fonction de la valeur prédictive individuelle (IPRED), les résidus pondérés conditionnels (CWRES) en fonction de la variabilité inter-individuelle (IVAR) et CWRES en fonction de IPRED. DV est la valeur de la variable dépendante et IVAR est la variabilité indépendante. Pour ce qui est de PRED et IPRED, il s'agit des valeurs prédites grâce au modèle au niveau de la population ou individuelles. Pour ce qui est de CWRES, ce sont des résidus calculés pour être un indicateur approprié aux modèles non-linéaires en remplacement

Figure 10 : Modèle de réponse immunitaire suite à l'injection de 2 doses (White et al., 2014)



des résidus pondérés (WRES) qui sont des résidus qui ont été centrés et réduits (avec une moyenne de 0 et une variance de 1) mais qui se détériorent quand le modèle devient non-linéaire et peuvent même être trompeurs. Ces quatre graphiques valident le modèle si leur intervalle est compris entre -2 et 2 et donc que les résidus sont faibles.

Le modèle PK a commencé par un modèle classique avec Phoenix® et des paramètres types de PK : le volume de distribution (Vd), la clairance (Cl), constante d'absorption (Ka) et le temps de demi-vie (T1/2). En passant sur NONMEM, le modèle PK de base choisi est un modèle (Figure 10) développé pour la réponse immunitaire au Plasmodium falciparum (White et al., 2014). Ce modèle est un modèle bi- puis tri-compartmental. Il suppose que lors de la première injection les lymphocytes B (LyB) vont reconnaître l'antigène viral traduit à partir de l'ARNm et vont l'absorber pour exposer la molécule antigénique sur le CMH2. La stimulation du lymphocyte T Helper (LyThelper) activera le LyB. Ce dernier va proliférer et ces nouvelles cellules clonées et sélectionnées vont se différencier en plasmocytes. Les plasmocytes seront de durée courte ou longue. Les plasmocytes de longue durée vont continuer à générer des anticorps même après disparition de ceux de courte durée. Une nouvelle population de plasmocytes sera créée lors de la deuxième injection.

Ceci se traduit en modèle mathématique par 3 équations :

$$DADT(1)=-DECAY*A(1)$$

$$DADT(3)=-DECAYB*A(3)$$

$$DADT(2)=GEN*A(1)+GEN2*A(3)-KOUT*A(2)$$

Ces équations sont composées de 5 paramètres :

- Decay : la perte d'anticorps après la première injection.
- Gen : la quantité d'anticorps produite par les cellules productrices d'anticorps après la première injection.
- Decay B : la perte d'anticorps après la seconde vaccination.
- Gen 2 : la quantité d'anticorps produite par les cellules productrices d'anticorps après la seconde injection
- Kout : la quantité d'anticorps se retrouvant dans le sang.



Concernant le modèle d'erreur, le modèle utilisé est le modèle de logarithme normal. C'est le modèle souvent utilisé pour la variabilité inter-individuelle car elle permet d'avoir un paramètre toujours positif malgré une variabilité pouvant être négative (Bauer, 2019). Le paramètre individuel serait la somme de la valeur de la population et d'un effet aléatoire individuel ( $\eta$ ). Ce dernier est l'écart entre la valeur moyenne de la population et la valeur individuelle. Ce modèle implique aussi un écart type ( $\sigma$ ) constant qui représente l'erreur résiduelle (Owen and Fiedler-Kelly, 2014).

Une validation du modèle doit avoir lieu. Elle peut être interne, mais aussi externe. Dans notre cas, nous ne ferons qu'une validation interne. La première étape qui nous permet aussi de sélectionner un modèle est de regarder les goodness-of-fit plots. Ce sont des graphiques de diagnostic qui sont au nombre de 4 : DV vs PRED, DV vs IPRED, CWRES vs IPRED et CWRES vs IVAR. Cette validation est visuelle. Une autre validation visuelle se fait avec le VPC (Visual Predictive Check). C'est un type de simulation où l'on fixe les paramètres et le logiciel va simuler des patients avec ce schéma. Ces simulations permettent d'obtenir un schéma montrant si les valeurs simulées ressemblent aux valeurs observées. Un dernier type de validation visuelle est les graphiques des Normalized prediction distribution errors (NPDE) par rapport au temps et aux prédictions de la population. Les NPDE sont les variabilités résiduelles qui ont été centrées et réduites suivant la loi Normale (0,1) (Lombard, 2019). La distribution homogène des résidus permet de valider le modèle. Une dernière validation interne est le bootstrap. Il permet de tester le modèle avec un nouvel échantillonnage et pour se faire, le logiciel va générer une base de données virtuelle en sélectionnant aléatoirement des patients de la base de données de façon à obtenir le même nombre de patients que la base de données de départ. Le modèle sera ajusté à cette nouvelle base de données. Le logiciel va recommencer autant de fois que demandé, souvent un grand nombre, par exemple 500 fois. Le logiciel regroupera ensuite des informations sur la convergence des modèles résultants au modèle de base. Le modèle sera validé en comparant les statistiques descriptives des paramètres des modèles ajustés aux statistiques du modèle de base (Owen and Fiedler-Kelly, 2014). Etant donné que l'approche de vraisemblance maximum est sensible aux données anormales, ces validations sont d'autant plus importantes qu'elles permettront de vérifier la stabilité du modèle (Shen and Lu, 2007).

## 1.2. Analyse de corrélation entre covariables

Les analyses de corrélation permettent de déterminer l'implication d'une covariable dans le modèle. Ces tests diffèrent selon le type de variable et la normalité en cas de variable continue (Tableau 3). Ces analyses sont faites avec GraphPad Prism 9®.

Tableau 3: Type d'analyse de corrélation en fonction du type de variable et de sa normalité

Type de variable	Est influencé	Continue		Catégorielle
	Normalité ?	Non	Oui	/
Continue	Non	Régression linéaire simple		Régression
	Oui			logistique simple
Catégorielle	/	Test de Kruskal-Wallis ou test de Mann-Withney	ANOVA ou Test du T de Student	Contingence

Plusieurs logiciels sont utilisés pour ces analyses. Une explication plus précise de ceux-ci est faite plus loin. GraphPad Prism 9® permet une analyse de corrélation entre les paramètres calculés grâce au logiciel PK (Vd, Cl et T1/2 pour Phoenix® et Gen, Gen2, Kout, Decay et DecayB pour NONMEM®) et les covariables disponibles dans la base de données (Age, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), Sexe, facteurs de risque, Groupe sanguin ABO et rhésus (RHD)). La décision d'une corrélation est faite grâce à la p-valeur. GraphPad Prism 9® utilise une limite standard de 0.05. La p-valeur est la probabilité pour un modèle d'obtenir une valeur aussi extrême que celle observée si l'hypothèse nulle est correcte (Data Science Team, 2020).

NONMEM offre aussi la possibilité de tester l'influence d'une covariable dans le modèle même. Pour une variable catégorielle, on l'ajoute à l'équation du modèle comme un paramètre s'appliquant au modèle dans une des catégories, mais pas les autres. Pour une variable continue, on multiplie le paramètre par la valeur individuelle sur la valeur médiane exposant le paramètre représentant la valeur de l'effet de cette covariable (Bauer, 2019).

Les deux méthodes seront testées pour le modèle développé sur NONMEM® et seule la méthode d'analyse de corrélation via GraphPad Prism 9® sera utilisée pour le modèle créé sur Phoenix®.

### *1.3. Logiciels*

Deux logiciels ont été utilisés pour réaliser les analyses PK. Il s'agit de Phoenix et NONMEM®.

Phoenix® est un logiciel de pharmacocinétique nécessitant une base de données comprenant un numéro d'identification du patient, des valeurs de concentrations liées à des temps. Ce dernier possède une interface ayant une meilleure aisance d'utilisation et une prise en main plus facile. Il suffit d'importer la base de données puis choisir le test voulu et changer les paramètres au moyen de case à cocher ou de curseur à bouger. La version utilisée est Phoenix 64® version 8.3.4.295.

NONMEM® demande une connaissance de base en codage. Il faut passer par l'invite de commandes pour dicter au programme le modèle voulu, les paramètres, les variables. Ce logiciel nécessite aussi une structure de base de données précise. À la moindre erreur dans la base de données ou dans les commandes, le logiciel ne tournera pas. NONMEM® permet néanmoins une modélisation plus complexe que Phoenix. La version utilisée est NONMEM® version 7.3.0.

Pour ce qui est des analyses statistiques, le logiciel utilisé est GraphPad Prism 9®. Il permet un grand nombre d'analyses statistiques et donne une réponse claire sur l'analyse. Son principal inconvénient est qu'il demande un format de tableau spécifique en fonction des analyses ce qui entraîne des manipulations de tableau chronophages. L'insertion de variables catégorielles peut s'avérer aussi complexe en fonction des tableaux. Néanmoins, les graphiques sont développés automatiquement après chaque analyse et sont assez clairs. La version utilisée est GraphPad Prism 9® version 9.3.1.

## 2. Résultats

### 2.1. Base de données

Une base de données a été utilisée pour cette recherche. Elle a été obtenue grâce à une collaboration avec l'équipe ayant écrit l'article « Immunogenicity of mRNA1273 COVID vaccine after 6 months surveillance in health care workers » (Tré-Hardy et al., 2021). Cette étude a été faite sur 252 membres du personnel de santé qui ont reçu 2 doses de Spikevax® composé d'ARNm-1273 entre le 2 février 2021 et le 30 juillet 2021.

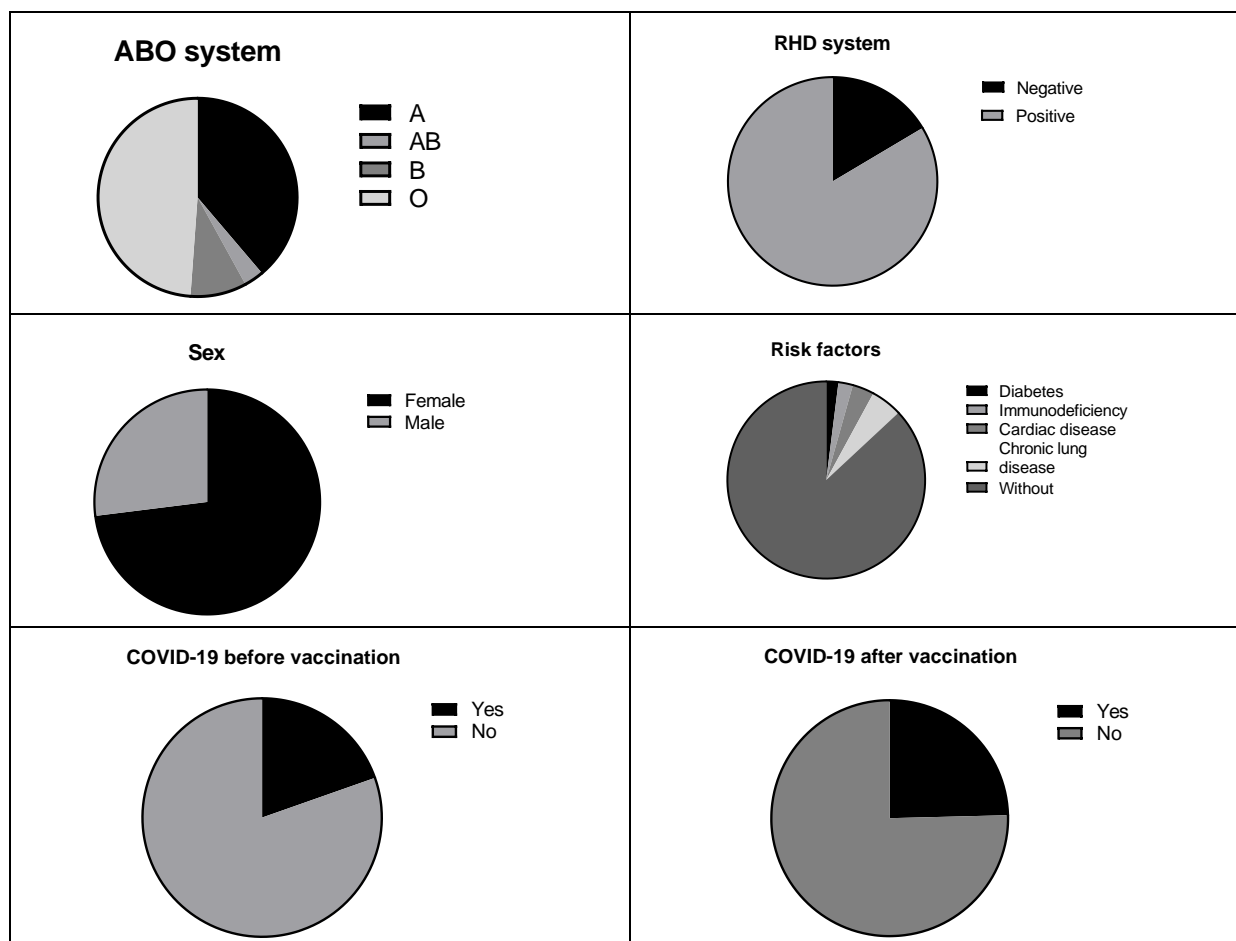
Lors de cette étude, certaines données cliniques ont été récoltées à propos des patients et ont été analysées dans les tableaux ci-après. Elles comprennent les caractéristiques biométriques (age, sexe, taille, poids, IMC) mais aussi les groupes sanguins de type ABO et rhésus ainsi que les facteurs de risques tels le diabète, l'immunodéficience, les maladies cardiaques et les maladies pulmonaires. La séropositivité avant la vaccination et l'infection après vaccination ont aussi été évaluées par PCR. Il manquait cependant des données pour certains patients.

