

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة 8 ماي 1945 قالمة
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la Terre et de l'Univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire
Département : Biologie

Thème :

Vaccination contre le COVID-19 : aspect moléculaire des mutants et efficacité des vaccins

Présenté par :

- ABDAOUI chayma
- DERRES Leyla
- ELBELDI manal
- KHALFOUN Riyane

Devant le jury composé de :

Présidente :	Dr. MESSIAD. R	M.C.B	Université 8 Mai 1945 Guelma
Examinatrice :	Dr. CHERAIRIA. M	M.C.A	Université 8 Mai 1945 Guelma
Encadrante :	Dr. BOUMAZA. A	M.C.B	Université 8 Mai 1945 Guelma

2021-2022

Remerciements

Un grand merci tout spécial et unique à notre encadrante Mme BOUMAZA.A, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de diriger ce travail, merci pour vos conseils et suggestions qui ont été d'une importance capitale dans la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont également à Dr. MESSIAD R. pour avoir accepté de présider notre jury de mémoire de master.

Notre respect et nos sincères remerciement à Mme CHERAIRIA.M, d'avoir accepté la lourde tâche de lire l'intégralité de ce document et examiner notre travail. Accepter madame notre reconnaissance, notre profond respect et grandes salutations les plus respectueuses.

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants de département de Biologie, particulièrement les enseignants de biologie moléculaire et cellulaire qui nous ont transmis leur savoir, ce qui nous a permis d'acquérir les connaissances indispensables pour réaliser ce mémoire.

Nos chaleureux remerciements s'adressent aussi à tous nos enseignants

Nos remerciements vont également à nos familles uniques et formidables qui nous ont constamment encouragée et soutenue tout au long de ces années.

ELBELDI Manal, DERASS Leyla , KHALFOUN Riyane, ABDAOUI Chayma



*A Mes chers parents **Younes Khalfoun et Noure***

Ihouda Semaali

*A ma chère tante **Farida***

*A Mes frères **Ayoub, Iheb et Borhaneddin***

*A mes sœurs **Hadjer et Cheyma** et ma nièce*

Youmna

A Tous ceux qui me sont chers

*A mes amis **Taqwa, Nada, Zahra et Khouloud***

A Tous ma famille

Je dédie le fruit de mes 17 ans d'études.

Riyane



Je dédie ce modeste travail réalisé grâce à l'aide de Dieu tout puissant.

A ma mère, la femme combattante qui jouait le rôle de père et de mère à la foi, Ma mère qui m'a entouré d'amour et d'affection, qui fait tout pour ma réussite, Cela m'a aidé à devenir qui je suis aujourd'hui.

Toute l'encre du monde ne peut suffire à exprimer ma gratitude pour ce que tu as fait pour moi Tu as toujours été mon professeur de patience, de confiance et surtout d'espoir et d'amour. Tu es et tu seras toujours ma référence, la lumière qui éclaire mon chemin, Ce travail est le résultat de l'esprit de sacrifice dont vous avez fait preuve, ainsi que des encouragements et du soutien que vous continuez à manifester, J'espère que vous trouverez le fruit de ton travail pour moi. Je demande à Dieu Tout-Puissant de vous protéger et de vous accorder santé, bonheur et longue vie, et de vous protéger de tout mal.

*Je remercie mes frères **abdelmalek** et **mohamed**, mon soutien dans la vie Que Dieu vous protège et prenne soin de vous*

*A mon mari **Amin***

A tous ceux qui m'ont soutenu, même avec un mot, merci

*À mes partenaires : **Rayen**, **Leyla** et **Manal** pour leur sacrifice et leur persévérance afin d'obtenir un meilleur succès dans ce travail.*



Chayma



إلى منعجت كل ألفاظ الدنيا عن وصف فضلهم، وهان كل مبذول في سبيل رضاهم، وجودكم هبة من الله لي، فأني لي رد هدية تليق بمقامكم الغالي "أمي وأبي" أطال الله عمرهما وبارك لهما.

إلى من كانتا ترياقا لليالي المضنية، سندي وقطعة من قلبي

"أختاي العزيزتين".

إلى من أضفوا البهجة على بيتنا وكانوا سندًا لي ببسماتهم الصادقة

"أخوأي العزيزين".

إلى من علموني حروفا من ذهب وكلمات من درر وعبارات من أسمى وأجلى العبارات في العلم إلى من صاغوا لي من علمهم حروفا ومن فكرهم منارة تنير لنا

مسيرة العلم والنجاح

"أساتذتي الكرام"

إلى روح جدتي فقيدة قلبي رحمها الله.

إليكم جميعا أهدي جهدي المتواضع.

منال



إهداء

إلى اللذين كانا لي عونًا وسندًا وكان لدعائهم المبارك أعظم الأثر في تسيير سفينة البحث حتى ترسو على هذه الصورة "أمي وأبي" بارك الله فيكما وجزاكما فردوسًا. إلى المحبة التي لا تنضب، والخير بلا حدود، إلى من شاركتم طفولتي وكل حياتي

"أخواتي الغاليات"

إلى سندي في شدتي وبهم أقوى على دينتي

"إخوتي الغوالي"

إلى أساتذتي وأهل الفضل عليّ الذين غمروني بالحب والنصيحة والتوجيه والإرشاد. إلى كل هؤلاء أهدي هذا العمل سائلة الله أن ينفعنا به ويمدنا بتوفيقه.

ليلي

ملخص:

منذ ظهوره في ديسمبر 2019، ارتبط تداول السارس-CoV-2 بالتطورات الجزيئية الرئيسية للفيروس. هذه المتغيرات هي نتيجة الطفرات التي أدت إلى ظهور سلالات تتكاثر وتنتشر بسرعة. لا يمكن أن يوقف الحجر الصحي انتشار COVID-19 إلا إلى حد معين، ولا يمكن استئناف الحياة الطبيعية إلا إذا تم تنفيذ إستراتيجية لقاح لتحقيق مناعة القطيع، والتحكم في انتقال فيروس SARS-CoV-2 ومتغيراته. دفع معدل الوفيات العلماء إلى تطوير لقاحات آمنة وفعالة لمنع انتشار المرض. في هذا السياق، تم تطوير استراتيجيات مختلفة لتصنيع اللقاحات. بعد اكتشاف البروتين S، تم تطوير عدة أنواع من اللقاحات ضد COVID-19 مثل: اللقاحات المعطلة، لقاحات الحمض النووي (mRNA) واللقاحات القائمة على الفيروس الغدي. تعتمد فعالية اللقاحات على مدة الحماية بعد التطعيم، وعمر الأشخاص الملقحين وحالتهم الصحية. ترتبط مناعة القطيع بعد التطعيم ارتباطاً وثيقاً بمعدلات التطعيم في مجموعة سكانية معينة.

الكلمات المفتاحية: سارس-كوف-2، كوفيد-19، المتغيرات، الطفرات، اللقاحات، استراتيجية اللقاح

Abstract:

Since its appearance in December 2019, the circulation of SARS-CoV-2 has been linked to major molecular evolutions of the virus. These Variants are the result of mutations that have led to the emergence of strains that multiply and spread rapidly. Containment can only stop the spread of COVID-19 to a certain extent, and normal life can only resume if a vaccine strategy is implemented to achieve herd immunity, and control the transmission of SARS-CoV-2 and its variants. The death rate has prompted scientists to develop safe and effective vaccines to prevent the spread of the disease. In this context, different vaccine manufacturing strategies have been developed. After the discovery of protein S, several types of vaccines against COVID-19 have been developed such as: inactivated vaccines, nucleic acid (mRNA) vaccines and adenovirus-based vaccines. The effectiveness of vaccines depends on the duration of protection after vaccination, the age of the vaccinated subjects and their state of health. Herd immunity after vaccination is strongly related to vaccination rates in a given population.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Variants, mutations, vaccines, vaccine strategy

Résumé :

Depuis son apparition en décembre 2019, la circulation du SRAS-CoV-2 est liée à des évolutions moléculaires majeures du virus. Ces Variants sont les résultats des mutations qui ont conduit à l'émergence de souches qui se multiplient et se propagent rapidement. Le confinement ne pourra arrêter la propagation du COVID-19 que dans une certaine mesure, et la vie normale ne pourra reprendre que si une stratégie vaccinale est mise en œuvre pour obtenir une immunité collective, et contrôler la transmission du SRAS-CoV-2 et ses variants. Le taux de mortalité a incité les scientifiques à développer des vaccins sûrs et efficaces pour prévenir la propagation de la maladie. Dans ce contexte, différentes stratégies de fabrication de vaccins ont été développées. Après la découverte de la protéine S, plusieurs types de vaccins contre le COVID-19 ont été développés tels que : les vaccins inactivés, les vaccins à acide nucléique (ARNm) et les vaccins à base d'adénovirus. L'efficacité des vaccins dépend de la durée de protection après vaccination, l'âge des sujets vaccinés et leur état de santé. L'immunité collective après vaccination est fortement liée aux taux de vaccination d'une population donnée.

Les mots clés : SRAS-CoV-2, COVID-19, Variants, mutations, vaccins.

Sommaire

Remerciements	I
Dédicace.....	II
Liste des figures	XII
Liste des tableaux	XIII
Liste des Abréviations	XIV
Introduction	1
Chapitre I : Généralité sur le COVID-19 et ses variants	
1.Historique	3
2.Définition	4
3.Origine du SARS-CoV-2.....	5
4.Mode d'incubation	6
5.Taxonomie	6
6.Morphologie du SARS-COV-2.....	7
6.1.Structure du génome	8
6.2. Protéines structurales	9
7.Cycle de réplication virale du SARS-COV-2.....	10
7.1. Attachement et pénétration	10
7.2. Réplication du génome viral	10
7.3. Formation et libération de nouveaux virions.....	11
8.Mode de transmission	12
8.1. Transmission par contact ou gouttelettes	12
8.2. Transmission aérienne	12
8.3. Transmission par des surfaces infectées	12
9. Réponse immunitaire	12
9.1. Réponse immunitaire innée	13
9.2. Réponse immunitaire adaptative	13
10. Symptômes et évolution de la maladie	13
10.1. Symptômes de la maladie	13
10.2.Évolution de la maladie	13
11. Variants du SRAS-CoV-2.....	14
11.1. Variants préoccupants du SRAS-CoV-2 (COV)	15
11.1.1. Alpha (lignée B.1.1.7)	15
11.1.2.Bêta coronavirus (lignée B.1.351)	15

11.1.3. Gamma (lignée P.1)	16
11.1.4. Delta (lignée B.1.617.2)	16
11.1.5. Omicron (lignée B.1.1.529)	17
11.2. Variants d'intérêt du SRAS-CoV-2 (VOI)	19
11.2.1. Epsilon (lignées B.1.427 et B.1.429)	19
11.2.2. Zeta (lignée P.2)	19
11.2.3. Eta (lignée B.1.525) et Iota (lignée B.1.526)	20
11.2.4. Thêta (lignée P.3)	20
11.2.5. Kappa (lignée B.1.617.1)	20
11.2.6. Lambda (lignée C.37)	20
11.2.7. Mu (lignée B.1.621)	20
12. COVID-19 en Algérie	21
13. Diagnostique de SARS-COV-2	21
14. Prévention et traitement	22
14.1. Prévention	22
14.2. Traitement	22
15. Symptômes et évolution de la maladie	23
16. Stratégie de la chine contre COVID-19	24
17. Personnes à risque de développer une forme grave de la maladie	25
Chapitre II : Vaccins anti COVID-19 et leurs efficacités	
1. principe de vaccination	26
1.1 La réponse vaccinale	26
2. Développement du vaccin anti COVID-19	26
3. Les différents types de vaccins et leurs efficacités	27
3.1. Les vaccins inactivés	27
3.1.1. Sinovac	28
3.1.2. Sinopharm	28
3.2. Vaccins à base d'ARNm	29
3.2.1. Pfizer	30
3.2.2. Moderna	31
3.3. Vaccin à vecteur d'adénovirus	32
3.3.1. Johnson & Johnson	32
3.3.2. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)	33
3.3.3. Vaccin Sputnik (GAMALEYA)	35
3.4. Vaccins sous-unitaires	36

3.4.1. Novavax.....	37
4. Efficacité des vaccins contre les variants	38
4.1. Variant Alpha	38
4.2. Variant Beta	38
4.3. Variant Gamma	38
4.5. Variant Omicron	39
5. Population cible pour le vaccin anti- COVID-19	39

Chapitre III : Synthèse des méta-analyses

1. Synthèse des méta-analyses	41
Conclusion.....	44
Références bibliographiques	45

Annexes

Liste des figures

Figure 1: Nombre de cas et de décès liés au SRAS, au MERS et au COVID-19	3
Figure 2: Nombre total des cas confirmés de COVID-19 dans le monde notifié le 14 août 2020.....	4
Figure 3: cellule infectée par le SARS-CoV-2 au Microscopie électronique.	5
Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2 et leur génome.....	8
Figure 5 : Le génome de l'ARN du SARS-CoV-2	9
Figure 6: Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	11
Figure 7: Les avantages de l'immunisation prime-boost.....	36

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification taxonomique du SARS-CoV-2.	7
Tableau 2 : Variants du SRAS-CoV-2 et mutations associées de la protéine de pointe.....	21
Tableau 3 : Vaccins inactivés contre le COVID-19.....	29
Tableau 4 : les vaccins à ARNm.....	31
Tableau 5 : Caractéristiques des vaccins vectoriels contre le SRASCov-2.....	36

Liste des Abréviations

3CL: pro : la protéase de type 3C.

ACE2: Enzyme de conversion de l'angiotensine.

Ad26: adenovirus 26.

ARN m: Aside Ribonucléique messenger.

ARN: Aside Ribonucléique.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

COV: Variants préoccupants du SRAS-CoV-2.

COVID-19: Maladie à coronavirus 2019.

E: la protéine d'enveloppe.

EMA: Agence Européenne des Médicaments.

ERS: Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

FDA: Food and Drug Administration.

GISAID: global initiative on sharing avian influenza data.

HCoV: Coronavirus humains.

IgG : immunoglobulines.

IgM: immunoglobulines M.

J&J: Jonhson & Jonhson

M: protéine membranaire.

MSPRH: Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.

N: protéine de nucléocapside.

NSP: Protéines non structurales.

NTD: Domaine N-terminal.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

ORF: Cadres de lecture ouverts.

PIMS: syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique.

Pp: poly protéines.

RaTG13: Rhinophus affinis.

RBD: Domaine de liaison au récepteur.

RBM: motif de liaison au récepteur.

RBM: motif de liaison au récepteur.

RdRp: ARN polymérase ARN dépendante.

RT-PCR: Réaction en chaîne par polymérase en temps réel.

S: protéine Spike.

SARS-CoV: Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère.

SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-Virus2.

SRAS: Syndrome respiratoire aigu sévère.

SRAS: Le syndrome respiratoire aigu sévère.

STT: thrombose et de syndrome de thrombocytopénie.

TDR: tests diagnostic rapide.

TMPRSS2: protéase transmembranaire à sérine 2.

VOC: Variants préoccupants.

VOI: Variants d'intérêt du SRAS-CoV-2.

VP: variants préoccupants.

Introduction

Introduction

En décembre 2019, la Chine a signalé l'apparition d'une nouvelle maladie infectieuse au marché de gros des fruits de mer de Hunan, dans la ville Wuhan, due à un virus appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), Il forme une famille de virus variés (Coronaviridae). Initialement transmis de l'animal à l'homme, puis de l'homme à l'homme, et la chaîne de transmission se prolonge. En peu de temps, le SARS-COV-2 s'est propagé à d'autres pays, tuant des milliers de personnes. En conséquence, le 11 mars 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré le Coronavirus 2019 (COVID-19) comme étant une pandémie. L'infection par COVID-19 provoque principalement des maladies respiratoires allant d'une maladie bénigne à une maladie grave provoquant même la mort. Le COVID-19 a causé un total de 6277739 décès jusqu'au 12 juin 2022 (OMS, 2022).

Près d'un an après la pandémie de COVID-19, les scientifiques du monde entier ont fait des progrès dans le développement d'un vaccin sûr et efficace qui contribuera à réduire les maladies, les hospitalisations et les décès liés au COVID-19. Ces vaccins devraient apporter une contribution significative à la protection et à la promotion équitables du bien-être humain et permettre un retour progressif aux activités sociales, économiques, professionnelles et familiales. Les scientifiques ont développé de nombreux types de vaccins, notamment : Astra Zeneca, Janssen, Sputnik...etc. (OMS, 2020)

Dans cette recherche notre objectif est de reconnaître la pandémie de coronavirus (COVID-19) et les aspects moléculaires du SARS-COV-2 et leurs mutants, et la vaccination contre le COVID-19 et l'efficacité vaccinale.

Parmi les questions abordées dans ce document : Qu'est-ce que le SARS-COV-2 et quelle est sa morphologie ? Quelles sont les mutations du SARS-COV-2 les plus dangereuses et les plus répandues dans le monde ? Quel est le principe d'action des vaccins contre le COVID-19 ? Quels sont les types de vaccins contre le covid-19 et quelle est leur efficacité contre les mutants du covid-19 ?

Cette étude est divisée en trois parties principales, la première partie portant sur des généralités sur le SARS-COV-2 et ses variants.

Dans la deuxième partie intitulée "vaccination anti COVID-19 et leurs efficacité" nous avons abordé la vaccination contre la pandémie du COVID-19.

La troisième partie est une synthèse des principaux résultats des méta-analyses portant sur l'efficacité de vaccination contre le COVID-19 et les taux de vaccination dans le monde ainsi que les prédicteurs influençant la volonté de vacciner.

Chapitre I

Généralité sur le COVID-19 et ses variants

1. Historique :

Depuis le début de ce siècle, trois coronavirus (CoV) ont été responsables de maladies respiratoires graves chez l'Homme, notamment le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) apparus respectivement en 2002- 2003 (Drosten *et al.*, 2003), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (Middle East respiratory syndrome ou MERS) en 2012 (Zaki *et al.*, 2012) et la maladie à coronavirus 2019 (coronavirus disease 2019 ou COVID-19 ou SARS-CoV-2) en 2019-2020 (Fig. 1)(Chenet *et al.*, 2020).

