

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie
Spécialité : Microbiologie Fondamentale.



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

*Etude comparative des différents
variants du Covid-19 et des vaccins
Anti-Covid 19*

Présenté par :

AZOUAOU Dyhia & BERBACHE Fouzia

Soutenu le: 29 Septembre 2021

Devant le jury composé de :

Mr. AMIR Nadir

Mr. DJOUDI Ferhat

Mme BENSIDHOUM Leila

M.C.A

M.C.A

M.C.B

Président

Encadreur

Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021

Remerciements

Au terme de ce modeste travail nous tenons tout d'abord remercier le bon dieu le tout puissant de nous avoir accordé le courage, la patience, la volonté et surtout la santé pour réaliser ce travail

Nos remerciements les plus profonds et les plus sincères pour nos parents, grâce à leurs efforts leurs sacrifices et leurs prières que nous sommes arrivé là où on est aujourd'hui.

On tient à remercier Mr Djoudi de nous avoir encadrés, pour ses précieux conseils, ses orientations et le temps qu'il nous a consacré afin de réaliser ce travail.

Enfin, un grand merci pour toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de cette recherche nous espérant qu'il sera d'un apport profitable pour les futurs étudiants.

Sommaire

Remerciement

Listes des tableaux et des figures

Liste des abréviations

Introduction générale	6
Chapitre I : la maladie de COVID-19	8
I.1 : Généralités.....	9
I.2 : Historique de la COVID-19.....	9
3 : La structure de SARS-COV-2.....	11
I.4 : Organisation du génome.....	12
I.5 : Cycle virale et réplication.....	13
Chapitre II : Les différents variants de SARS-COV-2	17
II.1 : Généralités.....	18
II.2 : Les variants préoccupants de SARS-COV-2.....	19
II.3 : Les variants d'intérêts de SARS-COV-2.....	26
Chapitre III : les vaccins de SARS-COV-2	28
III.1 : Généralités.....	29
III.2 : Les différents vaccins de SARS-COV-2.....	31
III.3 : Les effets secondaires des vaccins de SARS-COV-2.....	37
Chapitre VI : L'efficacité des vaccins sur les variants de SARS-COV-2	40
VI.1 : Généralités.....	41
VI.2 : Efficacité des différents vaccins contre les différents variants.....	42
Conclusion	46
Références	48
Résumé	54
Abstract	55
Table de matières	

Liste des figures et des tableaux :

Figure n°1 : Structure de SARS-COV-2.....	11
Figure n°2 : Structure génomique de SARS-COV-2.....	13
Figure n°3 : Schéma de la protéine S et son domaine de liaison au récepteur	15
Figure n°4 : Schéma récapitulative des étapes du cycle de réplication de SARS-COV-2 dans la cellule hôte.....	16
Figure n°5 : Etat de propagation mondiale du variant Alpha VOC-202012/01 au 23 janvier 2021.....	20
Figure n°6 : L'état de la propagation du variant sud-africain au 23 janvier 2021.....	22
Figure n°7 : Schéma de l'emplacement des mutations qui se localise au niveau de la protéine Spike du virus SARS-COV-2.....	23
Figure n°8 : Etat de la propagation mondiale du variant P1.....	24
Figure n°9 : Etat mondial de la propagation du variant delta(B.1.617).....	25
Tableau I : Les variants préoccupant de SARS-COV-2	26
Tableau II : les variants d'intérêts de SARS-COV-2	27

Liste des abréviations :

ACE: Antigen Carcino-Embryonnaire.

EMA: Agence Européenne Médicaments.

FDA: Food and Drugs Administration.

IGG: Immunoglobuline G.

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient.

NTD: Domaine N-Terminal.

ORF : Open Reading frame.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

PFN: Point Focal National.

RBD: Receptor binding Domain.

SAGE: Strategic advisory group of experts.

TMPRSS : Sèrine-Protèase Surface Transmembranaire.

Introduction générale :

La maladie de coronavirus 2019 (COVID-19) représente l'une des maladies les plus importantes au 21^{ème} siècle l'agent pathogène de cette maladie est le nouveau bêta-coronavirus connu sous le nom de SARS-COV-2, il appartient à la famille des coronavirus, une grande famille des virus qui comprend le syndrome respiratoire du moyen orient (MERS-COV) et le syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS-COV) (**Ben Hu, 2020**).

La COVID-19 se manifeste par des symptômes cliniques variables, allant de symptômes légers (fièvre, toux, fatigue ...) au syndrome de détresse respiratoire aiguë. Ces manifestations hétérogènes dépendent de l'âge, sexe, et des conditions de santé (maladies chroniques comme le diabète, immunodéficience humaine...) du patient (**Bulut, 2020**).

C'est en Chine que cette maladie est apparue pour la première fois dans la ville de Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei qui fut hospitalisé le premier patient suite à une infection contagieuse en décembre 2019 qui s'est en très peu de temps propagée dans la totalité des régions du monde. En janvier 2020 l'organisation mondiale de la santé (OMS) décrète une urgence sanitaire mondiale (**OMS, 2020**).

Le nombre de cas a atteint 231.968.320 millions et nombre de morts environ 4.752.730 millions, au 25 septembre 2021. Cette situation a exhorté les scientifiques et les chercheurs du monde entier à mener des recherches approfondies pour mettre en place un vaccin efficace capable d'arrêter cette pandémie (**Liu, 2020**).

Le SARS-COV-2 est un virus à ARN, donc il possède un taux de mutations très élevé, lors de sa réplication il subit des modifications, qui donnent lieu à des variants parfois mieux adaptés à l'environnement que le virus initial. Certaines mutations peuvent entraîner des changements dans les caractéristiques du virus comme une altération de la transmission ou de sa gravité (se propage plus rapidement et provoque une forme plus grave de la maladie).

A l'état actuel de la situation sanitaire, plusieurs questions restent sans réponses. Parmi lesquelles : - Est-ce les vaccins développés sont efficaces contre ces variants ? Quels est leur mode d'action et leurs effets secondaires ? Y'aura-t-il de nouveaux variants qui vont apparaître au fil du temps ? Comment l'humanité va faire face à un ces

nouveaux variantes qui peuvent être plus contagieux et plus dangereux que l'infection a la souche originale? Quel sont les impacts du Covid-19 sur la population mondiale ? Afin de répondre à ces questions une analyse bibliographique a été menée pour comprendre

- L'apparition et l'évolution de la Covid-19
- La morphologie et répllication de coronavirus
- Les mutations et l'apparition des variantes du coronavirus
- Les vaccins existants, leur efficacité et leurs effets secondaire

Chapitre I:
La maladie de COVID-19

1. Généralités :

La maladie de coronavirus 2019 est une maladie infectieuse de type zoonose viral causée par la souche de coronavirus SARS-COV-2.

Les symptômes les plus fréquents de cette maladie sont la fièvre, la toux, la fatigue, et la gêne respiratoire, dont les formes les plus graves l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, qui peut entraîner la mort, notamment chez les personnes les plus fragiles du fait exacerbé du système immunitaire inné (choc cytokinique), une perte brutale de l'odorat (anosmie) associée ou non à la perte du goût, sont des manifestations relativement fréquentes et parfois révélatrices de l'infection par SARS-COV-2 (**Yousef et al, 2020**).

2. Historique de la COVID-19 :

Un homme de 41 ans a été admis à l'hôpital central de Wuhan le 26 décembre 2019, 6 jours après le début de la maladie. Il n'avait pas d'antécédents d'hépatite, de tuberculose ou de diabète et a signalé de la fièvre, une oppression thoracique, une toux improductive, des douleurs et une faiblesse depuis 1 semaine lors de la présentation. Le Centre de contrôle et de prévention des maladies de Wuhan a mené une enquête épidémiologique et a découvert que le patient travaillait dans un marché couvert local de fruits de mer où, en plus des poissons et des crustacés, divers animaux sauvages vivants (dont des hérissons, des blaireaux, des serpents et des oiseaux) étaient disponibles à la vente ainsi que des carcasses d'animaux. Cependant, aucune chauve-souris n'était disponible à la vente et le patient ne se souvenait pas d'avoir été exposé à des volailles vivantes, bien qu'il puisse avoir été en contact avec des animaux sauvages (**Wu, 2020**).

Le 31 décembre 2019, le bureau de pays de l'OMS en Chine a été informé que des cas de pneumonie d'étiologie inconnue avaient été détectés dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en Chine.

Du 31 décembre 2019 au 3 janvier 2020, un total de 44 patients présentant une pneumonie d'étiologie inconnue a été signalé à l'OMS par les autorités nationales chinoises. Aucun agent causal n'a été identifié pendant cette période de déclaration. Puis, les 11 et 12 janvier 2020, l'OMS a reçu de la Commission nationale de la santé de Chine des précisions supplémentaires indiquant que la flambée était associée à l'un des marchés de fruits de mer de la ville de Wuhan (**OMS.2020**).

Le 7 janvier 2020, les Chinois, ont isolé et identifié un nouveau type de coronavirus afin que les autres pays puissent développer des kits de diagnostic spécifiques. Le 12 janvier

2020, la Chine a partagé la séquence génétique du nouveau coronavirus (Wang et al., 2020)

Le 13 janvier 2020, le ministère de la Santé publique de la Thaïlande a signalé le premier cas importé de nouveau coronavirus (2019-nCoV) confirmé en laboratoire à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine. Le 15 janvier 2020, le ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon (MHLW) a signalé un cas importé de 2019-nCoV confirmé en laboratoire provenant du même lieu d'origine (OMS, 2020).

Le 20 janvier 2020, le point focal national RSI (PFN) de la République de Corée a signalé le premier cas de nouveau coronavirus, également en provenance de Wuhan, en Chine (Park, 2020).

En Mars 2020 l'OMS annonce que COVID-19 est désormais une pandémie et certains pays appliquent des mesures strictes comme les fermetures des frontières le confinement l'annulation des compétitions mondiale (les jeux olympiques....)

A partir de mars 2020 augmentation importante de nombre des cas et le nombre des morts partout dans le monde (231.968.320 millions de cas et le nombre de morts environ 4.752.730 millions, au 25 septembre 2021).

Depuis le début de la pandémie des entreprises, des organisations internationales de santé et des sociétés pharmaceutiques ont investis des milliards de dollars pour pouvoir développer des vaccins qui pourraient lutter contre la propagation de ce virus.

Dès janvier 2020 plusieurs vaccins ont commencé à être élaborés en Russie, en occident par le groupe pharmaceutique Johnson and Johnson, à l'université d'oxford, en Allemagne par le laboratoire BioNTech.

Le 11 août 2020 l'OMS recense 168 vaccins à l'étude dans le monde : 28 auraient déjà été évalués dans le cadre des essais cliniques sur l'homme en octobre 2020 nombre était de 193 dont 10 en phase 3 (OMS, 2020).

A partir de janvier 2021 détection de nouveaux variants de coronavirus comme le variant britannique VOC202012/01, le variant sud-africain 501.V2, les variants brésiliens B.1.1.281 et P.1 et le variant indien.

3. La structure et la morphologie du SARS-COV-2 :

Le coronavirus appartient à la famille des coronaviridae il s'agit d'un virus qui possède un ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive de taille près de 30 000 Bases , réparties sur 15 gènes.(un des plus gros virus à ARN) (Perlman S, 2009), c'est un virus sphérique enveloppé de 60-220 nm qui comprend quatre protéines structurales majeures : la protéine de nucléocapside (N) , la glycoprotéine Spike(S) (donne l'aspect en couronne au virus sous microscope électronique) , la protéine de l'enveloppe (E) , la protéine transmembranaire (M) et une icosaédrique à symétrie cubique (figure 1).(Schoeman, 2019)

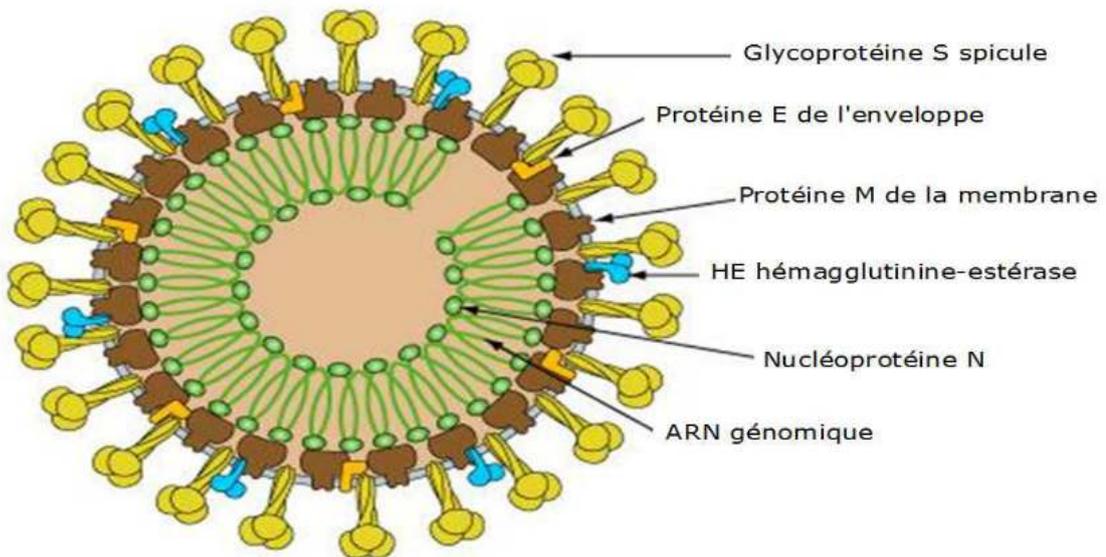


Figure n ° 1 : la structure de SARS-COV-2

La protéine N est la seule protéine qui forme la nucléocapside sa fonction principale est se lier au génome ARN du coronavirus. Bien que la protéine N soit impliquée dans les processus liés au génome viral, elle joue un rôle dans la réplication de l'ARN viral et la réponse cellulaire de l'hôte à l'infection virale. La localisation de la protéine N dans le réticulum endoplasmique lui confère une fonction d'assemblage et de bourgeonnement(Chen, 2020).