Tableau 4: Caractéristiques des variables catégorielles

Variable	Catégories	Nombre d'observation
<b>Système ABO (N=219)</b>	A	85 (38.81%)
	AB	7 (3.19%)
	B	20 (9.13%)
	O	107 (48.85%)
<b>Système RHD (N=219)</b>	Positif	183 (83.56%)
	Négatif	36 (16.43%)
<b>Sexe (N=252)</b>	Femme	184 (73.015%)
	Homme	68 (26.98%)
<b>Facteurs de risque (N=252)</b>	Sans	219 (86.96%)
	Diabète	5 (1.97%)
	Immunodéficience	6 (2.37%)

	Maladie cardiaque	9 (3.55%)
	Maladie pulmonaire	13 (5.13%)
<b>Infection avant vaccination</b> (N=250)	Oui	49
	Non	201
<b>Infection après vaccination</b> (N=248)	Oui	61
	Non	187

Tableau 5 : Graphique de répartition des variables catégorielles



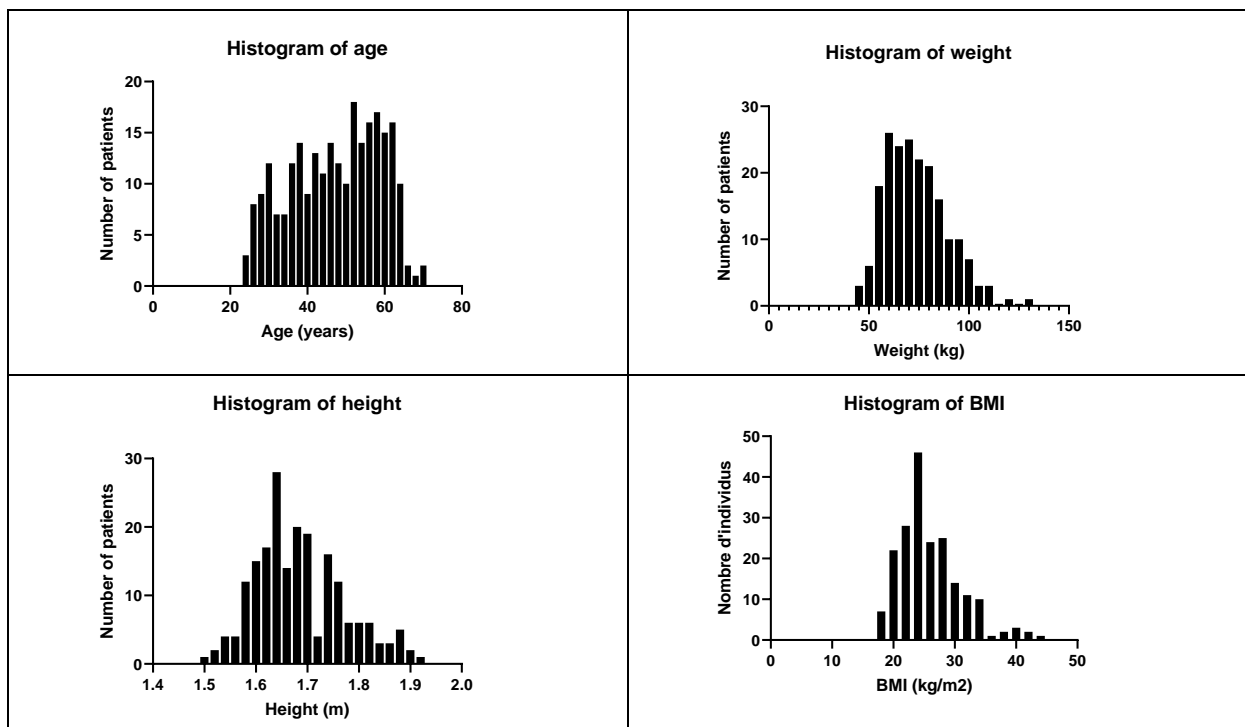
En ce qui concerne les facteurs de risques liés au COVID-19. Une recherche bibliographique a permis de déterminer quels facteurs pourraient potentiellement influencer la réponse immunitaire et devrait donc être gardée dans la base de données. Les facteurs sélectionnés

comme pouvant potentiellement impacter la réponse immunitaire sont le diabète, l'immunodéficience, les maladies cardiaques et les maladies pulmonaires.

Tableau 6 : Caractéristiques des variables continues

	Normalité	Médiane	Quartile
<b>Age (ans)</b> (N=252)	Non	48.31	37.25 - 57.17
<b>Poids (kg)</b> (N=196)	Non	70.50	62.00 - 83.00
<b>Taille (m)</b> (N=200)	Non	1.68	1.63 - 1.73
<b>IMC (kg/m2)</b> (N=196)	Non	24.62	22.56 - 28.67

Tableau 7 : Histogramme des valeurs des variables continues



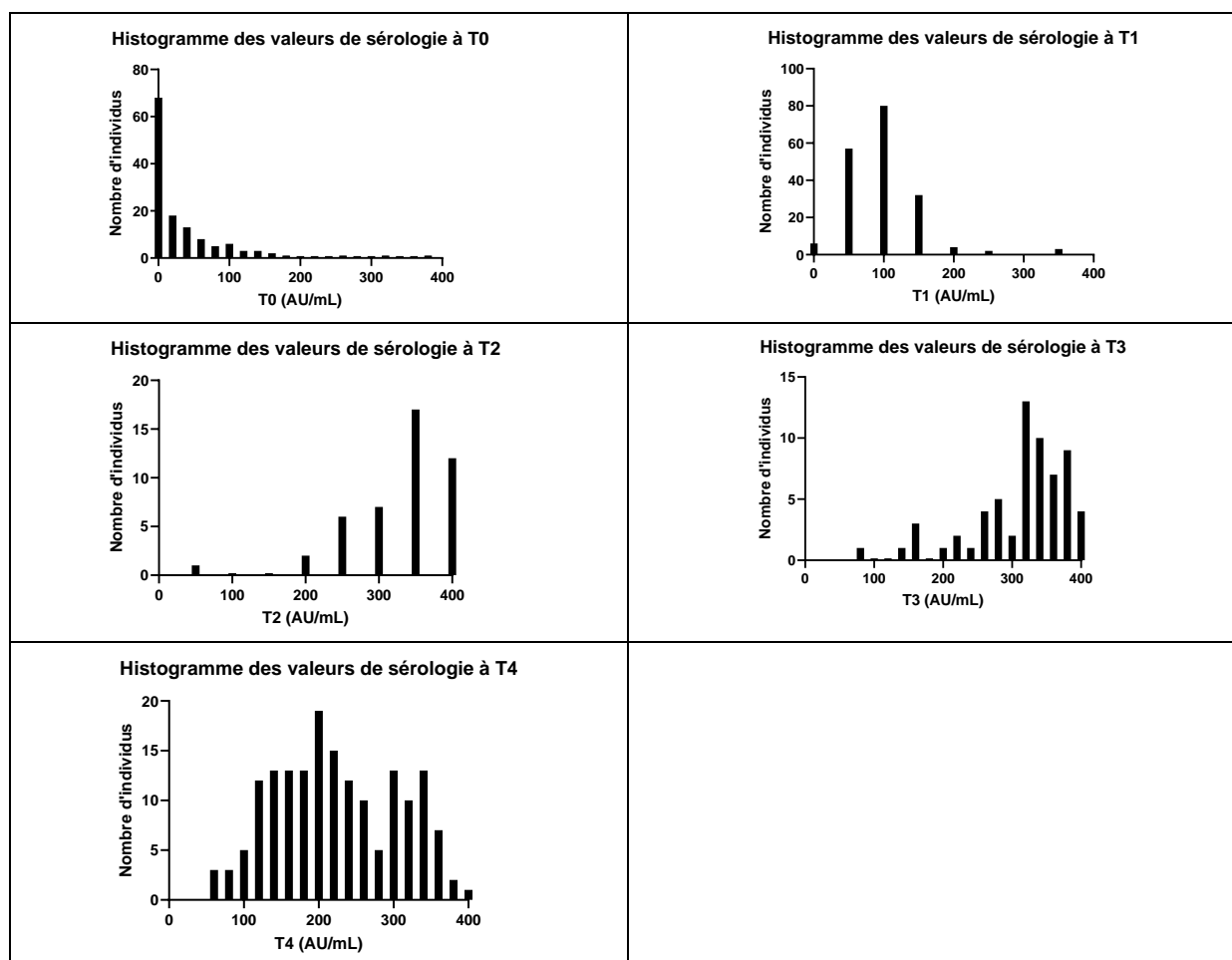
Lors de l'étude, ils ont mesuré le taux d'anticorps IgG à plusieurs reprises avec un kit LIAISON®SARS-CoV-2 IgG analysé par un LIAISON®XL analyzer. L'étude a suivi un calendrier composé de 5 temps de mesure qui ont été analysés dans le Tableau 8 ci-après. La première mesure est faite le jour de la première dose de vaccin ou maximum 7 jours avant. Le patient recevra la deuxième dose 21 jours plus tard voir jusque 28 jours. En ce qui concerne

les autres mesures, l'échantillon a été prélevé 2 semaines après chaque dose ainsi que 3 mois et 6 mois après la première dose (Tré-Hardy et al., 2021).

