

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES
AGRONOMIQUES



MEMOIRE DE FIN D'ETUDES

En vue de l'obtention du diplôme de master

Filière : Biotechnologie

Option : Biotechnologie microbienne

Thème

Vaccins contre le COVID-19 : Etat des lieux

Présenté par :

❖ *DERRICHE Nadia.*

Membres de jury:

- ❖ M^{me} TALEB K. Maître de conférences A à l'UMMTO **Présidente**
- ❖ M^{me} BENAHMED DJILALI A. Professeur à l'UMMTO **Examinatrice**
- ❖ M^{me} ASMANI K. Maître de conférences A à l'UMMTO **Promotrice**

Année universitaire : 2020/2021.

Remerciements

*Avant tout propos, je remercie dieu de m'avoir prêté
Courage, force et patience pour mener à bien ce travail.*

*Je m'adresse toutes mes sincères reconnaissances et
remerciements à ma*

*Promotrice Mme ASMANI KATIA d'avoir accepté de
diriger mon travail et d'avoir apporté ses précieux conseils,
et pour sa disponibilité.*

*Je remercie également l'ensemble des membres du jury qui
ont accepté d'examiner ce travail*

*Mes profonds remerciements vont à mes chères parents qui
m'ont toujours soutenue, encouragée et aidée.*

*Comme je remercie toute les personnes qui ont contribué de
près ou de loin à réaliser ce modeste travail.*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mon cher père aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai toujours eu pour toi, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentit pour mon éducation et ma formation.

Ma tendre mère tu es la source de tendresse et l'exemple du dévouement pour moi, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, que dieu le tout puissant puisse te réserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes deux frères pour leur aide et leur présence.

A mes chères sœurs pour leur soutien.

Nadia




Table des matières

Table des matières

Table des matières

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des tableaux et figures

Introduction 01

Chapitre I : Généralités sur les coronavirus et SRAS-CoV-2

1.	Classification et structure	02
1. 1	SRAS-CoV	03
1. 2	MERS-CoV	04
1. 3	SRAS-CoV-2.....	04
1. 3. 1	Structure et la morphologie de SRAS-CoV-2	04
1. 3. 2	Génome	05
1. 3. 3	Mutations.....	07
1. 3. 4	Cycle de vie du virus SRAS-CoV-2	10
1. 3. 5	Modes de transmission	12
1. 3. 6	Symptômes	12
1. 3. 7	Diagnostic du SRAS-CoV-2.....	13
1. 3. 7. 1	RT-PCR.....	13
1. 3. 7. 2	Test antigénique	14
1. 3. 7. 3	Test sérologique	14

Table des matières

Chapitre II : Vaccination

1.	Mécanismes immunologiques	15
1. 1	Caractéristiques du système immunitaire	15
1. 2	Fonction du système immunitaire	16
2.	Vaccins	17
2. 1	Différents vaccins	18
2. 1. 1	Vaccins classiques	18
2. 1. 2	Vaccins issus du génie génétique	19
3.	Développement du vaccin	22
4.	Mise en forme pharmaceutique	22
5.	Phases des essais cliniques	24

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

1.	Immunologie, SRAS-CoV-2 et les vaccins	25
1.1	Réponse immunitaire humorale	25
2.	Vaccins contre SRAS-CoV-2	26
2. 1	Vaccin à base d'un vecteur virale	26
2. 1. 1	Vaxzevria.....	26
2. 1. 2	Gam-COVID-Vac.....	27
2. 1. 3	Johnson & Johnson.....	28
2. 2	Vaccins à base d'ARNm	28
2. 2. 1	Pfizer/BioNTech.....	28

Table des matières

2. 2. 2 Moderna.....	29
2. 2. 3 CVnCoV7	29
2. 4 Vaccins à base d'un virus inactivé	30
2. 4. 1 PiCoVacc	30
2. 4. 2 BBIBP- CorV	30
3. Statistiques de vaccination contre le coronavirus (COVID-19).....	32
3. 1 Chiffres sur la vaccination par pays	32
3. 2 Vaccination en Algérie.....	34
Conclusion et perspectives	35

Références bibliographiques.

Résumé.

Liste des abréviations

- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **ORF** : Cadre de lecture ouvert.
- **ARN** : Acide RiboNucléique.
- **ARNm** : ARN messenger.
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.
- **ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
- **PCR** : Amplification en chaîne par polymérase (Polymerase Chain Reaction).
- **RT-PCR** : Reverse transcription polymerase chain reaction.
- **Ag** : Antigène.
- **Ac** : Anticorps.
- **PRR** : Pattern recognition receptors.
- **PAMPs** : Pathogen-associated molecular patterns.
- **CD8** : Cluster de différenciation 8.
- **CD4** : Cluster de différenciation 4.
- **VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine.
- **IgE, M, G, D, A** : Immunoglobulines E, M, G, D, A.
- **CoV** : Coronavirus.

*Liste des tableaux et
figures*

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau I: Protéines non structurale NSP et leurs rôles	6
Tableau II : Résultats obtenus par le test sérologique	14
Tableau III : Avantages et inconvénients des vaccins vivants atténués	18
Tableau IV: Avantages et inconvénients des vaccins inactivés.....	19
Tableau V : Avantages et inconvénients des vaccins sous-unités .	19
Tableau VI : Avantages et les inconvénients des vaccins ADN.....	20
Tableau VII : Avantages et les inconvénients des vaccins à ARN.....	21
Tableau VIII : Avantages et inconvénients des vaccins recombinants	21
Tableau IX : Avantages et inconvénients des pseudos particules virale .	21
Tableau X: Volumes estimés de production et de commandes pour les vaccins en phase trois des essais cliniques ou approuvés	31
Tableau XI : Taux de vaccination en Algérie	33
Tableau XII : Taux de vaccination dans le monde et dans quelques pays .	34

Liste des tableaux et figures

Liste des figures

Figure 1 : Classification et Taxonomie de Coronavirus.....	2
Figure 2 : Schéma du virus SRAS-CoV-2	5
Figure 3 : Organisation du génome de SRAS-CoV-2.....	7
Figure 4 : Attachement de SRAS-CoV-2 au récepteur ACE2.	10
Figure 5 : Cycle de multiplication de SRAS-CoV-2.....	12
Figure 06 : Etapes de la fabrication d'un vaccin.....	30
Figure 07 : Cas de paralysie faciale suite à l'administration du vaccin anti-COVID-19 de Pfizer	30
Figure 08 : Part des personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin	33



Introduction

Introduction

Les Coronavirus (CoV), qui sont de grands virus à ARN enveloppés, provoquent généralement des maladies entériques et respiratoires chez les animaux et les humains. La plupart des Coronavirus humains, provoquent des maladies respiratoires bénignes, mais la propagation mondiale de deux CoV auparavant non connus, le CoV du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV) et le CoV du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ont attiré l'attention du monde entier sur le potentiel mortel des CoV humains. Alors que le MERS-CoV n'est toujours pas éliminé du monde, un autre CoV hautement pathogène, actuellement nommé SRAS-CoV-2, est apparu en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. Ce nouveau CoV a provoqué une épidémie nationale de pneumonie grave en Chine et se propage rapidement dans le monde (Yan-Chau *et al.*, 2020).