La glycoprotéine S est une glycoprotéine membranaire de type 1 avec différents domaines fonctionnels près des extrémités amino(S1) et carboxy (S2).La sous-unité S1 est périphérique et est associée aux fonctions de liaison aux récepteurs Alors que la sous-unité S2 est une protéine transmembranaire médiate la fusion des membranes virales et

cellulaires, la glycoprotéine S facilite la liaison du virus aux récepteur de la membrane des cellules de l'hôte auquel elle est adaptée (ACE2), provoque la fusion cellulaire et induit des anticorps neutralisants(Ou, 2020).

la protéine M du coronavirus joue un rôle central dans l'assemblage du virus car elle transforme les membranes cellulaires en usines où les facteurs du virus et de l'hôte se rejoignent pour fabriquer de nouvelles particules virales des études génétiques et des études d'assemblage de protéines de type viral suggèrent que la protéine M favorise l'assemblage en interagissant avec la ribonucléoprotéide virale et les glycoprotéines S au niveau du site de bourgeonnement et en créant un réseau d'interactions M-M capable d'exclure certaines protéines membranaires de l'hôte de l'enveloppe virale (Neuman, 2011)

La protéine E la plus petite mais aussi la plus mystérieuse des protéines structurelles majeures. Alors que la protéine E est abondamment exprimée à l'intérieur de la cellule infectée pendant le cycle de réplication, seule une petite partie est incorporée dans l'enveloppe du virion. La plupart de la protéine est localisée au niveau du RE, du Golgi et du compartiment intermédiaire RE-Golgi, le site du trafic intracellulaire, où elle participe à l'assemblage et au bourgeonnement du virus. Et selon les études publiées, 3 rôles ont été proposés pour la protéine E :l'interaction entre les queues cytoplasmiques des protéines M et E qui suggère que E participe à l'assemblage viral son domaine transmembranaire hydrophobe est essentiel pour la libération des virions et il est impliqué dans la pathogénie du virus (alsobaie, 2021).

4. Organisation du génome :

Sur le plan génétique, le génome du nouveau SARS CoV 2, isolé à partir d'un patient du groupe qui présentait une pneumonie atypique après avoir visité Wuhan, présentait une identité nucléotidique de 89 % avec le SARS- CoVZXC21 de la chauve-souris et de 82 % avec le SARS-CoV humain (Chan et al,2020).

Le nouveau virus a été appelé SARS-CoV-2, son génome à ARN monocaténaire contenant 29 903 nucléotides codant pour 9860 acides aminés (figure 2). Bien que ses origines ne soient pas complètement comprises, ces analyses génomiques suggèrent que le SARS-CoV-2 a probablement évolué à partir d'une souche présente chez les chauves-souris. Cependant, l'éventuel intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme, mammifère amplificateur potentiel, n'est pas connu. Il n'est même pas certain que cet intermédiaire existe puisque la virulence envers l'homme pourrait avoir été directement déclenchée par la mutation de la souche originale (wan, 2020).

L'ARN du virus contient entre 7 à 10 gènes fonctionnels, dont 4 ou 5 codent pour les protéines structurales. (ProtéineM, glycoprotéine(S), la protéine de l'enveloppe (E), protéine (N)).les gènes sont arrangés dans un ordre précis 5'-Polymérase-(HE)-S-E-M-N-3', avec un nombre variable d'autres gènes qui sont apparemment non-structuraux (ns) et souvent non-essentiels, du moins en culture cellulaire. Environ 2/3 de l'ARN viral est occupé par le gène de la polymérase. Au chevauchement entre les ORF (Open Reading Frame ou Cadre de Lecture Ouvert) des régions 1a et 1b, il y a une séquence (glissante) spécifique de 7 nucléotides et une structure en pseudo-nœud (signal d'un décalage de lecture Ribosomale), qui sont nécessaire pour la traduction de l'ORF 1b(ghasemi, 2020).

L'organisation des gènes des protéines non-structurales, qui sont intercalées entre les gènes des protéines structurales, varie de manière significative selon les différents Coronavirus. Une structure en pseudo-nœud est également prédite en 3'-Terminal de l'ARN des coronavirus.

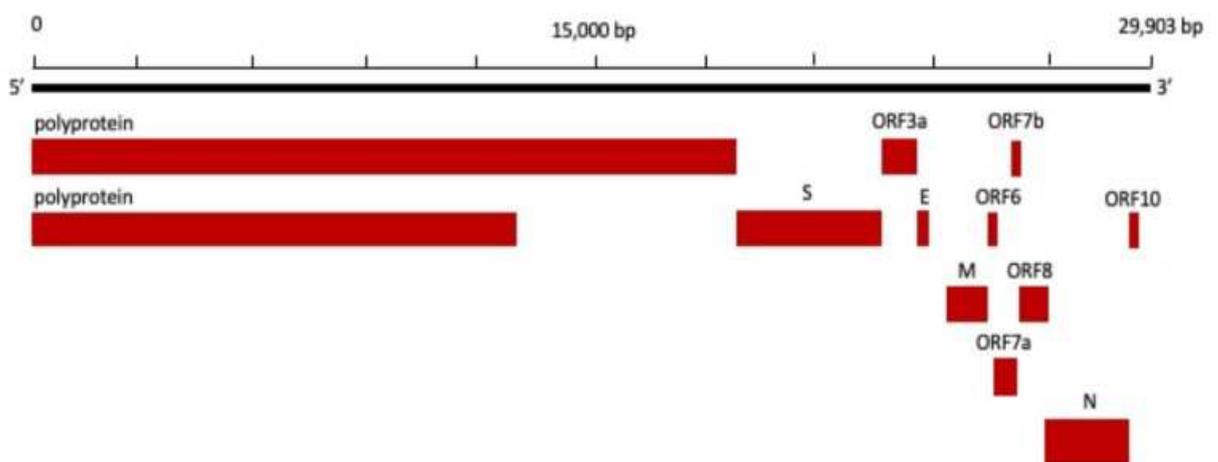


Figure n° 2: structure génomique de la souche SARS-COV-2 Wuhan

5. Cycle virale et réplication :

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (Acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-Immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le

virus. Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (Angiotensine)

5.1. Phase d'attachement

La protéine de pointe (S) Médie l'entrée du SARS-COV-2 dans la cellule hôte, le pic du virus se lie avec le récepteur ACE via son domaine de liaison RBD. Cette protéine est constituée de deux domaines, le domaine S1 responsable de la liaison du virus à son récepteur RBD et le domaine S2 responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire

L'entrée de SARS COV-2 est activé par la pro-protéineconvertase furine tout en échappant la surveillance immunitaire (**Jian, 2020**).

5.2) Phase de fusion :

Une fois attachée au récepteur ACE2, l'enveloppe du virus fusionne avec la membrane de la cellule hôte ; cette étape nécessite une ou plusieurs coupures (clivages) de la protéine S, une très grosse protéine de surface de plus de 1200 acides aminés, qui est réalisée par plusieurs enzymes de la cellule hôte, telles que les cathepsines endosomales, la sérine-protéase de surface transmembranaire (TMPRSS), la trypsine et la Furine. Le mécanisme de clivage de protéines d'enveloppe virales par la furine se Rencontre chez d'autres virus, par exemple le virus du Sida, d'Ebola, de la Dengue ou Influenza A de la grippe (**Hoffmann, 2020**).

Suivant le coronavirus concerné et le type de cellules infectées, le clivage peut avoir lieu à différents sites de la protéine S (Figure 3) et à différents moments du cycle de vie du virus ce qui aura un forte influence sur sa pathogénicité. Les Protéines S du SARS-CoV-2 et du MERS-CoV possèdent un site de clivage pour la Furine, une protéase exprimée de manière quasi-ubiquitaire par l'ensemble des cellules Quoiqu'à un niveau variable d'un type cellulaire à l'autre (**Coutard, 2020**).



Figure n°3:Shéma de la protéine S et son domaine de liaison au récepteur (receptor binding S1 à gauche) et le domaine de fusion à la membrane (S2 à droite).S1/S2 et S2' représentent les principaux sites de clivages (crédit:millt et whittaker 2015).

5.3) Entrée dans la cellule et réplication :

Une fois l'étape de fusion réalisée, le virus injecte son patrimoine génétique (ARN) dans le cytoplasme à l'intérieur de la cellule. Cet ARN est directement traduit en protéines, comme n'importe quel ARN messenger, par la machinerie de traduction de la cellule (ribosomes), permettant la synthèse de l'ARN polymérase, impliquée dans la réplication de l'ARN viral, et d'autres protéines virales qui s'assemblent avec l'ARN en particules virales. Ces nouveaux virus ou virions quittent la cellule par exocytose et là encore la furine pourrait jouer un rôle en facilitant la libération des virions en dehors de la cellule infectée. Ces derniers infecteront de nouvelles cellules ou contamineront d'autres personnes en étant expectorés dans des gouttelettes qui seront inhalées par la bouche, le nez et les yeux (V'kovski et *al.*, 2021) .

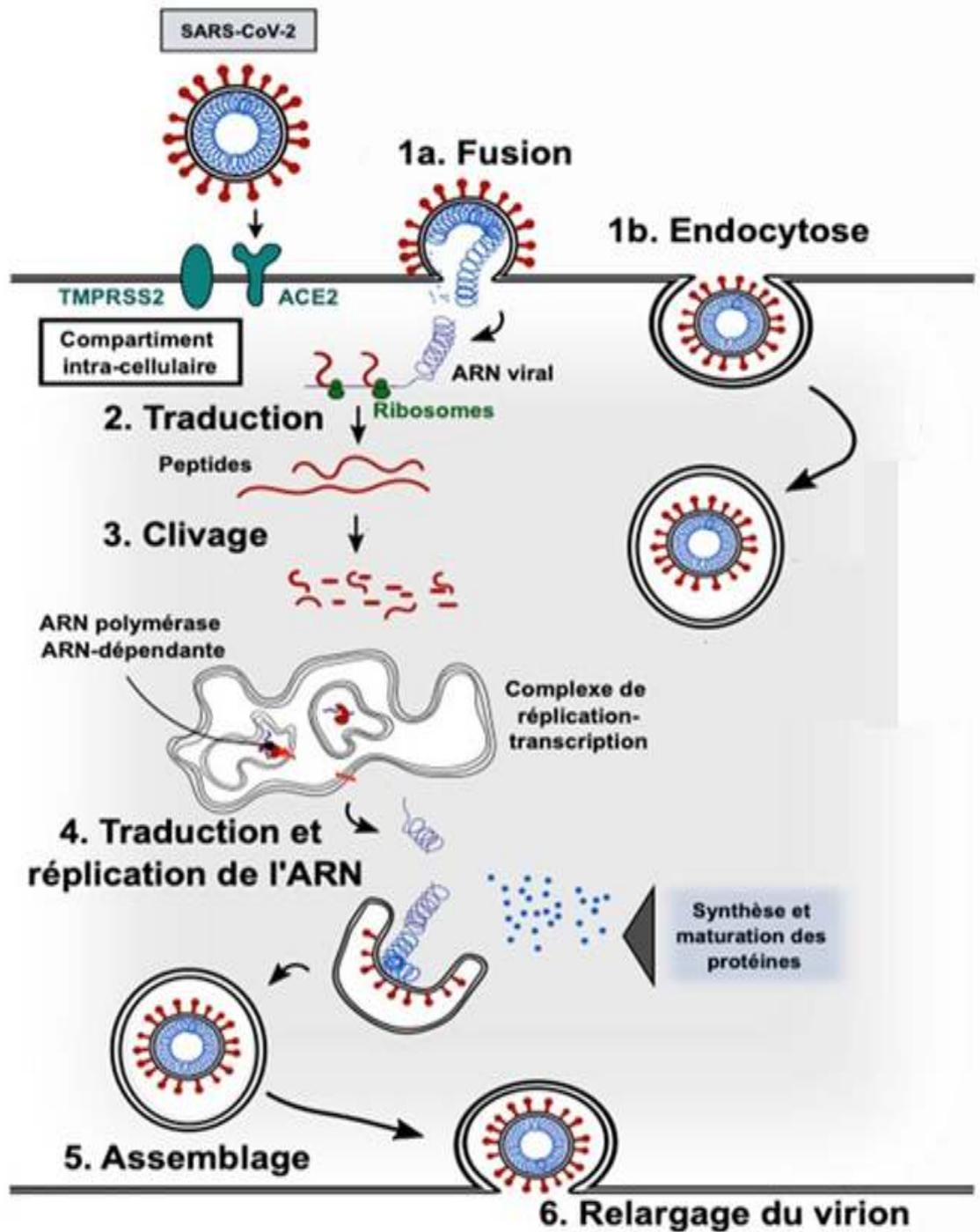


Figure n°4: Schéma récapitulatif des étapes du cycle de réplication de SARS-COV-2 dans la cellule hôte.