Tableau 8 : Valeurs de sérologie par temps de mesure

	Normalité	Médiane (AU/mL)	Quartile (AU/mL)	Saturation (%)
<b>T0 (N=252)</b>	Non	8.850	5.075 – 47.93	47.619
<b>T1 (N=251)</b>	Non	93.20	65.45 – 118.0	19.920
<b>T2 (N=236)</b>	Non	347.0	291.0 – 373.0	81.780
<b>T3 (N=228)</b>	Non	326.5	287.5 – 363.0	72.807
<b>T4 (N=222)</b>	Non	220.0	161.0 – 293.0	23.423

Tableau 9 : Histogramme de la concentration par différents temps de d'échantillonnage

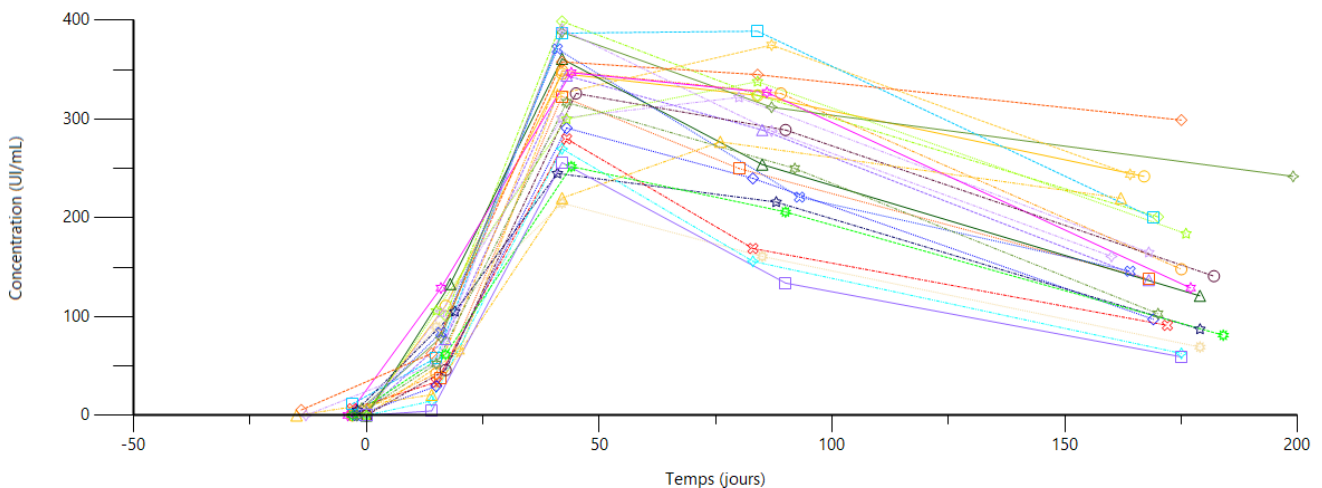


Dans les mesures prises, on constate un dépassement de la limite inférieure qui est de 3.8 AU/mL dans 10.26% des cas et un dépassement de la limite supérieure qui est de 400 AU/mL dans 39.32% des cas.

## 2.2. Analyse PK avec Phoenix®

Lors de l'analyse sur Phoenix®, l'intégration de la limite supérieure était complexe. Nous avons sélectionné les 25 patients ne présentant pas de dépassement de la limite haute (Figure 11). La limite supérieure n'a été intégrée que dans NONMEM®.

Figure 11: Graphique de la concentration en fonction du temps sur 25 patients



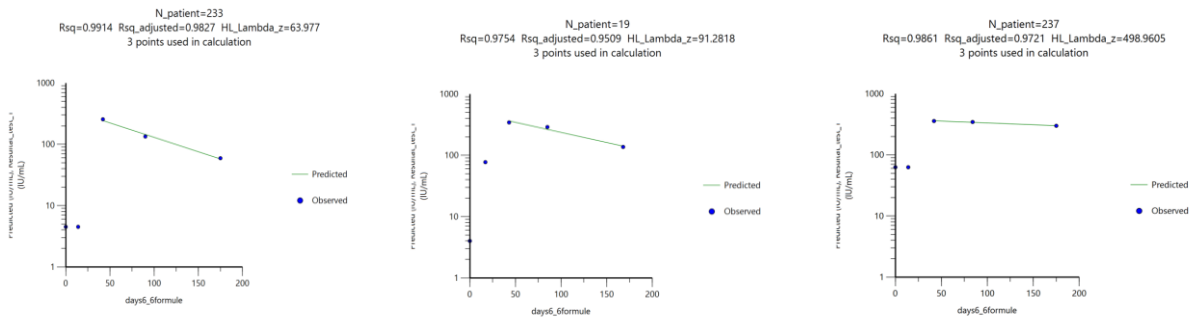
Nous avons commencé par une analyse non compartimentale (NCA) avant de modéliser via un ML model.

### 2.2.1. Phoenix® : analyse non-compartimentale

La NCA a été réalisée avec le logiciel Phoenix®. Elle permet d'estimer les paramètres et le type de modèle. Pour des raisons d'illustration, les graphiques (Figure 12) sont présentés pour trois patients pour lesquels les paramètres PK ont pu être calculés.



Figure 12: Exemples sélectionnés de données de patients après NCA



3 paramètres ont été sélectionnés pour poursuivre l'analyse : Vd, Cl et T1/2. Ces paramètres sont donnés par patient.

La NCA a donné une moyenne de  $Ke = 7.181 \times 10^{-3}$ /jour,  $Vd = 109.2$  L,  $Cl = 0,8013$  L/jours et une médiane de  $T1/2 = 90.00$  jours (Tableau 10).

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques estimés lors d'une NCA

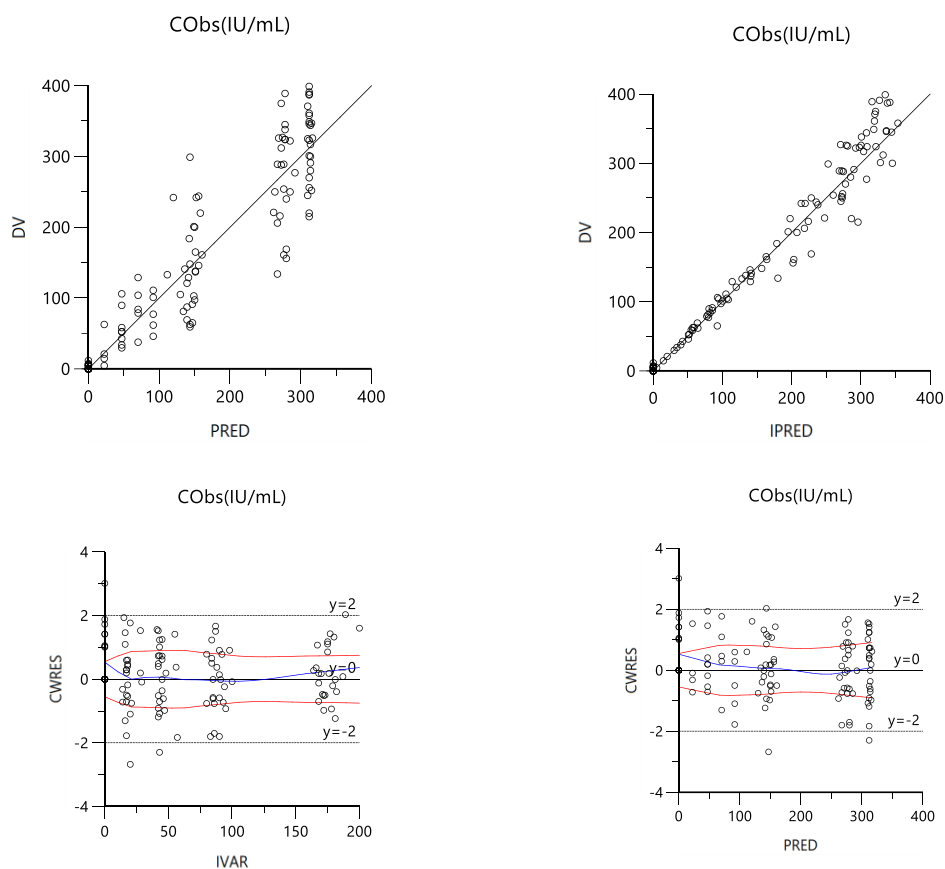
	Ke (jour <sup>-1</sup> )	Vd (L)	Cl (L/jour)	T1/2 (jour)
<b>Distribution normale ?</b>	Oui (p=0.1037)	Oui (p=0.6226)	Oui (p=0.8601)	Non (p<0.0001)
<b>Moyenne/Médiane</b>	$7.181 \times 10^{-3}$	109.2	0.8013	90.00(Médiane)
<b>Minimum/25%</b>	$1.389 \times 10^{-3}$	74.08	0.1504	82.53 (25%)
<b>Maximum/75%</b>	$1.083 \times 10^{-3}$	149.2	1.537	107.3 (75%)

### 2.2.2. Phoenix® : Nonlinear mixed-effects model (NLME)

Le modèle préliminaire NLME a été développé à partir des données des 25 patients dont les taux d'anticorps ne dépassaient pas la limite supérieure de quantification. Les paramètres initiaux ont été affinés, grâce au logiciel, jusqu'à ce que l'ajustement le plus proche des données observées soit atteint. Le modèle développé est un modèle à 2 compartiments, dont les résultats sont représentés ci-dessous (Figure 13). Les deux premiers graphiques représentent les concentrations observées en fonction des concentrations prédites dans la population et individuelles. Les deux suivants représentent l'évolution des résidus en fonction

de la variabilité inter-individuelle et en fonction des concentrations prédites dans la population.

Figure 13 : Résultats du modèle NLME sur 25 patients



Les paramètres obtenus par patient avec le modèle NLME sont décrits statistiquement (Tableau 3). Les 4 paramètres ont une distribution normale et leurs valeurs sont de  $K_a = 0.06637/\text{jour}$ ,  $V_d = 94.35 \text{ L}$ ,  $Cl = 0.7627 \text{ L/jour}$  et  $T_{1/2} = 98.91 \text{ jours}$ .

Tableau 11: Description des paramètres PK estimés avec le modèle NLME

	$K_a$ (jour <sup>-1</sup> )	$V_d$ (L)	$Cl$ (L/jour)	$T_{1/2}$ (jours)
<b>Distribution normale ?</b>	Yes (p=0.6774)	Yes (p=0.4925)	Yes (p=0.4187)	Yes (p=0.1300)
<b>Mean</b>	0.06637	94.35	0.7627	98.91
<b>Minimum</b>	0.04745	94.32	0.3273	48.50
<b>Maximum</b>	0.08475	94.37	1.349	151.3

### 2.2.3. Phoenix® : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres PK

Des tests de corrélation entre les paramètres PK décrits ci-dessus et les caractéristiques des patients ont été effectués : une régression linéaire simple dans le cas d'une variable continue et une ANOVA ou un T de Student dans le cas d'une variable catégorielle (Tableau 12).

Il existe une corrélation entre l'âge et le Ka ( $p=0,0040$ ) et entre l'âge et le T1/2 ( $p=0,0283$ ).

Tableau 12 : Analyse de corrélation entre les paramètres PK et les variables

	ABO	RHD	Sexe	Facteurs de risque	Age	Poids	Taille	IMC
<b>Ka</b>	X	X	X	X	✓	X	X	X
<b>Vd</b>	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Cl</b>	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>T 1/2</b>	X	X	X	X	✓	X	X	X

Légende : ✓ = Corrélation ; X = Pas de corrélation

### 2.3. Analyse PK de population avec NONMEM

Avec NONMEM®, une analyse plus complète a permis d'ajouter davantage de patients au modèle.

Tout d'abord, un modèle a été développé avec les patients ne dépassant pas la limite supérieure. Ensuite, les autres patients ont été ajoutés par nombre de saturations de la limite haute par ordre croissant. Le modèle obtenu n'était pas satisfaisant car les goodness-of-fit plots étaient mauvais.

Une nouvelle approche a été envisagée : les patients ayant déjà attrapé le SARS-CoV-2 avant la vaccination auraient déjà développé des anticorps et donc auraient davantage tendance à

avoir des taux dépassant la limite haute. Cela s'est confirmé, car 87.5% des patients dépassant la limite haute pour chaque mesure suivant la première dose de vaccin sont séropositifs avant la vaccination. Un modèle comprenant les patients séronégatifs a été élaboré sur cette théorie à partir du modèle déjà établi précédemment. L'ajout des patients séropositifs a été tenté par la suite.

Le modèle développé présenté ci-dessous comprend les 199 patients étant séronégatifs avant la vaccination. Les graphiques montrés ont été réalisés avec R.