La pandémie de COVID-19 a causé une morbidité et une mortalité importantes dans le monde entier, ainsi que des perturbations sociales, et économiques majeures. Au 24 novembre 2021, cette pandémie a causé 259 millions de cas dont 5,17 millions de morts à l'échelle mondiale (OMS, 2021). A ce jour, aucun traitement antiviral direct efficace n'a été identifié même si la recherche thérapeutique se poursuit. La recherche, à l'échelle mondiale pour la mise au point d'un vaccin anti-COVID-19 est particulièrement active. En effet, il existe un besoin mondial urgent de vaccins efficaces et sans danger. De ce fait, les différentes étapes du développement clinique permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins, se sont très rapidement succédées (Merah *et al.*, 2021).

L'objectif de ce travail est de retracer l'historique des Coronavirus ainsi que les aspects épidémiologiques, virologiques et cliniques de la pandémie COVID-19. Les vaccins utilisés contre ce virus et leur efficacité sont également présentés dans cette synthèse bibliographique. Ce travail s'organise en trois chapitres, qui suivent cette introduction : un premier chapitre présente les Coronavirus et le SRAS-CoV-2, un deuxième chapitre concerne la vaccination et les différents types de vaccins, et le dernier chapitre présente les vaccins utilisés pour lutter contre la COVID-19.

*Chapitre I : Généralités
sur les coronavirus et
SRAS-CoV-2*

1. Classification et structure

Le nom Coronavirus signifie "virus en couronne" car ils ont un aspect en forme de couronne lorsqu'ils sont observés au microscope (Saif *et al.*, 2019). Se sont des virus à ARN simple brin positif appartenant au groupe IV de la classification de Baltimore. Leurs génomes sont de 26 à 32 kb, les plus grands génomes de tous les virus à ARN connus. Ils appartiennent à la famille des *Coronaviridae* dans l'ordre des *Nidovirales* et à la sous famille des *Coronavirinae* (Figure 01) (Ye *et al.*, 2020). Les *Coronavirinae* sont classés en quatre genres *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Deltacoronavirus* et *Gammacoronavirus* qui sont pathogènes pour les mammifères (Shchelkanov *et al.*, 2020).

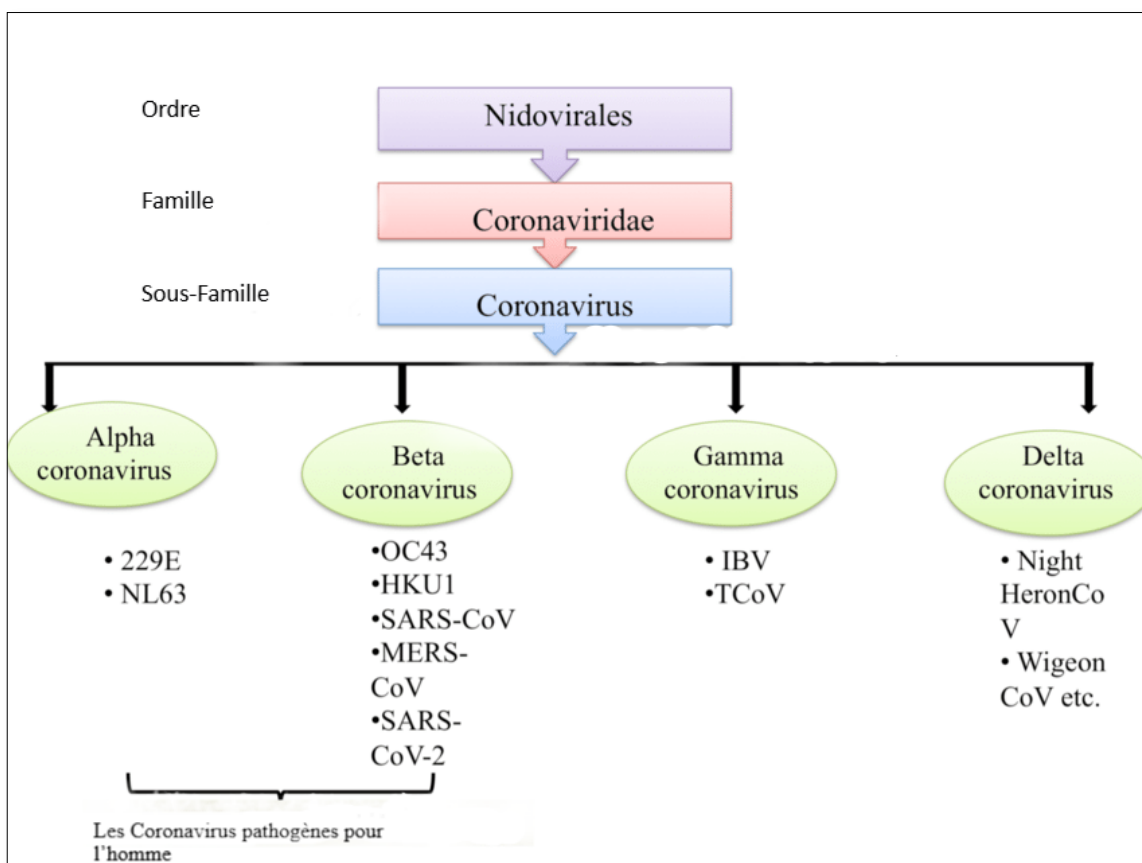


Figure 01 : Classification et taxonomie de Coronavirus (Morez *et al.*, 2019).

a) *Alphacoronavirus*

Ce genre inclut le virus de la diarrhée épidémique porcine (PEDv), le virus de la gastroentérite transmissible (TGEV), le Coronavirus du syndrome de la diarrhée aiguë porcine (SADSCoV), le Coronavirus entérique canin, le Coronavirus entérique félin, et le virus de la péritonite infectieuse féline (FIPV) (Pan *et al.*, 2017).

b) *Betacoronavirus*

C'est le genre le plus étudié, il est divisé en quatre lignes (A, B, C, D) et chacun a un ensemble unique de gènes accessoires qui sont universellement reconnus.