Chapitre II :
Les différents variants de
SARS-COV-2:

1. Généralités :

Le Coronavirus subit lors de sa réplication des mutations adaptatives dans le génome viral qui peuvent altérer le potentiel pathogène du virus même un seul échange d'acides aminés peut considérablement affecter la capacité d'un virus à échapper au système immunitaire et compliquer la progression du développement d'un vaccin contre le virus (Nathan et al., 2020).

Le SARS-COV-2 comme les autres virus à ARN est sujet à une évolution génétique tout en s'adaptant à leurs nouveaux hôtes humains avec le développement de mutations au fil du temps entraînant l'émergence de multiples variantes qui peuvent avoir des caractéristiques différentes par rapport à ses souches ancestrales

Le séquençage génomique périodique des échantillons viraux aide à détecter toute nouvelle variante génétique du SARS-COV-2 circulant dans les communautés, en particulier dans un contexte de pandémie mondiale (Abdul, 2021).

À présent, plus de 4.000 variants de la Covid-19 ont été identifiés à travers le monde. Plusieurs d'entre eux ont un impact démontré sur la santé publique, dont l'augmentation de sa capacité de transmission, la gravité de l'infection ou encore l'échappement immunitaire. Ils ont émergé depuis la fin de 2020 dans des zones géographiques distinctes, l'OMS a indépendamment établi un système de classification pour distinguer les variants émergents du SARS COV 2 en variants préoccupants (la lignée B.1.1.7 ou alpha ; la lignée B.1.351 ou beta ; la lignée P1 ou gamma et la lignée B.1.617.2 ou delta) et variants d'intérêts (epsilon B.1.427 et B.1.429 ; zêta P.2 et B.1.525 ; Iota B.1.526 ; thêta P3 ; kappa B.1.617.1 et lambda C37 (OMS, 2021).

2. Les variants préoccupants de coronavirus :

2.1) Le variant anglais (alpha selon l'OMS):

C'est le variant B.1.1.7 également connu sous le nom de VOC 202012/01 ou 20B/501Y.V1, a été dévoilé le 14 décembre 2020 par les autorités du Royaume-Uni qui ont déclaré une augmentation de l'incidence des infections par le SRAS-CoV-2 dans l'est et le sud-est de l'Angleterre et dans la région métropolitaine de Londres, associée à l'émergence d'une nouvelle variante du SRAS-CoV-2. Le premier échantillon clinique dans lequel il a pu être identifié remonte à septembre 2020. Depuis lors, il a largement remplacé les virus en circulation, devenant le variant prédominant au Royaume-Uni.

Ce variant se caractérise par une transmission plus importante, ce qui a contribué à une augmentation de l'incidence, des hospitalisations et de la pression sur le système de santé depuis la seconde moitié de décembre 2020.

Les études épidémiologiques et la modélisation mathématique suggèrent qu'il se propage 56 % plus rapidement que les autres lignées et entraîne des charges virales nasopharyngées plus élevées que la souche de type sauvage (**Davies et al, 2020**).

En janvier 2021, le Royaume-Uni a signalé la mortalité quotidienne la plus élevée due au COVID-19 depuis le début de la pandémie, Des études d'observation rétrospectives estiment à 35 % (12-64 %) l'augmentation du risque de décès associé au variant B.1.1.7, ce qui indique qu'il est non seulement plus transmissible que les lignées préexistantes, mais qu'il peut aussi provoquer une maladie plus grave.(Davies, Jarvis, Edmunds, Jewell, Diaz-Ordaz, & Keogh, 2021) Cependant, il n'y avait aucune preuve d'une maladie plus grave chez les enfants et les jeunes (**Brookman et al, 2021**).

Le variant B.1.1.7 comprend 17 mutations dans le génome virale parmi celle-ci huit mutations (délétion A 69-70, délétion A 144, N501Y, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H) se trouvent au niveau de la protéine Spike N501Y montre une affinité accrue de la protéine Spike et les récepteurs ACE 2 améliorant l'attachement viral et l'entrée dans les cellules hôtes(**Abdul, 2021**).

On ne sait pas très bien comment ce variant est devenu proéminent, bien que la divergence génétique inhabituelle de la lignée B.1.1.7 puisse résulter, au moins en partie, de l'évolution du virus chez un individu atteint d'une infection chronique (**Rambaut et al, 2020**).

La fréquence élevée de mutations dans cette protéine a suscité des inquiétudes au niveau mondial car ces dernières peuvent induire des changements structurels qui

pourraient : altérer l'interaction avec le récepteur humain ACE2, modifier l'efficacité des anticorps neutralisants et des cellules T spécifiques obtenus au cours de l'infection naturelle ou par la vaccination ou modifier la sensibilité à la neutralisation par des anticorps monoclonaux ou des sérums de patients convalescents, compromettant l'efficacité des traitements.

La transmission rapide du variant B.1.1.7 à l'intérieur et à l'extérieur du Royaume-Uni suggère que ce variant pourrait devenir la lignée dominante responsable des infections à venir en Europe ,71.413 séquences de la lignée B.1.1.7 ont été détectées dans 64 pays, tandis que 82 ont signalé des cas liés à cette variante (Otoole, 2021).

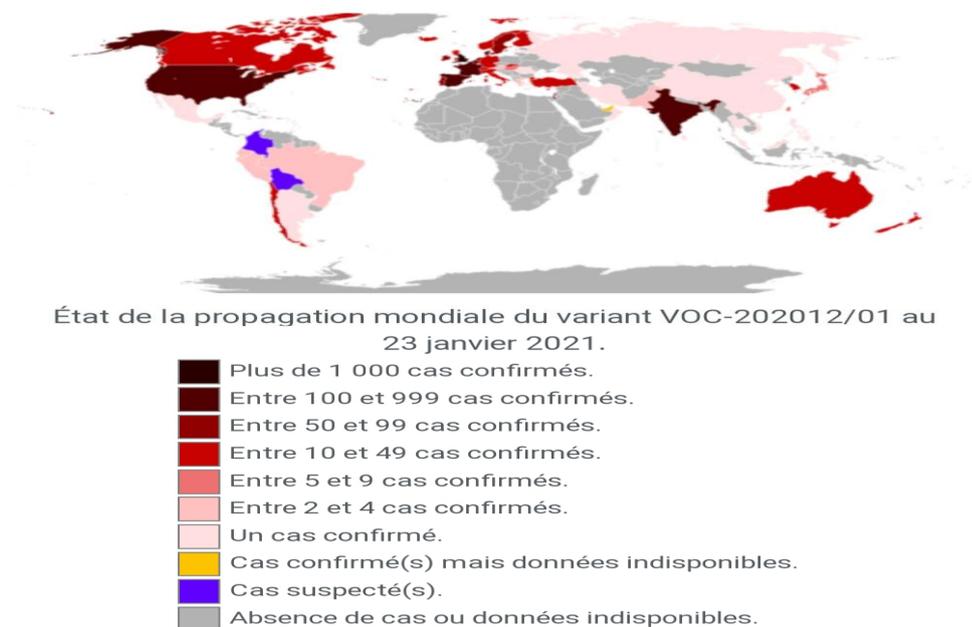


Figure n°5 : Etat de propagation mondiale du variant Alpha VOC-202012/01 au 23 janvier 2021.

2.2) Variant sud-africain (beta selon l’OMS)

Le variant B.1.351, également connue sous le nom de 20H/501Y.V2, identifiée le 18 décembre 2020 par les autorités de la République d'Afrique du Sud. Le premier échantillon clinique dans lequel ce variant a pu être détecté remonte au 8 octobre 2020, et un mois plus tard, il a remplacé les virus en circulation dans la région, devenant le variant dominant. Ce comportement suggère des taux de transmission plus élevés, bien qu'aucune preuve d'une plus grande virulence ou gravité de la maladie n'ait été rapportée à ce jour. Au 16 février 2021, 1383 séquences de la lignée B.1.351 ont été détectées dans 35 pays, et 40 ont signalé des cas liés à cette variante **(Tegally, 2021)**.

Par rapport à la souche de référence Wuhan, le variant B.1.351 présente neuf mutations dans la protéine Spike [L18F, D80A, D215G, R246I, K417N, E484K, N501Y, D614G, et A701V] dont trois mutations (K417N, N501Y, E484K) sont localisé au niveau de RBD **(Abdul, 2021)**.

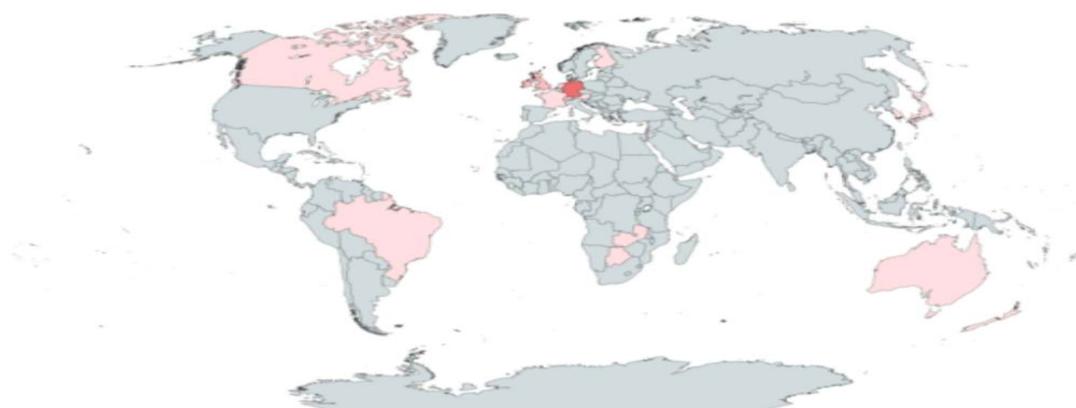
Comme tous les autres variants, il pourrait être apparu par évolution intra-hôte chez un ou plusieurs individus présentant une réplication virale prolongée. Cependant, le nombre élevé de mutations accumulées dans deux régions les plus immun dominantes de la protéine S, telles que les domaines NTD et RBD, suggère qu'il pourrait également s'agir d'un variant échappant à la neutralisation **(Tegally, 2020)**.

L'impact que les mutations B.1.351 pourraient avoir sur l'efficacité des vaccins et des traitements est encore plus important qu'avec la variante B.1.1.7.

Les variants B.1.351 et B.1.1.7 partagent la mutation N501Y, située dans le domaine RBD de la protéine Spike. Cette mutation confère une affinité de liaison accrue de la protéine S et le récepteur ACE2, ce qui augmente le taux de transmission virale. Cependant, en plus de la mutation N501Y, ce variant accumule deux mutations supplémentaires dans le même domaine RBD (K417N et E484K) qui pourraient jouer un rôle pivot à la fois dans l'interaction avec le récepteur et dans l'évasion immunitaire **(Starr et al, 2020)**.

De plus, une étude de simulation de dynamique moléculaire révèle que les mutations E484K et N501Y augmentent l'affinité de S RBD pour ACE2 et que E484K en particulier change la charge sur la région de la boucle flexible de RBD, ce qui conduit à la formation de nouveaux contacts favorables. En outre, la combinaison des mutations E484K, K417N et N501Y entraîne le plus haut degré d'altérations conformationnelles de RBD lorsqu'il est lié à hACE2 par rapport à E484K ou N501Y

seuls, ce qui permet au virus d'échapper plus efficacement à la neutralisation (Nelson et al, 2021).



État de la propagation mondiale du variant **501.V2** au 13 janvier 2021.

- Entre 5 et 9 cas confirmés.
- Entre 2 et 4 cas confirmés.
- Un cas confirmé.
- Cas confirmé(s) mais données indisponibles.
- Cas suspecté(s).
- Absence de cas ou données indisponibles.

Figure n°6 : l'état de la propagation du variant sud-africain au 23 janvier 2021.

2.3) Variant brésilien (gamma selon l’OMS)

Également connue sous le nom de B.1.1.28.1 ou P1. Il a été détecté par l'Institut national des maladies infectieuses du Japon le 6 janvier 2021 et a été isolée chez quatre voyageurs arrivés à Tokyo en provenance d'Amazonas, au Brésil, le 2 janvier 2021 lors du contrôle de l'aéroport. La variante P.1 a ensuite été identifiée au Brésil, où elle est devenue le virus circulant dominant (**Faria et al, 2021**).

Ce variant comporte 17 mutations non synonymes : (L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, et V1176F) dans la protéine S (S1188L, K1795Q et E5665D) dans l'ORF1ab, (E92K) dans l'ORF8, et (P80K) dans la protéine N ; 1 délétion (SGF 3675-3677del) dans l'ORF1ab et 4 mutations synonymes.