### 2.3.1. NONMEM : Nonlinear mixed-effects model (NLME)

Les analyses ont conduit à un modèle développé de 199 patients. Les 53 autres ont été exclus car tous leurs échantillons dépassaient les limites de quantification. Le modèle a été expliqué plus haut. Il s'agit d'un modèle à 2 compartiments après la première dose de vaccin et la deuxième dose génère un troisième compartiment.

Pendant ces analyses, une méthode FOCE (First-Order Conditional Estimation approach) a été utilisée pour estimer les paramètres et la variabilité inter-individuelle a été décrite avec un modèle exponentiel. Les variabilités inter-individuelles de Decay, DecayB et Gen2 ont été enlevées à cause de leur faible valeur.

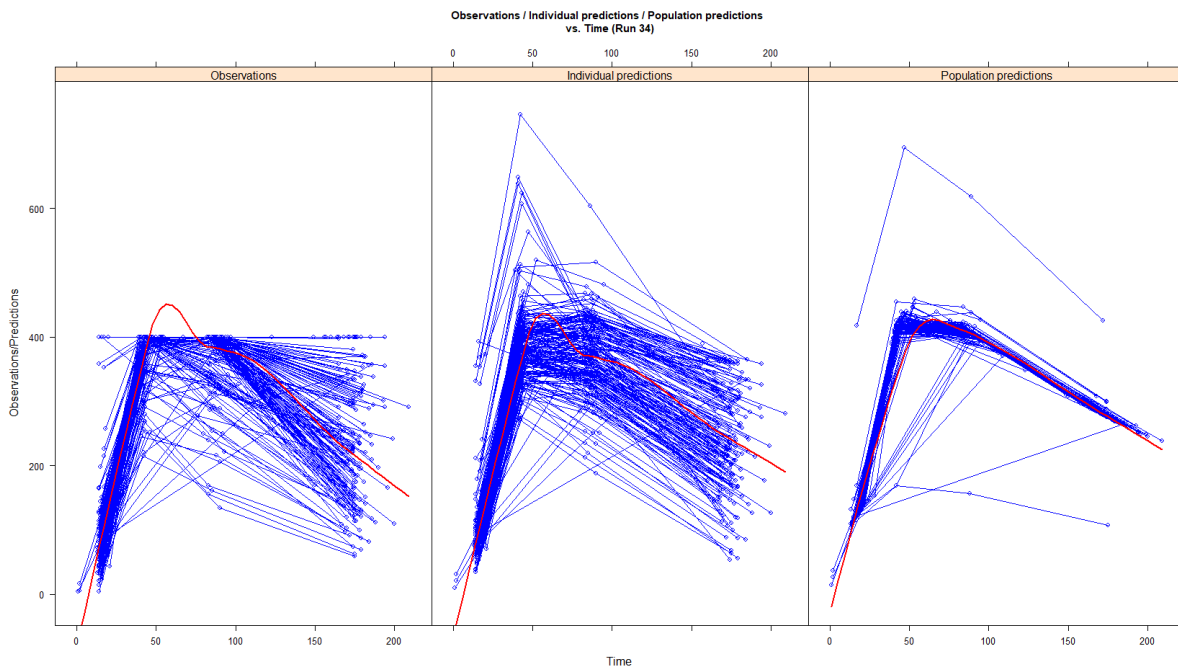
Gen et Kout ont une valeur respective de 8.535 et  $4.900 \times 10^{-3}$  (Tableau 13).

Tableau 13 : Analyse descriptive des paramètres PK selon le modèle

	<b>Gen</b>	<b>Kout</b>
<b>Distribution normale ?</b>	Non (p<0.0001)	Non (p<0.0001)
<b>Médiane</b>	8.535	$4.900 \times 10^{-3}$
<b>25%</b>	7.052	$3.500 \times 10^{-3}$
<b>75%</b>	10.72	$6.900 \times 10^{-3}$

La Figure 14 illustre les observations, les prédictions individuelles et les prédictions de la population en fonction du temps.

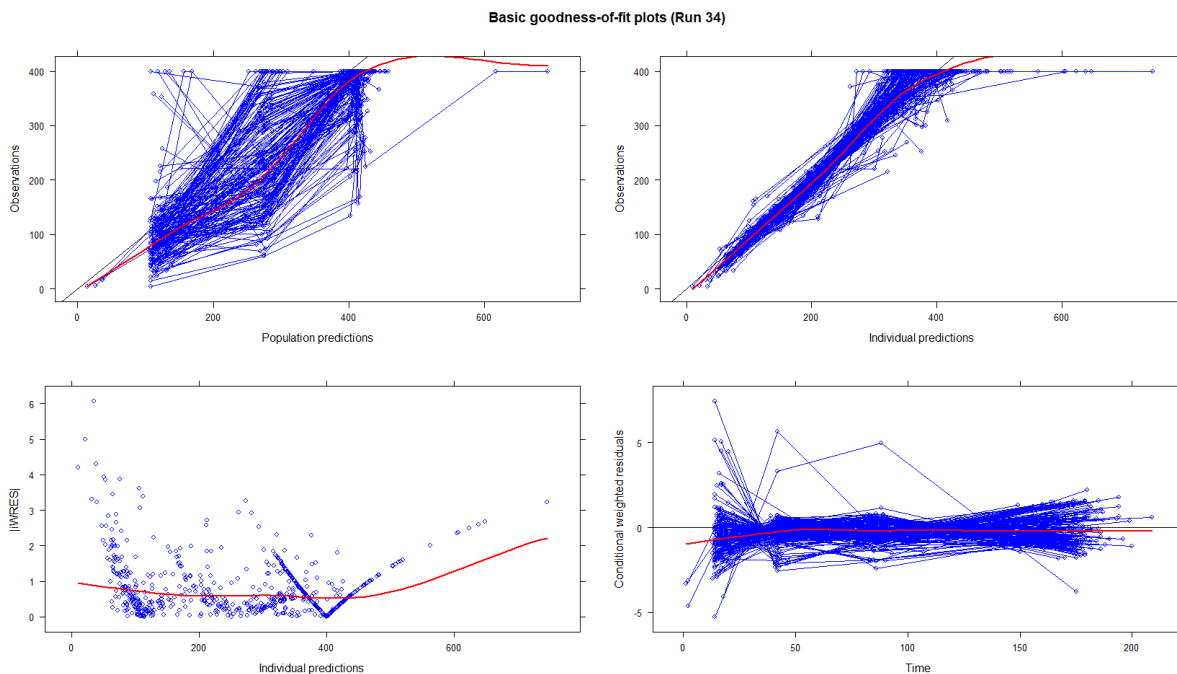
Figure 14 : Modèle NLME de 199 patients



Une validation interne du modèle a été faite via plusieurs méthodes.

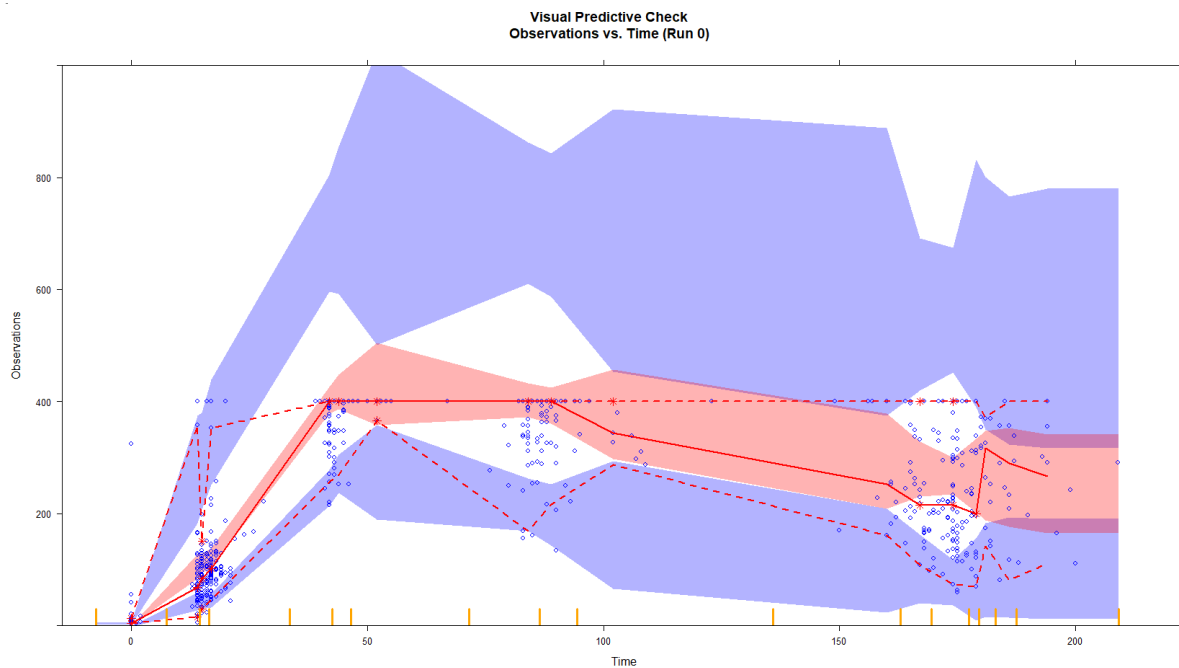
La première, sur la Figure 16, montre les goodness-of-fit plots du modèle. Quatre graphiques sont présents : les concentrations d'anticorps en fonction des concentrations prédites dans la population, les concentrations en fonction des concentrations prédites individuellement, les résidus conditionnels pondérés en fonction des concentrations prédites individuellement et les résidus conditionnels pondérés en fonction du temps. Ces graphiques confirment l'adéquation du modèle aux données observées.

Figure 16: Résultats du modèle NLME de 199 patients



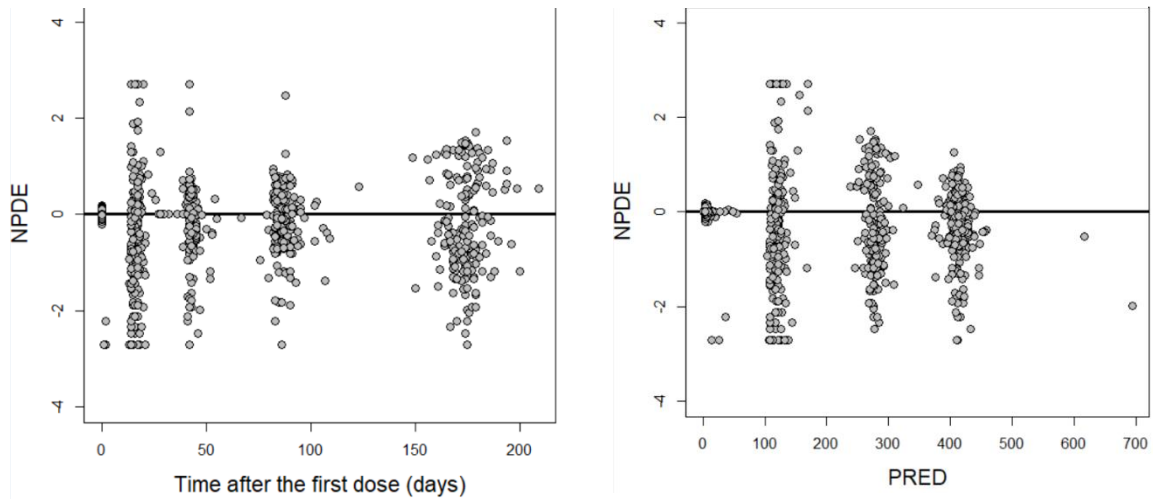
La deuxième méthode de validation interne est le VPC (Visual Predictive Check). Le logiciel a réalisé 1000 simulations pour chaque observation pour générer un intervalle de prédiction. Via le logiciel R, la Figure 15 a été générée et permet de valider visuellement le modèle.