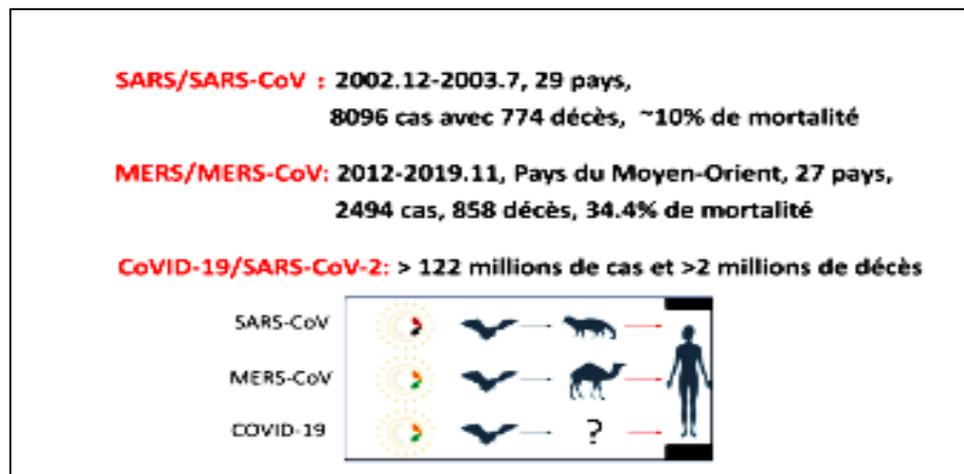


Figure 1: Nombre de cas et de décès liés au SRAS, au MERS et au COVID-19(Chen *et al.*, 2020).

Le premier cas de COVID-19 a été signalé fin 2019 à Wuhan, une ville située au centre de la Chine (Chenet *et al.*, 2020). Une équipe chinoise ont rapidement identifié cet agent pathogène par l'isolement du virus et grâce à une technique de séquençage de nouvelle génération (Zhou *et al.*, 2019, 2020).

Le SARS-CoV-2: est le nom officiel du nouveau coronavirus identifié le 9 janvier 2020 dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine. D'abord appelé coronavirus de Wuhan, Il est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de fin décembre 2019. Cette maladie a été nommée COVID-19 par l'OMS, le 11 février 2020(1) (Zhou *et al.*, 2020 ; Zhou *et al.*, 2019).

Avec les connaissances acquises par l'expérience du SARS et du MERS, on pensait que le SARS-CoV-2 était transmis par des animaux vivants commercialisés sur le marché Huanan. Cependant, une enquête massive sur le marché n'a pas permis de déceler l'ARN du virus dans

les échantillons collectés sur les viandes congelées stockées sur le marché et sur les animaux sauvages vivant autour de la ville de Wuhan (2).

Depuis le 31 décembre 2019 jusqu'au 14 août 2020, 213 649 cas confirmés de COVID-19 ont été enregistrés à travers le monde (fig2), dont 13 289 753 cas et 760 421 décès. Cependant, 5.18% du nombre total des cas confirmés de COVID-19 sont des africains (anonyme 1).

En Algérie, le COVID-19 est apparu pour la première fois le 25 février 2020 lorsqu'un ressortissant italien a été positif au SARS-CoV-2 (anonyme 2).

Selon le Ministère de la Santé de la Population de la Réforme Hospitalière, l'Algérie a signalé 37664 cas de COVID-19, 26 308 cas guéris et 1351 décès le 14 août 2020. C'est le 56ème pays touché dans le monde et 6ème en Afrique (anonyme 1).

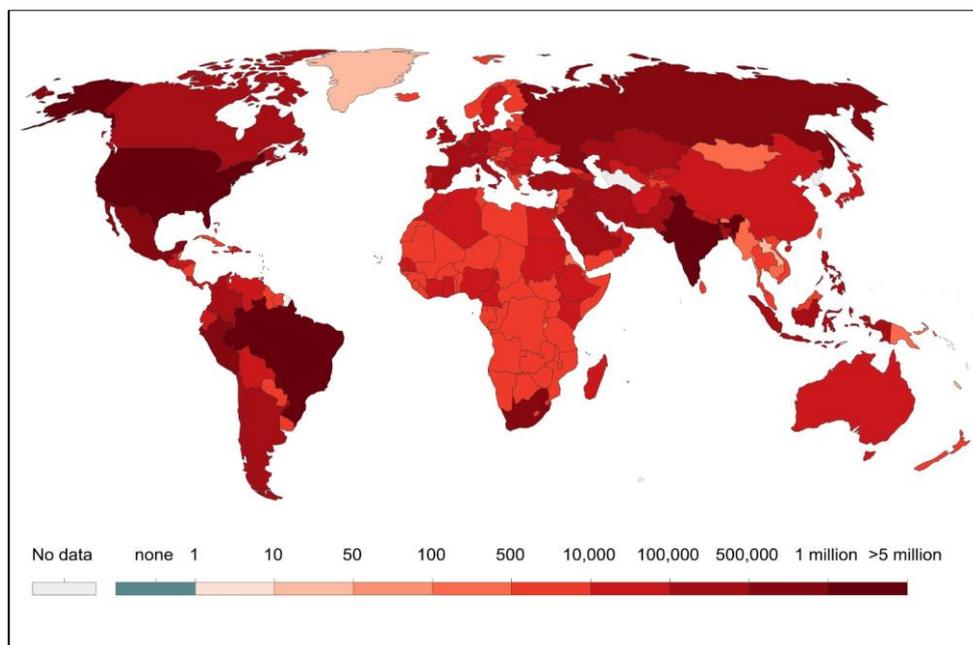


Figure 2: Nombre total des cas confirmés de COVID-19 dans le monde notifié le 14 août 2020 (Anonyme 1)

2. Définition :

Sars-cov2 : Nouveau coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère. C'est un virus enveloppé à ARN simple-brin linéaire de la famille des bêta coronavirus dont le génome fait 29.903 paires de base. Tout comme le Sars-CoV, agent étiologique du SRAS, il fait partie du sous-genre des Sarbecovirus. S'ils sont proches génétiquement, ces deux virus sont tout à fait

distincts. Le Sars-CoV-2 utilise la même porte d'entrée dans les cellules que Sars-CoV, le récepteur ACE2 sur les cellules épithéliales. La protéine S (pour Spike) sur l'enveloppe du virus a une affinité suffisante avec ACE2 pour permettre l'entrée du virus dans la cellule (fig. 3)(3).

À l'intérieur de celle-ci, l'ARN viral est répliqué par une polymérase virale. Les étapes de transcription et de traduction nécessaires à la formation des protéines sont assurées par la machinerie cellulaire. Le virus s'assemble dans le réticulum endoplasmique, puis migre vers la membrane plasmique dans des vésicules pour bourgeonner et infecter d'autres cellules (Huet *et al.*, 2020 ;Wu *et al.*, 2020).

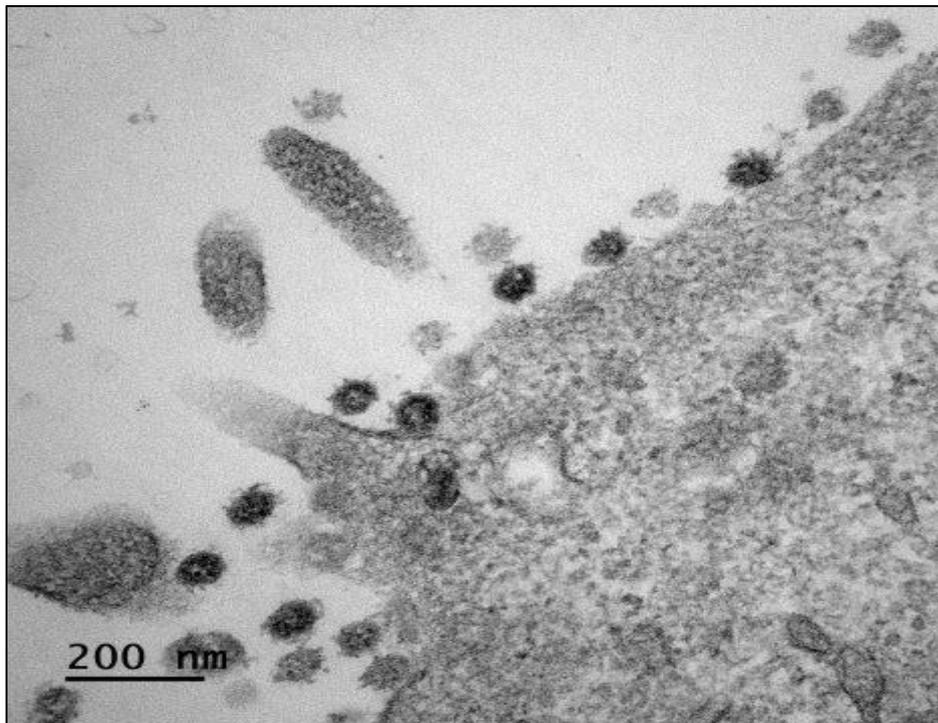


Figure 3: cellule infectée par le SARS-CoV-2 au Microscopie électronique(3).

3. Origine du SARS-CoV-2:

Le génome du SARS-CoV-2 partage une identité de séquence génomique élevée (96,2 %) avec un SARSr-CoV d'une chauve-souris (nommé RaTG13) qui a été détecté chez une chauve-souris fer à cheval (*Rhinophus affinis*) capturée en 2013 dans la province du Yunnan (Zhou *et al.*, 2020).

Le RaTG13 appartient phylogénétiquement, n'a pas fait l'objet d'une attention particulière jusqu'à la découverte du SARS-CoV-2. Ce résultat suggère que le SARS-CoV-2 proviendrait probablement des chauves-souris.

Cependant des études ultérieures ont conduit à élaborer diverses hypothèses démontrant ainsi les difficultés rencontrées pour déterminer l'origine du SARS-CoV-2. Après la découverte du SARS-CoV-2, plusieurs équipes ont détecté les CoVs liés au SARS-CoV-2 chez des pangolins importés clandestinement depuis divers pays du Sud-est asiatique (Xiao *et al.*, 2020 ; Lam *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2021).

Cependant les échantillons prélevés, après la fermeture du marché, dans l'environnement y compris sur les poignées de portes, le sol et les eaux usées ont permis de noter la persistance de l'ARN du SARS-CoV-2 pendant une longue période (2 mois). Il est évident que certaines zones du marché étaient extrêmement contaminées et que la transmission par contamination de l'environnement ne peut être exclue au stade précoce de la transmission du virus. Ainsi, la source directe du SARS-CoV-2, comment et quand le virus a été transmis dans le marché restent encore un mystère. (4)

4. Mode d'incubation :

La période d'incubation médiane du SRAS-CoV-2 est estimée à 5 jours, et la majorité des patients développeront des symptômes dans les 11 jours suivant l'infection (Lauer *et al.*, 2019). On estime que 17,9 % à 33,3 % des patients infectés resteront asymptomatiques (Mizumoto *et al.*, 2020; Nishiura *et al.*, 2020).

Les patients infectés par le SRAS-CoV-2 peuvent présenter une gamme de manifestations cliniques allant de l'absence de symptômes à une maladie grave associée à une insuffisance respiratoire, un choc septique et une défaillance multi viscérale. La grande majorité des patients symptomatiques présentent généralement de la fièvre, de la toux et un essoufflement et moins fréquemment un mal de gorge, une anosmie, une dysgueusie, une anorexie, des nausées, des malaises, des myalgies et une diarrhée (Stokes *et al.*, 2020).

Ont rapporté que parmi 373 883 cas confirmés de COVID-19 symptomatiques aux États-Unis, 70 % d'entre eux ont présenté de la fièvre, de la toux, un essoufflement, 36 % ont signalé des myalgies et 34 % ont signalé des maux de tête (Stokes *et al.*, 2020).

5. Taxonomie :

- Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae (tableau I).

Tableau 1: Classification taxonomique du SARS-CoV-2 (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Type : virus
Royaume : riboviria
Règne : Orthornavirae
Embranchement : Pisuviricota
Classe : Pisoniviricetes
Ordre : Nidovirales
Sous ordre : Cornidovirineae
Famille : Coronaviridae
Sous famille : orthocoronavirinae
Genres : Beta coronavirus
Sous-genre : Sarbecovirus
Espèce : Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (SARSr-CoV)

6. Morphologie du SARS-COV-2:

Le SARS-CoV-2 est un virus de forme sphérique comprend une enveloppe lipidique de 60-220 nm. Structurellement, le SARS-CoV-2 contient quatre types des protéines principales de l'extérieur vers l'intérieur, sont de nature glycoprotéine, qui sont ; la protéine Spike (S) responsable à l'aspect couronne au virus en microscopie électronique, la protéine de la membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) qui constitue avec les deux protéines précédentes l'enveloppe viral, et la protéine de nucléocapside (N) qui protège L'ARN viral (Amir., 2020).

La nucléocapside a une forme icosaédrique asymétrique cubique et contient le génome viral de 29 881 paires de bases d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et de polarité positive (Amir, 2020). (fig. 4)

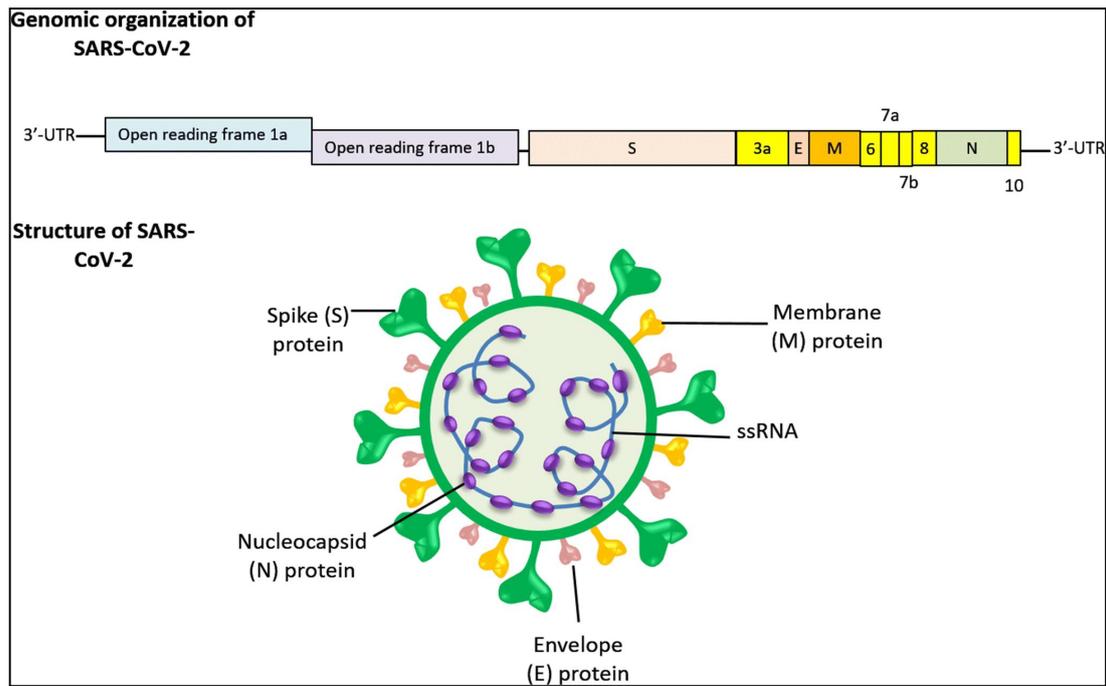


Figure 4 : Structure du SARS-CoV-2 et leur génome (Xiaet al.,2020).

Le génome du SARS-CoV-2 code pour quatre protéines structurales et 16 protéines non structurales (Ahmad, 2020).

6.1. Structure du génome:

Le génome viral du SRAS-CoV-2 est un ARN simple brin (monocaténaire) linéaire, non segmenté et de sens positif d'une longueur de près de 30 basées, le plus long génome de virus à ARN connu, avec une teneur en GC de 38 % (Dhama *et al.*, 2020 ; Park *et al.*, 2021). Ne codant que pour des protéines structurales, mais aussi pour des protéines enzymatiques non structurales, dont le rôle dans les cellules infectées est critique. Le génome est constitué d'extrémités 5' et 3' (Umakanthan *et al.*, 2020). L'extrémité 5' contient un cadre de lecture ouvert (ORF) qui code pour les protéines impliquées dans la réplication virale. Les deux tiers du génome sont situés à l'extrémité 5', dans le premier ORF constitué de (ORF1a/ORF1b), il sera traduit en deux poly protéines (pp1a et pp1b) et codera pour 16 protéines non structurales (NSP), qui rendent la réplicase complexe (Bonny *et al.*, 2020 ; Hu *et al.*, 2021).

L'extrémité 3' contient le tiers restant du génome et code pour quatre protéines structurales : la pointe (S), l'enveloppe (E), la membrane (M) et la nucléocapside (N), ainsi que des structures de protéines accessoires intercalées (ORF) entre les gènes (fig.5) (Jamai *et al.*, 2020 ; Hu *et al.*, 2021).

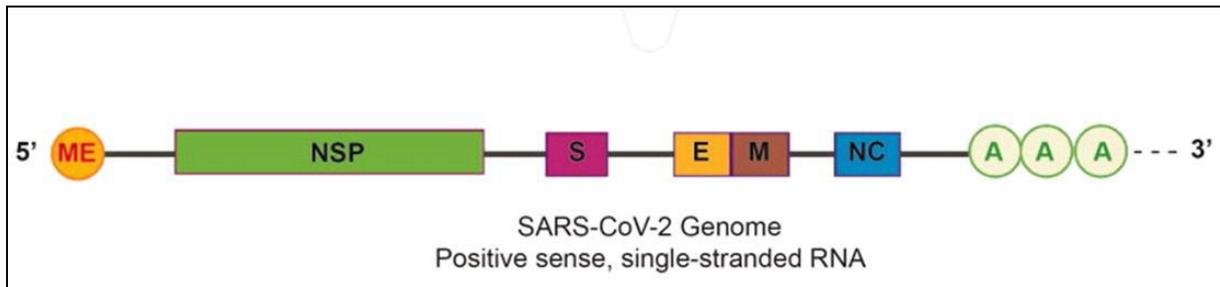


Figure 5 : Le génome de l'ARN du SARS-CoV-2 (Habibzadehet *al.*, 2021).

6.2. Protéines structurales :

➤ protéine de pointe (S) ou Spike :

La protéine S (Spike protein) : est une protéine de 180-200 kDa, très fortement glycosylée, assemblée en trimère et ancrée à la surface de l'enveloppe virale, qui se lie au récepteur ACE2 de la cellule hôte et permet au SARS-CoV2 de pénétrer dans les cellules. La protéine S contient 2 sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 comprend le domaine de liaison au récepteur (RBD, domaine de liaison au récepteur) et contient le motif de liaison au récepteur ACE2 (RBM, motif de liaison au récepteur), et le domaine S2 est une fusion Un domaine nécessaire pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. Bloquer la liaison de l'ACE-2 avec des anticorps neutralisants est l'un des objectifs potentiels de la vaccination (Bos *et al.*, 1996 ; Walls *et al.*,2020) .

➤ Protéine N (protéine de la nucléocapside):

A de multiples fonctions, y compris la réplication du SRAS-CoV2 et l'enroulement de l'ARN viral. La séquence de cette protéine est bien conservée parmi les coronavirus. Il est fortement exprimé lors de l'infection. La protéine N est également la cible d'anticorps neutralisants (L.Y *et al.*, 2003).