P.1 est le variant du SRAS-CoV-2 qui accumule le plus grand nombre de mutations dans la protéine Spike (12 mutations). (La figure 7 montre l’emplacement des mutations K417N/T, E484K et N501Y au sein du RBD (en vert) de la protéine Spike du SARS-CoV-2, la région qui interagit avec le récepteur ACE2 présent à la surface des cellules cible du virus).

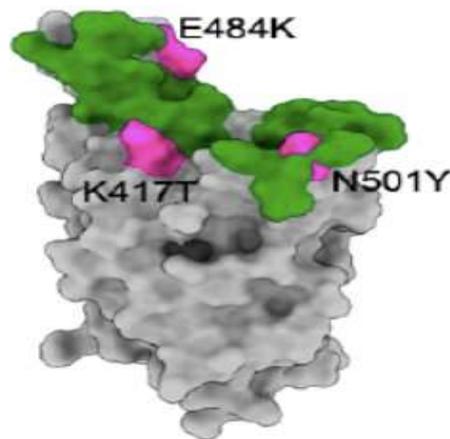


Figure n°7 : Schéma de l’emplacement des mutations qui se localise au niveau de la protéine Spike du virus SARS-COV-2.

La mutation N501Y est présente dans les trois variants, tandis que les mutations L18F, K417T, E484K et D614G sont partagées avec la variante B.1.351, cet ensemble de mutations en épi a des implications importantes pour la transmission, les taux de réinfection et l'évasion de l'immunité méditée par les anticorps **(Felipe, 2020)**.

En date du 16 février 2021, 150 séquences de P.1 ont été détectés dans 14 pays, tandis que 18 ont rapporté des cas liés à ce variant.

L'une des mutations les plus préoccupantes en termes d'évasion immunitaire est la mutation E484K, qui est partagée par les variants P.1 et B.1.351.

Récemment, l'effet de cette mutation a été évalué dans la capacité de neutralisation de sérums provenant de patients convalescents ou vaccinés, compte tenu de leur titre d'immunoglobuline G (IGG) l'efficacité de la neutralisation du sérum contre le virus porteur de la mutation E484K était réduite tant dans les échantillons de vaccination que dans les sérums de convalescents. Toutefois, les sérums présentant des titres élevés d'IGG anti-S étaient encore capables de neutraliser le virus porteur de la mutation, ce qui indique qu'il est important d'induire les niveaux les plus élevés possibles d'anticorps spécifiques par la vaccination pour améliorer la protection contre les variantes émergentes du SRAS-CoV-2 **(Jangra et al, 2021)**.



Figure n°8: état de la propagation mondiale du variant P1.

2.4) Variant indien :

Le variant delta (B.1.617) a été détecté pour la première fois en Inde en décembre 2020, depuis lors il est devenu prédominant dans l'état indien et le Royaume-Uni, et s'est étendu à de nombreux autres pays, il a été classé parmi les variants préoccupants le 10 mai 2021 par l'OMS et serait 60 % plus transmissible que le variant alpha (**planas, 2021**).

La protéine Spike de ce variant contient huit mutations dont quatre dans la NTD (T19R, G142D, A156-157 et R158G) deux dans le RBD (L452R et T478K), une mutation proche du site de clivage de la furine (P681R) et une dans la région S2 (D950N)

Il est qualifié de "double mutant" parce qu'il est notamment porteur de deux mutations préoccupantes au niveau de la protéine de pointe *Spike* du virus Sars-CoV-2. La première, E484Q, est proche de celle déjà observée sur les variants sud-africain et brésilien (E484K), soupçonnée d'entraîner une moindre efficacité de la vaccination et un risque accru de réinfection. La seconde, L452R, est également présente dans un variant repéré en Californie et pourrait être capable d'entraîner une augmentation de la transmission. C'est la première fois qu'on les repère ensemble sur un variant ayant une diffusion importante (**Bernal, 2021**).

Selon l'OMS le variant delta est présent dans 142 pays (consulté le 10 août)



Figure n°9 :Etat mondial de la propagation du variant delta(B.1.617).

Tableau I : Les variants préoccupant de SARS-COV-2 (source : OMS)

Nouvelle nomenclature de l'OMS	Lignage PANGO	Nomenclature N°extrais	Première détection
Alpha	B.1.1.7	20I/501Y.V1	Royaume-Uni Septembre 2020
Beta	B.1.351	20H/501Y.V2	Afrique du sud Mai 2020
Gamma	P1	20J/501Y.V3	Brésil Novembre 2020
Delta	B.1.617.2	21A/478K	Inde Octobre 2020

3. Variants d'intérêt (VOI):

Un variant d'intérêt c'est un variant de SARS COV-2 avec des modifications génétiques qui sont prédites ou connues pour affecter les caractéristiques u virus telles que la transmissibilité, la gravité de la maladie, l'échappement immunitaire.

Identifié pour provoquer une transmission communautaire importante ou plusieurs clusters de COVID-19 dans plusieurs pays avec une prévalence relative croissante parallèlement a un nombre croissant des cas au fil du temps, ou d'autres impacts épidémiologiques apparents suggérant un risque émergent pour la santé publique mondiale (OMS,2021).

Tableau II: les variants d'intérêts de SARS-COV-2 (source : OMS)

Nouvelle nomenclature de l'OMS	Lignage PANGO	Nomenclature Nexstrain	Première détection
Epsilon	B.1.427/ B.1.429	20C/S.452R	Etats unis Mars 2020
Zeta	P2	20B/S.484K	Brésil Avril 2020
Eta	B.1.525	20A/484K	Royaume-Uni, Nigeria, Décembre 2020
Thêta	P3	20B/S : 265C	Philippine Janvier 2021
Lota	B.1.526	20C/484K OU 20C/477N	Etats-Unis Novembre 2020
Kappa	B.1.617.1	21A/S : 154K	Inde octobre 2020
lambda	c.37	21G	Pérou décembre 2020
mu	b.1.621	21H	Colombie janvier 2021

Chapitre III :

Les vaccins contre la COVID-

19:

1. Généralités :

Après l'émergence de la pandémie Covid-19, une course effrénée à vue le jour, impliquant les plus grands industriels pharmaceutiques, les organisations mondiales et les gouvernements des puissances économiques délivrant une autorisation d'urgence, d'introduire de nombreux vaccins sur le marché mondial, avec des technologies innovantes dans le domaine de la vaccination, en plus des vaccins traditionnels. Notamment, des vaccins basés sur l'utilisation d'ARN messager (ARNm) codant la protéine Spike du Sars-Cov-2 ou en utilisant des vecteurs à adénovirus recombinants, permettant d'introduire le gène codant la protéine Spike dans les cellules humaine. Ces stratégies permettent d'envisager la vaccination sous un nouveau jour avec des outils plus évolutifs que les stratégies vaccinales utilisées jusqu'à récemment **(Laine, 2021)**.

Le principe de la vaccination dans le cas du SARS-CoV-2 est d'exposer le système immunitaire de l'hôte à la protéine virale SPIKE. Cette protéine est la « clé » qui permet au virus d'entrer dans cellules. La présence de SPIKE suffit à elle seule à déclencher une réponse immunitaire, et à garder en mémoire l'intérêt de se protéger contre ce virus. Lors d'une prochaine infection par ce virus, les cellules du système immunitaire le reconnaîtront et l'élimineront. La protéine SPIKE permet la fixation du virus à la surface de la cellule immunitaire grâce à un domaine de liaison au récepteur (RBD), qui est responsable de la reconnaissance et de la liaison avec un récepteur de surface cellulaire **(Arashkia, 2021)**.

Différentes techniques vaccinales visent donc à véhiculer cette protéine SPIKE dans l'organisme sous des formes pouvant provoquer la réponse immunitaire. Il peut s'agir d'injecter directement le virus SARS-CoV-2 sous une forme atténuée ou inactivée (vaccins atténués ou inactivés), ou encore d'injecter des protéines clefs du virus (protéines recombinantes vaccinales ou vaccin à sous-unités protéiques) ou un virus complètement différent, génétiquement modifié pour être inoffensif et exprimer la protéine SPIKE (vaccins à vecteur viral ou vectorisés) **(Wibawa, 2021)**.

Dans un autre cas, ce sont les propres cellules de l'organisme, qui vont fabriquer la protéine SPIKE. Pour cela, le vaccin injecté transporte une petite fraction du matériel génétique du virus, par exemple le gène qui code la protéine SPIKE. Nos cellules s'en emparent et se mettent à produire la molécule clé, qui est ensuite identifiée et mémorisée par le système immunitaire. C'est la technique des vaccins à ARN messager. L'ARNm contient des instructions génétiques pour que le corps produise lui-même une protéine

spécifique, il ne modifie et n'altère pas le contenu de notre code génétique. Ce sont deux processus biologiquement distincts (**Zhang, 2021**).

Ces investissements sont utiles pour la recherche vaccinale dans son ensemble. Les avancées scientifiques et technologiques pourront être utilisées dans le développement d'autres vaccins. Actuellement de début d'année 2021 il existe une concurrence acharnée concernant le développement et la commercialisation d'un vaccin contre le covid-19 à travers le monde. Toutefois, on compte plus d'une dizaine de vaccins administrés au Royaume-Uni, dans l'Union Européenne et aux États-Unis : un vaccin candidat de Pfizer-BioNTech - premier à avoir été validé le 27 décembre 2020 et le plus administré en France - celui de Moderna, d'Astra Zeneca (Vaxzevria) et de Johnson & Johnson (Janssen). Le vaccin Spoutnik V (Russie), le vaccin CureVac (Allemagne), le vaccin Sanofi-GSK, le vaccin Novavax et le CoronaVac (vaccin chinois développé). D'autres sont en cours d'évaluation par L'EMA (**Ronald, 2021**).

Le monde vit en ce moment la plus grande campagne de vaccination de l'histoire. Malgré le fait que de nombreux pays vaccinent déjà leur population contre le coronavirus et que plus de 300 millions de personnes ont reçu au moins une dose du vaccin, ce processus mondial de vaccination pourrait se poursuivre jusqu'en 2023.

À l'heure actuelle (septembre, trois vaccins important sont administrés dans l'Union européenne. Le premier approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) a été celui de Pfizer et BioNTech suivait l'autorisation du vaccin Moderna, dont le critère d'efficacité le plus important, protection contre les maladies graves et la mort, estimée à 94,5%. Selon une étude récente, rapportée par le New York Times. Le 29 janvier, la commercialisation du vaccin Oxford-Astra Zeneca a été autorisée, après le signalement d'effets secondaires "possibles", notamment des caillots sanguins (thromboses), mais sans lien avéré pour le moment, plusieurs pays ont suspendu son utilisation. Lundi 15 mars, la France, l'Allemagne et l'Italie ont rejoint la vingtaine de pays qui avaient pris cette décision (**Hodgson, 2021**).

Enfin, le 11 mars 2020, la Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin contre le Covid-19 mis au point par Janssen Pharmaceuticals. Cette autorisation, qui est approuvée par les États membres, fait suite à une recommandation scientifique positive de l'Agence européenne des médicaments fondée sur une évaluation approfondie de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité du vaccin (**Kamidani, 2021**).

2. Les différents vaccins de SARS-COV-2 :

2.1) Pfizer BioNTech:

Le vaccin Pfizer BioNTech est produit par Pfizer, en association avec la société allemande BioNTech. Le nom générique de ce vaccin est tozinameran (Comirnaty). Les chercheurs ont pris seulement 10 mois aux laboratoires pour le fabriquer.

C'est un vaccin à ARNm à nucléosides modifié qui nécessite une administration de deux doses à 3 semaines d'intervalle pour une immunisation active. Il est également recommandé que les personnes vaccinées reçoivent une injection de rappel, ou une troisième dose, dans les 12 mois suivant leur vaccination complète, puis tous les ans. Le vaccin est fourni dans des flacons contenant suffisamment de liquide pour cinq injections, bien qu'il puisse suffire pour deux injections supplémentaires (**Lamb, 2021**).

Selon les données publiées par les fabricants, l'efficacité de ce vaccin en termes de protection est de 95 %. Son efficacité chez les personnes âgées est presque la même (94%) que chez les moins de 65 ans (**Nathan, 2021**).

Il offre une forte protection contre le COVID-19 dans les 10 à 14 jours suivant la première dose, quels que soient la race, le poids ou l'âge du receveur. Il peut produire de fortes réponses immunitaires à base d'anticorps et de cellules T (**Aboufotouh, 2021**).

Le vaccin Pfizer nécessite une température ultra-froide de -70 °C pour son stockage et sa distribution, ce qui pose des difficultés quant à son utilisation dans certains pays. Cependant, des rapports récents affirment qu'il peut être stocké à une température beaucoup plus élevée (-20 °C) pendant 2 semaines. Le vaccin BNT162b2 a reçu l'autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA le 11 décembre 2020, et de la Commission européenne le 21 décembre 2020, suite à la recommandation d'autorisation de l'EMA (**OMS, 2020**).

Le 31 décembre 2020, l'OMS a accordé sa première liste d'utilisation d'urgence pour le BNT162b2. M. William Shakespeare (81 ans) a été le premier homme à être vacciné avec le vaccin Comirnaty le 8 décembre 2020.

La tranche d'âge recommandée pour la vaccination est plus de 16 ans, bien que d'autres tranches d'âge soient également à l'étude. La FDA a récemment abaissé l'âge auquel les personnes peuvent recevoir le vaccin COVID-19 de Pfizer aux États-Unis pour inclure les enfants âgés de 12 à 15 ans. Cette mesure devrait entraîner l'administration de millions de doses supplémentaires (**Robert, 2021**).

2.2) Vaccin Moderna :

Le vaccin Moderna est fabriqué par une société du Massachusetts, Moderna, en collaboration avec l'Institut national de la santé des États-Unis. Il s'agit d'un vaccin à base d'ARNm (ARNm- 1273) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour la protéine de pointe de pleine longueur stabilisée par perfusion du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2).

Ce vaccin présente un avantage par rapport au Pfizer/BioNTech, dans la mesure où il peut être stocké à des températures équivalentes à celles d'un congélateur standard (20°C), ce qui facilite son expédition dans les zones éloignées et rurales.

Le vaccin mRNA-1273 de Moderna à une efficacité est de 94,1 % après deux injections à quatre semaines d'intervalle selon les données des fabricants et de la FDA américaine. Le vaccin Moderna est destiné pour les personnes âgées de 18 ans et plus **(Smadja, 2021)**.

Des rapports préliminaires ont montré que les enfants et les adolescents (12-17 ans) avaient des réponses immunitaires plus fortes au vaccin et présentaient par conséquent des effets secondaires plus intenses comme de la fièvre et des douleurs **(Ali, 2021)**.

ce vaccin est contre indiqué pour les personnes ayant des antécédents d'anaphylaxie envers l'un des composants du vaccin ou de tout autre vaccin, maladie fébrile aiguë. **(Baden, 2021)**.

2.3) Oxford-Astra Zeneca(Vaxzevria):

Un vaccin est fabriqué par l'Université d'Oxford en coopération avec la société britannique-suédoise Astra Zeneca, ainsi que sa version indienne, appelée Covishield.

C'est un vaccin vectoriel qui utilise un vecteur basé sur le ChAdOx1 recombinant des chimpanzés. Il est administré aux individus âgés de plus de 18 ans en deux doses **(Halim, 2021)**.

Le vaccin AZD 1222 présente un profil de sécurité acceptable et efficace contre les formes symptomatiques de COVID-19 **(Gee, 2021)**.

Astra Zeneca présente une efficacité allant de 62 à 90%, selon le protocole à deux doses. En outre, ce vaccin peut être conservé à la température du réfrigérateur, 2-8 °C, pendant au moins six mois, ce qui facilite son stockage, son transport et sa distribution dans le monde entier.

Les résultats de l'essai clinique de phase 2 publiés le 8 décembre dans la revue scientifique *The Lancet*, ont montré que l'AZD1222 était sûr, bien toléré et qu'il déclenche de fortes réponses immunitaires humorales et cellulaires.

Après la réalisation d'une procédure clinique impliquant plus de 20 000 participants les résultats et les évaluations ont conclu que le vaccin était sûr à utiliser, Le vaccin est donc recommandé pour les personnes présentant un risque plus élevé de Covid-19 sévère en raison de comorbidités, telles que les maladies respiratoires, le diabète, l'obésité.

Le vaccin n'est pas recommandé aux personnes présentant une réaction allergique grave à l'un des composants utilisés dans la fabrication. De la dose. En outre, il est déconseillé aux personnes de moins de 18 ans (**Knoll, 2021**).

2.4) Spoutnik-V:

C'est un vaccin russe à base de vecteurs, produit par le Centre de recherche national de virologie et de biotechnologie de l'Institut Gamaleya. Il utilise une combinaison de deux adénovirus (Ad5 et Ad26) qui ne sont pas reconnus comme étrangers par le système immunitaire humain et ne sont donc pas détruits (**Meraha, 2021**).

Les développeurs ont déclaré que l'efficacité de la protection était de 91,6 % après deux doses administrées à trois semaines d'intervalle par voie intramusculaire (**Jones, 2021**).

Cependant, les scientifiques russes ont testé une version à une dose unique (Spoutnik-light), qui pourrait fournir une immunité temporaire pendant 3 à 4 mois et dont l'efficacité revendiquée est de 73 à 85 % ; cela pourrait aider les pays ayant des taux d'infection élevés, Il peut être conservé à une température de congélation standard de 20°C.

Des rapports de l'Institut Gamaleya de Russie ont nié l'existence d'un lien entre le vaccin Spoutnik-V et la formation de caillots sanguins. Concernant sa mise sur le marché européen, jugée ralentie par Moscou, le régulateur de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a confirmé le 20 février que les experts de l'EMA devaient eux-mêmes d'abord donner leur accord avant que les développeurs ne puissent soumettre leur demande d'accès au processus d'examen continu. L'agence a déclaré par la suite qu'une demande d'avis scientifique avait été déposée pour le vaccin russe, afin de préparer une éventuelle demande d'autorisation de mise sur le marché (**Baraniuk, 2021**).

2.5)Vaccin Johnson et Johnson:

C'est un vaccin élaboré par Janssen Pharmaceutical, qui appartient à Johnson and Johnson Multinational Corporation. Il s'agit d'un vaccin à vecteur adénovirus Ad26 rAd26, à dose unique qui peut produire une réponse d'anticorps neutralisants chez 90 % des personnes vaccinées après quatre semaines et chez tous les receveurs après deux mois. Il peut être conservé jusqu'à trois mois à la température du réfrigérateur (2-8°C) et pendant deux ans à -20°C (**Livingston, 2021**).

Le vaccin Johnson and Johnson présente une efficacité de 66 % dans le monde (72% aux Etats-Unis, 66% en Amérique latine et 57% en Afrique du sud). Il s'est avéré efficace pour prévenir l'infection après une seule dose et a permis de prévenir 85 % des cas graves de COVID-19 28 jours après la vaccination (**Dalmat, 2021**).

2.6)Vaccin Novavax (NVX-CoV2373) :

Le vaccin NVXCOV2373 est fabriqué par Novavax. Il s'agit d'un vaccin de protéines de pointe recombinantes avec des nanoparticules. Il est administré en deux doses à trois semaines d'intervalle par injection intramusculaire. Cela conduit à des réponses anticorps plus fortes que les vecteurs adénovirus ou les vaccins à base d'acide nucléique. Il est stable à la température du réfrigérateur et a une efficacité de 89,3 %, atteignant jusqu'à 96 % dans un essai clinique au Royaume-Uni. En outre, ce vaccin fait l'objet d'une étude plus approfondie afin de déterminer s'il peut être administré en même temps que le vaccin de la grippe (**Shinde, 2021**).

2.7)Vaccin Covaxin (COV; Bharat Biotech Vaccine, BBV152):

Le vaccin Covaxin a été fabriqué par la société indienne Bharat Biotechnology Company en collaboration avec l'Indian Council of Medical Research et le National Institute of Virology. C'est un vaccin à virus inactivé contre la COVID-19, administré à deux doses à quatre semaines d'intervalle et son efficacité serait de 81 % à 91,9%

Des personnes vaccinées ont généré des anticorps (séroconversion) avec des réponses immunitaires robustes. Il peut être conservé pendant une semaine à température ambiante, ce qui permet de l'utiliser dans les pays tropicaux et subtropicaux.

Le BBV152 a été autorisé en Inde pour une utilisation limitée aux situations d'urgence, bien qu'il soit en phase 3 des essais cliniques. La société indienne a également signé un partenariat avec la société Ocugen, pour la commercialisation du vaccin aux Etats-Unis (**Thiagaraja, 2021**).

2.8) Vaccin CoronaVac:

CoronaVac est un vaccin à virus inactivé fabriqué par la société biopharmaceutique SinoVac BioTech basée à Pékin. Il est en cours des essais de phase 3 depuis la mi-2020 au Brésil, Indonésie, au Chili et en Turquie.

Le 28 janvier 2021 CoronaVac a été approuvé dans 22 pays pour une utilisation d'urgence (www.covid.trackvaccines.org/vaccines/7) consulté le 28/avril 2021.

Le vaccin CoronaVac est administré en deux doses à deux semaines d'intervalle par injection intramusculaire. D'après les données fournies par la société de fabrication le vaccin a une efficacité de 50,38% contre l'infection symptomatique et il est également efficace à 100% contre les formes graves de la maladie (OMS consulté le 3 septembre)

D'après les résultats de l'étude réalisée sur des participants âgés de 18 à 59 ans le CoronaVac avait une efficacité élevée (100%) pour prévenir le COVID-19 au moins de 14 jours après la deuxième dose, les anticorps anti RBD ont été développés chez 89,7% des participants (**Tanriover, 2021**).

Des données supplémentaires sont nécessaires pour démontrer l'efficacité du vaccin chez la population plus âgée, les enfants, les personnes atteintes de maladies chroniques.

2.9) Le vaccin COVIVAC :

C'est un vaccin contre la COVID-19 basé sur un virus inactivé avec de l'aluminium, fabriqué par le centre de recherche russe Chumakov. Le vaccin est en cours des essais précliniques dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité protectrice, la durabilité et la stabilité de la réponse immunitaire, l'immunogénicité et la toxicité du vaccin. L'étude a été effectuée sur les rongeurs et des primates non-humains, le vaccin n'a montré aucun signe d'effets aigus/chroniques, ni effets tératogènes et aucune propriété allergène chez les espèces étudiées.

Le vaccin a induit une réponse immunitaire humorale stable et robuste à la fois sous forme d'IgG anti SARS-COV-2 chez les souris et les hamsters le niveau de NAb n'a pas diminué de manière significative au cours d'une année (**Kozlovskaya, 2021**).

Ces données encouragent une évaluation plus approfondie de Covivac dans les essais cliniques.

2.10) Vaccin BBIBP-CorV :

C'est un vaccin contre le SRAS-CoV-2 conçu par la société chinoise Sinopharm, il repose sur l'emploi de virus inactivé, administré en deux doses à trois semaines d'intervalle. Le vaccin est efficace à 79% contre l'infection symptomatique de SARS-COV-2 14 jours après la deuxième dose (**OMS .2021**).

Le BBIBP-CorV est sûr et bien toléré à tous les niveaux de dose testé chez les personnes âgées de 3 à 17 ans il a également suscité des réponses humorales robustes contre le SARS-COV-2 après deux doses (**Xia, 2021**).

2.11) Vaccin EpiVacCorona (EVCV):

C'est un vaccin contre le COVID-19 développé par l'Institut Vector, un centre de recherche biologique russe. Il est basé sur l'utilisation de fragments de peptides viraux synthétiques reflétant les antigènes du SRAS-CoV-2. Il est administré en deux doses à trois semaines d'intervalle par injection intramusculaire aux personnes âgées de plus de 18 ans ainsi qu'aux personnes âgées de plus de 60 ans. Les développeurs ont affirmé qu'il est stable pendant le stockage à la température du réfrigérateur jusqu'à deux ans. Son efficacité est officiellement inconnue, et il est en attente d'une approbation réglementaire. Cependant, tous les volontaires qui ont reçu le VCEV ont développé des anticorps spécifiques contre ses antigènes.

2.12) Vaccin CVnCoV de CureVac :

Le CVnCoV est un vaccin à ARNm naturel non modifié, fabriqué par la société biotechnologique CureVac de Tübingen, il fait actuellement l'objet d'un essai clinique combiné de phase 2b/3. Ce vaccin est administré selon un schéma à deux doses, les doses étant administrées à quatre semaines d'intervalle par voie intramusculaire.

Les fabricants ont affirmé qu'il présentait une efficacité de 95% (comparable à celle du vaccin Pfizer et Moderna). De plus, il peut être conservé à 5°C, ce qui permet de l'utiliser dans les pays pauvres. Il s'agit d'un avantage supplémentaire par rapport aux deux vaccins à ARNm susmentionnés.

3. Les Effets secondaires des vaccins anti-COVID :

Aucun effet secondaire grave n'a été signalé lors de l'utilisation des vaccins actuellement autorisés. Cependant, des symptômes post-vaccinaux légers à modérés ont été signalés, tels que douleur, gonflement et érythème au site d'injection local, fièvre, frissons, fatigue, myalgie, arthralgie et lymphadénopathie axillaire. Un symptôme local et des symptômes systémiques apparaissent chez 80 à 90 % et 55 à 85 % des personnes vaccinées, respectivement. Ces symptômes pourraient être plus prononcés après la deuxième dose. Tous ces symptômes peuvent être soulagés par l'utilisation d'acétaminophène, et la plupart d'entre eux disparaissent en 2 à 3 jours. Bien que très rare, une thrombose du sinus veineux cérébral a été signalée avec le vaccin Oxford-Astra Zeneca, ainsi qu'une maladie inexpliquée avec le vaccin Johnson et Johnson et des manifestations gastro-intestinales de nausées, de vomissements et de diarrhée ont été observées avec le vaccin CanSinoBIO. Ces manifestations cliniques et quelques autres pourraient être une coïncidence et ne pas être liés au vaccin, cela ont été classés en 5 grades (grade 1 ; effets indésirables légers, grade 2: effets indésirables modérés, grade 3 : effets indésirables sévères, grade 4 : effets indésirables graves, et grade 5 : effets indésirables mortels) (Mohsen, 2021).