Figure 15 : Visual Predictive Check



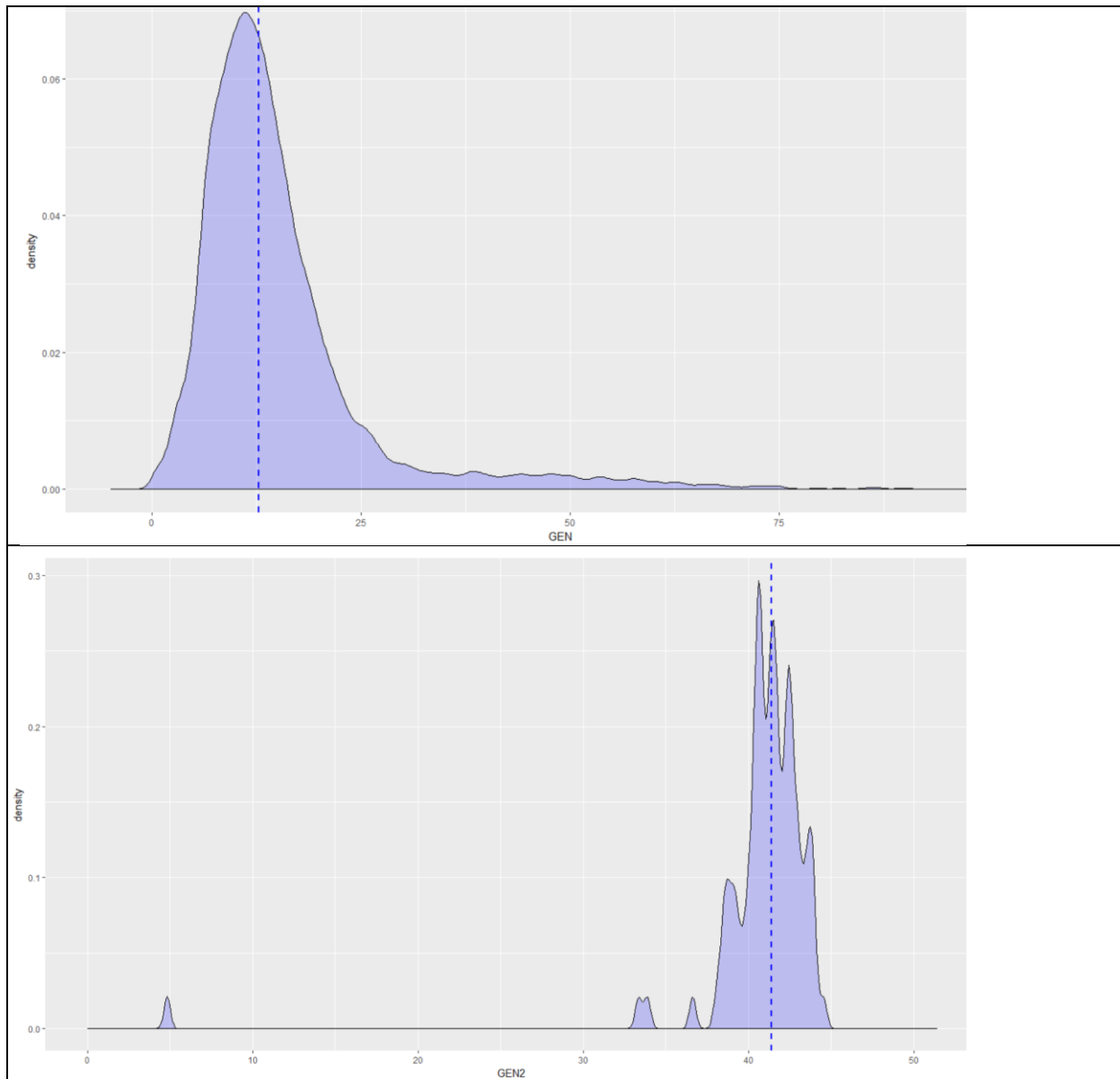
Les graphiques de NPDE sont aussi utilisés comme validation interne. Deux graphiques sont présentés dans la Figure 17 : les NPDE en fonction du temps et les NPDE en fonction des prédictions de la population. Les NPDE sont relativement homogènes.

*Figure 17 : NPDE en fonction du temps et des prédictions de la population*

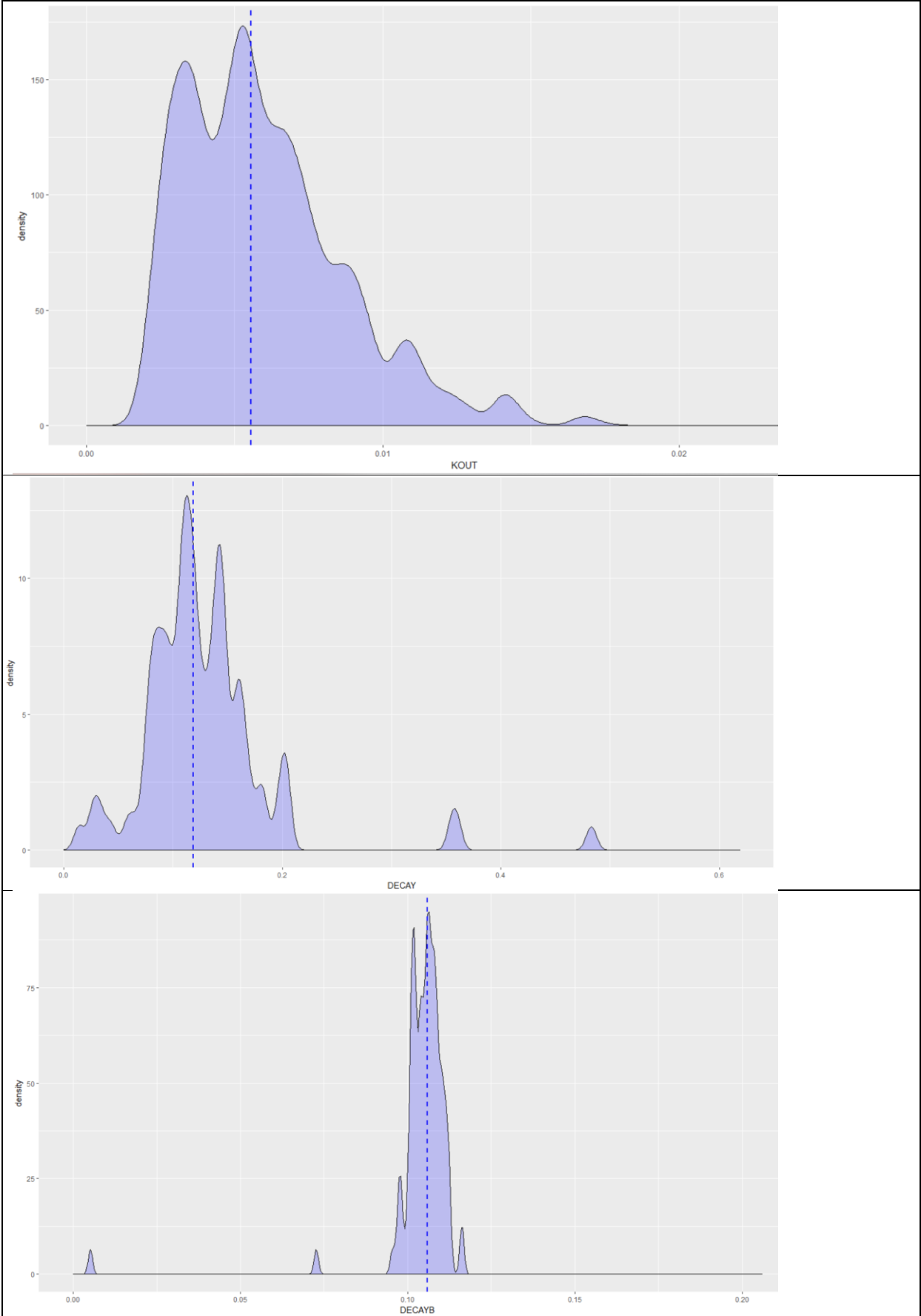


Une dernière validation interne a été effectuée. Une analyse des bootstraps a été fait donnant les graphiques de la Figure 18. Il s'agit de la distribution des différents Thetas c'est-à-dire des différentes valeurs de paramètres calculés au cours des 100 simulations. Le bootstrapping a pour but de montrer la précision de l'estimation des paramètres.

Figure 18 : Comparaison entre les paramètres estimés par le modèle final et ceux prédits par les bootstraps







Dans le Tableau 14, on retrouve l'estimation du modèle développé ainsi que la médiane et l'intervalle de confiance des différentes valeurs de bootstrap. Les valeurs de l'estimation se retrouvent en dessous de l'intervalle de confiance de la distribution du bootstrap excepté pour le DecayB.

Tableau 14 : Comparaison du modèle développé et du bootstrap

	Modèle développé	Distribution du bootstrap	
	Estimation	Médiane	IC (95%)
<b>KOUT</b>	$4.55 \cdot 10^{-3}$	$5.555 \cdot 10^{-3}$	$5.436 \cdot 10^{-3}$ - $5.673 \cdot 10^{-3}$
<b>GEN</b>	10.8	12.71	11.525 - 13.893
<b>GEN2</b>	36.8	41.39	40.069 - 42.713
<b>Decay</b>	0.0509	0.1188	0.111 - 0.127
<b>DecayB</b>	0.117	0.1059	0.101 - 0.111

### 2.3.2. NONMEM : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres PK

Le modèle choisi pour cette analyse a été le modèle à 199 patients, ne comprenant donc aucun patient séropositif.

La première série d'analyses de corrélation a été faite avec GraphPad Prism 9®. Dans le modèle développé, nous avons enlevé la variabilité individuelle du Gen2, Decay et Decayb. L'analyse de corrélation est donc seulement possible avec les paramètres que sont le Gen et le Kout. Lors de celle-ci, une corrélation a été trouvée entre le sexe et le Kout ( $p=0.0421$ ) et entre l'âge et le Gen ( $p=0.0108$ ) (Tableau 15).

Tableau 15 : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres estimés avec GraphPad

	ABO	RHD	Sexe	Facteurs de risque	Age	Poids	Taille	IMC
Gen	X	X	X	X	✓	X	X	X
Kout	X	X	✓	X	X	X	X	X

Légende : ✓ = Corrélation ; X = Pas de corrélation

La deuxième série d'analyses a été faite avec NONMEM en relançant le modèle avec une covariable intervenant sur un paramètre. La fonction objection permet d'évaluer la justesse de l'estimation donnée par le modèle. En ajoutant l'influence d'une covariable, il est possible de comparer la fonction de ce nouveau modèle à celle du modèle d'origine. La différence de fonction objective est distribuée comme un chi carré. On peut comparer les degrés de liberté aux nombres de thêta ajoutés c'est-à-dire de paramètres ajoutés entre les deux modèles. Donc statistiquement, une diminution de FO de d'au moins 3,84 pour l'ajout de 1 thêta signifie que la p-valeur est inférieure à 0,05 et donc que cette diminution est statistiquement significative. On peut continuer avec une diminution d'au moins 6,635 qui est équivalente à une p valeur de 0,01 (Owen and Fiedler-Kelly, 2014).

La fonction objective du modèle de base est de 7018.083. Il y a donc une corrélation entre Gen2 et l'âge et entre Decay et IMC, la taille et le poids.

Tableau 16 : Analyse de corrélation entre les caractéristiques des patients et les paramètres estimés via NONMEM

	Gen	Gen2	Kout	Decay	Decayb
Age	0.326	<b>-6.643</b>	43.628	-0.003	0.311
Taille	3859.751	687.766	583.714	<b>-101.073</b>	513.395
Poids	3506.938	690.874	222.426	<b>-175.98</b>	551.73
IMC	3489.486	548.137	222.413	<b>-241.574</b>	549.933
Sexe	39.241	42.171	43.389	26.038	41.689
RHD	29.363	43.914	43.947	24.456	43.868

<b>ABO</b>	26.258	41.377	41.32	17.032	41.338
<b>Facteurs de risque</b>	29.573	40.195	39.164	37.329	39.432

### 3. Discussion

#### 3.1. *Interprétation des résultats*

Le but de cette recherche est de créer un modèle PK pour évaluer l'influence des caractéristiques des patients et donc émettre des recommandations sur la durée entre deux doses de vaccin mRNA-1273 (Spikevax®).