- **Ligne A**
 - HCOV-OC43 Coronavirus infectant l'humain et les bovins.
 - Le *Betacoronavirus* 1 Coronavirus Bauvin (BCou).
 - Le Coronavirus (MHV) virus de l'hépatite chez les souris de laboratoire.
- **Ligne B**
 - SRAS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère).
 - MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient).
 - SRAS-CoV-2 (Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2).
- **Ligne C**
 - Coronavirus de chauve-souris HKU4 et HKU5.
- **Ligne D**
 - Coronavirus de chauve-souris Rousettus HKU9 (Lau *et al.*, 2015).

c) *Deltacoronavirus*

Il infecte les oiseaux, mais il est aussi trouvé chez les porcs.

d) *Gammacoronavirus*

Ce genre est surtout trouvé chez des oiseaux migrateurs, causant notamment des bronchites ; un *Gammacoronavirus* a été isolé d'un béluga en captivité (Morez *et al.*, 2019).

Les Coronavirus (CoV) provoquent des maladies respiratoires, entériques, hépatiques et neurologiques chez un large éventail d'espèces de vertébrés. La plupart des Coronavirus humains provoquent généralement une maladie respiratoire relativement bénigne, mais trois Coronavirus, le SRAS-CoV et le MERS-CoV et SRAS-CoV-2 peuvent provoquer une maladie grave pouvant atteindre la mort. Les Coronavirus pathogènes pour l'homme ont une origine zoonotique, c'est-à-dire une transmission à partir d'un réservoir animal (Michel, 2020).

1.1 SRAS-CoV

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) est une maladie respiratoire virale causée par un Coronavirus, nommé SRAS-CoV. Ce dernier a provoqué une épidémie entre Novembre 2002 et Juillet 2003. Plus de 8 000 cas ont été enregistrés dans 30 pays et 774 personnes sont décédées. L'épidémie a commencé avec quelques cas dans la province du

Guangdong, en Chine du Sud-est (OMS, 2003). Le réservoir de ce virus était une chauve-souris insectivore. L'hôte intermédiaire qui a permis le passage du virus à l'homme est la civette palmiste masquée, animal sauvage vendu sur les marchés et consommé par la population (Juckel et al., 2020). Plusieurs cas graves ont été enregistrés dans différentes villes, aux environs de Guangzhou, puis le virus a été introduit en Février 2003, à Hong Kong. Le virus s'est ensuite propagé au Vietnam, à Singapour, au Canada, aux Philippines, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis, à cause du déplacement des personnes infectées (OMS, 2003).

Cette maladie est caractérisée par une fièvre élevée ($>38^{\circ}\text{C}$), une toux sèche, un essoufflement, des difficultés respiratoires, des maux de tête, des douleurs musculaires, des diarrhées et un malaise général. Le SRAS-CoV est transmis d'homme à homme par l'air, par des gouttelettes de salive contaminées, et le temps d'incubation est généralement de 2 à 7 jours (Institut Pasteur, 2020).

1. 2 MERS-CoV

Le MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) est un virus découvert pour la première fois en Arabie saoudite en avril 2012. Un virus similaire a été trouvé chez les chauves-souris. Ceux-ci peuvent constituer un hôte naturel, mais il semblerait que le virus soit transmis à l'Homme par le dromadaire via des sécrétions (urine, lait de chamelle, etc.). De nombreux cas de transmission inter-espèce sont à l'origine de différents foyers épidémiques humains. La transmission d'homme à homme se fait par voie aérienne, via des gouttelettes en suspension dans l'air (OMS, 2019). Ce virus provoque une fièvre, une toux, des difficultés à respirer, et parfois des troubles gastro-intestinaux. La période d'incubation est de 5 à 15 jours (Institut Pasteur, 2020).

1. 3 SRAS-CoV-2

Le réservoir de ce virus a été une chauve-souris en fer à cheval. L'hôte intermédiaire qui a permis le passage du virus à l'homme est les pangolins, animal sauvage vendu sur les marchés et consommé (Burki, 2020).

1. 3. 1 Structure et la morphologie de SRAS-CoV-2

Comme tous les Coronavirus, le SRAS-CoV-2 possède une forme sphérique de 150 à 160 nm, constitué d'une capsidie hélicoïdale qui renferme un ARN positif simple brin non segmenté formée de nucléoprotéine (N) et elle-même constituée des protéines N. La capsidie

virale est entourée d'une enveloppe sur laquelle sont enchâssées quatre protéines structurales (Figure 02), la protéine M, la protéine E, la protéine S et la protéine HE (Kannan *et al.*, 2020).

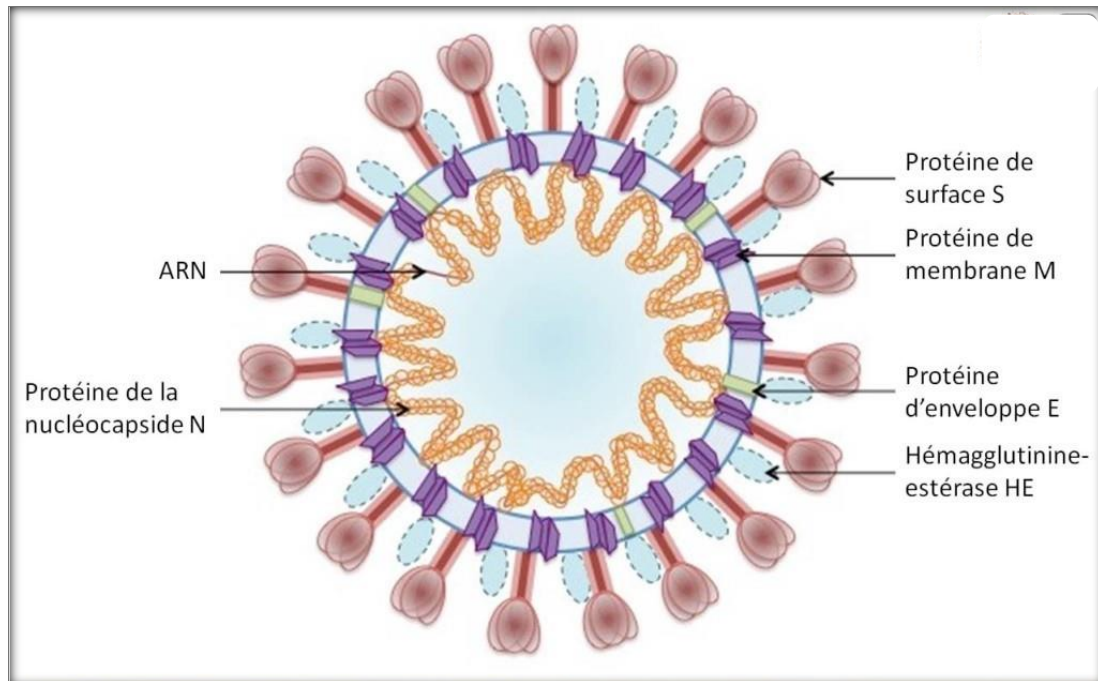


Figure 02: Schéma du virus SRAS-CoV-2 (Morez *et al.*, 2019).