➤ Protéine M (protéine membranaire):

Protéine de 25 à 35 kDa qui possède au moins un site de glycosylation (O- ou N-glycosylation, selon le genre de virus). La protéine structurelle la plus abondante dans le SARS-CoV2. La protéine M est considérée comme le moteur de l'assemblage des particules virales car elle établit diverses interactions intermoléculaires avec d'autres protéines (M-S, M-E, M-N, M-M), dont les interactions M-M et M-E sont les plus importantes pour l'assemblage. L'interaction entre la protéine S et la protéine M est nécessaire pour maintenir la protéine S dans

le réticulum endoplasmique et assurer son incorporation dans les virions (Schoemen *et al.*, 2019).

➤ **Protéine E (Enveloppe):**

C'est une petite protéine membranaire de 8-12 kDa (75 acides aminés) et joue un rôle important dans la morphogénèse. C'est la protéine la moins abondante de l'enveloppe virale et elle est particulièrement impliquée dans le bourgeonnement du virus à l'extérieur de la cellule hôte. Il va stabiliser l'enveloppe du virus. Certaines études ont montré que les protéines E et M sont nécessaires pour produire des particules sous-virales, c'est-à-dire des particules qui n'ont pas de génome et qui ont la même taille et la même forme que les particules virales complètes (Ahmad, 2020).

7. Cycle de réplication virale du SARS-COV-2:

En tant que micro-organisme intracellulaire obligatoire, le coronavirus exploite la machinerie de la cellule hôte pour se répliquer et ainsi fabriquer une multitude de virions.

Leur cycle de multiplication dans la cellule infectée se repose sur trois étapes principales :

7.1. Attachement et pénétration :

Le cycle de vie du nouveau coronavirus (SARS-CoV-2) commence lorsque la particule virale s'attache à la surface de la cellule. La protéine de surface S se fixe à un récepteur membranaire Angiotensin-convertant enzyme (ACE2) (Adnan *et al.*, 2020). La fixation facilite l'entrée du virus par endocytose ou l'entrée de virus à la membrane plasmique (la protéine S va subir des changements de conformation qui résultent de son clivage protéolytique par des protéases de l'hôte la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2) pour faciliter la fusion) (Wilde *et al.*, 2018). La fusion entraîne finalement la pénétration et l'ARN viral est libéré par décapsidation dans le cytoplasme de la cellule, où se passe la réplication (figure 6) (Jamai *et al.*, 2020 ; Wong and Saier., 2021).

7.2. Réplication du génome viral :

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus détourne les processus cellulaires de production de protéines (traduction) pour synthétiser ses propres composants. L'ARN viral traduit en deux poly-protéines pp1a et pp1ab qui codent pour des protéines non structurales (NSP) Certaines des protéines non structurales forment un complexe de réplication et

transcription (à l'aide de l'ARN polymérase, RdRp), qui utilise l'ARN génomique du brin (+) comme matrice pour produit le génome d'une nouvelle particule virale. Les ARN subgénomiques produits par transcription sont traduits en protéines qui forment une particule virale (S : protéine de pointe, E : protéine d'enveloppe, M : protéine de membrane, N : protéine de nucléocapside) (figure 6) (Catania, 2021).

7.3. Formation et libération de nouveaux virions :

Les protéines S, M, E pénètrent dans le réticulum endoplasmique et la protéine N est combinée avec l'ARN génomique du brin (+) pour formes un complexe nucléoprotéique, ce complexe fusionne dans la particule virale complète et se fixent au niveau d'un compartiment vésiculaire intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi pour former des nouveaux virions. Cette étape cruciale pour le bon assemblage des virions. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont sortis dans le milieu extracellulaire par exocytose (fig. 6) (Fehr& Perlman, 2015 ; Catania, 2021).

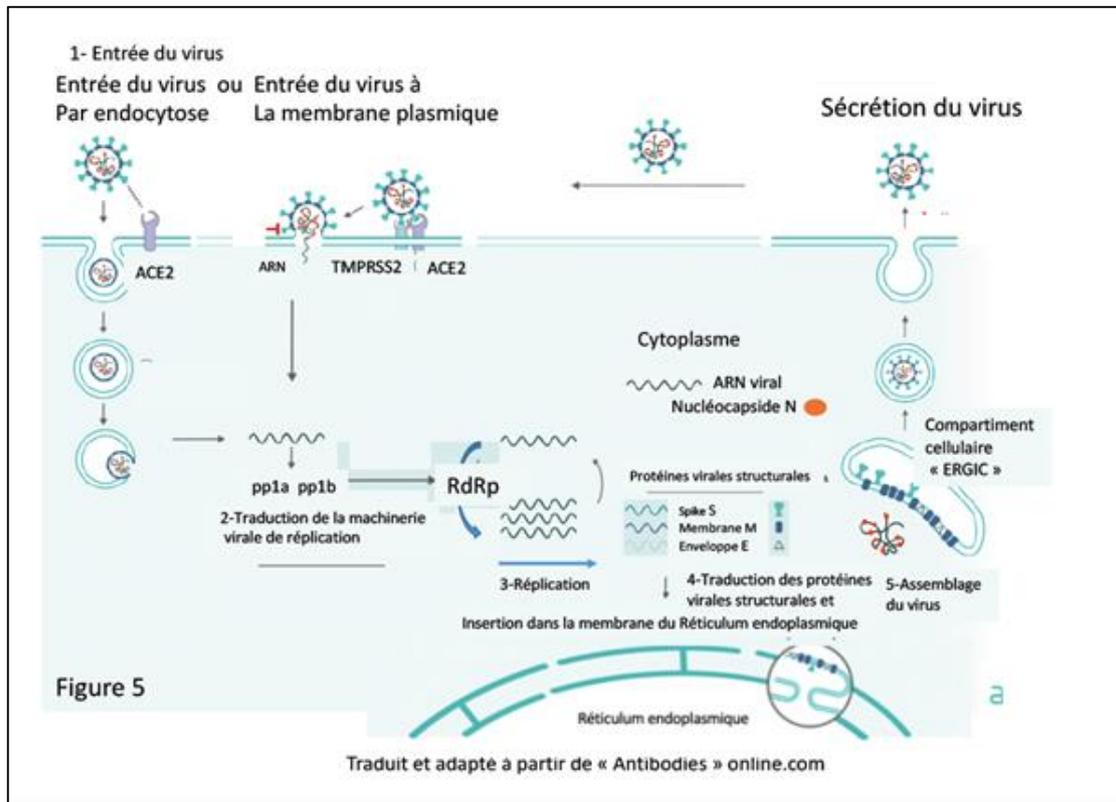


Figure 6: Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 (5)

8. Mode de transmission :

Le SARS-COV-2 est un microbe qui provoque des maladies respiratoires soit sévère qui provoque des décès soit modérée. Il se transmet notamment par contact et gouttelettes, Transmission aérienne, Transmission par des surfaces infectées. (6)

8.1. Transmission par contact ou gouttelettes :

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect avec une personne contaminée. Les gouttelettes respiratoires ont un diamètre $>5-10 \mu\text{m}$, donc Lorsqu'il y a un contact direct avec un personne contaminée (moins d'1 mètre) qui parle ou chante et un autre en bonne santé, les gouttelettes respiratoires qui contient un virus touchent le nez, les yeux ou la bouche et provoque une contamination ou infection (6).

8.2. Transmission aérienne :

Transmission aérienne Était le mode de transmission le plus important se fait par des microgouttelettes appelé les aérosols. De petite taille (inférieur à 10 micromètres), restée en suspension dans l'air pendant quelque heur. Parfois une personne contaminée tousse ou parle les aérosols qui contient le virus reste dans l'air, et Lorsqu'une autre personne en bonne santé est en contact directe, les aérosols pénètrent plus efficacement et plus profondément dans le système pulmonaire, ce qui augmente le risque d'infection (7).

8.3. Transmission par des surfaces infectées :

La transmission par des surfaces infectées est considérée comme un mode de transmission possible du SARS-CoV-2. Les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes d'une personne infectée peuvent contaminer les surfaces et les objets. Le virus SARS-CoV-2 survivant peut être trouvé sur ces surfaces pendant des périodes allant de quelques heures à quelques jours, donc lorsqu'une personne touche une surface contaminée et se touche le nez ou les yeux, elle s'infecte (8).

9. Réponse immunitaire :

Dans le cas d'une infection par le SRAS-CoV-2, le système immunitaire dispose d'abord d'une ligne de défense, l'immunité innée, qui s'appuie sur des cellules immunitaires capables de détruire le coronavirus de manière non spécifique puis sur l'immunité adaptative qui se met en place dans un second temps (9).

9.1. Réponse immunitaire innée :

La première ligne de défense qui répond immédiatement après l'infection par le SRAS-CoV-2 est assurée par les cellules de réponse immunitaire innée qui sécrètent l'interféron-1 et d'autres produits chimiques (cytokines) où l'interféron interfère avec la réplication du virus. La réponse innée active la réponse immunitaire adaptative (9).

9.2. Réponse immunitaire adaptative:

C'est la deuxième ligne de défense, réponse spécifique à l'infection, comprend deux types de globules blancs :

- Cellules T (réponse cellulaire) : elles reconnaissent les cellules infectées par le virus SARS-COV-2 et se multiplient rapidement pour combattre l'infection : les cellules T auxiliaires CD4+ mobilisent d'autres cellules du système immunitaire et stimulent les cellules B pour produire des anticorps spécifiques au SARS-COV-2, alors que Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ tue les cellules dans lesquelles le virus SARS-COV-2 se développe et aident à ralentir ou arrêter l'infection.
- Les cellules B (réponse humorale) produisent des anticorps spécifiques au coronavirus
- Les anticorps IgM sont produits en premier et disparaissent après quelques semaines.
- Les anticorps IgG sont produits en même temps ou après quelques jours, et leurs niveaux persistent généralement pendant des mois ou des années (9).

10. Symptômes et évolution de la maladie :**10.1. Symptômes de la maladie :**

Les signes les plus fréquents sont fièvre, fatigue, toux sèche, douleurs osseuses ou articulaires, expectorations ou flegme épais des poumons, essoufflement, maux de gorge, frissons, maux de tête, nausées ou vomissements, nez bouché, diarrhée, une perte de goût et de l'odorat et toux de sang (10).

10.2.Évolution de la maladie:

Lorsqu'une personne est infectée par le SRAS-CoV-2, la première phase de l'infection commence, le virus se multiplie et aucune réponse immunitaire ne se produit. La deuxième étape de la maladie commence dans 7 à 14 jours, et c'est ainsi que le système immunitaire du patient va réagir à la situation, ce que nous ne pouvons pas prédire aujourd'hui. Dans la plupart des cas, le système immunitaire combat le virus. Dans certains cas, la maladie peut être complètement asymptomatique jusqu'à ce qu'elle soit guérie. D'autres cas présentent des

symptômes plus ou moins sévères (fatigue, fièvre, toux, perte du goût et de l'odorat, etc.), mais leur système immunitaire les laisse partir d'eux-mêmes sans traitement particulier (11).

Dans certains cas, le système immunitaire ne répond pas ou la réponse est trop faible. Cela peut être dû notamment à une maladie préexistante, ou à certains médicaments très spécifiques qui agissent sur les défenses naturelles de l'organisme. Le virus continue alors à se multiplier activement, entraînant éventuellement une défaillance des organes. Pour ces patients, nous recherchons des traitements antiviraux qui ralentissent la reproduction virale, ainsi que des traitements qui stimulent leur système immunitaire. Dans un autre cas, le système immunitaire est mis à mal il déclenche alors une réponse qui attaque non seulement le virus mais aussi l'organisme. Ainsi, dans les recherches en cours, certains visent à identifier des médicaments antiviraux capables d'inhiber la prolifération du SRAS-CoV-2, tandis que d'autres tentent de stimuler ou au contraire de réduire l'activité du système immunitaire d'un patient. Enfin, d'autres cherchent un moyen de prédire précocement la réaction du système immunitaire d'un patient afin de lui prédire le traitement le plus approprié si nécessaire (11).

11. Variants du SRAS-CoV-2:

Comme pour tous les virus à ARN, la réplication de SARS-CoV-2 n'est pas très fidèle et de nombreuses mutations apparaissent rapidement. Les mutations adaptatives dans les génomes viraux peuvent altérer le potentiel pathogène des virus. Même un seul échange d'acides aminés peut grandement affecter la capacité du virus à échapper au système immunitaire et compliquer les progrès dans le développement d'un vaccin contre le virus (Giovannetti, 2021).

Le SRAS-CoV-2, comme les autres virus à ARN, mute au fil du temps tout en s'adaptant à son nouvel hôte humain, entraînant une évolution génétique qui conduit à de multiples variantes qui ressemblent à leurs souches ancestrales qui peuvent avoir des caractéristiques différentes (Korber, 2020).

Avec l'émergence de multiples variantes, The Centers for Disease Control and Prévention (CDC) et l'OMS ont indépendamment établi un système de classification pour distinguer les variants émergents du SRAS-CoV-2 en variants préoccupants (VOC) et variants d'intérêt (VOI) (19).

11.1. Variants préoccupants du SRAS-CoV-2 (COV):

11.1.1. Alpha (lignée B.1.1.7):

Le variant alpha a été trouvée pour la première fois en début 2021 dans le Kent, un comté du sud-est de Royaume-Uni (l'Angleterre) est également connu sous le nom de B.1.1.7. VOC202012/01, 501Y.V2. (Harvey *et al.*, 2021). Il pourrait causer des infections d'une durée plus longue soit 13,3 jours (IC à 95% : 10,1-16,5) contre 8.2 jours pour les variants communs (IC à 95% : 6,5-9,7) et serait associé à une charge virale plus élevée dans les voies respiratoires supérieures, ce qui pourrait contribuer à sa transmissibilité accrue. Il est de 1,4 à 1,8 fois plus transmissible et de 1,1 à 1,7 fois plus virulent (risque d'hospitalisation ou de décès) que les variants communs (12).

Le variant alpha est défini par 23 mutations, dont 8 (6 codant pour les modifications des acides aminés et 2 délétions) qui se trouvent dans la protéine Spike. Ses mutations notables sont N501Y, délétion 69/70 et P681H. La mutation N501Y (remplacement de l'acide aminé asparagine [N] en tyrosine [Y] à la position 501) augmente l'affinité de la protéine de spike pour le récepteur cellulaire ACE2, facilitant ainsi l'infection de l'hôte (Tian *et al.*, 2021 ; Santos et Passos, 2021).la délétion des acides aminés 69-70 dans la protéine de spike entraîne une augmentation de l'infection de pseudo particules virales (Kemp, 2020).

Le variant alpha a été découvert pour la première fois dans le Kent dans le sud-est de l'Angleterre et à Londres en septembre 2020 (Rambaut *et al.*, 2020). Au cours des mois suivants, cet variant, qui s'est propagée plus rapidement que les autres variants populaires à l'époque, a rapidement dominé le Royaume-Uni (avant d'être remplacée par le variant delta plus répandue). Le variant alpha arrive aux États-Unis fin novembre 2020. En janvier 2021, il s'était propagé à au moins 30 États américains, les cas doublant à peu près toutes les semaines et demie jusqu'en mars 2021 en tant que variant principal dans de nombreux États américains. Les variants alpha ont culminé à 70% des nouvelles infections aux États-Unis le 8 mai 2021, puis ont diminué à 60,5% des nouvelles infections le 5 juin 2021, puis ont diminué le 19 juin 2021 à 52,2% des nouvelles infections car elles sont remplacées par le variant le plus transmissible, le variant delta (Washington *et al.*, 2021).

11.1.2. Bêta coronavirus (lignée B.1.351):

Le variant B.1.351, également connue sous le nom de 501Y.V2, et surnommé « variant sud-africain », a été identifié pour la première fois dès octobre 2020 dans la baie de Nelson

Mandela en Afrique du Sud. En décembre 2020, il a également été détecté en Zambie. Au 1er avril 2021, 323 cas avaient été signalés dans 31 juridictions aux États-Unis (Shen *et al.*, 2021).

Cet variant contient cinq mutations de la protéine S d'intérêt : N501Y, E484K, D614G, K417N et A701V (Yurkovetskiy *et al.*, 2021).

La plupart des mutations se situent dans deux des régions les plus immunodominantes, tels que les domaines NTD (Domaine N-terminal) et RBD (Domaine de liaison au récepteur). Ce problème suggère que les mutations du variant bêta pourraient échapper aux anticorps neutralisants et compromettre l'efficacité du vaccin. (Koyama *et al.*, 2020 ; Slavovet *et al.*, 2021)

Dans une étude génomique et épidémiologique, les chercheurs ont conclu que le variant bêta du SRAS-CoV-2 avait un avantage sélectif sur les variants précédents en raison de sa transmissibilité accrue et de ses capacités d'évasion immunitaire (Wibmer *et al.*, 2021), alors que les mutations E484K/N501K ont amélioré l'affinité de liaison du variant bêta et, par conséquent, augmenté sa transmissibilité (Sinha *et al.*, 2021).

11.1.3. Gamma (lignée P.1):

Le variant P.1, également connue sous le nom de variant Gamma ou GR/501Y.V3, a été découvert au Brésil en décembre 2020 et aux États-Unis en janvier 2021 (Faria., 2021).

Le variant B.1.1.28 présente dix mutations dans la protéine de pointe (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I V1176, K417T, E484K et N501Y). Trois mutations (L18F, K417N, E484K) sont localisées dans le RBD, similaire au variant B.1.351 (Faria, 2021).

Selon la mise à jour épidémiologique de l'OMS du 30 mars 2021, le variant s'est propagé dans 45 pays. Il est important de noter que cet variant peut réduire l'effet de neutralisation de la thérapie par anticorps monoclonaux, des sérums de convalescence et des sérums post-vaccination (Wang, 2021).

11.1.4. Delta (lignée B.1.617.2):

Le variant delta ou souche B.1.617, a été détecté dans l'ouest de l'Inde en octobre 2020, il est plus contagieux et plus mortelle que la souche originale. Il touche les personnes non vaccinées beaucoup plus que les personnes vaccinées, il est environ 50% plus infectieux que les autres variants(13).

En Europe, Il devrait représenter 90% des nouveaux cas de Covid-19 dans l'Union européenne d'ici la fin août 2021, en France, représente 12 à 13% des contaminations en régions parisienne, au Portugal, Il représente 70% des nouveaux cas, en Russie, Le variant Delta représente désormais 90% des contaminations, aux Etats-Unis, environ 10% le 5 juin à 35% des prélèvements positifs(14).