Lors de cette étude, un schéma (Figure 10) proposant un modèle bi-compartmental a été utilisé après la première dose de vaccin et l'ajout d'un compartiment suite à la deuxième dose de vaccin (White et al., 2014). Ce modèle a été perfectionné à travers les analyses pour être finalement validé de façon interne grâce aux goodness-of-fit plots, au VPC, au NPDE.

Plusieurs analyses de corrélation ont été réalisées sur les paramètres. Lors de l'analyse avec GraphPad Prism 9®, des corrélations ont été trouvées entre le Gen et l'âge et le Kout et le sexe. L'âge du patient influencerait donc la création d'anticorps lors de la première injection et le sexe influencerait la quantité totale d'anticorps retrouvés dans le sang. Lors de l'analyse de corrélation avec NONMEM, des corrélations ont été trouvées entre le Gen2 et l'âge et entre le Decay et la taille, le poids et l'IMC. L'âge influencerait donc la création d'anticorps du troisième compartiment, soit après la deuxième dose de vaccin. La fonction objective de l'IMC est plus basse que celle de la taille et du poids, on peut donc en conclure que c'est l'IMC qui influence le paramètre et que l'influence des deux autres covariables n'est due qu'à la façon de calculer l'IMC. Ce dernier influencerait la perte d'anticorps du deuxième compartiment. Decay et DecayB sont des paramètres ajoutés pour compléter le modèle mathématique. Ils n'ont pas de réelle existence physiologique. On peut remarquer que les valeurs de fonctions objectives pour le Gen de ces trois covariables sont très élevées, ce qui accentuerait le fait que l'IMC n'influencerait pas du tout la génération d'anticorps, mais seulement la perte. Je pense que l'IMC influence plutôt la dégradation des anticorps.

Les deux résultats sont contradictoires. L'analyse avec GraphPad Prism 9® n'a pas permis d'évaluer la possibilité d'une corrélation avec les autres paramètres tels que Gen2 et DecayB ce qui explique que ces deux corrélations n'aient pas été révélées. Par contre, les corrélations Gen vs âge et Kout vs sexe n'ont pas été révélées lors de l'analyse avec NONMEM. L'analyse avec NONMEM est plus précise, car elle évalue l'influence sur le modèle en entier et pas seulement sur la valeur du paramètre en tant que tel. Ces deux corrélations peuvent donc être écartées durant cette étude.

### *3.2. Avantages de l'étude*

Cette étude semble être une des seules évaluant l'influence de variables sur la réponse immunitaire d'un vaccin à ARNm en utilisant une approche de M&S. Le but final d'un modèle comme celui-ci serait de le perfectionner au point de pouvoir l'extrapoler à d'autres voies thérapeutiques, voire à d'autres types d'anticorps.

Ce dernier a d'ailleurs pu être validé de façon interne par trois techniques différentes : les Goodness-of-fit plots, le VPC et le NPDE.

L'importance de cette étude n'est pas tant les résultats permettant de répondre à la question, mais plutôt la méthode utilisée. Dans la littérature scientifique, on retrouve peu d'études utilisant une approche de M&S avec des logiciels spécifiques à ce genre d'approche. Pourtant, ces techniques constituent un atout pour la compréhension de la cinétique d'un médicament et des variables l'influençant.

### *3.3. Limites de l'étude*

Cette étude étant rétrospective, elle est très susceptible d'avoir des biais d'information. Un exemple est d'ailleurs la séroprévalence. Nous n'y avons eu accès qu'après avoir commencé le modèle et cette information a pu nous permettre d'écarter des patients difficiles à intégrer au modèle.

Une part complexe de l'étude était le dépassement des limites de quantification. Le test utilisé était un kit LIAISON®SARS-CoV-2 IgG sur un analyseur LIAISON®XL (Tré-Hardy et al., 2021). La façon dont l'équipe de recherche l'a utilisé a fait que 39,32% des cas ont atteint la limite supérieure. Ce problème a complexifié notre modélisation et nous a empêché une

intégration correcte des patients séropositifs. Dans une lettre à l'éditeur concernant l'étude dont est issue la base de données, les auteurs soulignent l'importance de la dilution pour éviter d'avoir trop de résultats au-dessus de la limite de détection afin de mieux observer la chute des anticorps (Favresse and Douxfils, 2022).

Le kit LIAISON®SARS-CoV-2 IgG est un test permettant de mesurer les antigènes S1 et S2 du SARS-CoV-2. La société Diasorin® qui a développé ce test annonce une détection des anticorps neutralisants avec une concordance de 94.4% (Diasorin, 2020). M. Tré-Hardy avait d'ailleurs écrit un article sur la validation de ce test. L'article concluait à d'excellentes performances de tests après adaptation des seuils de dosages. Ce dernier commentaire appuie le problème des limites de quantification qui sont trop étroites (Tré-Hardy et al., 2020). De plus, il est important de préciser qu'on mesure les anticorps anti-S1 et S2 et non-neutralisants, mais selon plusieurs études, la corrélation entre les deux est assez bonne (Bonelli et al., 2020). Certains tests auraient pu toutefois le remplacer comme le test Euroimmun IgG-ELISA qui possède une aussi bonne corrélation concernant la quantité avec les anticorps neutralisants (Weidner et al., 2020).

La dernière validation interne a mis à mal le modèle développé. Les valeurs de l'estimation du modèle sont en dessous de l'intervalle de confiance excepté pour le decayB. La principale explication à cela est qu'il ne s'agit pas du modèle final. En effet, on parle de modèle final quand on a intégré les covariables au modèle. Cela n'a pas été fait par manque de temps. On peut supposer que l'intégration des covariables rendra l'estimation plus précise. Un aspect du bootstrap non exploré est la mise en évidence des données anormales. Le rééchantillonnage que fait le logiciel lors d'un bootstrap fait que certains patients vont se retrouver dans la simulation en double ou en triple. Cela peut causer des problèmes dans le modèle quand ces patients ont des données anormales. Analyser quelle simulation a eu des problèmes permet de trouver ces données anormales pour les exclure. Cette exclusion permettrait aussi une estimation plus précise.

Un aspect intéressant pour répondre à la question de ce mémoire est l'utilisation de la simulation. Il aurait pu être intéressant de simuler la durée entre deux doses ainsi que le nombre de doses afin de déterminer qu'elle serait l'intervalle le plus optimal. Cela aurait été possible après validation du modèle, mais n'a pas été fait par manque de temps.

### *3.4. Comparaison à d'autres résultats*

Il existe une étude modélisant le déclin de l'immunité après vaccination (Pérez-Alós et al., 2022). Elle a été faite sur le vaccin Comirnaty® (BNT162b2) ou sur une combinaison Comirnaty® avec Vaxzevria® (ChAdOx1-nCoV19). Dans l'étude, des modèles linéaires et non-linéaires ont été construits pour évaluer l'influence de l'âge du sexe et des infections précédentes. La conclusion de l'étude est une diminution de la réponse immunitaire chez les personnes âgées et une réponse plus forte chez les personnes ayant eu une première infection. Notre étude corréle la conclusion de l'influence de l'âge. En ce qui concerne, une primo-infection, nous n'avons pas pu inclure les patients séropositifs à l'étude à cause d'une proportion trop importante de dépassement de la limite haute. Il est possible que cette proportion puisse être liée à une influence de l'infection sur la réponse immunitaire, mais les limites de la technique de mesure ne nous permettent pas de le confirmer.

Peu d'études ont évalué l'influence des caractéristiques des patients ayant reçu le mRNA-1273 (Spikevax®) sur leur réponse immunitaire. L'âge semble avoir un impact sur le maintien de l'immunité (Korosec et al., 2022; Yamanaka et al., 2022) comme déterminé ici. Selon ces études, il y aurait une diminution significative vers 50 ans, plus précisément, des titres 4 fois moins élevés après 55 ans selon Korosec et al. et une diminution à partir de 50 ans selon Yamanaka et al. La séropositivité aurait aussi un effet positif (El Sahly et al., 2022). Le sexe aurait peu d'effets sur la réponse immunitaire à la vaccination avec mRNA-1273 mais aurait un impact avec BNT162b2 (Korosec et al., 2022).

Contrairement au mRNA-1273 (Spikevax®), il existe plusieurs études sur le sujet concernant le vaccin BNT162b2 (Comirnaty®). La plupart concluent à une influence de l'âge, avec des taux d'anticorps inférieurs chez les plus de 65 ans, (Ebinger et al., 2022; Faro-Viana et al., 2022; Levin et al., 2021; Notarte et al., 2022; Pellini et al., 2021; Uwamino et al., 2022) et du sexe, avec des taux inférieurs chez les hommes (Ebinger et al., 2022; Levin et al., 2021; Notarte et al., 2022; Pellini et al., 2021; Uwamino et al., 2022; Yamamoto et al., 2022). Il existe aussi une influence avec une infection au COVID-19 avant vaccination (Ebinger et al., 2022; Notarte et al., 2022). En ce qui concerne les facteurs de risques, on peut voir une diminution des taux d'anticorps en cas d'immunodépression (Levin et al., 2021) mais aussi en

cas de tabagisme (Watanabe et al., 2022). Enfin, pour certains facteurs, les études se contredisent. C'est le cas de l'obésité pour laquelle Pellini et al. n'observent pas d'influence (Pellini et al., 2021) contrairement à Watanabe et al. (Watanabe et al., 2022). Ces derniers observent aussi une influence de l'hypertension, ce que n'observent pas Pellini et al. (Pellini et al., 2021) mais aussi Ebinger et al. (Ebinger et al., 2022).

Il est intéressant de regarder l'influence des caractéristiques du patient sur d'autres types de vaccin comme Vaxzevria® qui est un vaccin à vecteur viral. Seulement, deux études ont été trouvées sur le sujet. Ces dernières se contredisent, car l'une conclut à des taux plus bas chez les hommes et chez les personnes âgées (Kang et al., 2021) et l'autre conclut qu'il n'y a pas d'influence de l'âge, du sexe, de l'IMC et de l'obésité dans les taux d'anticorps (Lee et al., 2021).



## IV. Conclusion et perspective

À l'heure actuelle, la campagne de vaccination contre le COVID-19 continue non plus grâce à des centres de vaccination, mais par l'intermédiaire des officines. Le conseil supérieur de la santé en Belgique recommande une dose booster supplémentaire (après la primo-vaccination et un premier rappel) chez les groupes à risque (Superior Health Council, 2022). Ces recommandations sont similaires à celles données par l'EMA à savoir l'administration pour les groupes à risque tels que les personnes âgées de plus de 60 ans, immunodéprimées ou avec des conditions sous-jacentes et également pour les femmes enceintes (EMA, 2022b), mais les conditions de priorité pour une nouvelle dose de vaccin semblent diverger sur certaines conditions. Il serait utile de décrire la pharmacocinétique de ces vaccins ainsi que les facteurs l'influençant pour aider à la prise de décision.

Les facteurs l'influençant, selon cette étude, sont l'IMC lors de la première dose et l'âge lors de la seconde. Malgré la nouveauté de l'approche par M&S dans la question des facteurs influençant la réponse immunitaire vaccinale, ce modèle a été difficile à réaliser de par les limites de quantification souvent atteintes et du test utilisé mesurant tous les IgG. Le manque de temps ainsi que le temps de calculs des ordinateurs via le logiciel NONMEM® ont limité l'amélioration et la validation du modèle à temps pour la remise de ce travail. C'est pour ces raisons que les résultats ne sont pas ce qu'il y a de plus important dans cette étude. L'important vient de la méthode utilisée qui pourrait être utilisée lors d'études suivantes.