1. 3. 2 Génome

Le génome du SRAS-CoV-2 (Figure 03) a un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux cadres ouverts de lecture ORF1a et ORF1b occupant les 2 premiers tiers du génome, codent pour 16 protéines non structurales (NSP) nécessaires à la réplication virale. Le dernier tiers du génome code pour des protéines structurales S, M, N, E, HE et contient les gènes qui codent pour les protéines accessoires (Jamai Amir *et al.*, 2020).

a. Protéines non structurale

Les protéines non structurales (Tableau I) sont composées de deux ORFs (ORF1a et ORF1b). Ces deux ORFs sont traduites en deux polyprotéines, pp1a et pp1ab, qui sont-elles-mêmes clivées par deux protéases virales permettant la libération des 16 protéines (NSP) qui entrent dans la transcription et la réplication de virus (Schmidtke, 2020).

Chapitre I : Généralités sur les Coronavirus et SRAS-CoV-2

Tableau I: Protéines non structurale NSP et leurs rôles (Schmidtke, 2020).

Protéine	Rôle
NSP 01	Protection contre le système immunitaire en neutralisant la réponse immunitaire dépendante à l'interféron.
NSP 02	Modalisation de la voie de signalisation de survie de la cellule hôte.
NSP 03	Protéase de type papaïne, elle permet le clivage de la polyprotéine entre NSP 01 et NSP 02, entre NSP 02 et elle-même (NSP 03), et elle-même et NSP 04.
NSP 04	Participe à l'assemblage des vésicules cytoplasmiques à double membrane.
NSP 05	Protéase de type 3C, 3Lpro ou Mpro. Elle permet le clivage de 11 sites (de NSP 04 à NSP 16).
NSP 06	Joue un rôle dans l'induction initiale des autophagosomes à partir du réticulum endoplasmique de l'hôte. Limite l'expansion de ces phagosomes qui ne sont plus capables de délivrer des composants viraux aux lysosomes.
NSP 07	Forme un hexadécamère avec NSP 08 (8 sous-unités de chaque) qui peut participer à la réplication virale en agissant comme une primase. Alternativement, peut synthétiser des produits sensiblement plus longs que les amorces oligonucléotidiques. Peut être nécessaire pour activer l'activité de synthèse d'ARN polymérase.
NSP 08	Même rôle avec NSP 07.
NSP 09	Participe à la réplication virale en agissant comme une protéine de liaison à l'ARNs
NSP 10	Joue un rôle essentiel dans la méthylation de la coiffe des ARNm viraux.
NSP 11	Deviens NSP 12.
NSP 12	ARN polymérase dirigée par l'ARN responsable de la réplication et de la transcription du génome de l'ARN viral.
NSP 13	Possède une activité ARN hélicase, nécessaire pour le déroulement de substrats d'ARN ou d'ADN et utile à la formation de la coiffe.
NSP 14	Possède une activité d'exoribonucléase qui assure la stabilité génétique du génome viral.
NSP 15	Endoribonucléase spécifique à l'uridylylate.
NSP 16	Méthylation de la coiffe des ARNm viraux, qui est essentiel pour échapper au système immunitaire.

b. Protéines structurales

- Protéine S

Elle donne l'apparence en forme d'une couronne aux coronavirus. Cette protéine possède une double fonction dans l'entrée virale ; elle permet la liaison au récepteur cellulaire et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte.

- Protéine M

Cette protéine est appelée aussi endodomaine. C'est le moteur de l'assemblage des particules virales. Elle est capable d'interagir avec elle-même et avec d'autres protéines structurales N, E.

- Protéine N

C'est une phosphoprotéine associée à l'ARN génomique pour former la Nucléocapside.

- Protéine E

Elle possède une activité ionique qui leur permet d'intervenir dans la sécrétion des nouveaux virions. Elle est également nécessaire à la production des particules sub-virales (particule dépourvues de génome).

- Protéine HE (Hémagglutinin-esterase)

Cette protéine présente une homologie de 30% avec la protéine HEF du virus Influenza ; elle peut se lier aux acides sialiques. Elle possède une activité acétyl-esterase qui permet l'hydrolyse du groupement acetyl qui se trouvent à l'extrémité de l'acide sialique. Elle favorise également la diffusion de l'infection (Bianchi *et al.*, 2020).

c. Protéines accessoires

SRAS-CoV-2 possède 9 ORF de protéines accessoires qui sont (3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8, 9b, 9c, 10) dont certains de ces protéines sont similaires à celles de SRAS-CoV. Il y a eu moins d'études sur les protéines accessoires car ils ne sont souvent pas essentielles à la réplication ou à la structure virale, mais jouent un rôle dans la pathogénicité virale ou la propagation du virus (Michel *et al.*, 2020).

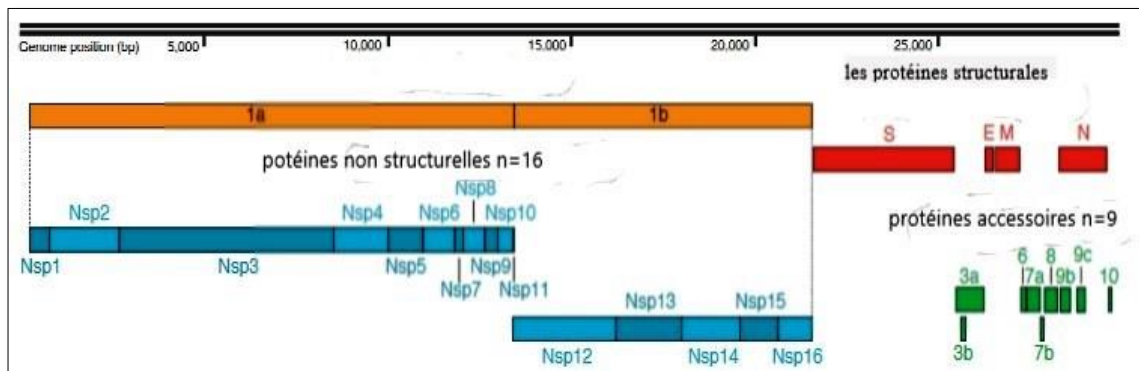


Figure 03: Organisation du génome de SRAS-CoV-2 (David *et al.*, 2020).