Le variant delta comprend également deux « sous-variants » : le variant Delta Plus (B.1.617+AY1) et B.1.617+AY2 détectés aux États-Unis, il a été trouvé porteur d'une quinzaine de mutations. Ce variant aurait été à l'origine des trois sous-lignées (B.1.617.1, B.1.617.2 et B.1.617.3) qui diffèrent légèrement en termes de mutations(15).

Le variant Delta est caractérisé par de multiples mutations dans sa structure, mais la plus importante d'entre elles concerne la protéine S : L19R, délétion aux positions 157/158, L452R, T478K, toutes deux dans le domaine N-terminal ; et le domaine de liaison au récepteur D950N en (RBD). Recherchez la mutation L452K dans les tests de dépistage. Il est nécessaire de confirmer la présence de variants delta dans l'échantillon. Il y a aussi des modifications dans les acides aminés : +S : 417N, +S : K484K(16).

Le variant Delta a provoqué la quatrième épidémie de COVID en France en juillet 2021. "Des données fiables confirment que Delta est 60% plus transmissible par rapport à le variant Alpha, la plus transmissible à ce jour" Le variant Delta est deux fois meilleure que le virus Sars-CoV-2 pour l'historique contagion, 60% plus élevée que le variant Beta et 30% supérieur au Gamma(17).

Parmi les facteurs possibles pouvant expliquer l'augmentation du taux de transmission de Delta, plusieurs sources de données différentes indiquent une augmentation de la charge virale dans le nasopharynx des personnes infectées. Cependant, s'il infecte plus de personnes, les données actuelles ne montrent pas que le variant Delta dure plus longtemps que les autres virus en circulation (variants ou non variants) (17) (18).

11.1.5. Omicron (lignée B.1.1.529):

Le variant Omicron du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) a été désignée variant préoccupant (VP), aussi appelé B.1.1.529 (synonyme BA.1) selon les lignées Pango, du clade GISAID GR/484A3, est un variant du coronavirus responsable de la Covid-19. Nommé d'après la lettre grecque Omicron, Ce variant a d'abord été détecté en Afrique australe durant le mois de novembre. Le 26 novembre 2021, il est classé comme variant

préoccupant par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Marcus *et al.*, 202 ; David, 2021). Le variant présente un grand nombre de mutations, dont certaines sont préoccupantes ou non répertoriées dans les autres VP. Les chercheurs d'Afrique du Sud ont indiqué que ce variant Omicron présentait 50 mutations et la plupart d'entre elles dans la protéine Spike (plus de 30 mutations) du SRAS-CoV-2, (Anonyme 3) qui a été utilisée comme principale cible des anticorpsset vaccins (Ewen, 2021).

Parmi ces mutations figurent celles qui affectent le cadre de lecture ORF1ab: K38R, V1069I, Δ1265, L1266I, A1892T, T492I, P132H, Δ105-107, A189V, P323L, I42V. La protéine enveloppe (E) contient une seule mutation (T9I) et la protéine membrane (M) contient trois mutations (D3G, Q19E, A63T), alors que la protéine nucléocapside (N) sont (P13L, R203K, G204R).Omicron est plus portable que variantes précédentes dues à des triples mutations au niveau du site de clivage de type furine (FCS), telles que H655Y à N679K à P681H. le domaine de liaison au récepteur (Receptor binding domain RBD) de la protéine S trouvée dans le variant Omicron a 15 modifications d'acides aminés, dont certaines ont été observées dans des variants antérieurs telles qu'Alpha : N501Y, Bêta : K417N, E484K, N501Y, Gama : K417T, E484K, N501Y et Delta : L452R, T478K sont communs(Tian *et al.*,2022; Heet *al.*, 2021).Et ces mutations Particulièrement pertinent pour ses caractéristiques d'infection car la protéine Spike du SRAS-CoV-2 médié l'entrée du virus à la cellule hôte par interaction avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2(ACE2) à la surface des cellules (Zhou,2020).Certaines mutations d'entre elles ont été associées à l'échappement immunitaire, à la transmissibilité et à la sensibilité au traitement(Anonyme 4).

Plusieurs sous-variants d'Omicron ont également été identifiées. Ceux-ci incluent BA.1 (B.1.1.529.1), BA.2 (B.1.1.529.2) et BA.3 (B.1.1.529.3), qui sont tous suivis par l'OMS dans le cadre du parapluie de "Omicron". Ils partagent 31 mutations, et chacune d'entre eux ont 1 à 13 mutations spécifiques. B.1 est le plus répandu sous-variant, et est responsable de 98% des cas. BA.2 (1%) augmente sa part hebdomadaire. Dans plusieurs régions, il a atteint 50 %, et au Danemark, 80 %. BA.2, également appelé "stealth Omicron", est 1,5 fois plus infectieux que BA.1 et environ 4,2 fois plus contagieuse que le variant Delta (Chen *et al.*, 2022).

L'Omicron s'est répandu sur l'Australie, l'Autriche, la République tchèque, Canada, Italie, Danemark, France, Pays-Bas et Royaume-Uni d'ici le 29 novembre 2021(Saxena *et al.*, 2022). Le 1er décembre 2021, aux États-Unis, le premier cas Omicron a été identifié (Anonyme 5). En Chine, les premier et deuxième cas d'Omicron ont été signalés le 9 décembre et le 10

décembre, respectivement(Tan et *al.*, 2021) Au 28 décembre 2021, il y avait 53 695 nombre de Cas d'Omicron trouvés dans le monde, avec le plus grand nombre trouvé au Royaume-Uni (34 573), les États-Unis (8 311), l'Afrique du Sud (1 643), l'Australie (859), le Danemark (2 001), Canada (586), Belgique (609) et Suisse (471), entre autres en peu de temps. Selon l'OMS, le virus Omicron a été transmis dans 149 pays le 6 janvier 2022(Saxena et *al.*, 2022).

Plusieurs chercheurs pensent que le taux de transmission élevé avec une pathogénicité très légère de le variant Omicron peut renforcer l'immunité collective, donnant de l'espoir pour la fin de la pandémie (Kozlov, 2022; Ewen, 2021; Zhou et *al.*, 2020).

11.2. Variants d'intérêt du SRAS-CoV-2(VOI):

Les VOI sont définis comme des variants avec des marqueurs génétiques spécifiques pouvant entraîner une transmissibilité ou une virulence accrue, une neutralisation diminuée par des anticorps acquis par infection naturelle ou vaccination, la capacité à échapper à la détection ou au traitement ou à la vaccination liée à une efficacité réduite. Jusqu'à présent depuis le début de la pandémie, l'OMS a décrit huit variants d'intérêt (VOI), à savoir Epsilon (B.1.427etB.1.429); Zêta (P.2); Eta (B.1.525); Thêta (P.3); Iota (B.1.526); Kappa (B.1.617.1) ; Lambda (C.37) et Mu (B.1.621) (19).

11.2.1. Epsilon (lignées B.1.427 et B.1.429):

Epsilon Également appelés CAL.20C/L452R, sont apparus aux États-Unis vers juin 2020 et sont passés de 0 % à > 50 % des cas séquencés du 1er septembre 2020 au 29 janvier 2021, présentant une augmentation de 18,6 à 24 % de la transmissibilité par rapport aux souches circulantes de type sauvage. Ces variants portent des mutations spécifiques (B.1.427 : L452R, D614G ; B.1.429 : S13I, W152C, L452R, D614G). En raison de sa transmissibilité accrue, le CDC a classé cette souche comme un variant préoccupant aux États-Unis (Zhang, 2021).

11.2.2. Zeta (lignée P.2):

Il Présente des mutations de pointe clés (L18F ; T20N ; P26S ; F157L ; E484K ; D614G ; S929I ; et V1176F) et a été détectée pour la première fois au Brésil en avril 2020. Cet variant est classée comme VOI par l'OMS et le CDC en raison de sa réduction potentielle de la neutralisation par les traitements aux anticorps et les sérums vaccinaux(19).

11.2.3. Eta (lignée B.1.525) et Iota (lignée B.1.526):

Il Hébergent des mutations de pointe clés (B.1.525 : A67V, Δ69/70, Δ144, E484K, D614G, Q677H, F888L ; B.1.526 : (L5F*), T95I, D253G, (S477N*), (E484K*), D614G, (A701V*) et ont été détectés pour la première fois à New York en novembre 2020 et classés comme variant d'intérêt par les CDC et l'OMS en raison de leur réduction potentielle de la neutralisation par les anticorps traitements et sérums vaccinaux(19).

11.2.4. Thêta (lignée P.3):

Également connue sous le nom de GR/1092K.V1, portant des mutations de pointe clés (délétions 141-143 E484K ; N501Y ; et P681H), détectée pour la première fois aux Philippines et au Japon en février 2021, variants classés comme OMS intérêt(19).

11.2.5. Kappa (lignée B.1.617.1):

Abrite des mutations clés ((T95I), G142D, E154K, L452R, E484Q, D614G, P681R et Q1071H), détectée pour la première fois en Inde en décembre 2021 et classée comme variants d'intérêt pour l'OMS et les CDC (19).

11.2.6. Lambda (lignée C.37):

A été identifiée pour la première fois au Pérou et a été désignée VOI par l'Organisation mondiale de la santé en juin 2021 en raison de la présence accrue de cette variant en Amérique du Sud (19).

11.2.7. Mu (lignée B.1.621):

A été découverte en Colombie et désignée VOI par l'Organisation mondiale de la santé en août 2021(19).

Le CDC a désigné les variants **Epsilon** (B.1.427 et B.1.429) comme COV et **Eta** (B.1.525); **Iota** (B.1.526); **Kappa** (B.1.617.1); **Zêta** (P.2); **Mu(B.1.621, B.1.621.1) et B.1.617.3** en tant que VOI (19).

Tableau 2: Variants du SRAS-CoV-2 et mutations associées de la protéine de pointe(20)

Nomenclature ou désignation OMS	Lignée Pango	Mutations de protéine spike	Premiers échantillons détectés
Variants préoccupants			
Alpha	B.1.1.7	N501Y, D614G, P681H	Royaume-Uni, Septembre 2020
Beta	B.1.351	N501Y, D614G, E484K, K417N, A701V	Afrique du Sud, Mai 2020
Gamma	P.1	N501Y, D614G, E484K, K417T, H655Y	Brésil, Novembre 2020
Delta	B.1.617.2	L452R, D614G, P681R, T478K	India, Octobre 2020
Omicron	B.1.1.529	N501Y, D614G, E484A, P681H, K417N, H655Y, A67V, Δ69- 70 and BotswaT95I, G142D, Δ143- 145, N211I, Δ212, ins215EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, N440K, G446S, S477N, T478K, Q493R, G496S, Q498R, Y505H, T547K, N679K, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	Afrique du Sud , Novembre2021
Variants d'intérêt			
Lambda	C.37	L452Q, D614G, F490S	Peru, Decembre 2020
Mu	B.1.621	N501Y, D614G, P681H, R346K, E484K	Colombie, janvier 2021

12. COVID-19 en Algérie :

En Algérie, le coronavirus est apparu pour la première fois par l'italien qui est testé positif par le SARS-COV-2. Le 11 mars 2020, l'OMS a considéré le COVID-19 comme une pandémie, et l'Algérie classé comme le 56ème pays touché dans le monde et le 6ème en Afrique, C'est pourquoi, selon ce qui a été rapporté par 'OMS, l'Algérie a pris de nombreuses mesures préventives et mesures pour limiter la propagation de la pandémie comme : les bavettes, le confinement...etc. Malgré tout cela, le virus a continué à se propager de manière continue jusqu'à ce qu'il affecte l'économie du pays et la santé mentale et physique de sa population. Pour les variants, l'Algérie a adopté de nombreux mutants de COVID-19, nous distinguons : le variant delta et omicron (anonyme 2).

13. Diagnostique de SARS-COV-2:

Le diagnostic de l'infection par COVID-19 est à la fois clinique(Symptômes) et paraclinique (biologique et radiologique).

➤ Diagnostique paraclinique:

- ✓ **Réaction en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR):** Le but de ce test est de détecter la présence d'ARN du SRAS-CoV-2 dans des échantillons biologiques (généralement le nasopharynx) par réaction de transcription inverse de l'ARN et polymérisation ultérieure. Chaîne pour amplifier la quantité de matériel génétique détecté (Ai *et al.*, 2020 ; Revel *et al.*, 2020 ; Kherad *et al.*, 2020) .
- ✓ **Test sérologique :** Ce test est conçu pour détecter et quantifier la présence d'anticorps SARS-CoV-2, d'immunoglobulines M (IgM) et G (IgG) dans le sang par un test ELISA

(dosage immuno-enzymatique) réalisé en laboratoire (Ai *et al.*, 2020 ; Revel *et al.*, 2020 ; Kherad *et al.*, 2020) .

- ✓ **Tests antigéniques/anticorps rapides:** Ces tests sont conçus pour détecter la présence de Détection d'antigènes ou d'anticorps (IgM et IgG) contre le SRAS-CoV-2 par immunochromatographie. Si l'antigène/anticorps est présent, il se liera à l'anticorps/antigène avec un marqueur visuel (fluorescent ou colorimétrique), ce qui se traduira par une ligne colorée sur le test indiquant la présence de l'antigène/anticorps contre le SARSCoV-2(Ai *et al.*, 2020 ; Revel *et al.*, 2020 ; Kherad *et al.*, 2020) .
- ✓ **Examen radiologique:** Ce test est conçu pour effectuer et analyser un scanner thoracique afin de détecter les caractéristiques radiologiques du SRAS-CoV-2. Cependant, le test est moins spécifique car il est difficile de distinguer ses caractéristiques des autres types de virus respiratoires (Ai *et al.*, 2020 ; Revel *et al.*, 2020 ; Kherad *et al.*, 2020) .

14. Prévention et traitement:

14.1. Prévention:

Les mesures générales de prévention sont :

- Restreindre les déplacements et les déplacements.
- Auto surveillance et auto-isolement au retour de voyage.
- Pratiquer la distanciation sociale, c'est-à-dire la distanciation physique, en maintenant une distance d'au moins deux mètres avec les autres.
- Prendre des mesures d'hygiène se laver les mains avec du savon ou les désinfecter avec du gel hydro-alcoolique ; porter des masques (21).

Pour le traitement des cas bénins, soit 85 % des cas, un traitement symptomatique par des médicaments contre la fièvre et les maux de tête comme le paracétamol est suffisant. Pour 15 % des cas graves, une ventilation pulmonaire est nécessaire, en raison de lésions pulmonaires causées par une réaction inflammatoire paradoxale(22).

14.2. Traitement :

- **Traitement symptomatique:** Il dépend du traitement de l'hyperthermie par le paracétamol et la surveillance de l'hydratation (Matusik, *et al.*, 2020).
- **Antibiothérapie:** N'est pas nécessaire pour un cas de COVID-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les coinfections bactériennes étant rares. Elle ne

sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en réanimation (Matusik *et al.*, 2020).

- **Antivirau** : les antiviraux pourraient être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie (Fuet *al.*, 2020).
- **Utilisation du ZINC**: L'apport alimentaire recommandé pour le zinc élémentaire est de 11 mg par jour pour les hommes et 8 mg pour les femmes non enceintes. Il a également été démontré que la chloroquine améliore l'absorption intracellulaire du zinc *in vitro* (Fu *et al.*, 2020).
- **VitamineD**: Il existe des études montrant qu'une faible teneur en vitamine D est associée à des risques de pneumonie communautaire chez les personnes âgées et les enfants (Calder *et al.*, 2020).

15. Symptômes et évolution de la maladie :

Les signes les plus fréquents : fièvre, fatigue, toux sèche, douleurs osseuses ou articulaires, expectorations ou flegme épais des poumons, essoufflement, maux de gorge, frissons, maux de tête, nausées ou vomissements, nez bouché, diarrhée, perte du goût et de l'odorat et toux de sang (23).

Lorsqu'une personne est infectée par le SARS-CoV-2, la première phase de l'infection démarre, le virus se multiplie aucune réaction immunitaire ne se développe. La deuxième phase de la maladie démarre dans 7 à 14 jours, c'est la manière dont le système immunitaire du patient va gérer la situation, sans que l'on soit aujourd'hui capable de la prédire. Dans la plupart des cas, le système immunitaire combat le virus. Chez certains, la maladie restera complètement asymptomatique jusqu'à sa guérison. D'autres cas auront des symptômes plus ou moins importants (fatigue, fièvre, toux, perte du goût et de l'odorat...), mais leur système immunitaire leur permettra de guérir tout seul, sans traitement spécifique(23).

Dans certains cas, le système immunitaire ne répond pas, ou trop peu. Cela peut notamment être dû à une maladie préexistante, ou à certains médicaments bien spécifiques, qui agissent sur le fonctionnement des défenses naturelles de l'organisme. Le virus va alors continuer à se multiplier activement, ce qui finira par provoquer une défaillance des organes. Pour ces patients, on recherche des traitements antiviraux, qui freinent la multiplication du virus, ainsi que des traitements permettant de stimuler leur système immunitaire(24).

Dans une autre situation, le système immunitaire s'emballe : il déclenche alors une réponse qui va non seulement s'attaquer au virus, mais aussi à l'organisme. Ainsi, parmi les recherches en

cours, certaines visent à identifier des antiviraux capables de freiner la multiplication du SARS-CoV-2, alors que d'autres cherchent comment stimuler ou au contraire réduire l'activité du système immunitaire des patients. D'autres enfin recherchent un moyen de prédire précocement comment le système immunitaire d'un patient va réagir, pour qu'il soit possible d'anticiper le choix du traitement le plus approprié pour lui, si cela s'avère nécessaire (24).

16. Stratégie de la chine contre COVID-19:

L'expérience en Chine est unique car c'était le premier pays qui a pris des mesures strictes pour lutter contre le COVID-19. La stratégie de la Chine a fait ses preuves très tôt, surveillance et isolement strict des patients et des contacts, d'abord Wuhan puis nationalement. Tous les pays, même la Chine, peuvent en tirer des leçons. Les mesures strictes mises en place par la Chine semblent avoir stoppé la propagation du virus, et une mise en œuvre précoce a réduit encore plus le nombre de cas et de décès (Peng *et al.*, 2020).