Cette étude m'a surtout permis d'appivoiser une méthode de développement et de description d'un modèle pharmacocinétique. La première perspective de ce mémoire serait clôturée la validation interne après la fin du bootstrap et d'intégrer une validation externe à cette étude. Ensuite, l'élaboration plus poussée et l'extrapolation d'un modèle valide serait la seconde perspective. Suite aux limites de la base de données utilisée, la validation externe sera cruciale pour déterminer si un nouveau modèle devra être élaboré ou si le modèle actuel pourrait suffire en étant amélioré. Dans le cadre d'une recherche future, le but de ce modèle serait de pouvoir être appliqué à tout IgG créé par un vaccin afin de l'incorporer au développement de nouveaux vaccins et d'en faire un modèle général. Une possibilité supplémentaire est de tenter d'extrapoler ce modèle à d'autres buts thérapeutiques, voire à d'autres types d'anticorps.

## V. Références

- Alhaji, M., Farhana, A., 2022. Enzyme Linked Immunosorbent Assay, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
- Bauer, R.J., 2019. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol.* 8, 525–537. <https://doi.org/10.1002/psp4.12404>
- Bigos, K., 2007. Population Pharmacokinetics in Geriatric Psychiatry. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 14, 993–1003. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000224330.73063.6c>
- Bonelli, F., Sarasini, A., Zierold, C., Calleri, M., Bonetti, A., Vismara, C., Blocki, F.A., Pallavicini, L., Chinali, A., Campisi, D., Percivalle, E., DiNapoli, A.P., Perno, C.F., Baldanti, F., 2020. Clinical and Analytical Performance of an Automated Serological Test That Identifies S1/S2-Neutralizing IgG in COVID-19 Patients Semiquantitatively. *J. Clin. Microbiol.* 58, e01224-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.01224-20>
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE), 2023. Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères a SARS-COV-2.
- Chan, J.F.-W., Yuan, S., Kok, K.-H., To, K.K.-W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C.C.-Y., Poon, R.W.-S., Tsoi, H.-W., Lo, S.K.-F., Chan, K.-H., Poon, V.K.-M., Chan, W.-M., Ip, J.D., Cai, J.-P., Cheng, V.C.-C., Chen, H., Hui, C.K.-M., Yuen, K.-Y., 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond. Engl.* 395, 514–523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Charles, B., 2014. Population pharmacokinetics: an overview. *Aust. Prescr.* 37, 210–213. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2014.078>
- Cinquanta, L., Fontana, D.E., Bizzaro, N., 2017. Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection? *Auto-Immun. Highlights* 8, 9. <https://doi.org/10.1007/s13317-017-0097-2>

Clem, A.S., 2011. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J. Glob. Infect. Dis.* 3, 73–78. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>

Commission européenne, 2022. Des vaccins sûrs contre la COVID-19 pour les Européens [WWW Document]. URL [https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans\\_fr](https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_fr) (accessed 5.31.22).

COVID-19 Map [WWW Document], n.d. . Johns Hopkins Coronavirus Resour. Cent. URL <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed 5.20.22).

Data Science Team, 2020. Définition de la valeur P. *DATA Sci.* URL <https://datascience.eu/fr/mathematiques-et-statistiques/definition-de-la-valeur-p/> (accessed 12.30.22).

DiaSorin, 2020. Liaison SARS-CoV-2 S1/S2 IgG : un test quantitatif en corrélation avec les anticorps neutralisants [WWW Document]. URL [https://www.diasorin.com/sites/default/files/docs/brochure\\_lsn\\_sars\\_cov-2\\_igg\\_fr\\_082020\\_0.pdf](https://www.diasorin.com/sites/default/files/docs/brochure_lsn_sars_cov-2_igg_fr_082020_0.pdf) (accessed 5.7.22).

Dong, Y., Dai, T., Wang, B., Zhang, Lei, Zeng, L., Huang, J., Yan, H., Zhang, Long, Zhou, F., 2021. The way of SARS-CoV-2 vaccine development: success and challenges. *Signal Transduct. Target. Ther.* 6, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00796-w>

Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M., Zhou, F., 2020. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct. Target. Ther.* 5, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>

DOSAGES SÉROLOGIQUES LIAISON® SARS-CoV-2, n.d.

Ebinger, J.E., Joung, S., Liu, Y., Wu, M., Weber, B., Claggett, B., Botting, P.G., Sun, N., Driver, M., Kao, Y.H., Khuu, B., Wynter, T., Nguyen, T.-T., Alotaibi, M., Prostko, J.C., Frias, E.C., Stewart, J.L., Goodridge, H.S., Chen, P., Jordan, S.C., Jain, M., Sharma, S., Fert-Bober, J., Van Eyk, J.E., Minissian, M.B., Arditì, M., Melmed, G.Y., Braun, J.G., McGovern, D.P.B., Cheng, S., Sobhani, K., 2022. Demographic and clinical characteristics associated with variations in antibody response to BNT162b2

COVID-19 vaccination among healthcare workers at an academic medical centre: a longitudinal cohort analysis. *BMJ Open* 12, e059994. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-059994>

El Sahly, H.M., Baden, L.R., Essink, B., Montefiori, D., McDermont, A., Rupp, R., Lewis, M., Swaminathan, S., Griffin, C., Fragoso, V., Miller, V.E., Girard, B., Paila, Y.D., Deng, W., Tomassini, J.E., Paris, R., Schödel, F., Das, R., August, A., Leav, B., Miller, J.M., Zhou, H., Pajon, R., Coronavirus Efficacy (COVE) Study Group, 2022. Humoral Immunogenicity of the mRNA-1273 Vaccine in the Phase 3 Coronavirus Efficacy (COVE) Trial. *J. Infect. Dis.* 226, 1731–1742. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac188>

EMA, 2022. VidPrevtyn Beta [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vidprevtyn-beta> (accessed 1.7.23).

EMA, 2021a. COVID-19 vaccines [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines> (accessed 1.7.23).

EMA, 2021b. COVID-19 vaccines: authorised [WWW Document]. Eur. Med. Agency. URL <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised> (accessed 1.7.23).

EMA, 2021c. Aperçu du Spikevax [WWW Document]. URL [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_fr.pdf) (accessed 5.31.23).

EMA, n.d. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines [WWW Document].

- European Council, 2023. Chronologie du coronavirus COVID-19 - Consilium [WWW Document]. URL <https://www.consilium.europa.eu/en/policies/coronavirus/timeline/> (accessed 1.9.23).
- Facharztmagazine, R., 2022. COVID-19-Booster der nächsten Generation zugelassen. *MMW - Fortschritte Med.* 164, 74–74. <https://doi.org/10.1007/s15006-022-2196-x>
- Faro-Viana, J., Bergman, M.-L., Gonçalves, L.A., Duarte, N., Coutinho, T.P., Borges, P.C., Diwo, C., Castro, R., Matoso, P., Malheiro, V., Brennan, A., Kosack, L., Akpogheneta, O., Figueira, J.M., Cardoso, C., Casaca, A.M., Alves, P.M., Nunes, T., Penha-Gonçalves, C., Demengeot, J., 2022. Population homogeneity for the antibody response to COVID-19 BNT162b2/Comirnaty vaccine is only reached after the second dose across all adult age ranges. *Nat. Commun.* 13, 140. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27761-z>
- Favresse, J., Douxfils, J., 2022. Importance of sample dilution in the evaluation of the antibody response after SARS-CoV-2 vaccination. *J. Infect.* 84, 94–118. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.07.001>
- Goutelle, S., Woillard, J.-B., Neely, M., Yamada, W., Bourguignon, L., 2022. Nonparametric Methods in Population Pharmacokinetics. *J. Clin. Pharmacol.* 62, 142–157. <https://doi.org/10.1002/jcph.1650>
- Hildt, E., 2022. Übersicht über die in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe – von der Technologie über die klinische Prüfung zur Zulassung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 65, 1237–1243. <https://doi.org/10.1007/s00103-022-03600-4>
- HSC, 2023a. EU Common list of COVID-19 antigen tests.
- HSC, 2023b. COVID-19 In Vitro Diagnostic Devices and Test Methods Database [WWW Document]. URL [https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices?manufacturer=&text\\_name=&marking=&rapid\\_diaig=&format=&target\\_type=&field-1=HSC+common+list+\(RAT\)&value-1=1&search\\_method=AND#form\\_content](https://covid-19-diagnostics.jrc.ec.europa.eu/devices?manufacturer=&text_name=&marking=&rapid_diaig=&format=&target_type=&field-1=HSC+common+list+(RAT)&value-1=1&search_method=AND#form_content) (accessed 7.27.23).

- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., Shi, Z.-L., 2021. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 19, 141–154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
- Johns Hopkins Center for Health Security, n.d. Serology Tests | Types of COVID-19 Tests [WWW Document]. COVID-19 Test. Toolkit. URL <https://www.centerforhealthsecurity.org/covid-19TestingToolkit/testing-basics/types-of-COVID-19-tests/serology-tests.html> (accessed 1.8.23).
- Jonckheer, P., Jespers, V., Costa, E., Castanares-Zapatero, D., Roberfroid, D., Hulstaert, F., 2022. Home-based medication management for non-severe SARS-COV-2 infection.
- Kang, Y.M., Minn, D., Lim, J., Lee, K.-D., Jo, D.H., Choe, K.-W., Kim, M.J., Kim, J.M., Kim, K.N., 2021. Comparison of Antibody Response Elicited by ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 Vaccine. *J. Korean Med. Sci.* 36, e311. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e311>
- Kashani, N.R., Azadbakht, J., Ehteram, H., Kashani, H.H., Rajabi-Moghadam, H., Ahmad, E., Nikzad, H., Hosseini, E.S., 2022. Molecular and Clinical Investigation of COVID-19: From Pathogenesis and Immune Responses to Novel Diagnosis and Treatment. *Front. Mol. Biosci.* 9.
- KCE, 2022. Task Force Therapeutics Viral Diseases [WWW Document]. URL <https://kce.fgov.be/fr/publications/task-force-therapeutics-viral-diseases> (accessed 4.8.23).
- Koczula, K.M., Gallotta, A., 2016. Lateral flow assays. *Essays Biochem.* 60, 111–120. <https://doi.org/10.1042/EBC20150012>
- Korosec, C.S., Farhang-Sardroodi, S., Dick, D.W., Gholami, S., Ghaemi, M.S., Moyles, I.R., Craig, M., Ooi, H.K., Heffernan, J.M., 2022. Long-term durability of immune responses to the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines based on dosage, age and sex. *Sci. Rep.* 12, 21232. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25134-0>
- Kumar, V., 2019. Vaccines: the History and Future. BoD – Books on Demand.