3.1) Les effets secondaires de Pfizer/BioNTech :

L'étude randomisée de Fernando et *al.* a révélé la présence des effets indésirables systémiques dans le groupe des participants vaccinés de type fièvre, céphalées, fatigue, frissons, troubles digestives, douleurs musculaires et douleurs articulaires, à des taux variés selon l'âge des participants (de 16–55ans, et plus de 55ans). Des cas de paralysie faciale de Bell ont été rapportés dans les essais cliniques de Pfizer-Bion Tech, il y a eu 749 cas sur 844 cas de paralysie faciale (88.7%). En Israël, 62 cas de myocardite ont été enregistrés quelques jours après la vaccination (Meo, 2021).

Le vaccin Pfizer/Bion Tech a été associé à de rares réactions anaphylactiques chez 0,63 % des personnes ayant reçu le vaccin. Cependant, 0,51 % de ceux qui n'avaient pas reçu le vaccin ont également eu une réaction allergique, ce qui implique que la plupart des réactions allergiques n'étaient pas associées au vaccin. Comme la plupart des individus avaient des antécédents de réactions allergiques graves avant d'être inclus dans l'étude (Jedlowski, 2021).

3.2) Les effets secondaires du vaccin Astra Zeneca ChAdOx1 :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors des essais cliniques ont été les suivants: fièvre (51%), douleurs musculaires/articulaires (60 %), frissons (56 %) et fatigue (61 %), les maux de tête étaient de 42 %, Des cas rares d'association de thrombose et de thrombocytopénie ont été rapportés (**Follegatti, 2020**).

Plusieurs pays ont renoncé à l'utilisation du vaccin Astra Zeneca à cause des cas signalés des thromboses veineuses associés à un faible taux de plaquettes et des saignements comme le Danemark qui était le premier pays européen qui a arrêté la campagne de vaccination avec Astra Zeneca le 11 mars 2021 suivi juste après par 17 autres pays

Le 8 septembre 2021 l'agence européenne des médicaments a répertorié le syndrome de Guillain Barré comme effet indésirable très rare juste après avoir recensé de 833 cas de ce syndrome à travers le monde mais cette décision nécessite encore des études plus profondes pour lier cette maladie avec le vaccin.

3.3) Les effets secondaires du vaccin Moderna :

Les effets indésirables signalés sont des effets indésirables systémiques (54,9 % après la première dose et 79,4 % après la deuxième dose). Parmi ces effets indésirables systémiques les plus fréquemment signalés : une douleur au point d'injection (0,8 % après la première dose et (0,2 %) après la deuxième dose), une fatigue (70 %), des céphalées (64,7 %), des myalgies (61,5 %), des arthralgies (46,4 %), des frissons (45,4 %), des nausées et des vomissements (23 %), et une fièvre (15,5 %). Des cas de paralysie faciale de Bell ont été rapportés dans les essais cliniques. Aucun effet secondaire indésirable grave n'a été signalé (**Manus, 2021**).

3.4) Les effets secondaires du vaccin Spoutnik V :

Au cours des essais cliniques de la phase 2, les événements indésirables les plus fréquents étaient une hyperthermie (50% des participants), des céphalées (42%), une asthénie (28%), et des douleurs musculaires/douleurs articulaires (25%). Néanmoins, au cours des essais cliniques de phase 3, les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe des sujets vaccinés étaient un syndrome pseudo-grippal (15,2 % contre 8,8 % dans le groupe placebo) et une réaction locale (5,4 % contre 1,2 % dans le groupe placebo). Cependant, aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 n'a été relié à la vaccination (Cirillo, 2021). De plus, aucune information sur les effets secondaires chez les enfants ou les femmes enceintes n'est rapportée (**Joseph, 2021**).

3.5) Les effets secondaires du vaccin novavax :

Les effets indésirables les plus fréquents après la première et la deuxième dose étaient les céphalées (20 à 25%), les douleurs musculaires (17 à 20%) et la fatigue (12 à 16%). La durée moyenne de ces événements était légèrement plus longue après la deuxième dose mais généralement inférieure à 3 jours. Parmi les participants qui étaient séronégatifs au départ, les effets indésirables systématiques de grade 3 étaient peu fréquents mais ils étaient plus fréquents dans le groupe vacciné après la deuxième dose (4%) qu'après la première dose (2%) bien que l'incidence soit similaire à celle du groupe témoin. Groupe placebo ((4%), notamment en ce qui concerne la fatigue et les maux de tête. La réactivité était généralement similaire chez les personnes séronégatives et séropositives. A ce jour, aucun événement indésirable grave n'a été évalué par les investigateurs de l'essai comme étant lié au vaccin aucune règle de pause vaccinale préétablie n'a été déclenchée (Heath,2021).

Chapitre IV:

L'efficacité des différents vaccins sur les variants du SARS-COV-2

Généralités :

De nombreux vaccins et anticorps monoclonaux contre le SARS-CoV-2 sont en cours de développement ou d'essais cliniques, et d'autres sont autorisés pour un usage commercial. Cependant, l'efficacité vaccinale et thérapeutique a récemment été menacée en raison de l'émergence de plusieurs variants. Par conséquent, ces Variants pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de la transmissibilité et de la gravité de la maladie, ainsi que dans l'échappement immunitaire du virus.

Plusieurs études confirment que les vaccins gardent une excellente efficacité contre les formes sévères de COVID-19 quel que soit le variant à l'origine de ces infections. Contre les formes légères à modérées de covid-19 associé aux variants les vaccins à ARNm (Pfizer et Moderna) garde plutôt bien leur taux de protection seul Astra Zeneca semble montrer une perte significative de son efficacité contre les variants beta, gamma et delta, pour les vaccins Janssen et Novavax les informations en vie réel manquent mais les données sérologiques semble rassurantes.

Des études ont montré que les lignées B.1.351, P.1 et B.1.1.7 qui porte la mutation E484K sont une source d'inquiétude en termes de vaccination, en raison de leur résistance potentielle aux sérums de convalescents et aux Sérums des patients vaccinés avec les vaccins Pfizer-BioNTech, Astra-Zeneca, Johnson & Johnson et Novavax **(Moore et al, 2021)**.

Wang et *al.* ont également évalué l'activité du plasma convalescent, en complément des sérums vaccinés (Moderna, ou Pfizer-BioNTech), contre les nouveaux variants émergents en utilisant le virus SARS-CoV-2 contenant les mutations 20I/501Y.V1 et 20H/501Y.V2. Ils n'ont observé aucun impact significatif sur l'activité neutralisante des plasmas convalescents (presque trois fois plus résistants) ou des sérums des vaccinés (presque deux fois plus résistants) contre le variant 20I/501Y.V1. La légère diminution de l'activité neutralisante était liée à la mutation S982A localisée dans le domaine S2 de la protéine Spike **(Wang et al., 2021)**.

L'efficacité des différents vaccins contre les différents variants de SARS-COV-2 :

2.1) L'efficacité du Vaccin Pfizer-BioNTech :

Le vaccin à ARNm BNT162b2 (Pfizer BioNTech) parmi les vaccins les plus utilisés dans le monde et surtout en Europe avec 397 millions de doses (selon l'ECDC) est efficace à 95 % contre la souche originale de corvidé 19.

Après plusieurs recherche réalisés sur les personnes infectées par le variant B.1.1.7 (détecté au royaume uni) l'efficacité des vaccins est 89% après 14 jour de la vaccination avec la 2ème dose (**Polack, 2020**).

Le 28 janvier un nouveau communiqué de pfizer et biontech reconnaissait que leur vaccin semblait perdre une partie de son efficacité contre le variant sud africain B.1.351 qui a connu une baisse significative atteignant 75% après la vaccination avec 2 doses les formes graves de la maladies (**Zhou, 2021**).

Plusieurs études ont été menée depuis quelque mois pour déterminer l'efficacité du vaccin Pfizer sur les variantes delta qui ont enfin conclué que l'efficacité de Pfizer contre le variant delta après l'injection de deux doses du vaccin atteint 88 % contre les effets néfastes de l'infection (**Bernal, 2021**). Le niveau d'anticorps neutralisant est près de 6 fois moins élevé en présence du variant delta qu'en présence de la souche initiale de SARS-COV-2 (**Wall et al, 2021**).

2.2)L'efficacité du Vaccin janssen ad26.COV.s

Le vaccin Jansen 28 jour après son inoculation présente une efficacité de 85.4% contre les formes graves du COVID-19 et l'hospitalisation liée à cette maladie et une dose du vaccin présente une efficacité de 66.9% contre une infection symptomatique par le SARS COV-2 modérés ou grave (**OMS.2021**).

Par rapport à l'activité neutralisante des sérums induits par Ad26.COVS contre le virus initiale, l'activité neutralisante est plus fortement réduite contre les variants Beta (B.1.351) et Gamma (P.1) que contre le variant Delta à (B.1.617.2). À cause de la mutation E484K que les variants beta et gamma portent au niveau de la protéine Spike qui a une relation a la résistance aux anticorps générés par la vaccination(**Mandy, 2021**) mais il maintient une bonne efficacité contre les formes sévère du variant beta et une modeste perte contre les formes modérés (**Meffre, 2021**).

La société Johnson and Johnson assure que son vaccin est efficace contre le variant delta selon une étude mené par le groupe pharmaceutique sur un nombre de 8 personnes

vaccinés les anticorps et les cellules de leur système immunitaire ont neutralisés le variant delta déclaré par Paul Stofflet directeur scientifique de Johnson and Johnson dans un communiqué diffusé le 1^{er} juillet 2021.

2.3) L'efficacité du Vaccin Novavax :

C'est un vaccin à base de nanoparticules de protéines recombinantes son efficacité globale est estimée à 90.4% contre la souche originale de Wuhan et d'après les résultats obtenus des essais cliniques de phase 3 impliquant 15000 personnes âgées entre 18-84 ans au Royaume-Uni (la majorité des personnes sont infectées par le variant alpha (B.1.1.7)) le vaccin NVX-COV2373 est efficace à 85.6% contre le variant alpha (**Heath, 2021**).

Cependant dans l'étude de phase 2 développée en Afrique du Sud sur plus de 6000 personnes, l'efficacité contre le variant bêta (B.1.351) est de 50% (**Shinde, 2021**).

Récemment dans un communiqué la société Novavax a annoncé le 14 juillet 2021 que son vaccin a une protection de 100% contre les variants non-préoccupants et de 93.2% sur les autres variants préoccupants ces résultats sont obtenus après les essais cliniques de stade avancé menés auprès de près de 30000 participants aux États-Unis et au Mexique (www.novavax.com)

2.4) L'efficacité du Vaccin Astra Zeneca-Oxford (ChAdOx1) :

Comme il s'agit de l'un des vaccins contre le SRAS-CoV-2 les plus utilisés, la capacité de neutralisation croisée du vaccin Astra Zeneca- Oxford (ChAdOx1) contre ces variantes a suscité une grande attention (**Bian, 2021**).

Une expérience menée sur 15 personnes à l'Université de Cambridge a montré que les sérums de 10 des 15 personnes, qui avaient reçu les deux doses d'un vaccin Astra Zeneca-Oxford, étaient moins efficaces sur B.1.1.7 par rapport aux autres versions du virus. Un autre essai sur 256 participants vaccinés avec Astra Zeneca/Oxford a révélé que le vaccin avait une efficacité similaire contre la lignée B.1.1.7 et les autres variants. Cependant, il s'est avéré que le vaccin provoquait neuf fois moins d'anticorps contre le variant par rapport à la souche d'origine (**Voysey, 2021**).

Dans le cadre d'une étude au Royaume-Uni sur l'efficacité vaccinale estimée pour la population générale était un peu plus basse 59 % après deux semaines après la première dose d'un vaccin à ARNm. Pendant la période visée par l'étude, 69 % des isolats séquencés étaient les variants sous surveillance B.1.1.7, B.1.427 ou B.1.429 ces données concordent avec les résultats d'une étude sur des cas sporadiques indiquant une diminution de l'efficacité vaccinale contre le variant

B.1.1.7de deux semaines après la première dose à une semaine après la deuxième dose du vaccin de d'Astra Zeneca(Wonodi, 2020).

Les données d'essais récents de vaccins effectués en Afrique du Sud ont indiqué une baisse de l'efficacité des vaccins Astra Zeneca/Oxford, sur le variant B.1.351 par rapport aux essais menés dans des pays où le variant B.1.351 n'était pas dominante. La réduction de l'efficacité est attribuée à la neutralisation réduite du sérum des vaccins et à l'affinité de liaison des anticorps envers le variant. Preuve de laboratoire sur Le vaccin Astra Zeneca/Oxford a indiqué une efficacité de 74 % sur le variant B.1.351 contre 84 % d'efficacité sur la souche originale. Les résultats totale des cas de Covid-19 parmi les personnes vaccinées par le vaccin d'Astra Zeneca indiquent que le vaccin Astra Zeneca-oxford offre une protection plus limitée contre le variant B.1.351 que contre le variant B.1.1.7(Bian, 2021).

2.5) L'efficacité du Vaccin Moderna :

Le vaccin moderna conserve une activité neutralisante les variants B.1.1.7 et B.1.351. et elle était similaire à celle du vaccin Pfizer/Bion Tech (Lianlian Bian F. G., 2021).