Les stratégies et les tactiques sont décrites ci-dessous:

1. Le 23 janvier 2020, la ville chinoise de Wuhan a annoncé l'interdiction de tous les voyages intérieurs, la fermeture d'écoles et d'usines pour freiner l'immigration dans tout le pays.
2. Doter la ville d'hôpitaux dédiés au COVID-19 en un temps record, 42 600 médecins spécialistes et 1 800 spécialistes en épidémiologie.
3. Interdiction de voyager à Wuhan et dans d'autres zones épidémiques, mise en quarantaine communautaire (les membres de la famille peuvent sortir pour acheter des produits de première nécessité).
4. Fournir des fournitures adéquates, de matériel de base et de protection dans les zones touchées, en utilisant des fournitures de rechange et en obtenant des dons.
5. Fournir des tests de détection du COVID-19 pour suivre et isoler les personnes infectées.
6. Le suivi est une grande partie du succès dans le contrôle de la propagation du COVID-19, car tous les patients ont été suivis à l'aide de l'intelligence artificielle.
7. Des points de contrôle de la température ont été mis en place dans les lieux publics, les supermarchés, les stations de transport et les zones résidentielles, pour faciliter le contrôle de la température des habitants.
8. Protection personnelle, où tous les résidents sont tenus de porter des masques médicaux chirurgicaux dans les lieux publics, la désinfection quotidienne et le lavage des mains, où les citoyens ont été diffusés et sensibilisés via internet et les médias.

9. Ouvrir les hôpitaux en ligne pour les consultations et services médicaux afin de réduire les visites à l'hôpital pour éviter l'infection (Peng *et al.*, 2020).

17. Personnes à risque de développer une forme grave de la maladie :

L'analyse des données épidémiologiques a montré que l'âge (plus de 65 ans) était le principal facteur associé à un risque accru de développer un COVID-19 sévère suite à une infection. De plus, certaines pathologies ou affections augmentent le risque de formes sévères en l'absence de vaccination contre le SARS-CoV-2. Principalement à propos du diabète (de type 1 et de type 2), cancers, surtout s'ils sont récents et/ou en développement et/ou sous chimiothérapie, risque plus élevé en cas de cancers du sang, obésité, maladies respiratoires, maladies hépatiques chroniques, immunodépression, insuffisance rénale chronique et syndrome drépanocytaire majeur(25).

Il est important de noter que la vaccination contre le SRAS-CoV-2 réduit considérablement le risque de développer des formes graves de COVID-19 dans la population, en particulier dans ces groupes à risque. Aujourd'hui, ceux qui restent exposés à un risque important de COVID-19 sévère sont ceux qui sont préoccupés par l'un des éléments ci-dessus, qui n'ont pas reçu un calendrier de vaccination complet, qui ont des contre-indications à la vaccination ou qui n'ont pas répondu à la vaccination. Les personnes qui ne répondent pas à la vaccination sont généralement des patients recevant un traitement contre le cancer, des patients transplantés (cellules souches ou organes solides) ou des patients immunodéprimés(25).

Chapitre II

Vaccins anti COVID-19 et leurs efficacités

1. principe de vaccination :

- La vaccination implique l'administration d'agents infectieux (bactéries, virus...etc.) à des patients généralement en bonne santé, car une telle infectiosité peut facilement conduire à une contamination de l'hôte. L'introduction d'un agent infectieux chez un patient stimule son système immunitaire. Pour cela, le pathogène doit être rendu inoffensif (par atténuation ou inactivation). La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike du virus, la protéine S joue un rôle crucial dans le déclenchement de la réponse immunitaire au cours de la progression de la maladie (Bonny *et al.*, 2020). Ainsi, le patient se protège par le principe de la "mémoire immunitaire" lors d'une exposition ultérieure au même pathogène. Une fois l'antigène en contact avec l'organisme, plusieurs acteurs du système immunitaire commencent à jouer un rôle :
 - La phagocytose des antigènes par les macrophages.
 - La destruction par contact direct des antigènes par les lymphocytes T (CD4 et CD8).
 - La sécrétion de différents types d'anticorps ou immunoglobulines G et A par les lymphocytes B (Faure., 2013 ; Dong *et al.*, 2020 ; Bonny *et al.*, 2020)

1.1 La réponse vaccinale :

La réponse vaccinale est généralement divisée en deux phases :

- 1) La première vaccination a entraîné une baisse des taux d'anticorps après la période d'incubation (1 à 14 jours) et a culminé en 2 à 3 semaines.
- 2) Les rappels sont basés sur la réintroduction d'antigène et sont conçus pour obtenir une réponse rapide, forte et durable, parfois indéfiniment par la présence d'anticorps spécifiques.

Les niveaux de lymphocytes T et d'anticorps neutralisants peuvent diminuer avec le temps, ce qui nécessite des vaccinations de rappel, qui aident à améliorer la capacité de réponse du système immunitaire (Faure ,2013 ; Dong *et al.*, 2020; Bonny *et al.*, 2020).

2. Développement du vaccin anti COVID-19:

- En 2020, les entreprises, les gouvernements, les agences de santé internationales et les groupes de recherche universitaires investiront des dizaines de milliards de dollars pour développer des dizaines de candidats vaccins et immuniser le public contre le COVID-19 et préparé un programme mondial de vaccination à faire (Gates , 2020 ; Rebecca *et al.* , 2020).

- En février 2020, l'OMS a déclaré ne pas s'attendre à ce qu'un vaccin contre le COVID-19 soit disponible il y a 18 mois (l'horizon à l'automne 2021) (26).
- Fin avril 2020, l'initiative ACT-A (accélérateur ACT) a été mise en place par l'OMS, la Fondation Bill & Melinda Gates pour coordonner et accélérer le développement et la production de produits de diagnostic, de traitements et de vaccins pour la rizière COVID-19. En fait, la sélection technique et la commercialisation du premier vaccin contre le COVID-19 ont été guidés par l'initiative ACT-A et l'opération Warp Speed, initiée par le président américain Donald Trump le 15 mai 2020 (27).
- Depuis janvier 2020, la firme pharmaceutique Johnson & Johnson et l'Université d'Oxford ont commencé à développer plusieurs vaccins en Russie et en Occident. En Allemagne, le professeur UğurŞahin, directeur de BioNTech, a conçu un vaccin à base d'ARN (28).
- En février 2020, une équipe de recherche de l'Imperial Collège de Londres a annoncé qu'elle espérait réduire le temps de développement normal d'un vaccin « de deux à trois ans à seulement 14 jours ». L'équipe de l'Imperial Collège était en train de tester le vaccin chez les animaux (27).
- En mars 2020, au moins 35 entreprises et institutions universitaires développaient leurs propres vaccins. À cette époque, environ 300 essais cliniques étaient en cours.
- Le 11 août 2020, l'OMS a répertorié 168 vaccins en cours d'investigation dans le monde, vingt-huit ont déjà été évalués dans des essais cliniques humains et six sont en essais cliniques de phase III en attente d'approbation (27).
- Le 18 décembre, la Haute Autorité de santé a déclaré qu'il n'y a actuellement pas besoin d'une vaccination systémique des personnes présentant déjà des symptômes du COVID-19. Elle a noté que le suivi à environ 3 mois jusqu'à présent ne montre pas d'effets indésirables particulièrement graves lorsque les personnes qui ont été vaccinées contre le COVID-19 sont vaccinées, mais il est préférable de s'en tenir à la date limite. Au moins 3 mois après l'apparition des symptômes. Des études ont montré que les personnes infectées peuvent être vaccinées pendant 6 mois à plusieurs années, suggérant que les campagnes de vaccination seront efficaces lorsque des injections fréquentes ne sont pas jugées nécessaires(27).

3. Les différents types de vaccins et leurs efficacités :

3.1. Les vaccins inactivés :

Le développement de vaccins inactivés nécessite le virus cible, qui est initialement inactivé par la chaleur ou des moyens chimiques. Cela détruit l'acide nucléique du virus tout en maintenant l'intégrité des antigènes viraux afin que le virus ne puisse plus se répliquer chez

l'hôte. Ils nécessitent plusieurs injections pour obtenir une immunisation satisfaisante. Les caractéristiques immunologiques et l'efficacité des vaccins inactivés anti COVID-19 ont été étudiées dans des modèles animaux lors de l'émergence du premier SRAS virus (Kramme, 2020).

3.1.1. Sinovac:

Initialement lancé sous le nom de « PiCoVacc », CoronaVac, il s'agit d'un vaccin anticovid-19 entier inactivé avec adjuvant (Matrix-M1) développé par le laboratoire chinois Sinovac Research and Development (29).

➤ **Efficacité :**

Un essai de phase 3 de grande ampleur mené au Brésil a montré que l'administration de deux doses à 14 jours d'intervalle permettait d'obtenir une efficacité de 51 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2, de 100 % contre les formes graves de la COVID-19 et de 100 % contre les hospitalisations, 14 jours après l'administration de la deuxième dose (29).

➤ **Nombre de dose :**

2 doses (0,5 ml) de vaccin CoronaVac administrées par voie intramusculaire. L'OMS recommande un intervalle de 2 à 4 semaines entre la première et la deuxième dose. Sur la base des données rapportées jusqu'à présent, le vaccin semble être sûr, car seul un petit nombre de personnes présentent des symptômes bénins tels que des maux de tête(30).

➤ **Condition de conservation :**

Le vaccin CoronaVac peut être conservé dans un réfrigérateur de température normal c'est-à-dire 2 °C à 8 °C et il reste valable pour une période allant jusqu'à trois ans, offrant un avantage pour la distribution dans des endroits où l'accès à la réfrigération est un défi (Alexandre *et al.*, 2021).

3.1.2. Sinopharm :

Produit par l'Institut des produits biologiques de Pékin, ce vaccin SARS-CoV-2 (cellules Véro) est un vaccin inactivé contre la maladie qui stimule le système immunitaire de l'organisme sans aucun risque de provoquer une infection. Une fois que les particules virales inactivées sont introduites dans le système immunitaire du corps, elles stimulent la production d'anticorps et préparent le corps à l'infection par le SRAS-CoV-2. Le vaccin est sans

conservateur et additionné d'hydroxyde d'aluminium pour stimuler une réponse du système immunitaire (Wang *et al.*, 2020).

➤ **Efficacité :**

Un vaste essai a montré que deux doses, administrées à un intervalle de 21 jours, ont une efficacité de 79 % contre l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique 14 jours ou plus après la deuxième dose (Nikolaos, 2021).

➤ **Nombre de doses :**

Deux doses (0,5 ml chacune) administrées par voie intramusculaire. L'OMS recommande un intervalle de trois à quatre semaines entre la première et la deuxième dose(31).

La sécurité du vaccin est très bonne en raison de tous les effets indésirables enregistrés qui sont léger ou modéré, aucun événement grave n'a été signalé (Nikolaos, 2021).

➤ **Condition de conservation :**

Tout comme le vaccin CoronaVac, le vaccin Sinopharm peut également être conservé dans un réfrigérateur de température normal entre 2 °C à 8 °C (Alexandre, 2021).

- Ci-dessous un tableau récapitulatif des caractéristiques des vaccins inactivés contre COVID19.

Tableau 3: Vaccins inactivés contre le COVID-19(Kramme, 2020).

	Sinovac	Sinopharm
Age des vaccinés	de 18 ans et plus	de 18 ans et plus
Nombre de dose	Deux injections après 2 ou 4 semaines	Deux injections après 3 ou 4 semaines
Efficacité	51%	79 %
Mode d'administration	voie intramusculaire	voie intramusculaire
Condition de conservation	Entre 2 à 8°C	Entre 2 à 8°C
Effets indésirables	Maux de tête	Légère

3.2. Vaccins à base d'ARNm :

Les vaccins à acide nucléique, tels que les vaccins à ARNm et les vaccins à ADN, sont d'autres formes de vaccins prometteurs en oncologie et dans les maladies infectieuses. Ces vaccins sont délivrés dans des cellules humaines, où ils seront transcrits en protéines virales.

Parmi les protéines SARS-CoV-2, la protéine S a été la protéine candidate la plus couramment utilisée. (Dong *et al.*, 2020).

Les vaccins à ARNm représentent une alternative aux vaccins traditionnels en raison de leur puissance, de leurs capacités de développement rapide et de leur production rentable (Dong *et al.*, 2020).

3.2.1. Pfizer:

Le nom du vaccin anti-COVID développé par Pfizer/BioNTech est COMIRNATY®, également connu sous l'appellation BNT162b2. Pfizer et BioNTech est le premier vaccin contre le virus Sars-Cov-2 à avoir été autorisé en Europe (le 21 décembre 2020) et est le plus administré aujourd'hui dans l'UE et en France. C'est le seul vaccin COVID qui peut être administré aux enfants(32).

➤ **Efficacité :**

Le vaccin Pfizer BioNTech contre le COVID-19 a une efficacité de 95 % contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2. La priorité est d'abord de vacciner les soignants fortement exposés, puis les personnes âgées, avant de passer au reste de la population(33).

➤ **Nombre de dose :**

COMIRNATY® est administré après dilution sous la forme d'une injection de 0,3 ml par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras, pour que la vaccination soit complète en primo-vaccination puis une dose de rappel à administrer au moins 5 mois après la deuxième dose. (32)

➤ **Condition de conservation :**

- Flacon congelé : pendant 12 mois entre -90°C et -60°C au congélateur
- Flacon décongelé : une fois décongelé, le flacon peut être conservé jusqu'à 1 mois entre 2°C et 8°C.

Avant l'utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

- Vaccin dilué : après dilution, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2°C et 30°C(34)

3.2.2. Moderna:

Spikevax est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir le COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 ans et plus.

Le vaccin Moderna contre le COVID-19 contient une molécule appelée ARN messager (ARNm) contenant des instructions pour la production d'une protéine à partir du SARS-CoV-2, le virus qui provoque le COVID-19. Moderna ne contient pas le virus lui-même et ne peut pas provoquer le COVID-19(35).

➤ **Efficacité :**

L'efficacité observée du vaccin Moderna est d'environ 92%. Cela veut dire que, sur 100 personnes vaccinées, 92 ne seront pas touchés par la maladie COVID-19. La protection complète commence 14 jours après la dernière dose(36).

➤ **Nombre de dose :**

Le vaccin Moderna est administré par voie intramusculaire, 2 doses, 28 jours d'intervalle (35).

➤ **Condition de conservation :**

Le vaccin Moderna peut également être conservé dans un réfrigérateur de température entre -15°C à -25°C(35).

➤ Les vaccins à ARNm se résument de la manière suivante

Tableau 4: vaccins à ARNm (Dong et al., 2020).

	BNT162b2 (Pfizer)	ARNm-1273 (Moderna)
Age des vaccinés	A partir de 16 ans et plus	De 18 ans et plus
Nombre de dose	Deux injections après 21 jours	Deux injections après 28 jours
Efficacité	95 %	94.1 %
Mode d'administration	Voie intramusculaire	Voie intramusculaire
Condition de conservation	- 80°C	- 20°C
Effets indésirables	Douleur à court terme, légère à modérée au site d'injection, fatigue et maux de tête.	

3.3. Vaccin à vecteur d'adénovirus :

Développer des vaccins à vecteurs, d'acides nucléiques et de protéines nécessite une connaissance complète du génome du SRAS-CoV-2. Le génome porte toutes les informations des protéines qui composent la particule virale sous une forme codée. La séquence génétique complète de l'agent étiologique (SARSCoV-2) a été rendue disponible à mi-janvier 2020 (GenBank : MN908947.3) (Tekade *et al.*, 2020).

Le génome viral mesure environ 30 000 nucléotides de long et code pour les protéines structurales, tandis que les protéines structurales comprennent S, E, M et N. Les protéines non structurales (NSP) comprennent 3CL pro (la protéase de type 3C), PLpro (la protéase de type papaine), l'hélicase et RdRp (ARN polymérase ARN dépendante).

Les NSP (protéines non structurales) jouent un rôle important dans la transcription et la traduction du génome viral à l'intérieur de la cellule hôte. Parmi les protéines structurales, la protéine S facilite l'infection et l'entrée dans les cellules hôtes par le récepteurs hôtes ACE2(Enzyme de conversion de l'angiotensine). Par conséquent, la protéine S et les NSP (Protéines non structurales) peuvent être utilisés comme cibles pour le développement de vaccins (Chen *et al.*, 2020).

La plupart des vaccins candidats utilisent la protéine de pointe comme antigène pour stimuler le système immunitaire adaptatif. Les vecteurs viraux sont des particules virales génétiquement modifiées, qui peuvent produire des protéines SARS-CoV-2 à l'intérieur des cellules hôtes (Kesharwani *et al.*, 2015 ; Amjadet *al.*,2017)Ces vecteurs viraux sont non pathogènes et portent le gène particulier du SRAS-CoV-2 (principalement le gène de la protéine S) pour produire la protéine dans les cellules hôtes. Ces vecteurs peuvent être de nature répliquative ou non répliquative (Kesharwani *et al.*, 2022).

3.3.1. Johnson&Johnson:

C'est un vaccin a vecteur viral non répliatif, il a été développé par l'entreprise pharmaceutique américaine Johnson&Johnson, il consiste en un vecteur adénovirus recombinant incapable de se répliquer, qui code pour la forme complète et stabilisée de la protéine de spicule du SRASCoV2, il ne contient aucun adjuvants, conservateurs, ou matières d'origine animale (Sadoff *et al.*,2021) .

Le vaccin J&J utilise une plate-forme de vecteur viral, qui repose sur un adénovirus recombinant inoffensif, pour aider à transmettre son message génétique ciblé aux cellules hôtes. J&J cible la protéine S SARS-CoV-2. L'ADN codant pour le gène S est ajouté à rAd26. La vaccination introduit les vecteurs viraux spécialisés résultants dans les cellules hôtes. Une fois englouti, l'adénovirus pousse son ADN dans le noyau de la cellule hôte, mais comme son propre ADN a été modifié pour ne pas se répliquer, le gène codant pour la protéine S est la seule information génétique qui est copiée et transcrite en ARNm. Cet ARNm quitte ensuite le noyau pour être ensuite traduit par les ribosomes et initier la production de la protéine S par la cellule hôte. Les cellules présentatrices d'antigène affichent ensuite l'antigène à leur surface et le système immunitaire commence à produire des anticorps et des lymphocytes T contre la protéine étrangère (Monika *et al.*, 2020).

➤ **Efficacité :**

Il été constaté que le vaccin Ad26.CoV2. S de Johnson, vingt-huit jours après son inoculation, présente une efficacité de 85,4 % contre les formes graves du COVID-19 et l'hospitalisation liée à cette maladie. Il est ressorti des essais cliniques qu'une dose de vaccin Ad26.CO2. S de Johnson présente une efficacité de 66,9 % contre une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 modérée ou grave(37).

➤ **Nombre de doses :**

Le vaccin de Johnson offre le potentiel de vaccination rapide d'une population en raison de la dose unique administrée par voie intramusculaire. Les réactions systémiques les plus courantes sont les maux de tête et la fatigue (Monika *et al.*, 2020).

➤ **Condition de conservation :**

Ad26.CO2.S peut être conservé pendant au moins 3 mois à des températures normales de réfrigérateur de 2°C à 8°C. Le vaccin peut également être conservé entre - 25 °C et -15 °C pour une conservation à long terme. Son expédition et son stockage s'intègrent dans l'infrastructure d'approvisionnement médicale existante (Monika *et al.*, 2020).