- Labpedia, 2020. Chapter 30: Serological Tests and Its Basis. URL <https://labpedia.net/elementary-immunology/chapter-30-serological-tests-and-its-basis/> (accessed 1.8.23).
- Lamers, M.M., Haagmans, B.L., 2022. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 20, 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- Lee, S.W., Moon, J.-Y., Lee, S.-K., Lee, H., Moon, S., Chung, S.J., Yeo, Y., Park, T.S., Park, D.W., Kim, T.-H., Sohn, J.W., Yoon, H.J., Kim, S.-H., 2021. Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein RBD Antibody Levels After Receiving a Second Dose of ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) Vaccine in Healthcare Workers: Lack of Association With Age, Sex, Obesity, and Adverse Reactions. *Front. Immunol.* 12, 779212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779212>
- Levin, E.G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., Doolman, R., Asraf, K., Mendelson, E., Ziv, A., Rubin, C., Freedman, L., Kreiss, Y., Regev-Yochay, G., 2021. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N. Engl. J. Med.* 385, e84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583>
- Lombard, M.A., 2019. Modélisation Pharmacocinétique – Pharmacodynamique et nouvelles stratégies thérapeutiques en immuno-oncologie.
- Macheras, P., Iliadis, A., 2006. Modeling in biopharmaceutics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics: homogeneous and heterogeneous approaches, Interdisciplinary applied mathematics. Springer, New York.
- Melbourne Vaccine Education Centre (MVEC), 2022. Vaccine-associated enhanced disease (VAED) [WWW Document]. *Melb. Vaccine Educ. Cent. MVEC*. URL <https://mvec.mcri.edu.au/references/vaccine-associated-enhanced-disease-vaed/> (accessed 1.7.23).
- Menni, C., Valdes, A.M., Polidori, L., Antonelli, M., Penamakuri, S., Nogal, A., Louca, P., May, A., Figueiredo, J.C., Hu, C., Molteni, E., Canas, L., Österdahl, M.F., Modat, M., Sudre, C.H., Fox, B., Hammers, A., Wolf, J., Capdevila, J., Chan, A.T., David, S.P., Steves, C.J., Ourselin, S., Spector, T.D., 2022. Symptom prevalence, duration, and

- risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *The Lancet* 399, 1618–1624. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00327-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00327-0)
- ModernaTX, 2020. mRNA-1273-P301: Clinical study protocol 2020.
- Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., Esmaeilzadeh, A., 2021. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J. Gene Med.* 23, e3303. <https://doi.org/10.1002/jgm.3303>
- Mousavizadeh, L., Ghasemi, S., 2021. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 54, 159–163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Naran, K., Nundalall, T., Chetty, S., Barth, S., 2018. Principles of Immunotherapy: Implications for Treatment Strategies in Cancer and Infectious Diseases. *Front. Microbiol.* 9, 3158. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03158>
- Notarte, K.I., Ver, A.T., Velasco, J.V., Pastrana, A., Catahay, J.A., Salvagno, G.L., Yap, E.P.H., Martinez-Sobrido, L., B Torrelles, J., Lippi, G., Henry, B.M., 2022. Effects of age, sex, serostatus, and underlying comorbidities on humoral response post-SARS-CoV-2 Pfizer-BioNTech mRNA vaccination: a systematic review. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 59, 373–390. <https://doi.org/10.1080/10408363.2022.2038539>
- OMS, 2021. Recommendations for national SARS-CoV-2 testing strategies and diagnostic capacities [WWW Document]. URL <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342002/WHO-2019-nCoV-lab-testing-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 1.3.23).
- Owen, J.S., Fiedler-Kelly, J., 2014. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. Wiley, Hoboken, New Jersey.



- Park, J.W., Lagniton, P.N.P., Liu, Y., Xu, R.-H., 2021. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int. J. Biol. Sci.* 17, 1446–1460. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59233>
- Pellini, R., Venuti, A., Pimpinelli, F., Abril, E., Blandino, G., Campo, F., Conti, L., De Virgilio, A., De Marco, F., Di Domenico, E.G., Di Bella, O., Di Martino, S., Ensoli, F., Giannarelli, D., Mandoj, C., Manciocco, V., Marchesi, P., Mazzola, F., Moretto, S., Petruzzi, G., Petrone, F., Pichi, B., Pontone, M., Zocchi, J., Vidiri, A., Vujovic, B., Piaggio, G., Morrone, A., Ciliberto, G., 2021. Initial observations on age, gender, BMI and hypertension in antibody responses to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine. *EClinicalMedicine* 36, 100928. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100928>
- Pérez-Alós, L., Armenteros, J.J.A., Madsen, J.R., Hansen, C.B., Jarlhelt, I., Hamm, S.R., Heftdal, L.D., Pries-Heje, M.M., Møller, D.L., Fogh, K., Hasselbalch, R.B., Rosbjerg, A., Brunak, S., Sørensen, E., Larsen, M.A.H., Ostrowski, S.R., Frikke-Schmidt, R., Bayarri-Olmos, R., Hilsted, L.M., Iversen, K.K., Bundgaard, H., Nielsen, S.D., Garred, P., 2022. Modeling of waning immunity after SARS-CoV-2 vaccination and influencing factors. *Nat. Commun.* 13, 1614. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29225-4>
- Rahman, S., Montero, M.T.V., Rowe, K., Kirton, R., Kunik, F., 2021. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1–21. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1902303>
- Robson, B., 2020. COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance [WWW Document]. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568687/> (accessed 10.25.22).
- Rodríguez Rivera, S.L., José Antonio Infante Cantú, Héctor R. Martínez, Enrique Caro Osorio, 2022. Pathogenesis Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Narrative Literature Review. *Biosci. Med. J. Biomed. Transl. Res.* 6, 2029–2033. <https://doi.org/10.37275/bsm.v6i8.551>

- Safiabadi Tali, S.H., LeBlanc, J.J., Sadiq, Z., Oyewunmi, O.D., Camargo, C., Nikpour, B., Armanfard, N., Sagan, S.M., Jahanshahi-Anbuhi, S., 2021. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin. Microbiol. Rev.* 34, e00228-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20>
- Salian, V.S., Wright, J.A., Vedell, P.T., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E.M., Kalari, K.R., Kandimalla, K.K., 2021. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Mol. Pharm.* [acs.molpharmaceut.0c00608](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608). <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608>
- Santarpia, J.L., Rivera, D.N., Herrera, V.L., Morwitzer, M.J., Creager, H.M., Santarpia, G.W., Crown, K.K., Brett-Major, D.M., Schnaubelt, E.R., Broadhurst, M.J., Lawler, J.V., Reid, S.P., Lowe, J.J., 2020. Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2. <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20039446>
- Service public fédéral, Centre de crise national, n.d. Info-coronavirus.be [WWW Document]. URL <https://www.info-coronavirus.be/fr/> (accessed 1.9.23).
- Sharma, A., Ahmad Farouk, I., Lal, S.K., 2021. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* 13, 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>
- Sharma, K., Koirala, A., Nicolopoulos, K., Chiu, C., Wood, N., Britton, P.N., 2021. Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? *Paediatr. Respir. Rev.* 39, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.07.001>
- Sheiner, L.B., Beal, S.L., 1983. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: routine clinical pharmacokinetic data. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 11, 303–319. <https://doi.org/10.1007/BF01061870>
- Shen, D., Lu, Z., 2007. Population Pharmacokinetics Studies with Nonlinear Mixed Effects Modeling. *SAS Glob. Forum* 148.

Superior Health Council, 2022. Covid-19 vaccination: autumn / winter season 2022 – 2023 Interim recommendations [WWW Document]. URL [https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth\\_theme\\_file/20220706\\_shc-9721\\_covid-19\\_booster\\_autumn-winter\\_2022-2023\\_vweb\\_1.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220706_shc-9721_covid-19_booster_autumn-winter_2022-2023_vweb_1.pdf) (accessed 1.10.23).

Task force of IDS (Ed.), 2023. INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS.

Tré-Hardy, M., Cupaiolo, R., Wilmet, A., Antoine-Moussiaux, T., Della Vecchia, A., Horeanga, A., Papeux, E., Vekemans, M., Beukinga, I., Blairon, L., 2021. Immunogenicity of mRNA-1273 COVID vaccine after 6 months surveillance in health care workers; a third dose is necessary. *J. Infect.* 83, 559–564. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.031>

Tré-Hardy, M., Wilmet, A., Beukinga, I., Dogné, J.-M., Douxfils, J., Blairon, L., 2020. Validation of a chemiluminescent assay for specific SARS-CoV-2 antibody. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* 58, 1357–1364. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0594>

Urusov, A.E., Zherdev, A.V., Dzantiev, B.B., 2019. Towards Lateral Flow Quantitative Assays: Detection Approaches. *Biosensors* 9, 89. <https://doi.org/10.3390/bios9030089>

Uwamino, Y., Kurafuji, T., Sato, Y., Tomita, Y., Shibata, A., Tanabe, A., Yatabe, Y., Noguchi, M., Arai, T., Ohno, A., Yokota, H., Yamasawa, W., Uno, S., Nishimura, T., Hasegawa, N., Saya, H., Wakui, M., Murata, M., Keio Donner Project Team, 2022. Young age, female sex, and presence of systemic adverse reactions are associated with high post-vaccination antibody titer after two doses of BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccination: An observational study of 646 Japanese healthcare workers and university staff. *Vaccine* 40, 1019–1025. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.01.002>

Watanabe, M., Balena, A., Tuccinardi, D., Tozzi, R., Risi, R., Masi, D., Caputi, A., Rossetti, R., Spoltore, M.E., Filippi, V., Gangitano, E., Manfrini, S., Mariani, S., Lubrano, C., Lenzi, A., Mastroianni, C., Gnassi, L., 2022. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19

mRNA vaccine. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 38, e3465.  
<https://doi.org/10.1002/dmrr.3465>

Weidner, L., Gänsdorfer, S., Unterweger, S., Weseslindtner, L., Drexler, C., Farcet, M., Witt, V., Schistal, E., Schlenke, P., Kreil, T.R., Jungbauer, C., 2020. Quantification of SARS-CoV-2 antibodies with eight commercially available immunoassays. *J. Clin. Virol.* 129, 104540. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104540>

Whitaker, M., Elliott, J., Bodinier, B., Barclay, W., Ward, H., Cooke, G., Donnelly, C.A., Chadeau-Hyam, M., Elliott, P., 2022. Variant-specific symptoms of COVID-19 in a study of 1,542,510 adults in England. *Nat. Commun.* 13, 6856. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34244-2>

White, M.T., Griffin, J.T., Akpogheneta, O., Conway, D.J., Koram, K.A., Riley, E.M., Ghani, A.C., 2014. Dynamics of the Antibody Response to *Plasmodium falciparum* Infection in African Children. *J. Infect. Dis.* 210, 1115–1122. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu219>

WHO, 2023. Advice for the public on COVID-19 [WWW Document]. URL <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public> (accessed 7.24.23).


World Health Organization, 2022. Interim statement on decision-making considerations for the use of variant updated COVID-19 vaccines [WWW Document]. URL <https://www.who.int/news/item/17-06-2022-interim-statement-on-decision-making-considerations-for-the-use-of-variant-updated-covid-19-vaccines> (accessed 1.14.23).

Xiao, K., Zhai, J., Feng, Y., Zhou, N., Zhang, X., Zou, J.-J., Li, N., Guo, Y., Li, X., Shen, X., Zhang, Zhipeng, Shu, F., Huang, W., Li, Y., Zhang, Ziding, Chen, R.-A., Wu, Y.-J., Peng, S.-M., Huang, M., Xie, W.-J., Cai, Q.-H., Hou, F.-H., Liu, Y., Chen, W., Xiao, L., Shen, Y., 2020. Isolation and Characterization of 2019-nCoV-like Coronavirus from Malayan Pangolins. <https://doi.org/10.1101/2020.02.17.951335>

Yamamoto, S., Mizoue, T., Tanaka, A., Oshiro, Y., Inamura, N., Konishi, M., Ozeki, M., Miyao, K., Sugiura, W., Sugiyama, H., Ohmagari, N., 2022. Sex-associated differences

between BMI and SARS-CoV-2 antibody titers following the BNT162b2 vaccine. *Obes. Silver Spring Md* 30, 999–1003. <https://doi.org/10.1002/oby.23417>

Yamanaka, Y., Yokota, I., Yasumoto, A., Morishita, E., Horiuchi, H., 2022. Time of Day of Vaccination Does Not Associate With SARS-CoV-2 Antibody Titer Following First Dose of mRNA COVID-19 Vaccine. *J. Biol. Rhythms* 37, 700–706. <https://doi.org/10.1177/07487304221124661>

A stylized sun graphic with a dark grey circular center and a light grey ring. The sun has numerous rays of varying lengths and shapes, some pointed and some wavy, extending from the right side of the circle.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie  
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique  
[www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie](http://www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie)