

Étude de marqueurs sérologiques et génomiques des virus respiratoires SARS-CoV-2 et VRS

Depuis son émergence en 2019, le SARS-CoV-2 a engendré une pandémie mondiale sans précédent, bouleversant les systèmes de santé et provoquant une crise sanitaire majeure. Le diagnostic de la COVID-19 repose principalement sur la détection de l'ARN viral par RT-PCR nasopharyngée, mais la quantification de l'antigène N dans le sérum (antigénémie N) pourrait offrir une alternative précieuse en tant que marqueur pronostique de la sévérité de la maladie. Par ailleurs, l'apparition continue de nouveaux variants, porteurs de mutations sur la protéine de spicule S, a amplifié les défis posés par la pandémie en augmentant la transmissibilité du virus et en affaiblissant l'efficacité de la réponse immunitaire. Dans ce contexte, cette thèse explore les marqueurs sérologiques et génomiques du SARS-CoV-2 pour : caractériser l'antigénémie N comme indicateur pronostique de gravité de la COVID-19 ; étudier la dynamique répllicative et l'impact de nouveaux variants sur la cinétique de l'infection ; et évaluer l'efficacité du vaccin BNT162b2 (Pfizer) afin de raffiner les stratégies vaccinales adaptées à l'évolution du virus. Nous avons d'abord évalué l'antigénémie N comme indicateur pronostique chez les patients atteints de COVID-19. Nos résultats montrent que les patients décédés présentaient des niveaux significativement plus élevés d'antigène N dans les 8 jours suivant l'apparition des symptômes et un délai de clairance plus long que les survivants. Cette clairance retardée, non observable dans les charges virales nasopharyngées, suggère que l'antigénémie N pourrait mieux refléter la gravité de l'infection pulmonaire et servir de marqueur pronostique fiable. Nous avons ensuite étudié la réplication de plusieurs variants (Alpha, Beta, Gamma, Delta et A.27) ainsi que de la souche historique Wuhan dans des lignées cellulaires Vero E6 et A549-ACE2. Nos résultats révèlent que les variants Alpha et Delta présentent une réplication plus rapide et des titres infectieux plus élevés par rapport aux autres, ce qui est en cohérence avec les charges virales élevées observées cliniquement et pourrait expliquer leur transmissibilité accrue. En revanche, les variants Beta, Gamma et A.27 montrent une cinétique de réplication similaire à celle de la souche historique. Enfin, dans un contexte de vaccination des professionnels de santé, nous avons suivi la persistance et l'efficacité des anticorps neutralisants induits par le vaccin BNT162b2 (Pfizer) face aux variants Delta et Omicron, en intégrant l'effet d'une troisième dose de vaccin. Nos analyses montrent qu'un mois après la deuxième dose de vaccin, les titres neutralisants restent élevés pour Delta mais diminuent significativement quatre mois plus tard, suggérant une protection déclinante. Avec l'émergence d'Omicron, nous avons observé qu'un mois après la troisième dose de vaccin, les titres d'anticorps pour Omicron, bien que considérablement augmentés, restent huit fois inférieurs à ceux obtenus pour Delta, révélant une évasion immunitaire partielle. Ce "boost" post-rappel souligne néanmoins la nécessité d'une dose supplémentaire pour restaurer une protection efficace contre ces variants. En conclusion, notre travail révèle l'utilité de l'antigénémie N comme marqueur pronostique, met en évidence les capacités de réplication élevées des variants Alpha et Delta et l'importance d'une dose de rappel pour maintenir une immunité suffisante face aux mutations virales. Ces résultats contribuent à une compréhension approfondie des interactions entre le SARS-CoV-2 et l'hôte, offrant des pistes pour adapter les stratégies vaccinales face à l'évolution du SARS-CoV-2.