1. 3. 3 Mutations

La transmission du virus et le traitement antiviral peuvent provoquer de nouvelles mutations dans le virus, et le taux de mutation chez les virus à ARN monocaténaire est plus élevé que chez les virus à ADN monocaténaire et beaucoup plus élevé chez les virus à ADN bicaténaire. Ces mutations pouvant augmenter la virulence de ces virus.

Chapitre I : Généralités sur les Coronavirus et SRAS-CoV-2

Les mutations qui touchent les virus à ARN sont des substitutions (le remplacement d'une base d'ARN par une autre base lors d'erreurs de réplication), ce qui provoque la modification de l'acide aminé correspondant sur la protéine codée par le gène mutant. De telle mutation peuvent entraîner une substitution (un acide aminé remplace un autre), une délétion (un acide aminé disparaît), une insertion (un nouvel acide aminé est introduit dans la protéine), une duplication (un acide aminé est anormalement répété). Dans le cas de SRAS-CoV-2, ces mutations sont essentiellement des substitutions (Korsia-Meffer, 2020). L'OMS a annoncé un système de nomenclature pour SRAS-CoV-2 qui divise ce virus en deux variants.

a. Variant préoccupant ou VAC

C'est un variant pour lequel a été démontré en comparant avec le virus de référence une augmentation de la transmissibilité et de la gravité (Who, 2021).

• Variant britannique (Alpha)

Ce variant est connu par le variant 501Y.V1, et la lignée B.1.1.7. Il est observé pour la première fois au Royaume-Uni en décembre 2020 ; il est causé par :

- mutation N501Y qui signifie qu'en position 501 un acide aminé de la protéine S, une tyrosine (Y) à remplacer une asparagine (N), cette mutation aide le virus à s'accrocher plus étroitement aux cellules humaines.
- P681H, qui peut aider les cellules infectées à créer plus efficacement de nouvelles protéines de pointe.
- Les délétions H69-V70 et Y144/145, qui modifient la forme du pic et peuvent l'aider à échapper à certains anticorps.

Ces mutations augmentent le taux de transmissibilité de 40 à 80% et la virulence de 10 à 70% (Corum et Zimmer., 2021).

• Variant Sud-Africain (Beta)

Également connu sous le nom 501Y.V2 et la lignée B.1.351, ce variant a été identifié en Afrique du Sud en décembre 2020. Il présente 13 mutations, dont 8 sur la protéine S. Les plus importantes sont :

- N501Y.
- K417N, qui aide également le virus à se lier plus étroitement aux cellules humaines.
- E484K, qui peut aider le virus à échapper à certains types d'anticorps (Delfraissy *et al.*, 2021).

- **Variant brésilien (Gamma)**

Connu sous le nom de 501Y.V3 et la lignée P.1, ce variant a été signalé pour la première fois au Japon, chez des personnes de retour du Brésil. Il présente des mutations :

- N501Y.
- E484K.
- K417T, qui a le même site que la mutation K417N dans la lignée B.1.351. Cela peut également aider le virus à s'accrocher plus étroitement (Corum et Zimmer, 2021).

- **Variant indien (Delta)**

Détecté le 5 octobre 2020 près de Nagpur en Inde, et connu sous la lignée B.1.617.2, ce variant présente 15 mutations dont deux affectent le domaine de liaison de la protéine spéculaire E484Q et L452R. Cette mutation permet au virus une transmission plus accrue, une liaison plus solide aux récepteurs des cellules pulmonaires et une diminution possible de la réponse des anticorps monoclonaux (Hemmer *et al.*, 2021).

b. Variants à suivre

Ils sont caractérisés par un changement phénotypique par rapport au virus de référence.

- **Variant Epsilon (lignée B.1.427/B1.429)**

En janvier, des chercheurs californiens ont identifié un variant qu'ils ont nommé CAL.20C. Ce variant porte la mutation L452R qui donne au Coronavirus un avantage pour se propager par rapport à d'autres variants (Zhao *et al.*, 2021)

- **Variant Eta (lignée B.1.525)**

Il est répandu à New York. La variante porte certaines des mêmes mutations que le variant britannique, y compris E484K et la délétion H69-V70. Il porte également la mutation Q677H qui signifie qu'en position 677, l'acide aminé de la protéine de pointe est passé de la glutamine (Q) à l'histidine (H). Dans d'autres lignées, c'était Q677P, où le même acide aminé s'est transformé en proline, ce qui aide le virus à entrer et à infecter plus facilement les cellules humaines (Uriu *et al.*, 2021)

- **Variant Iota (lignée B.1.526)**

Il s'est propagé rapidement à New York. Ce variant apparaît sous deux formes ; une avec la mutation de pointe E484K, qui peut aider le virus à échapper aux anticorps, et l'autre S477N, qui peut aider le virus à se lier plus étroitement aux cellules humaines (Rivero *et al.*, 2021).

- **Variante Thêta (lignée P 3)**

Ce variant a été identifié pour la première fois aux Philippines le 18 février 2021. Ce dernier possède 14 mutations y compris sept qui touchent la protéine S tel que E484K, N501Y, D614G et P681H. Ces mutations permettent une augmentation de la transmissibilité et de la virulence (David *et al.*, 2021).

- **Variante Kappa (lignée B1.167.1)**

Il a été détecté pour la première fois en Inde, il est porteur de plus d'une douzaine de mutations dont deux se distinguent : E484Q et L452R. De ce fait ce variant a également été appelé le double mutant (Lui *et al.*, 2021).

1. 3. 4 Cycle de vie du virus SRAS-CoV-2

a. Phase d'attachement

Le virus s'attache au récepteur ACE2 (Figure 04) qui se situe sur la membrane de la cellule hôte par sa protéine S. Cette protéine est constituée de deux domaines, le domaine S1 responsable de la liaison du virus à son récepteur et le domaine S2 responsable de la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. 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, assurées par des enzymes de la cellule hôte, telles que la sérine-protéase, la trypsine et la furine (Jamai Amir *et al.*, 2020).