En revanche, l'efficacité du vaccin à ARNm-1273 du moderna contre le variant B.1.1.7 était de 88,1%, 14 jour après la première dose et 100% juste 14 jour après la deuxième dose. Et l'efficacité analogue le variant B.1.351 était de 61,3% après la première dose et de 96,4% après la deuxième dose du vaccin Moderna (Hiam Chemaitelly, 2021)

Les résultats des essais, réalisés en collaboration avec les instituts nationaux de santé américains montrés que le vaccin à ARNm-1273 est très efficace contre les infections symptomatiques ou asymptomatiques, et contre toute hospitalisation et décès causés par les deux variants B.1.1.7 et B.1.351 même après une seule dose du vaccin moderna. (Abu-Raddad, 2021).

2.6) l'efficacité du Vaccin coronavac (Sinovac bio Tech):

Une étude affirme que le vaccin coronavac est efficace contre les variants delta (B.1.617.2) et béta (B.1.351). L'étude a évalué le potentiel de neutralisation chez les personnes vaccinées et a constaté qu'il y avait une réduction de 3 et 2,7 fois des titres de neutralisation contre les variants béta (B.1.351) et delta, (B.1.617.2), respectivement. En comparaison, la réduction des titres de neutralisation avec les sérums de personnes guéries était respectivement de 3,3 et 4,6 fois supérieure aux variants béta et delta (Zhang, 2021).

Face à cette particulière d'urgence épidémique, la procédure de liste d'utilisation d'urgence de l'organisation mondiale de la santé a approuvé l'utilisation de Corona Vac depuis le début juin 2021, mais a identifié une lacune dans les preuves de l'efficacité de ce vaccin chez l'adulte âgé plus de 60 ans.

Une étude d'observation au Chili, a révélé que l'efficacité ajustée du Corona Vac chez les adultes âgé plus de 60 ans 14 jour ou plus après la deuxième dose était de 66,6% **(OMS ,2021)**.

2.7) L'efficacité du Vaccin Covaxin :

Le vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2, BBV152/Covaxin, a été déployé dans le cadre du programme national de vaccination COVID-19 en Inde. La société a déclaré que les essais de phase 3 du vaccin covaxin ont également montré une efficacité de 65,2% contre le variant Delta, Bhârat biotech le fabricant du vaccin indien a déclaré que covaxin a également montré une efficacité de 77,8 contre les formes symptomatiques de la maladie. **(Gajanan N Sapkal, 2021)**.

Dans le cadre d'une étude menée par l'Indian Council of Médical Research-National Institute of Virologie (ICMR-NIV) plusieurs études ont rapporté la réduction de l'efficacité de neutralisation contre le variant bêta (B.1.351) **(Pragya, 2021)**.

Les résultats d'études ont démontré que malgré une réduction des titres de neutralisation avec les sérums des personnes vaccinés avec BBV152 contre les variants Beta et Delta, son potentiel de neutralisation est bien établi **(Polack, 2021)**.

2.8) L'efficacité du vaccin Spoutnik V:

Le vaccin Gamaleya Spoutnik V est actuellement approuvé pour une utilisation dans plus de 66 pays, mais son activité contre les variants préoccupants n'a pas encore été étudiée de manière approfondie.

L'activité de neutralisation viral des sérums obtenus de personnes vaccinées avec Spoutnik V contre les variants préoccupants alpha, bêta, gamma, delta ont été évaluées et il s'est avérés efficace avec une diminution légère comparant à son efficacité contre la souche originale **(Gushchin, 2021)**.

Conclusion

Le virus identifié en janvier 2020 en Chine est un nouveau coronavirus, nommé SARS-CoV-2. La maladie provoquée par ce coronavirus a été nommée COVID-19 par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). Depuis le 11 mars 2020, l'OMS qualifie la situation mondiale du COVID-19 de pandémie. Les coronavirus sont une large famille de virus qui provoquent des maladies allant d'un simple rhume à des pathologies plus sévères (comme les détresses respiratoires du MERS, du SRAS ou du COVID-19).

Le nombre de cas de COVID-19 à l'échelle mondiale est aujourd'hui ne cessent d'augmenter ce qui a obligé les gouvernements d'agir pour enrayer la hausse des pertes humaines et des difficultés économiques causées par la pandémie. Une situation qui a imposé une surveillance sociale à travers des mesures de protection telle que le port des bavettes, distanciation sociale, confinement, et une surveillance biologique à travers les laboratoires et les organisations de santé. Actuellement, plusieurs vaccins contre la Covid-19 ont été déjà développés et administrés à la population dans le monde.

Les vaccins contre la COVID-19 sont efficaces et sans danger, et se faire vacciner permet de se protéger contre les formes sévères de la maladie. Cependant, l'apparition de quelques effets indésirables d'intensité légère après avoir été vacciné est très courant, ce sont des signes indiquant que l'organisme est en train de créer une immunité contre le virus, tels qu'une légère fièvre ou des courbatures. Ces effets indésirables disparaissent généralement d'eux-mêmes en quelques jours.

Le SARS-COV-2 est un virus à ARN ce qui l'expose lors de son cycle de réplication à des mutations qui ont entraîné l'apparition des différents variants à travers le monde depuis le début de 2021 comme le variant alpha (anglais), le variant bêta (sud-africain), le variant gamma (brésilien) et le variant delta (indien) qui sont à l'heure actuelle une source d'inquiétude sur l'efficacité des vaccins de COVID-19 contre les nouveaux variants.

Les données de protection obtenues, sur de larges cohortes de personnes, sont rassurantes. Plusieurs études confirment que ces vaccins gardent une excellente efficacité contre les formes sévères de COVID-19, quel que soit le variant à l'origine de ces infections. Seul le vaccin d'Astra-Zeneca montre une perte significative d'efficacité contre Delta (et très probablement contre Bêta/Gamma), mais uniquement lorsque les formes légères à modérées sont prises en compte. De plus, son efficacité reste dans la limite d'efficacité acceptée par les autorités sanitaires.

Néanmoins, la généralisation des différents vaccins rencontre un défi important, notamment par le refus de se faire vacciner chez certaines populations et le non disponibilité de quantités suffisantes de vaccins dans les pays en sous-développement. De plus, l'apparition de nouveaux variants plus dangereux que ceux qui sont décrits actuellement reste une éventualité très probable.

Des recherches ultérieure et profondes sont nécessaire pour pouvoir mieux connaitre le vaccin SARS-COV-2 et ses variant ainsi que l'efficacité des vaccins sur les différent variants.

Références

- abdul aleem, abdul bari akbar samad, amy k slenker. (2021). Emerging variants of SARS COV 2 and novel therapeutics against coronavirus (covid-19) (mise a jour 18 juillet 2021).In: statpearls(internet).treasure island(FL):StatPearls .*pubmed*
- zainalabideen a abdulla, sharaf m Al-Bashir,nour s al-salih,ala a aldamen et mouhamed z abdulazeez (2021). A Summary of the SARS-CoV-2 Vaccines and Technologies Available or under Development. *Pathogens* 10.788.
- Abu-Raddad. (2021). Effectiveness of the ARNm-1273 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants . *JAMA*.
- aine otoole. (2021). *Tracking the International Spread of SARS-CoV-2 Lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2—SARS-CoV-2 Coronavirus/NCoV-2019*.Publié le 17 septembre disponible en ligne: <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16661.2>
- alsobaie s. (2021). understanding the molecular biology of sars cov 2 and the covid-19 pandemic:a review. *infection and drug resistance*,14,2259-2268.
- Arash Arashkia et al (2021). Severe acute respiratory syndrome- coronavirus-2 spike(S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. *review in medical virology*,31(3),e2183.
- balakrishnan V. S. (2021). The arrival of Spotnik V. *the lancet infectious diseases*,20(10),1128.
- baraniuk, C. (2021). Covid-19: What do we know about Spotnik V and other Russian vaccines . *BMJ*.
- Ben Hu. (2020). Characteristics of SARS- CoV-2 and COVID 19. *nature review microbiology*.
- brookman s, Cook j, Zucherman m, Broughton s, Harman k et Gupta a.(2021). Effect of the New SARS-CoV-2 Variant B.1.1.7 on Children and Young People. *Lancet Child Adolescence Health*.
- Cemal bulut. (2020). Epidemiology of COVID-19 . *Turkish Journal of Medical Sciences*.
- Chan j f-w,Kok k-h, zhu z,chu h, to k k-w, yuan s et yuen a k-y.(2020).genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic cirinavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting wuhan. *emerging microbes and infection*.
- Chantal bertholom. (2021). Les vaccins Covid-19 . *Elsevier Public Health Emergency Collection*.
- Chen Y. (2020). Emerging coronaviruses : genome structure,replication and pathogenesis. *journal of medical virology*.
- Christine Laine. (2021). COVID-19 vaccine: promoting vaccine acceptance. *ACP*.
- Cirillo N. (2021). reported orofacial adverse effects of COVID-19 vaccin: The Knowns and the unknowns . *PMC-PuBMed*.
- Coutard B.(2020). The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage. *SCIENCE DIRECT*.
- covid-19 japan (ex china). (2020). *OMS*.

- croda J. (2021). Effectiveness of the Corona Vac vaccine in older adults during a gamma variant associated epidemic of covid-19 in Brazil: test negative case- control study. *BMJ*.disponible en ligne:<https://doi.org/10.1136/bmj.n2015>(publié le 20 aout 2021)
- dalmat, y m. (2021). brève:covid-19:le vaccin johnson and johnson approuvé a l'unanimité par la FDA. *OPTION/BIO*.
- Daming zhou. (2021). evidence of escape of SARS COV 2 VARIANT B1.351 FROM NATURAL AN VACCINE INDUCED SERA. *CELL*.
- Davies N, Barnard R, Jarvis C, Kucharski A, Munday J, Pearson et al.(2020). Estimated Transmissibility and Severity of Novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv*.
- Davies N, Jarvis C, Edmunds W, Jewell N, Diaz-Ordaz K et Keogh R. (2021). Increased Hazard of Death in Community-Tested Cases of SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01. *medRxiv*.
- Delphine planas. (2021). reduced sensibility of sars-cov-2 variant delta to antibody neutralization. *nature* .
- edward livingston. (2021). the johnson and johnson vaccine fo COVID-19. *PUBMED*.
- Emma C Wall.(2021). NEUTRALISING ANTIBODY ACTIVITY AGAINST SARS COV-2 VOCs B.1.617.2 AND B.1.351 BY BNT162b2. *the lancet*.
- Galibert. (2021). Les vaccins à ARN anti- COVID-19. *Elsevier Public Health Emergency Collection* .
- faria, claro,candido et al. (2021). Genomic Characterisation of an Emergent SARS-CoV-2 Lineage in Manaus: Preliminary Findings—SARS-CoV-2 Coronavirus/NCoV-2019 Genomic Epidemiology disponible en ligne sur *VIROLOGICAL.ORG*.
- Fatma Meraha. (2021). Stratègies vaccinales contre le SRAS COV-2. *Revue algeriene dallergologie et dun iminulogie clinique*.
- felipe naveca. (2020). SARS-CoV-2 Reinfection by the New Variant of Concern (VOC) P.1 in Amazonas, Brazil—SARS-CoV-2 Coronavirus/NCoV-2019 Genomic Epidemiology. *edimbourg* .
- fernando P. polack, M. (2020). safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *the new england journal of medecine*.
- Gajanan N Sapkal, a. (2021). Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN effectively netralizes recently emerged variant of SARS-COV-2. *NCBI*.
- Gajanan N. Sapkal, P. P. (2021). Inactivated COVID-19 vaccine BBV152/COVAXIN. *Journal of Travel Medicine*.
- Gómez, C., Perdiguero, B., & Esteban. (2021). Emerging SARS-COV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-COV-2/COVID-19. *MDPI*.
- Halim M. (2021). A Report on COVID-19 Variants, COVID-19 Vaccines and the Impact of the Variants on the Efficacy of the Vaccines. *J Clin Med Res*.

- Hiam Chemaitelly. (2021). mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 . *BMJ*.
- Houriayah Tegally¹, E. W. (2021). Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9>.
- Jamie Lopez Bernal.(2021). **EFFECTIVENESS OF COVID 19 VACCINES AGAINST THE B.1.617.2 (DELTA) VARIANT. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE .**
- Jan Jones. (2021). Sputnik v COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective .*The Lancet*.
- Jangra S, Ye C, Rathnasinghe R, Stadlbauer D.(2021). The E484K Mutation in the SARS-CoV-2 Spike Protein Reduces but Does Not Abolish Neutralizing Activity of Human Convalescent and Post-Vaccination Sera. *medRxiv*.
- Jian Shanga. (2020). Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *PNAS*.
- Joseph Angel de Soto MD, P. D. (2021). Évaluation des vaccins Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford et Sputnik V pour le COVID-19. *Ecole des sciences, de la technologie de l'ingénieur et des mathématiques*.
- Kai Wu, A. P. (2021). mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*.
- Kamidani, S. (2021). COVID-19 vaccine development. *NCBI*.
- Kashif Ali, A. (2021). Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *NCBI*.
- Khaled Aboufotouh. (2021). Next-Generation COVID-19 Vaccines Should Take Efficiency of Distribution. *AAPS pharmscitech*.
- Korsia-Meffre . (2021). COVID-19 : le vaccin janssen est efficace contre les formes modérées à sévères, y compris en Afrique du Sud.
- Lamb Y. N. (2021). BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *DRUGS*.
- Lianlian Bian, F. G. (2021). Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Taylor & Francis group , UK*.
- Lindsey R Baden, H. M. (2021). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *the new england journal of medicine*.
- Liubov I. Kozlovskaya, A. N. (2021). Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies. *emerging microbes and infections*.
- Mandy Jongeneelen¹, K. K. (2021). Ad26.COV2.S elicited neutralizing activity against Delta and other.
- Maria Deloria Knoll, A. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *PMC*.
- Maria Deloria Knoll, C. W. (2021). Oxford-AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *Lancette*.
- Markus Hoffmann, H. K.-W. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven. *CELL* .