3.3.2. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca):

Le vaccin AstraZeneca est produit conjointement par AstraZeneca, un groupe pharmaceutique Suedo-Britannique et l'université d'Oxford. C'est un vaccin recombinant basé sur un vecteur viral non réplicatif, il s'agit d'un adénovirus simien prélevé sur le chimpanzé

(ChAdOx1), à qui on a retiré les gènes capable de se dupliquer chez le sujet vacciné, par manipulation génétique, de sorte qu'il est peut voir pas du tout offensif pour l'homme, ces gènes sont alors remplacés par ceux du SARS-CoV-2 qui « codent » pour la protéine S (le spicule). De cette manière, après l'injection du vaccin, le virus vecteur du chimpanzé pénètre dans la cellule hôte et les force à fabriquer la protéine S. L'organisme de l'hôte reconnaît la protéine S comme étrangère et produit des anticorps pour neutraliser le virus (Voysey *et al.*, 2021).

Cette technologie de fabrication présente de nombreux avantages parmi lesquels :

- ✓ On n'a pas besoin de manipuler le SARS-CoV-2 durant la production du vaccin.
- ✓ La réponse immunitaire sera plus puissante et plus complète puisque c'est notre propre organisme qui réalise la synthèse de la protéine (Biesmans *et al.*, 2020).

➤ **Efficacité:**

Le 22 novembre 2020, AstraZeneca a annoncé que lors de l'analyse intermédiaire de son essai clinique, le vaccin avait une efficacité moyenne de 70 %. Cependant, la société a simultanément révélé qu'il y avait un écart de dosage entre les sites de test de l'essai (Royaume-Uni et Brésil). Une analyse groupée de l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, réalisé avant l'émergence des variants B.1.351 et P.1, ont rapporté une efficacité vaccinale globale de 66,7%. L'analyse récente de l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 contre le variant B.1.1.7 dans le Royaume-Uni était de 74,6. (Voysey *et al.*, 2021).

➤ **Nombre de dose:**

La posologie recommandée est de deux doses (0,5 ml pour chaque dose) administrées par voie intramusculaire dans le deltoïde, les deux doses vaccinales peuvent être administrées en respectant un intervalle de 4 à 12 semaines. Compte tenu du fait que l'efficacité et l'immunogénicité de deux doses augmentent proportionnellement à l'allongement de l'intervalle entre les doses, l'OMS recommande un intervalle de 8 à 12 semaines. Les critères d'éligibilité étaient l'âge de 18 ans ou plus (38).

➤ **Condition de conservation :**

Le vaccin est stocké et distribué à -18°C, mais le stockage à 2-8°C, un profil de température favorable pour une distribution mondiale, a également été approuvé par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie (Denis *et al.*, 2021).

3.3.3. Vaccin Sputnik (GAMALEYA):

C'est un vaccin anti COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), développé par le centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie russe GAMALEYA conformément aux bonnes pratiques de fabrication. Sputnik V également connu sous le nom de Gam-COVID-Vac est basé sur la combinaison de deux adénovirus : Ad5 et Ad26 qui se recombinent avec la protéine S du SRAS-CoV-2, qui incite l'organisme à développer une réponse immunitaire à son égard (39).

Les chercheurs de Gamaleya ont notamment opté pour deux vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) appelée "primeboost" ou "amorce-rappel" car l'utilisation du même adénovirus pour les deux doses pourrait favoriser une réponse immunitaire de l'organisme contre le vecteur et à le détruire lors de l'administration de la seconde dose (figure 7). L'utilisation de deux vecteurs différents réduit ce risque (39).

➤ **Efficacité :**

L'efficacité de Sputnik V contre le COVID-19 a été signalée à 91,6%. Le chiffre est basé sur l'analyse des données de 19 866 volontaires, qui ont reçu à la fois les première et deuxième doses du vaccin Sputnik V ou du placebo au point de contrôle final de 78 cas confirmés de COVID-19. Afin de garantir une immunité durable, des scientifiques russes ont eu l'idée révolutionnaire d'utiliser deux types différents de vecteurs d'adénovirus (rAd26 et rAd5) pour la première et la deuxième vaccination, renforçant ainsi l'effet du vaccin (Denis, 2021).

➤ **Nombre de dose :**

Deux doses par voie intramusculaire : J0 et J21. Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21 jours (Zhang *et al.*, 2020).

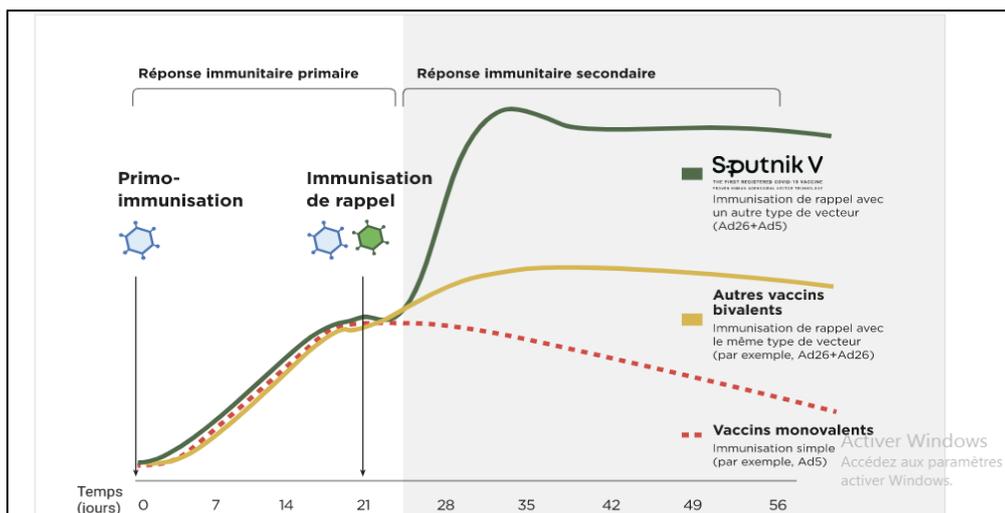


Figure 7: Les avantages de l’immunisation prime-boost (Zhang *et al.*, 2020) .

➤ **Condition de conservation :**

Il peut être conservé avec une température de 2°C à 8°C (Zhang *et al.*, 2020).

- Nous résumons tout ce qu’on peut savoir sur les vaccins vectoriels contre le SRASCov-2 dans le tableau 5

Tableau 5: Caractéristiques des vaccins vectoriels contre le SRASCov-2 (37) (38)(39)

	Johnson & Johnson	Sputnik V	Astrazeneca
Age des vaccinés	De 18 ans et plus	De 18 ans et plus	De 18 ans et plus
Nombre de dose	Dose unique	Deux doses après trois semaines	Deux doses après 4 à 12 semaines
Efficacité	85,4 %	91,6%	70 %
Mode d’administration	Intramusculaire	Intramusculaire	Intramusculaire
Condition de conservation	De 2°C à 8°C	De 2°C à 8°C	De 2°C à 8°C
Effets indésirables	Maux de tête, fatigue et myalgie	Les syndromes grippaux, les réactions au site d’injection, les maux de tête et l’asthénie.	Rougeur ,gonflement local,état fébrile,céphalée, myalgie ou asthénie.

3.4. Vaccins sous-unitaires:

Les vaccins sous-unitaires dans lesquels des protéines virales sont injectées dans l’hôte ont le potentiel d’être efficaces pour protéger les animaux ou les humains d’une infection virale. Ils sont formés d’une partie antigénique des constituants de l’agent pathogène. Dans le

cas du SARS-coV-2, il s'agit du RBD (Domaine de liaison au récepteur) ou des séquences d'acides aminés correspondant aux parties S1 ou S2 de la protéine S limitée (Nikolaos, 2021).

En outre, étant donné que seuls quelques composants viraux sont inclus qui ne présentent pas l'intégralité des antigènes du virus, leur efficacité protectrice peut être limitée et, dans certains cas, ils peuvent provoquer des réponses immunitaires déséquilibrées. Pour cela, ils nécessitent l'ajout d'adjuvants afin d'induire une réponse immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants, car ils ont une immunogénicité limitée (Nikolaos, 2021).

3.4.1. Novavax:

Novavax Inc. a récemment présenté son candidat vaccin COVID-19 NVX-CoV2373, une protéine de perfusion stable préparée à l'aide de la technologie de nanoparticules exclusive de Novavax, pour les essais cliniques de phase 1 en mai 2020. Ce vaccin candidat a montré une immunogénicité élevée et la stimulation de niveaux élevés d'anticorps neutralisants dans les études précliniques (Shinde *et al.*, 2021). Le vaccin est produit par ingénierie d'un baculovirus (virus d'insecte) qui contient un gène codant pour le SARS-CoV-2 de pleine longueur de la glycoprotéine spike (séquence prototype Wuhan-Hu-1) stabilisée dans la conformation de perfusion et est administrée avec un adjuvant nommé Matrix M1. Les nanoparticules sont ensuite co-formulées avec l'adjuvant à base de saponine Matrix-M1. L'adjuvant Matrix M1 est utilisé précisément pour lutter contre l'absence de réponses immunitaires à médiation cellulaire qui caractérisent les vaccins à sous-unités protéiques et la stimulation de niveaux élevés d'anticorps neutralisants (Nikolaos, 2021).

➤ Efficacité :

Novavax, Inc., a annoncé que NVX-CoV2373, son vaccin anti-COVID-19 à base de nanoparticules de protéines recombinantes, a démontré une protection de 100 % contre les maladies modérées et graves, 90,4 % d'efficacité globale et a atteint le critère d'évaluation principal de son essai de phase III (kwatra *et al.*, 2021)

Pour le nombre des doses, le vaccin NVX-CoV2373 est administré en deux doses à 21 jours d'intervalle, présente un profil d'innocuité acceptable et est associé à une forte polyfonctionnalité spécifique de l'antigène. Les effets indésirables produits étaient nuls ou légers et de courte durée (Nikolaos, 2021).

➤ **Condition de conservation :**

Le NVX-CoV2373 est stocké et stable entre 2° et 8°C, ce qui permet d'utiliser les canaux de la chaîne d'approvisionnement en vaccins existants pour sa distribution(40).

4. Efficacité des vaccins contre les variants:

4.1. Variant Alpha :

L'efficacité des vaccins contre le variant alpha pour les infections symptomatiques, on a le vaccin Pfizer–BioNTech efficace à 89 % (87 % à 91 %), et 91 % (84 % à 95 %) pour le vaccin de Moderna. Mais l'efficacité des vaccins pour les hospitalisations sont à 94 % (90 % à 97 %) pour Pfizer–BioNTech et 80 % (74 % à 85 %) pour le vaccin Moderna (Nasreen *et al.*, 2021).

Pour le vaccin Johnson, il est efficace à 70%, 86% pour le vaccin Novavax et le vaccin d'AstraZeneca est efficace entre 75% à 84%(Sadoff *et al.*, 2021 ; Mahase *et al.*, 2021).

4.2. Variant Beta :

L'efficacité vaccinale contre le variant beta concernant les infections symptomatiques est 10% pour le vaccin AstraZeneca, 75% pour le vaccin Pfizer–BioNTech, 83% pour le vaccin Novavax, et aussi 70% pour Johnson. Pour les maladies grave on a 96% et pour Moderna et 82% pour le vaccin Johnson (Sadoff *et al.*, 2021 ; Lorio *et al.*, 2022).

4.3. Variant Gamma :

Concernant l'efficacité des vaccins contre ce variant pour les infections symptomatiques on a le vaccin de Pfizer–BioNTech avec une efficacité de 84% à 88%, le vaccin Moderna d'efficacité 88%, On a aussi le vaccin Johnson efficace à 68%, le vaccin Sinovac à 51%, et pour l'AstraZeneca on a 77,9% (69,2% à 84,2%), mais pour l'efficacité de l'hospitalisation de ce vaccin est 87,6% (78,2% à 92,9%) et aussi 93,6% (81,9% à 97,7%) pour les décès (Lorio *etal.*, 2022).

4.4. Variant Delta :

Concernant l'efficacité des vaccins contre ce variant pour les infections symptomatiques, le vaccin Pfizer–BioNTech avec une efficacité entre 63 à 94%, le vaccin Moderna d'efficacité 87%, On a aussi le vaccin Novavax avec une efficace à 59%, et pour l'AstraZeneca on a 65%. Mais l'efficacité des vaccins pour les maladies graves contre ce variant

est entre 82% à 98% de vaccin pour Pfizer–BioNTech, entre 93 à 100% de vaccin Moderna, et 46 à 89% de vaccin Sinovac. Pour les décès l'efficacité vaccinale est 90% pour le vaccin de Pfizer–BioNTech, 91% pour Astra Zeneca et le vaccin Sinovac efficace à 77%(Lorio *et al.*, 2022).

4.5. Variant Omicron:

L'efficacité vaccinale du vaccin a ARNm contre le variant omicron pour les infections symptomatiques est 50 à 75 % après 3 mois de l'injection et 40-50 % après 4 et 6 mois de troisième injection. Pour les hospitalisations l'efficacité est de 80 à 95% après 3 mois et (75-85%) après 4 et 6. Pour les décès 85 à 99% après 3 mois(41).

Pour l'efficacité vaccinale de l'AstraZeneca contre le variant omicron, elle est de 45 à 50 % pour les infections symptomatiques, et de 25% à 35% pour les hospitalisations. L'efficacité du vaccin Sinovac est de 35%(42).

5. Population cible pour le vaccin anti- COVID-19 :

- La grande majorité des citoyens de plus de 12 ans peuvent être vaccinés en toute sécurité, et le vaccin anti-COVID-19 est recommandé pour :
 - Les personnes âgées avec ou sans comorbidités et leurs familles.
 - Toute personne présentant des comorbidités ou des conditions immunodéprimées.
 - Les personnes ayant contracté le COVID-19 plus de 2 à 6 mois après l'infection.
 - Les travailleurs de la santé et toute personne ayant un cas confirmé de COVID-19.
 - Les personnes présentant des symptômes à long terme de COVID-19 (une dose, deux mois après l'apparition des premiers symptômes).
 - Les femmes enceintes et allaitantes peuvent être vaccinées.
- En revanche, le vaccin anti- COVID -19 est déconseillé pour :
 - Adolescents atteints du syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique (PIMS) suite à une infection au COVID-19
 - Les personnes présentant des symptômes de réaction allergique lors de la première dose (la deuxième dose du vaccin ne doit pas être administrée).
 - Les personnes ayant des antécédents d'allergie à l'un des composants du vaccin.
 - Les personnes atteintes de thrombose et de syndrome de thrombocytopenie (STT) suite à la vaccination par Vaxzervia (43).

Chapitre III

Synthèse des méta-analyses

1. Synthèse des méta-analyses

Environ une année après les premières introductions des vaccins contre le COVID-19, de nombreuses études qui évaluent leur efficacité après une vaccination complète ont été publiées, mais ce qui est vraiment important c'est de suivre le changement de l'efficacité au cours du temps depuis la dernière dose du vaccin. Un autre paramètre est à prendre en considération afin d'évaluer l'efficacité des vaccins pour limiter les dégâts de l'infection par le COVID-19 et immuniser les populations : c'est la volonté des sujets/patients à prendre le vaccin qui est considéré comme facteur primordiale dans la réussite des vaccins et leurs efficacité globale dans les populations vaccinées.

Nous avons réalisé une recherche bibliographique sur « sciencedirect.com » des différentes méta-analyses portant sur l'utilisation des vaccins et leur efficacité contre le COVID-19. Les mots clés utilisés sont : « vaccin efficacy and COVID-19 and Meta-analysis ». Nous avons recensé 4 méta-analyses traitant deux sujets concernant l'utilisation des vaccins et leur efficacité contre le COVID-19 : une méta-analyses des essais cliniques contrôlés et randomisés sur la durée de l'efficacité des vaccins contre le COVID-19, et trois méta-analyses sur la volonté des sujets/patients à prendre le vaccin qui est considéré comme facteur primordiale dans la réussite des vaccins et leurs efficacité globale dans les populations vaccinées.

Fekin *et al.* (2022) ont évalué la durée de l'efficacité des vaccins contre le COVID-19. Dans ce contexte, ils ont analysé les résultats de 18 études incluses constituées des essais cliniques contrôlés et randomisés et des études observationnelles de l'efficacité du vaccin COVID-19 et qui sont publié entre 17 juin 2021 au 2 décembre 2021. Leur objectif était d'examiner les données probantes sur la durée de la protection des vaccins contre la COVID-19 par rapport à divers résultats cliniques, et pour évaluer les changements dans les taux de percée d'infection causée par le COVID-19 avec l'augmentation du temps écoulé depuis la vaccination. Ils ont estimé la variation moyenne de l'efficacité du vaccin 1 à 6 mois après la vaccination complète (prise de toutes les doses du vaccin). Les vaccins étudiés sont : Pfizer–BioNTech-Comirnaty, Moderna-mRNA-1273, Johnson-Ad26.COV2.S et AstraZeneca-Vaxzevria. En moyenne, l'efficacité a diminué pendant 1 à 6 mois après la vaccination complète de 21 % chez les personnes de tous âges et 20,7 chez les personnes âgées qui avaient au moins 50 ans.

Pour la maladie du COVID-19 symptomatique, l'efficacité du vaccin a diminué de 24,9 % chez les personnes de tous âges et de 32 % chez les personnes âgées. Pour les cas graves de

COVID-19, l'efficacité du vaccin a diminué de 10 % chez les personnes de tous âges et 9,5 % chez les personnes âgées. La plupart (81 %) des estimations de l'efficacité du vaccin contre les maladies graves chez les personnes saines sont restées supérieures à 70 % au fil du temps. (Fekin *et al.*,2022)

En conclusion, l'évaluation de l'efficacité du vaccin au-delà de 6 mois est cruciale pour la mise à jour du vaccin contre le COVID-19. L'efficacité du vaccin contre le COVID-19 et ses complications graves est restée élevée, même si elle a diminué quelque peu à 6 mois après la vaccination complète. En revanche, l'efficacité du vaccin ou l'efficacité contre l'infection symptomatique a diminué d'environ 20 à 30% en 6 mois. La baisse de l'efficacité est probablement causée, au moins en partie, par le déclin de l'immunité.