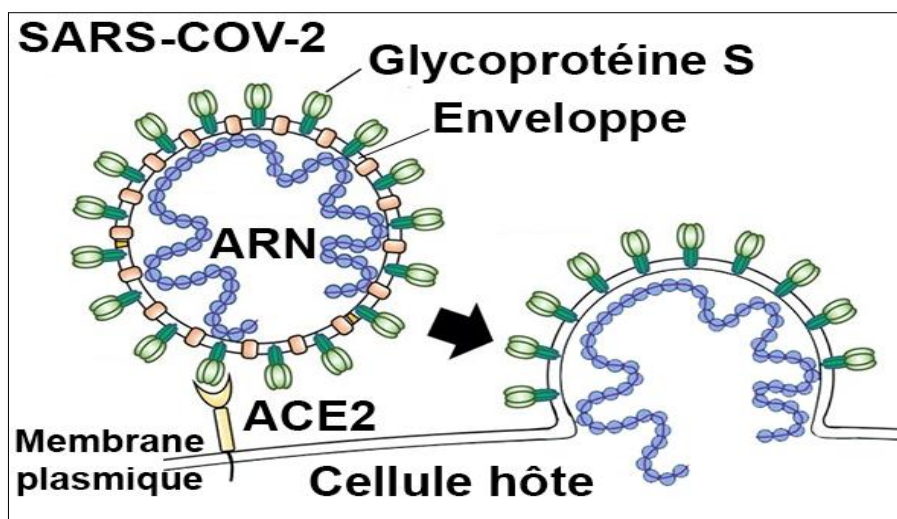


Figure 04 : Attachement de SRAS-CoV-2 au récepteur ACE2 (Jamai Amir *et al.*, 2020).

b. Entrée dans la cellule et réplication

Une fois l'étape de fusion réalisée (Figure 05), le virus libère 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 messager, par la machinerie de traduction de la cellule (les ribosomes). La traduction d'ORF1a et ORF1b de l'ARN génomique produit des polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux polyprotéines subissent ensuite une maturation protéolytique permettant la production de 16 protéines non structurales par les protéases virales NSP 03 et NSP 05 (Borok, 2020)

La plupart des NSP s'assemblent pour former le complexe de réplication-transcription (RTC) qui permet la réplication et la transcription du génome viral. La réplication génomique virale est initiée par la synthèse de copies génomiques de sens négatif, qui fonctionnent comme des matrices pour la génération d'un nouvel ARN génomique de sens positif (Borok, 2020).

c. Assemblage et exocytose

Après la réplication du génome viral et la synthèse des ARN subgénomiques, les protéines structurales S, M et E sont traduites et insérées dans la membrane du réticulum endoplasmique (RE). Elles migrent le long de la voie de sécrétion jusqu'au compartiment intermédiaire entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique (ERGIC) où a lieu l'assemblage de la particule virale. La protéine M dirige la majorité des interactions entre les protéines structurales nécessaires à l'assemblage et jouerait un rôle central dans l'organisation de cet assemblage. Ensuite le génome est encapsidé par la protéine N et bourgeonne à travers les membranes portant les protéines d'enveloppe, pour former les particules virales. Ces dernières suivent la voie de sécrétion habituelle avant d'être libérées dans le milieu extracellulaire par exocytose (Tom et Mina, 2020).

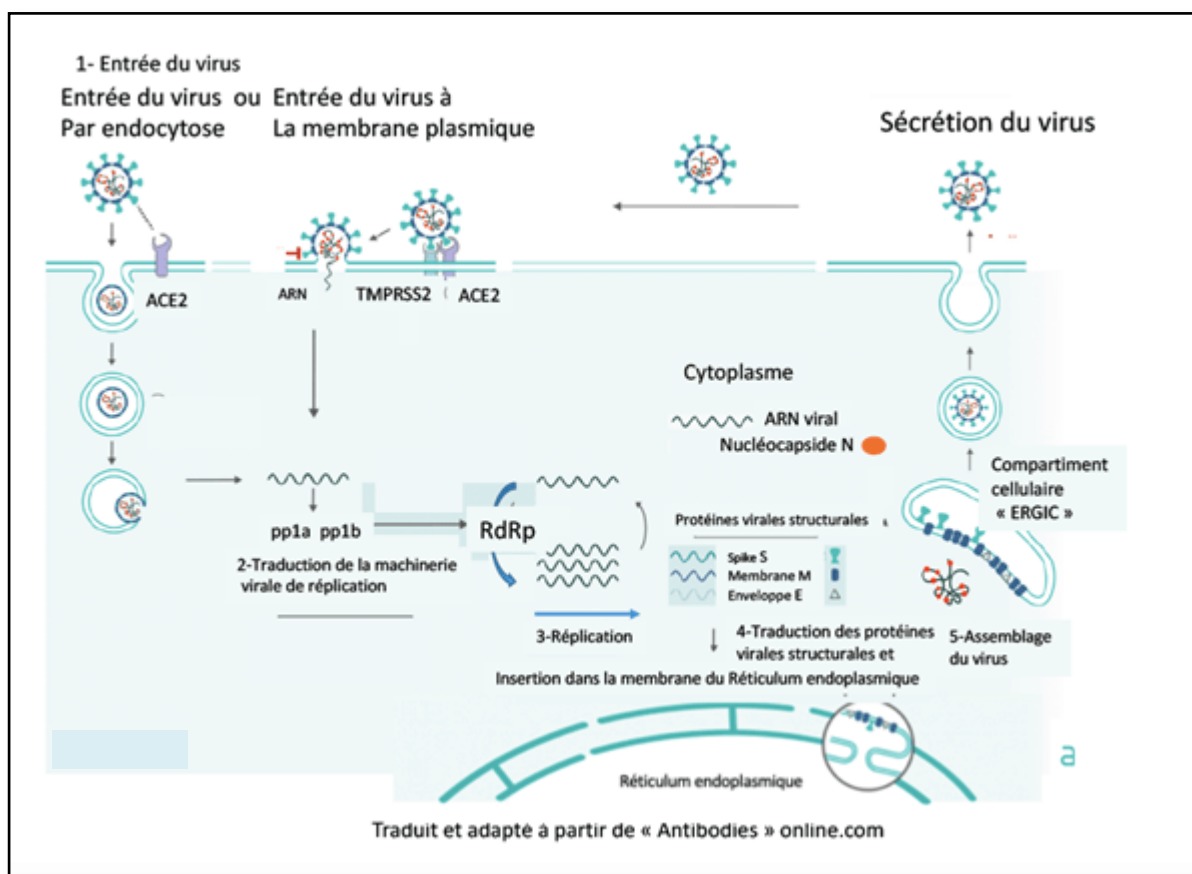


Figure 05 : Cycle de multiplication de SRAS-CoV-2 (Borok, 2020).

1. 3. 5 Modes de transmission

Le virus SRAS-CoV-2 se transmet d'une personne à l'autre de plusieurs façons :

- Par les gouttelettes respiratoires générées lorsqu'une personne infectée parle, tousse ou éternue ;
- par contacts rapprochés et prolongés entre les personnes (moins de 1 mètre, plus de 15 minutes) ;
- par les aérosols qui sont générés par la toux, les éternuements et la respiration, entre autres ;
- par contacts indirects, soit par les surfaces et objets contaminés (Prather *et al.*, 2020).