- merryn Voysey, D. S. (2021). 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* .
- Mine Durusu Tanriover, H. L. (2021). Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *lancet* .
- Moore, J., & Offit, P. (2021). SARS-CoV-2 vaccines and the growing threat of viral variants . *ama*, 325-821-822.
- mousavizadeh, I., & ghasemi, s. (2020). genotype and phenotype of covid-19. *journal of microbiology, immunology and infection*.
- Na-Na Zhang, a. (2021). A Thermostable mRNA vaccine against COVID-19. *NCBI*.
- Nathan d grubaugh, petrone, m. e., & holmes, e. c. (2020). we should worry when a virus mutates during disease outbreaks. *nature microbiologie*.
- Nathan Peiffer-Smadja, S. R. (2021). Vaccins covid-19 : une course contre la montre. *Elsiver masson SAS*.
- Nelson, G., Buzko, O., Spilman, P., Niazi, K., Rabizadeh, S., & Soon-Shiong, P. (2021). Molecular Dynamic Simulation Reveals E484K Mutation Enhances Spike RBD-ACE2 Affinity and the Combination of E484K, K417N and N501Y Mutations (501Y.V2 Variant) Induces Conformational Change Greater than N501Y Mutant Alone, Potentially Resulting in an Escape. *bioRxiv*.
- Neuman BW, K. G. (2011). a structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *journal of structural biology*, 11-22.
- p t heath, e. p. (2021). safety and efficacy of NVX-COV2373 COVID-19 vaccine . *the new england journal of medicine*.
- pedro m follegatti, k. j. (2020). safety and immunogenicity of the chadox1 nCoV-19: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *the lancet* .
- Perlman S, N. J. (2009). coronaviruses post- SARS: update on replication and pathogenesis. *nature reviews microbiologie*.
- pneumonia of unknown cause-china. (2020). *OMS (organisation mondiale de la santé)*.
- Polack, a. (2021). Safety and Efficacy of the BBV152/Covaxin. *Pubmed*.
- Pragya D Yadav, P. N. (2021). Neutralization of Beta and Delta variant with sera of COVID-19 recoverd cases and vaccinees of inactivated COVID-19 vaccine BBV152/Covaxin. *Jornal of Travel Medicine*.
- Pritchard E., M. P. (2021). Impact of vaccination on SARS-CoV-2 cases in the community: a population-based study using the UK's COVID-19 Infection Survey.
- Raches Ella, M. s. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 : interim results from a double- blind, randomised , multicentre, phase 2 trial , and 3- month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial . *National centre of biotechnology information*.

- rambaut, a., loman, n., pybus, o., & al, w. b. (2020). *Preliminary Genomic Characterisation of an Emergent SARS-CoV-2 Lineage in the UK Defined by a Novel Set of Spike Mutations SARS-CoV-2 Coronavirus/NCoV-2019 Genomic Epidemiology.*
- Robert W Frenck Jr, a. (2021). Safety, immunogenicity, and Efficacy of The BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *NCBI.*
- rojian lu, x. z. (2020). genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus:implication for virus origins and receptor binding. *lancet.*
- Ronald N, K. (2021). COVID-19 vaccine safety . *International Jornal of Molecular Medcine.*
- S A Meo, a. (2021). COVID-19 vaccines: comparison of biological,pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BionNTech and Moderna Vaccines. *NCBI.*
- Samiha Mohsen, a. (2021).
- Satoshi Ikegame, M. N.-T. (2021). Neutralizing activity of Spotnik V vaccine sera against SARS-COV-2 variants. *Recharch square.*
- Schoeman D, F. B. (2019). coronavirus envelope protein:current knowledge. *virology journal.*
- ShengLi Xia, Y. Z. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years:a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *lancet infection disease.*
- Starr, T., Greaney, A., Hilton, S., Ellis, D., Crawford, K., Dingens, A., . . . al, e. (2020). Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. *cell.*
- Supasa. (2021). Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *CELL.*
- Susanne H Hodgson, D. K. (2021). vaccine, What defines an efficacious COVID-19 A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-COV-2. *Lancet Infect.*
- Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J. (2020). Emergence and Rapid Spread of a New Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Lineage. *medRxiv.*
- Thiagaraja K. (2021). what we know about india's covaxin vaccine?. *BMJ,373:n997.*
- paul t heath,eva p, galiza et al (2021). Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *the new england journal of medicine,385:1172-1183.*
- Vanina Pagotto,analia ferloni,maria m s et al. (2021). Active Surveillance of the sputnik v vaccine in health workers. *MedRxiv.*
- V'kovski P, kratzel a,steiner s,stalder h, & thiel volker. (2021). coronavirus biology and replication:implication of SARS COV 2. *NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY.19(3),155-170.*
- Park w b,kwon n j, choi s j et al. (2020). Virus isolation from the first patient with SARS-COV-2 in korea. *JOURNAL OF KOREAN MEDICAL SCIENCE,35(7),e84.*
- Wang, P., Liu, L., Iketani, S., Luo, Y., Guo, Y., Wang, M., . . . al. (2021). antibody resistance of SARS COV-2 variants B.1.351 and B.1.17. *nature, 593(7857),130-135.*

- Wibawa T. (2021). COVID-19 vaccine research and development: ethical issues . *Tropical Medicine and International Health*,26(1),14-19.
- knoll m et wonodi c. (2020). oxford-astrazeneca COVID-19 vaccine efficacy. *lancet*,397(10269),72-74.
- Wu F, Zhao s, yu b et al. (2020). a new coronavirus associated with human respiratory disease in china. *nature*.579,265-269
- ou x,liu y,lei x et al. (2020). characterisation of spike glycoprotein of sars cov 2 on virus entry and its immune cross-reactivity with sars cov 2. *nature communications* 11,1620
- YanJun Zhang, A. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-COV-2 vaccine in healthy adults aged 18-19 years: a randomised, double- blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *the lancet infect Dis*.21(2),181-192.
- Liu y c, kuo r l, shih s r R. (2020). COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *biomedical journal*.43(4),328-333.
- Yousef alimohamadi, m. s. (2020). determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients:a systematic review and meta-analysis. *journal of preventive medicine and hygiene* .61(3),E304-312.
- wan y,shang j, graham r,baricr s, et li f. (2020). receptor recognition by the novel coronavirus from wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *journal of virology*.,94(7),e00127-20.
- Zuzana Strizova, jitka smetanova, jirina bartunkova,tomas milota. (2021). Principles and Challenges in anti-19 Vaccine Development. *international archives of allergy and immunology*.182:339-349.

Résumé : La maladie de Covid-19 est l'une des maladies les plus importante a l'heure actuel, l'OMS l'a classé comme pandémie en mars 2020 et l'agent causale de cette

infection est le nouveau SARS-COV-2. Le nombre des personnes infectés par COVID-19 ne cesse d'augmenter et vu que c'est un virus à ARN, il a tendance à muter, et ces mutations favorisent l'apparition des variants qui peuvent être même plus contagieux et plus transmissible que le virus initial. Depuis janvier 2020 y'avait plus de 4000 variants qui ont apparue à travers le monde entier et l'OMS les a classé en variants préoccupant et variants d'intérêts afin de hiérarchiser les activités de surveillance et de recherche au niveau mondial pour orienter la riposte de Covid-19. Cette pandémie a incité les organisations de santé et les laboratoires de recherches du monde entier à développer des dizaines de vaccins en une très courte durée et parmi ces vaccins: les vaccins à ARN, des vaccins à vecteur viral et des vaccins à virus inactivé. Ces vaccins sont avérés efficaces et sûrs après les essais cliniques avec des effets indésirables légers. L'efficacité vaccinale a récemment été menacée en raison de l'émergence de plusieurs variants mais plusieurs études ont confirmé que les vaccins gardent leur efficacité peu importe le variant à l'origine de l'infection sauf pour le vaccin Astra Zeneca qui a connu une baisse significative contre le variant bêta et cela à cause de la mutation E384K qui joue un rôle d'échappement aux vaccins.

Mots clés : SARS-COV-2, Covid-19, coroviridae, glycoprotéine, Spike, mutation, variant, essais cliniques, émergence.

Abstract : The disease of Covid-19 is one of the most important diseases at the present time, the WHO classified it as a pandemic in March 2020 and the causative agent of this infection is the new SARS-COV-2. The number of people infected with COVID-19 continues to increase and since it is an RNA virus it tends to mutate however some of these mutations favors the appearance of variants, which can even be more contagious and more transmissible than the initial virus. As of January 2020 there were more than 4000 variants that have appeared around the world and the WHO has classified them as variants of concern and variants of interest in order to prioritize surveillance and research activities at the global level to guide the response. The covid-19 pandemic has prompted health organizations and research laboratories around the world to develop diverse vaccines in a very short time and among these vaccines: RNA vaccines, vaccines a viral vector, inactivated virus vaccines. These vaccines have been shown to be effective and safe after clinical trials with mild adverse effects: fever, muscle pain, stiffness. Vaccine efficacy has recently been threatened due to the emergence of several variants, but several studies have confirmed that the vaccines retain their efficacy regardless of the variant causing the infection except for the Astra Zeneca vaccine which has experienced a significant drop in efficiency against the beta variant and this because of the E384K mutation which plays a role of vaccine escape.

Keywords: SARS-COV-2, Covid-19, coroviridae, glycoprotein spike, mutation, variant, clinical trials, emergence.

Table de matières

Page de garde	
Remerciement	
Listes des tableaux et des figures	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	6
ChapitreI : la maladie de COVID-19.....	8
I.1 : Généralités.....	9
I.2 : Historique de la COVID-19.....	9
I.3 : La structure de SARS-COV-2.....	11
I.4 : Organisation du génome.....	12
I.5 : Cycle virale et réplication.....	13
I.5.1 : la phase d’attachements	14
I.5.2 : la phase de fusion.....	14
I.5.3 : l’entrée dans la cellule et la réplication.....	15
ChapitreII : Les différents variants de SARS-COV-2.....	17
II.1 : Généralités.....	18
II.2 : Les variants préoccupants de SARS-COV-2.....	19
II.2.1 : Le variant alpha	19
II.2.2 : Le variant bêta.....	21
II.2.3 : Le variant gamma.....	23
II.2.4 : Le variant delta.....	25
II.3 : Les variants d’intérêts de SARS-COV-2.....	26
Chapitre III : les vaccins de SARS-COV-2.....	28
III.1 : Généralités.....	29
III.2 : Les différents vaccins de SARS-COV-2.....	31
III.2.1 : Vaccin Pfizer/biontech.....	31
III.2.2 : Vaccin Moderna.....	32
III.2.3 : Vaccin Oxford-AstraZeneca (Vaxzevria).....	33
III.2.4 : Vaccin SpoutnikV.....	33
III.2.5 : Vaccin Johnson and Johnson.....	34
III.2.6 : Vaccin Novavax.....	34

III.2.7 : Vaccin Covaxin.....	34
III.2.8: Vaccin Coronavac	35
III.2.9 : Vaccin covivac.....	35
III.2.10 :Vaccin BBIBP-Corv.....	36
III.2.11 : Vaccin EpiVacCorona.....	36
III.2.12 : Vaccin CureVac.....	36
III.3 :Les effets secondaires des vaccins de SARS-COV-2.....	37
III.3.1 : Les effets secondaires de Pfizer/BioNtech.....	37
III.3.2 : Les effets secondaires AstraZeneca ChAdOx1.....	38
III.3.3 : Les effets secondaires Moderna.....	38
III.3.4 : Les effets secondaires Spoutnik V.....	38
III.3.5 : Les effets secondaires Novavax.....	39
Chapitre VI : L'efficacité des vaccins sur les variants de SARS-COV-2.....	40
VI.1 :Généralités.....	41
VI.2 : Efficacité des différents vaccins contre les différents variants.....	42
VI.2.1 : L'efficacité du Vaccin Pfizer-BioNtech.....	42
VI.2.2 : L'efficacité du Vaccin janssen ad26.COV.s.....	42
VI.2.3 : L'efficacité du Vaccin novavax	43
VI.2.4 : L'efficacité du Vaccin Astra Zeneca-Oxford (ChAdOx1).....	43
VI.2.5 : L'efficacité du Vaccin Moderna	44
VI.2.6 : L'efficacité du Vaccin coronavac (Sinovac bioTech).....	45
VI.2.7 : L'efficacité du Vaccin Covaxin	45
VI.2.8 : L'efficacité du Vaccin Vaccin spoutnik V.....	45
Conclusion.....	46
Références	48
Résumé.....	54
Abstract.....	55