Concernant les méta-analyses évaluant l'acceptabilité des vaccins dans le monde et ses prédicteurs, Wang *et al.* (2021) ont essayé d'estimer le taux d'acceptation du vaccin contre le COVID-19 et d'identifier les prédicteurs associés à l'acceptation. Dans leur étude incluant trente-huit articles, avec 81 173 individus, les prédicteurs ont été identifiés comme étant associés à l'intention de vaccination en fonction de la confiance dans les cadres de santé. Le sexe, niveau d'éducation, antécédents de vaccination antigrippale et confiance dans le gouvernement étaient aussi de puissants prédicteurs de la volonté de vaccination contre la COVID-19. Le taux d'acceptation du vaccin contre le COVID-19 était de 73,31 %. Ce qui est étonnant, le taux d'acceptation groupé parmi la population générale était supérieur (81,65 %) à celui des travailleurs de la santé (65,65%). Se protéger ou protéger les autres était la principale raison de la volonté, et les préoccupations concernant les effets secondaires et la sécurité étaient les principales causes de non-volonté. Des efforts plus importants pourraient être déployés pour remédier les prédicteurs négatifs associés à la volonté. (Wang *et al.* 2021)

Bien que cette étude comprenne 36 pays et régions (voir annexe), il peut ne pas être représentatif de l'action contre le vaccin COVID-19. En Algérie par exemple, le taux de vaccination n'a pas dépassé 15,6 % jusqu'à Mai 2022 [39]. En effet, les données des pays à faible revenu sont très limitées et il est urgent de mener des recherches rapides pour le déploiement de vaccins portuaires dans le monde entier.

Galanis *et al.* (2022) ont aussi estimé la volonté et le refus des parents de faire vacciner leurs enfants et ont enquêté les prédicteurs de leur décision à travers les résultats de 44 études portant sur 317 055 parents. Selon Galanis *et al.* (2022), la proportion globale de parents qui ont l'intention de vacciner leurs enfants était de 60,1%, tandis que la proportion de parents qui

refusent de vacciner leurs enfants était de 22,9 % et la proportion de parents incertains était de 25,8 %. Les principaux prédicteurs de l'intention des parents de faire vacciner leurs enfants étaient : l'âge plus avancé des parents, un revenu plus élevé, des niveaux de menace perçue du COVID-19 et attitudes positives ou négatives à l'égard de la vaccination (par exemple, antécédents de vaccination, antécédents de vaccination des enfants et des parents contre la grippe, confiance dans les vaccins et vaccins contre la COVID-19 et taux de vaccination contre la COVID-19 chez les parents). Volonté des parents de faire vacciner leur enfants contre le COVID-19 est modérée et plusieurs facteurs influent sur cette décision. (Galanis *et al.*, 2022)

Comprendre l'hésitation face au vaccin COVID-19 aide les décideurs politiques à changer les stéréotypes et à établir une large communauté de vaccination contre le COVID-19. Identifier ces facteurs qui affectent la volonté des parents à faire vacciner leurs enfants offrira des opportunités de renforcer la confiance des parents dans les vaccins et d'optimiser la prise par les enfants d'un vaccin contre le COVID-19.

La maladie du COVID-19 a des effets plus graves sur la santé des personnes âgées notamment en ce qui concerne la mortalité et l'invalidité. La vaccination semble être efficace et sûre pour prévenir les conséquences négatives du COVID-19, mais la réticence à la vaccination semble être élevée chez les personnes âgées. Veronese *et al.* (2021) s'intéressaient dans leur méta-analyse à l'étude de la prévalence de la réticence et de l'incertitude à vacciner contre le COVID-19 chez les personnes âgées de plus de 60 ans et les facteurs qui peuvent être y associés. Les 15 études incluses portant sur un total de 9 753 personnes âgées ont montré une prévalence de la réticence à vacciner de 27,03 %, tandis que le correspondant le chiffre d'incertitude était de 19,33 %. Les facteurs prédicteurs sont le faible niveau d'instruction et le faible revenu. (Veronese *et al.*, 2021).

En conclusion, l'hésitation à la vaccination contre la COVID-19 est un problème pertinent, dû à différents prédicteurs : en particulier le faible revenu, le faible niveau d'éducation, la confiance dans les cadres de santé, le sexe, antécédents de vaccination antigrippale et confiance dans le gouvernement.

Conclusion

Conclusion

COVID-19, maladie causée par le SRAS-Cov-2 apparue en Décembre 2019, a été déclarée pandémie par l'OMS le 11 mars 2020 qui a prélevé un lourd tribut en vies humaines.

Pour cela dans une période extrêmement courte dans presque 11 mois la vaccination s'est avérée comme la meilleure alternative pour stopper la propagation de cette pandémie vue qu'aucun traitement n'a été efficace pour l'ensemble des patients atteints de cette maladie où plusieurs plateformes vaccinales ont été développées contre le COVID-19. Cela est le fruit des centaines de recherches réalisées :

- Analyse structural et génomique de sars cov2 ainsi que les recherches pour comprendre la réponse immunitaire innée cellulaire et humorale contre Sars Cov 2 et sa relation avec la sévérité des signes cliniques.
- De nombreuses firmes et laboratoires ont élaboré divers types de vaccins notamment ceux à ARNm dont la technologie constitue une première dans l'histoire de la vaccination contre une maladie infectieuse dans le cas de l'homme. D'autres vaccins ont aussi été élaborés, dans ce cadre il s'agit des vaccins inactivés, des vaccins à base d'adénovirus.
- Bien que la vaccination soit le moyen le plus sûr pour lutter contre la pandémie, l'efficacité de tous les vaccins reste à confirmer dans les années ou mois à venir.
- En revanche, l'apparition des nouveaux variants dont certains sont assez dangereux a poussé la communauté scientifique à commencer à concevoir des vaccins de deuxième génération.

En effet, même si tous ces vaccins apportent une solution efficace face à la pandémie qui sévit, les scientifiques sont déjà en train d'élaborer des vaccins de deuxième génération qui auront par exemple un autre mode d'administration (orale ou nasal) ce qui pourra être très intéressant pour faciliter leur distribution, ne nécessitent pas une conservation au froid, ne requièrent pas deux doses mais une seule, avec des effets secondaires réduits et pouvant être produits de manière efficace.

Références Bibliographie

Références bibliographiques

- ✂ (Anonym 1): Our World in Data (OWID), 2020. Coronavirus (COVID-19) Cases. Consulté le: 25.05.2022. Disponible sur:<https://ourworldindata.org/covid-cases>.
- ✂ (Anonyme 2): Algérie Presse Service (APS), 2020. Le ressortissant italien atteint du coronavirus transféré vers son pays. Consulté le : 25.05.2022. Disponible sur : <http://www.aps.dz/algerie/102314>.
- ✂ (Anonyme 3): Variant Covid: en France, Omicron, Delta, Mu, liste. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2685453-variant-covid-nouveau-afrique-france-delta-mu-liste-danger-contagion/>.
- ✂ (Anonyme 4): UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: technical briefing 29 [Internet]. London: Crown Copyright; 2021 [cité le 26 novembre 2021]. Disponible à : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1036324/Technical_Briefing_29_published_26_November_2021.pdf.
- ✂ (Anonyme 5): COVID C, Team R. SARS-CoV-2 B. 1.1. 529 (Omicron) Variant—United States, December 1–8, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021 Dec 17;70(50):1731. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7050e1>.

A

- ✂ Ahmad A. T, Kisa F, Taj M, Urooj F, Indrakant K.S, Archana S, Shaikh M.A, Gururao H, Gulam, M.H. Md, Imtaiyaz H. Aperçu du génome, de la structure, de l'évolution, de la pathogenèse et des thérapies du SRAS-CoV-2: approche de la génomique structurale. *collection d'urgence de santé publique d'Elsevier*. 2020; 1866(10):165878 pp. 6-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.
- ✂ Ai et al., 2020 ; Revel et al., 2020 ; Kherad et al., 2020) .
- ✂ Alexandre. A et al, Refrigeration of COVID-19 vaccines: idealstoragecharacteristics, energyefficiency and environmental impacts of various vaccine options, energies, 2020.
- ✂ Amir I. J, Lebar Z, Yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostique biologique. *OptionBio, Elsevierpublic health emergency collective*. 2020; 30(619):pp 15-20. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0992-5945\(20\)30178-1](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0992-5945(20)30178-1).
- ✂ Amjad M.W,esharwani P, Mohd Amin M.C.I, Iyer A.K, Recent advances in the design, development, and targeting mechanisms of polymeric micelles for delivery of siRNA in cancer therapy, *Prog. Polym. Sci.* 64 (2017) 154–181, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2016.09.008>.

B

- ✂ Biesmans F, Dubois D, Renda JC. S'informer sur le coronavirus et la vaccination. Éditions Wallonie Insoumise, 2020, 400(10369), pp. 98-110. n.d.
- ✂ Bonny .Vet al, COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages, Elsevier, 2020.
- ✂ Bos E. C, Luytjes W, van der Meulen H.V, Koerten H.K, et SpaanW.J, « The production of recombinant infectious DI-particles of a murine coronavirus in the absence of helper virus », *Virology*, vol. 218, no 1, p. 52-60, avr. 1996, doi: 10.1006/viro.1996.0165.

C

- ✂ Calder P.C, Carr A.C, Gombart A.F, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a wellfunctioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*.2020;12(4).
Availableat:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32340216>.
- ✂ Chen J, W et G.W. Omicron BA.2 (B.1.1.529.2): high potential to becoming the next dominating variant. *ArXiv [Preprint]*. 2022 Feb 10. Epub ahead of print. PMID:35184669.
- ✂ Chen M, Tian E. Tian L, Han R, Wang S, Xiang Q, Zhang S, El Arnaout T, Cheng W, Overview of lethal human coronaviruses, *Signal Transduct. Target. Ther.* 5 (2020) 89, <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0190-2>.
- ✂ Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507—13.

D

- ✂ Daniel R Feikin, Melissa M Higdon, Laith J Abu-Raddad, Nick Andrews, Rafael Araos, Yair Goldberg, Michelle J Groome, Amit Huppert, Katherine L O'Brien, Peter G Smith, Annelies Wilder-Smith, Scott Zeger, Maria Deloria Knoll, Minal K Patel, 2022, Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression, *The Lancet*, Volume 399, Issue 10328, Pages 924-944, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0).
- ✂ David Meyer, « *What's Omicron? Here's what we know and don't know about the new COVID variant that's roiling markets and air travel* » [[archive](#)], sur *Fortune*, 16 novembre 2021 (consulté le 26 novembre 2021).

- ✂ Denis Y, Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous primeboost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, *the lancet* 2021.
- ✂ Dhama K, Khan S, Tiwari R. et al. Coronavirus Disease 2019–COVID-19. (2020). *Clinical Microbiology Review*, 33(4).
- ✂ Dong Y et al, A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates, 2020 <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>.
- ✂ Drosten C, Gunther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967—76.

E

- ✂ Ewen Callaway, « *Heavily mutated coronavirus variant puts scientists on alert* », *Nature*, 25 novembre 2021 (DOI [10.1038/d41586-021-03552-w](https://doi.org/10.1038/d41586-021-03552-w), [lire en ligne \[archive\]](#)).

F

- ✂ Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, Crispim MAE, Sales FC, Hawryluk I, McCrone JT, Hulswit RJG, Franco LAM, Ramundo MS, et al., Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. medRxiv. 2021 Mar 03; [PMC free article] [PubMed].
- ✂ Faure S. Vaccins (1/2). *Actualités Pharmaceutiques*. 2013, 52(527), pp. 57–60. n.d.
- ✂ Florian Kramme, SARS-CoV-2 vaccines in development, *Review*, 2020.
- ✂ Fu L. B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrickk T,... and Luo G. Clinical characteristics of corona virus disease 2019 COVID19 in china: a systematic review and meta analysis. *journal of infection*. (2020).

G

- ✂ Gates B, « *Responding to Covid-19: A once-in-a-century pandemic?* », *The New England Journal of Medicine*, vol. 382, no 18, février 2020, p. 1677–79 (PMID 32109012, DOI [10.1056/nejmp2003762](https://doi.org/10.1056/nejmp2003762) Accès libre).
- ✂ Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, Tambone V, Caruso A, Angeletti S, Zella D, Ciccozzi M. Evolution patterns of SARS-CoV-2:

Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Jan 29;538:88-91. [PMC free article] [PubMed].

- ✂ Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D. V, Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J., Viruses, C.S.G. of the I.C. on T. of, 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695->.

H

- ✂ Haan C. A. M et Rottier P. J. M, « Molecular interactions in the assembly of coronaviruses », (2005) *Adv Virus Res*, vol. 64, p. 165-230, 2005, doi: 10.1016/S0065-3527(05)64006-7.
- ✂ Habibzadeh P, Mofatteh M, Silawi M, Ghavami S, Faghihi M. A. Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview. (2021). *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 1–20.
- ✂ Harvey W T, Carabelli A M, Jackson B, et al: SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. (2021). *Nat Rev Microbiol* 19:409-424, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0> <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00573-0>.
- ✂ He X, Hong W, Pan X, Lu G, Wei X. SARS-CoV-2 Omicron variant: characteristics and prevention. *MedComm.* 2021 Dec 16. <https://doi.org/10.1002/mco2.110> <https://theconversation.com/covid-19-la-diffusion-par-aerosol-une-menace-plus-grande-que-loms-ne-le-supposait-142592> <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission> <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.14.431117v2.abstract>.
- ✂ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. (2021). *Nature reviews. Microbiology*, 19(3), 141–154.
- ✂ Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.

J

- ✂ Jamai Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. (2020). *Option/Bio*, 31(619), 15–20.

K

- ✂ Kemp S, Harvey W, Datir R, Collier, D, Ferreira I, Carabelli A, Robertson D, and Gupta R. Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion ΔH69/V70 (Microbiology). (2020). <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.14.422555v4>.
- ✂ Kesharwani D.P, Alhakamy N.A, Siddique H.R, Accentuating CircRNAmiRNA-transcription factors axis: a conundrum in cancer research, *Front. Pharmacol.* 12 (Singh 2022) 3904, <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.784801/BIBTEX>.
- ✂ Kesharwani P.K, Banerjee S, Gupta U, Mohd Amin M.C.I, Padhye S.,Sarkar F.H, Iyer A.K, PAMAM dendrimers as promising nanocarriers for RNAi therapeutics, 18 (2015) 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.06.003>.
- ✂ Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, Hengartner N, Giorgi EE, Bhattacharya T, Foley B, Hastie KM, Parker MD, Partridge DG, Evans CM, Freeman TM, de Silva TI, Sheffield COVID-19 Genomics Group. McDanal C, Perez LG, Tang H, Moon-Walker A, Whelan SP, LaBranche CC, Sapphire EO, Montefiori DC. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020 Aug 20; 182(4):812-827.e19. [PMC free article] [PubMed].
- ✂ Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV2 genomes. *Bull World Health Organ.* 2020; 98(7):495–504.
- ✂ Kozlov M. Omicron's feeble attack on the lungs could make it less dangerous.(2022). *Nature.* 2022:177-. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00007-8>.
- ✂ Kwatra et al, Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant, *journal of medicine*, 2021, vol.384, n.20 .

L

- ✂ L. Y *et al.*, « Identification of an epitope of SARS-coronavirus nucleocapsid protein. », (2003). *Cell Res*, vol. 13, no 3, p. 141 - 145, juin 2003, doi: 10.1038/sj.cr.7290158.
- ✂ Lam TT, Jia N, Zhang YW, Shum MH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583:282—5.
- ✂ Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG, Lessler J. La période d'incubation de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) à partir

de cas confirmés signalés publiquement : estimation et application. *Ann Stagiaire Med.* 05 mai 2020 ; 172 (9):577-582. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)].

M

- ✂ Marcus Parekh, Poppie Platt, Global Health Security Team et Joe Barnes, « *Coronavirus latest news: EU suspends all flights to southern Africa over omicron Covid variant fears* », *The Telegraph*, 26 novembre 2021 (ISSN 0307-1235, lire en ligne [[archive](#)], consulté le 26 Mars 2022).^[Réf. non conforme].
- ✂ Matusik É, Ayadi M, & Picard N. Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités Pharmaceutiques.* (2020). doi:10.1016/j.actpha.2022.06.10.
- ✂ Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimation de la proportion asymptomatique de cas de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) à bord du bateau de croisière Diamond Princess, Yokohama, Japon, 2020. *Euro Surveill.* 2020 mars ; 25 (10) [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)].
- ✂ Monika S et al, Prospects of, Replication-Deficient Adenovirus Based Vaccine Development against SARS-CoV-2, *vaccines*, 2020, vol8 n293.

N

- ✂ Nasreen et al., (2021) .
- ✂ Nicola Veronese, Carlo Saccaro, Jacopo Demurtas, Lee Smith, Ligia J. Dominguez, Stefania Maggi, Mario Barbagallo, 2021, Prevalence of unwillingness and uncertainty to vaccinate against COVID-19 in older people: A systematic review and meta-analysis, *Ageing Research Reviews*, Volume 72, 101489, ISSN 1568-1637, <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101489>.
- ✂ Nikolaos. C, SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates, *npj vaccine* 2021.
- ✂ Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, Kinoshita R, Yang Y, Yuan B, Akhmetzhanov AR, Linton NM. Estimation du ratio asymptomatique des nouvelles infections à coronavirus (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 mai ; 94 :154-155. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)].

P

- ✂ Park H, Jin P, Jung S, Kim J. Quick overview of diagnostic kits and smartphone apps for urologists during the COVID-19 pandemic: a narrative review. (2021). *Translational andrology and urology*, 10(2), 939–953.

- ✂ Peng, Fujun, Lei Tu, Yongshi Yang, Peng Hu, Runsheng Wang, Qinyong Hu, Feng Cao, Taijiao Jiang, Jinlyu Sun, Guogang Xu, et Christopher Chang. 2020. « Management and Treatment of COVID-19: The Chinese Experience ». *Canadian Journal of Cardiology* 36(6):915-30. doi: 10.1016/j.cjca.2020.04.010.
- ✂ Petros Galanis, Irene Vraka, Olga Siskou, Olympia Konstantakopoulou, Aglaia Katsiroumpa, Daphne Kaitelidou, 2022, Willingness, refusal and influential factors of parents to vaccinate their children against the COVID-19: A systematic review and meta-analysis, *Preventive Medicine*, Volume 157, 106994, ISSN 0091-7435, <https://doi.org/10.1016/j.ypped.2022.106994>.

Q

- ✂ Qiang Wang, Liuqing Yang, Hui Jin, Leesa Lin, Vaccination against COVID-19: A systematic review and meta-analysis of acceptability and its predictors, *Preventive Medicine*, Volume 150, 2021, 106694, ISSN 0091-7435, <https://doi.org/10.1016/j.ypped.2021.106694>.

R

- ✂ Rambaut A, Loman N, Pybus O, et al: Preliminary genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in the UK defined by a novel set of spike mutations. 9 décembre 2020. <https://virological.org/t/preliminary-genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-the-uk-defined-by-a-novel-set-of-spike-mutations/563>.
- ✂ Rebecca Weintraub, Prashant Yadav et Seth Berkley, « A COVID-19 vaccine will need equitable, global distribution », *Harvard Business Review*, 2 avril 2020 (ISSN 0017-8012, lire en ligne[archive du 9 juin 2020], consulté le 9 juin 2020).