1. 3. 6 Symptômes

Les symptômes les plus courants allant de légers à graves sont la toux sèche ou grasse, la fièvre, courbatures et douleurs, maux de tête et les difficultés respiratoires. Certains présentent également des symptômes gastro-intestinaux, tels que des vomissements, de la diarrhée, des nausées et des douleurs abdominales. Et d'autres présentent des signes graves tels que

difficultés respiratoires ou essoufflement ; douleurs ou sensation d’oppression dans la poitrine, perte de la parole ou difficultés à se déplacer. Les symptômes apparaissent en général au fil des jours de 5 à 6 jours mais peuvent aller jusqu’à 14 jours (Who, 2020).

1. 3. 7 Diagnostic du SRAS-CoV-2

Le diagnostic de la présence d’une infection au SRAS-CoV-2 utilise trois approches :

1. 3. 7. 1 RT-PCR

La réaction RT-PCR, généralement désignée dans les médias test PCR, test nucléotidique ou test moléculaire, permet la détection d’ARN viral dans des échantillons biologiques avec une spécificité et une sensibilité inégales. Ce test est le premier test qui peut être utilisé pour diagnostiquer le SRAS-CoV-2 car il peut être rapidement développé en fonction de la séquence du virus.

Il nécessite tout d’abord la réalisation d’un prélèvement respiratoire, naso-pharyngé par un coton-tige. L’ARN présent dans l’échantillon doit être purifié en ajoutant différents solvants. Cette étape d’extraction se termine par la remise en suspension de l’ARN dans l’eau, ensuite l’ARN doit d’abord être converti en ADN par transcriptase inverse (RT). Cette enzyme utilise l’ARN comme matrice pour synthétiser des séquences d’ADN dite complémentaire (ADNc).

Si l’ADNc viral est présent dans l’échantillon, il sera fortement amplifié par amplification en chaîne par polymérase quantitative (qPCR). La réaction s’effectue en trois étapes. L’ADNc est dénaturé par chauffage à 95°C pour séparer ses deux brins, les amorces sont hybridées aux extrémités de la séquence souhaitée, puis allongées par action de l’ADN polymérase à 58°C. L’amorce est une séquence d’ADN simple brin spécifique du virus. Ce sont eux qui assurent la spécificité de la réaction d’amplification. Seuls les brins d’ADNc qui se lient à ces amorces sont amplifiés. La durée du cycle PCR est d’environ une minute. Il faut répéter 45 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d’ADN cible. C’est cette étape d’amplification qui confère au test RT-PCR une très grande sensibilité.

Les inconvénients de ce type de test est que certains réactifs sont chers et le nombre de tests a augmenté de façon exponentielle. L’essai doit être effectué en laboratoire et nécessite un nombre limité d’équipements de précision. Sa fiabilité dépend de nombreux facteurs tels que la qualité de l’échantillon (Pillonel *et al.*, 2020).

1. 3. 7. 2 Test antigénique

Le test rapide d’antigène (TRA) recherche la présence des protéines du virus SRAS-CoV-2 dans un échantillon. Il nécessite le même écouvillonnage nasopharyngé que le

test RT-PCR, mais implique des techniques d'analyses simplifiées. Il est utile face à une personne qui présente des symptômes en rapport avec la COVID-19 (toux, fièvre), car il permet rapidement de faire le diagnostic d'infection au SRAS-CoV-2. La positivité affirme l'infection, avec une présence virale significative. La personne est donc infectée et infectante vis-à-vis du virus. Le TRA présente une très bonne spécificité, cela signifie qu'il n'y a pas de faux-positif (Thabet *et al.*, 2020).

1. 3. 7. 3 Test sérologique

La « sérologie » est l'étude des anticorps présents dans le sérum produits par le système immunitaire en réponse aux infections. Les anticorps reconnaissent et lient les molécules étrangères à la surface des agents pathogènes, appelées antigènes. Lorsqu'un anticorps se lie à un antigène, il tente d'inactiver les agents pathogènes apparentés par des mécanismes directs ou indirects.

L'échantillon de sang est utilisé comme échantillon . L'antigène spécifique du SRAS-CoV-2 (pic SRAS-CoV-2 ou protéine centrale) est mélangé dans le sang du patient. Si des anticorps anti-SRAS-CoV-2 sont présents dans le sang (Figure 07), les deux se lieront l'un à l'autre, entraînant un test positif (Tableau II).

Il est important de réaliser que le test mesure la quantité d'anticorps produits en réponse à l'infection par le SRAS-CoV-2, et non la présence du virus lui-même (Bermingham *et al.*,2020).

Les résultats obtenus par le test sérologie sont interprétés dans le tableau II

Tableau II : Résultats obtenus par le test sérologie (Bermingham *et al.*,2020).

Résultats	Interprétations
IgM - / IgG -	- Absence d'infection. - Un minimum de 4 jours depuis le début des symptômes ou de 7 jours après l'exposition au virus sont nécessaires pour qu'apparaissent les anticorps comme positifs. Ceci signifie que le test des anticorps ne peut pas détecter une infection dans la phase initiale de la contagion.
IgM + / IgG -	Infection récente au SRAS-CoV-2.
IgM + / IgG +	Infection moins récente au SRAS-CoV-2.
IgM - / IgG +	Infection ancienne.



Chapitre II :
Vaccination

Chapitre II : Vaccination

1. Mécanismes immunologiques

1.1 Caractéristiques du système immunitaire

Le système immunitaire peut reconnaître et éliminer certains agents pathogènes ou certaines molécules étrangères (antigènes) ; chaque antigène (Ag) a une structure moléculaire unique qui peut déclencher la production de cellules ou d'anticorps spécifiques contre lui. Le système immunitaire est composé d'organes primaires et secondaires, et de tissus dits lymphoïdes, qui sont responsables de la production des lymphocytes et de la fonction immunitaire (Kouassi *et al.*, 2003).

a. Organes lymphoïdes primaires

Ce sont les lieux de formation et de différenciation des cellules immunitaires (progénitrices) provenant des cellules souches hématopoïétiques. Les cellules progénitrices des lymphocytes T et B sont produites dans la moelle osseuse. Tout le développement et la maturation des cellules B se produisent dans la moelle osseuse, et les cellules T immatures (précurseurs T) quittent la moelle osseuse et mûrissent dans le thymus. Une fois que les lymphocytes T et B sont produits dans les organes lymphoïdes primaires, ils migrent dans le sang vers les organes lymphoïdes secondaires, où ils peuvent être activés s'ils rencontrent un antigène qui leur est spécifique. S'ils ne correspondent pas à leurs antigènes spécifiques, les lymphocytes naïfs (c'est-à-dire ceux qui n'ont pas été activés) continueront à circuler (Mayol, 2021).

b. Organes lymphoïdes secondaires

Les organes lymphoïdes secondaires constituent lieu d'activation des lymphocytes naïfs, et donc le point de départ de la réponse immunitaire adaptative. On distingue des organes lymphoïdes secondaires bien structurés, comme la rate qui est le lieu de présentation d'antigènes aux lymphocytes T et la différenciation des cellules mémoires, ganglions et autres tissus lymphatiques dans lesquels les cellules du système immunitaire interagissent avec les antigènes (Mayol, 2021).