S

- ✂ Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine. *NEJM*. 2021, 384(19), pp. 1824-1835. n.d.
- ✂ Santos J. C, & Passos G. A. The high infectivity of SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation. (2021). bioRxiv, 2020-12. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.29.424708v1.abstract>.
- ✂ Saxena SK, Kumar S, Ansari S, Paweska JT, Maurya VK, Tripathi AK, Abdel-Moneim AS. Transmission dynamics and mutational prevalence of the novel SARS-CoV-2 Omicron Variant of Concern. *Journal of Medical Virology*. 2022 Jan 20. <https://doi.org/10.1002/jmv.27611>.

- ✂ Schoeman et B. C. Fielding, « Coronavirus envelope protein: current knowledge », (2019). *Virology Journal*, vol. 16, no 1, p. 69, mai 2019, doi: 10.1186/s12985-019-1182-0.
- ✂ Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med*. 2021; 384(24):2352–4.
- ✂ Shinde V et al, Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant, *journal of medicine*, 2021.
- ✂ Sinha S, Tam B, Wang SM. Altered interaction between RBD and ACE2 receptor contributes towards the increased transmissibility of SARS CoV-2 delta, kappa, beta, and gamma strains with RBD double mutations. *BioRxiv* 2021. doi:10.1101/2021.08.30.458303.
- ✂ Slavov SN, Leister Patane JS, Santos Bezerra Rd, et al. Genomic monitoring unveil the early detection of the SARS-CoV-2 B.1.351 lineage (20H/501Y.V2) in Brazil. *J Med Virol*. 2021: In press.
- ✂ Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell* 2020; 182:e20:1295–310. doi:10.1016/j. cell.2020.08.012.
- ✂ Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Surveillance des cas de maladie à coronavirus 2019 - États-Unis, 22 janvier-30 mai 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19; 69 (24):759-765. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)].

T

- ✂ Tan Z, Chen Z, Yu A, Li X, Feng Y, Zhao X, Xu W, Su X. The First Two Imported Cases of SARS-CoV-2 Omicron Variant—Tianjin Municipality, China, December 13, 2021. *China CDC Weekly*. 2022 Jan 28;4(4):76. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.266>.
- ✂ Tekade R.K, Tekade M, Kesharwani P, D’Emanuele A., RNAi-combined nanochemotherapeutics to tackle resistant tumors, *Drug Discov. Today* (2016), <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.06.029>.
- ✂ Tian D, Sun Y, Xu H, Ye Q. The emergence and epidemic characteristics of the highly mutated SARS-CoV-2 Omicron variant. *Journal of Medical Virology*. 2022 Feb 3. <https://doi.org/10.1002/jmv.27643>.

- ✂ Tian F, Tong B, Sun L, Shi S, Zheng B, Wang Z. et coll. Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2. (2021). bioRxiv.

U

- ✂ Umakanthan S, Sahu P, Ranade A. V, Bukelo M. M, Rao J. S, Abrahao-Machado L. F, Dahal S, Kumar H, Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). (2020). *Postgraduate medical journal*, 96(1142), 753–758.

V

- ✂ Voysey M , Clemens S.A.C , Madhi S .A, Weckx L.Y, Folegatti P.M,. AleyP.K, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 2021, 397(10269), pp. 99-111. n.d.

W

- ✂ Walls A. C, Park Y. J, Tortorici M. A, Wall A, McGuire A. T, et Veessler D, « Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein », (2020). *Cell*, vol. 181, no 2, p. 281-292.e6, avr. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
- ✂ Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 2020 182, pp. 713-721. n.d.
- ✂ Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, Liu L, Kwong PD, Huang Y, Shapiro L, Ho DD. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. bioRxiv. 2021 Apr 09; [PMC free article] [PubMed].
- ✂ Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021; 593 (7857):130–5.
- ✂ Washington NL, Gangavarapu K, Zeller M, et al: Genomic epidemiology identifies emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. (2021). [PRÉPUBLICATION] MedRxiv 7 février 2021 <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21251159>.

- ✂ Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med* 2021; 27:622–5. doi:10.1038/s41591-021-01285-x .
- ✂ Wu L, Chen Q, Liu K, Wang J, Han P, Zhang Y, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2. *Cell Discov* 2020;6:68, <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-00210-9>.

X

- ✂ Xia S, Zhu Y, Liu M et al Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. (2020). *Cell MolImmunol* 17:765–767. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0374-2>.
- ✂ Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583:286—9.

Y

- ✂ Yang S, Shan T, Xiao Y, Zhang H, Wang X, Shen Q, et al. Digging metagenomic data of pangolins revealed SARS-CoV2 related viruses and other significant viruses. *J Med Virol* 2021; 93:1786—91.
- ✂ Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell* 2020;183:739–51. doi:10.1016/j.cell.2020.09.03291 Collier DA, De Marco A, Ferreira IATM, et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature* 2021; 593:136–41. doi:10.1038/s41586-021-03412-7.

Z

- ✂ Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367:1814—20.
- ✂ Zhang W, Davis BD, Chen SS, Sincuir Martinez JM, Plummer JT, Vail E. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA*. 2021 Apr 06; 325(13):1324-1326. [PMC free article] [PubMed].
- ✂ Zhang, Y.-J. et al. Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-

- controlled phase 2 clinical trial. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216> (2020).
- ✂ Zhou P, Yang X.L, Wang X.G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H.R, Zhu Y, Li B, Huang C.L, et al., A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. (2020). *Nature* 579, 270e273.
- ✂ Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270—3.
- ✂ Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382:727—33.

Site web :

- [1]. Dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 » [archive], sur www.who.int (consulté le 13 mars 2022).
- [2]. Brendan N .how to build trust vaccines. 2020 [En ligne] . Disponible sur le site : <https://www.theatlantic.com/ideas/archive/2020/12/how-to-build-trust- vaccines/617367/3>. (consulté le 24 avril 2022)
- [3]. MesVaccins.net. JanssenCOVID-19 Vaccine 2021 [En ligne]. Disponible sur le site : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-janssen-covid-19- vaccine> (Consulter le 08.06.2022)
- [4]. OMS, Le vaccin de Johnson & Johnson contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir, <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-youneed-to-know> (consulté le 11 juin 2022)
- [5]. <https://arbre-des-connaissances-apsr.org/le-cycle-viral-de-sars-cov-2/> (Consulter le 20.05.2022)
- [6]. <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/environnement/modes-transmission> (consulté le 11 juin 2022)
- [7]. <https://theconversation.com/covid-19-la-diffusion-par-aerosol-une-menace-plus-grande-que-loms-ne-le-supposait-142592>(consulté le 11 juin 2022)
- [8]. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.12.29.424708v1.abstract>(consulté le 11 juin 2022)
- [9]. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2020/08/msc200275/msc200275.html?fbclid=IwAR0obk1UVx1ncH6ObCsijgfMT9nLqGIN8dPEtjIpaZWwFa-_lufpExKSi-g (consulter le 02/06/2022)
- [10]. <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-ce-qu-il-faut-savoir> (consulter le 05.05.2022)
- [11]. <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-plusieurs-evolutions-possibles-et-differentes-approches-therapeutiques-etude/> (consulter le 26.05.2022)
- [12]. COG-UK, site web: <https://www.cogconsortium.uk/studies/>(consulter le 19.05.2022)
- [13]. <https://www.bbc.com/afrique/monde-57682599>. (Consulter le 26.05.2022)
- [14]. <https://information.tv5monde.com/info/covid-19-que-sait-du-variant-delta-414188> (consulter le 08.05.2022)

- [15]. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2712479-variant-delta-covid-france-origine-symptomes-incubation/> (consulter le 01.05.2022)
- [16]. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/variant-coronavirus-variant-delta-19534/> (consulter le 07.05.2022)
- [17]. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2712479-variant-delta-covid-france-origine-symptomes-incubation/> (consulter le 03.05.2022)
- [18]. <https://www.bbc.com/afrique/monde-58186958> (consulter le 03.05.2022)
- [19]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/> (consulter le 29.05.2022)
- [20]. Who.int. Tracking SARS-CoV-2 variants. World health organisation. Available: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (consulté le 14 juin 2022)
- [21]. <https://www.cna-aiic.ca/fr/maladie-a-coronavirus/prevention-et-traitement> (consulter le 29.05.2022)
- [22]. <https://www.academie-sciences.fr/fr/Rapports-ouvrages-avis-et-recommandations-de-l-Academie/covid-19-les-medicaments.html> (consulter le 29.05.2022)
- [23]. <https://novavax.reportablenews.com/pr/novavax-covid-19-vaccine-19-demonstrates-90-overall-efficacy-and-100-protection-against-moderate-and-severe-disease-in-prevent-19-phase-3-trial>
- [24]. <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-ce-qu-il-faut-savoir> (consulter le 05.05.2022)
- [25]. <https://www.nouvelobs.com/vaccination-anti-covid-19/20211230.OBS52714/1-efficacite-du-vaccin-chinois-sinovac-contre-omicron-remise-en-cause.html> consulter le 12/06/2022.19:23
- [26]. « Dispositif pour accélérer l'accès aux outils de lutte contre la COVID-19 » [archive], sur www.who.int (consulté le 13 mars 2022).
- [27]. Brendan N .how to build trust vaccines.2020 [En ligne] . Disponible sur le site : <https://www.theatlantic.com/ideas/archive/2020/12/how-to-build-trust-vaccines/617367/3>. (consulté le 13 mars 2022).
- [28]. MesVaccins.net. JanssenCOVID-19 Vaccine 2021 [En ligne]. Disponible sur le site : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/666-janssen-covid-19-vaccine> (consulté le 13 mars 2022).
- [29]. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (consulté le 13 mars 2022).

- [30]. China COVID vaccine reports mixed results what doesthatmean for the pandemic?, nature 2021, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00094-z> (consulté le 13 mars 2022).
- [31]. OMS, 24 mai 2021, Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin antiCOVID-19 inactivé CoronaVaccdéveloppé par Sinovac, file:///E:/M%C3%A9moire/Covid%203/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendationSinovac-CoronaVac-2021.1-fre.pdf (consulté le 13 avril 2022).
- [32]. BBIBP-CorV, Sinopharm COVID-19 vaccine, Lancet Infectious Diseases, 2021, <https://laptrinhx.com/news/bbibp-corv-sinopharm-covid-19-vaccine-xb9PRa9/amp/>(consulté le 25 mai 2022).
- [33]. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2687339-vaccin-pfizer-comirnaty-covidcoronavirus/#:~:text=2%20injections%2C%20pour%20que%20la,mois%20après%20a%20deuxième%20dose.> (consulté le 25 mai 2022).
- [34]. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know> (consulté le 25 mai 2022).
- [35]. <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech> (consulté le 25 mai 2022).
- [36]. <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/covid-19-vaccine-moderna> (consulté le 25 mai 2022).
- [37]. <https://www.paho.org/fr/haiti/vaccination-contre-covid-19-information-pratiques> (consulté le 25 mai 2022).
- [38]. OMS, Le vaccin de Johnson & Johnson contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir, <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-youneed-to-know> (consulté le 25 mai 2022).
- [39]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca (consulté le 10 juin 2022).
- [40]. <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-merscov/?fbclid=IwAR2R1ApDLzhFf5TeSR6A5wiJ54HVO4qcAcPX5oaYnrFhAPgSTECQms hxM>
- [41]. <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>. (Consulté le 10 juin 2022).
- [42]. <https://www.vidal.fr/actualites/28766-efficacite-de-la-troisieme-dose-contre-omicron-la-guerre-des-clones.html> consulter le 12/06/2022.12 :30
- [43]. <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-plusieurs-evolutions-possibles-et-differentes-approches-therapeutiques-etude/> (consulter le 26.05.2022)

Annexes

ANNEXE

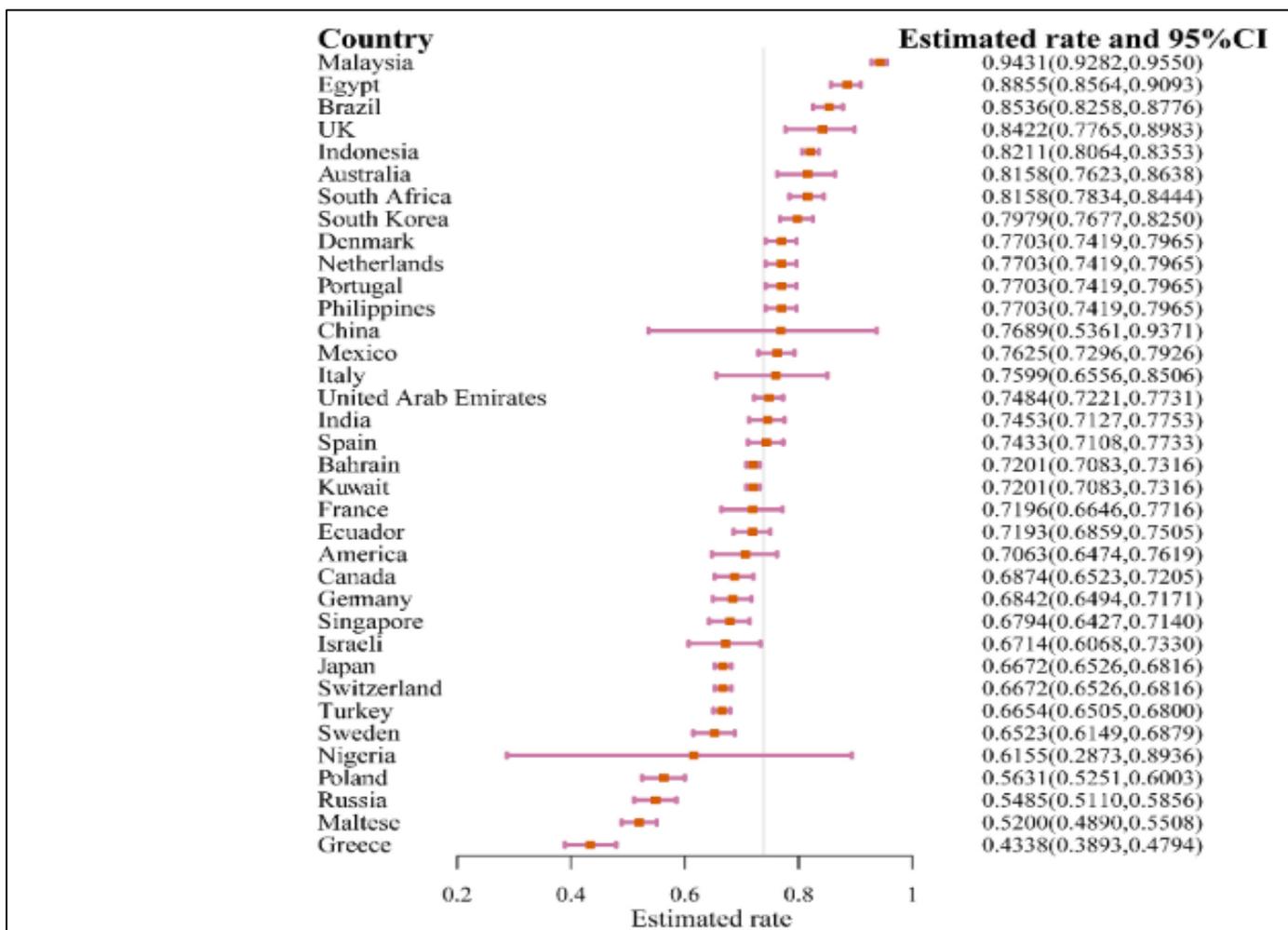
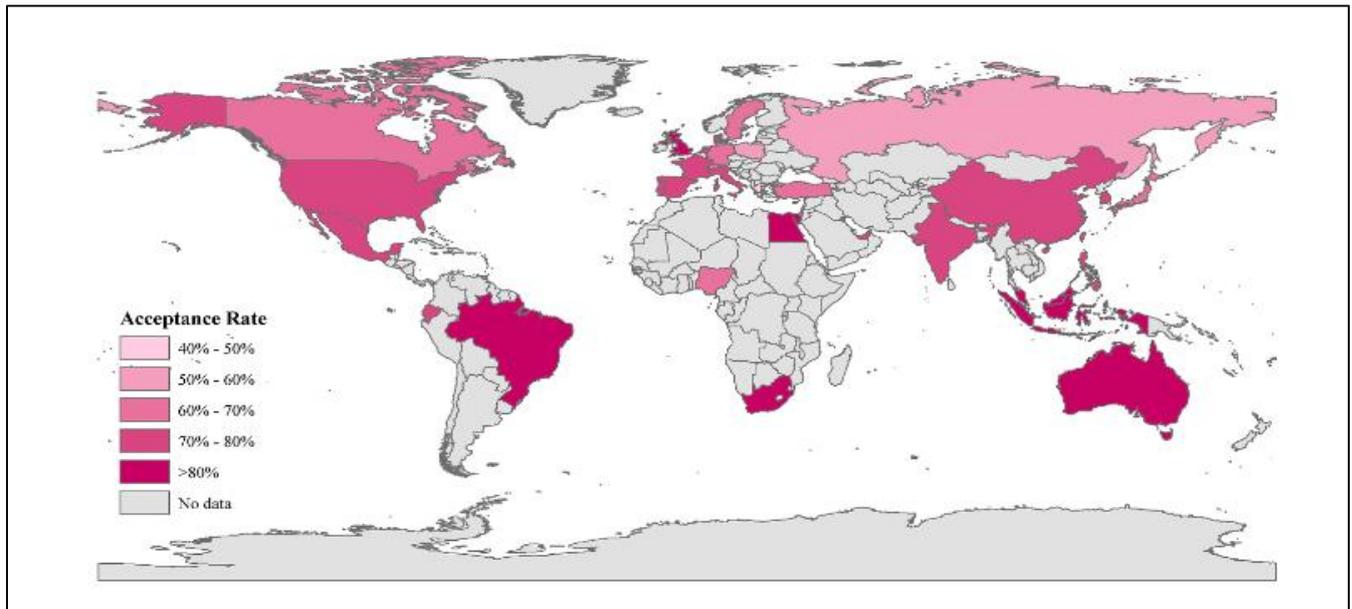


Fig. 3. Estimated COVID-19 vaccination acceptance rate worldwide[.

†The vertical bar represents the overall pooled rate (0.7331).

Distribution des taux d'acceptation de vaccination dans le monde (Wang *et al.* 2021)

 Algérie		
Doses administrées	Complètement vacciné	% de la population complètement vaccinée
15,6 M	6,85 M	15,6 %
 Monde entier		
Doses administrées	Complètement vacciné	% de la population complètement vaccinée
12 Md +4,33 M	4,78 Md +1,24 M	61,3 %

Chiffres sur la vaccination Source : [Our World in Data](#) · Dernière mise à jour : 13/06M2022