Chapitre II : Vaccination

2. 2 Fonction du système immunitaire

Afin d'assurer sa protection, le corps humain dispose de deux mécanismes de défense : l'immunité innée et l'immunité adaptative. L'immunité innée permet au corps de se défendre immédiatement contre l'agent de l'infection. Au contraire, l'immunité adaptative offrira une protection tardive, mais elle durera plus longtemps (Stewart, 1994).

a. Immunité innée

Elle comprend deux lignes de défense :

- **Ligne de défense externe**

Elle empêche la pénétration d'agents pathogènes infectieux dans le corps. Elle est constituée de la peau et des muqueuses (barrière physique) ainsi que des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrière chimique).

- **Ligne de défense interne**

Elle empêche la propagation d'agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans le corps. Elle est composée de nombreux types de cellules (par exemple : macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques) et de nombreux types de protéines (par exemple : cytokines, interférons, complément).

L'immunité innée se caractérise par :

- Une défense rapide, elle s'active immédiatement en cas d'agression par un agent infectieux.
- La non-spécificité, elle est indépendante des antigènes des agents infectieux.
- Une absence de mémoire immunitaire.

Les cellules de l'immunité innée sont stimulées par un groupe de récepteurs appelés PRR (pattern recognition receptors). Présents à la surface des macrophages et des cellules dendritiques, ils reconnaissent des groupes de molécules ayant des motifs similaires pour une famille donnée, et produits par des micro-organismes, appelés PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) (Falgarone *et al.*, 2005).

b. Immunité adaptative

Cette réponse est spécifique de l'antigène du fait que les cellules de l'immunité adaptative portent un seul type de récepteur capable de reconnaître un seul type d'antigène. Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu. Les antigènes (agents pathogènes) activent directement les lymphocytes B avec des récepteurs spécifiques. Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes, qui sécrètent des anticorps spécifiques pour détruire l'antigène (immunité

Chapitre II : Vaccination

humorale). Les antigènes (agents pathogènes) sont présentés aux lymphocytes T par les cellules présentatrices d'antigènes (telles que les cellules dendritiques). Les cellules présentatrices d'antigènes activent les lymphocytes T, qui se différencient en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui peuvent détruire les cellules infectées (immunité cellulaire) ; les cellules T auxiliaires (CD4 +) ou les cellules T helper peuvent stimuler les lymphocytes B à produire plus d'anticorps et de cellules mémoire, qui restent ensuite dans la moelle osseuse.

L'immunité adaptative se caractérise par :

- Une défense moins rapide.
- Une dépendance et une spécificité aux antigènes d'un agent infectieux.
- La présence de mémoire immunitaire.

L'immunité adaptative entraîne 2 types de réponses immunitaires (humorale et cellulaire) (Chatenoud, 2003).

- **Immunité humorale**

Elle est assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B, elle est principalement dirigée contre les agents infectieux extracellulaires tels que les bactéries. Les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps et en lymphocytes B mémoire. Les principaux anticorps sont :

- Les IgG : elles se trouvent dans le sang et les tissus;
- Les IgM : elles sont les premières à être fabriquées;
- Les IgA : elles sont dominantes dans les sécrétions extracellulaires;
- Les IgE : elles jouent un rôle dans les réactions allergiques;
- Les IgD : présentent en faible quantité dans le sérum.

- **Immunité cellulaire**

Elle est surtout assurée par les lymphocytes T, elle est principalement dirigée contre les agents infectieux intracellulaires tels que les virus. Les cellules mémoire sont réactivées lors de nouveaux contacts avec un antigène spécifique à la suite de l'exposition à un vaccin ou à la maladie. Ils ont une survie prolongée. L'immunité cellulaire peut protéger la personne même en l'absence d'anticorps décelables (Chatenoud, 2003).

2. Vaccins

La vaccination est un moyen pour stimuler le système immunitaire d'un organisme vivant afin de développer une immunité adaptative contre un agent infectieux (virus, bactérie) (Who, 2021).

Chapitre II : Vaccination

2. 1 Différents vaccins

2. 1. 1 Vaccins classiques

Les vaccins classiques utilisent un virus inactivé ou atténué ou affaibli (Fridolin, 2021).

a. Vaccin vivant atténué

Les vaccins vivants atténués sont constitués d'un agent infectieux (virus ou plus rarement bactérie) vivant dont le pouvoir pathogène (qui engendre la maladie) a été atténué par passages successifs sur des cultures cellulaires ou par des processus physiques ou chimiques. L'agent infectieux a donc été rendu non virulent de manière à ce que son administration n'entraîne pas de maladie ou une maladie très bénigne (Lorin *et al.*, 2005)

Le tableau III présente les avantages et les inconvénients des vaccins vivants atténués.

Tableau III : Avantages et inconvénients des vaccins vivants atténués (Kobli, 2002).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Le virus atténué doit se répliquer chez la personne vaccinée afin de lui procurer une immunisation protective.-Confère une immunité humorale proche de celle induite par le virus.- L'immunité conférée peut persister pendant toute la vie.- Habituellement, de petites doses suffisant pour répliquer et développer et stimuler le système immunitaire.- Chez une forte proportion de personnes vaccinées, les anticorps sont induits très rapidement.- Il est relativement peu coûteux à produire et à administrer et ne nécessite pas de doses de rappel répétées.	<ul style="list-style-type: none">- Présence du risque de réversion vers un état de virulence.- Les conditions de conservation doivent être rigoureuses.- Le cout de fabrication peut être élevé.- Perte de la capacité d'activation du système immunitaire après atténuation.- Possible contamination des vaccins avec d'autres produits de laboratoire.- Contre-indiqué chez les personnes atteintes de maladies de déficience immunitaire et les personnes soumises à un traitement immunosuppresseur.

b. Vaccins inactivés ou inertes (morts)

Il s'agit des virus qui ont perdu tout pouvoir infectant par procédé physico-chimique (pH, température, solvant, détergent, etc.). Ils sont donc exempts de tout risque infectieux ; l'inactivation provoque la dégradation du génome du virus, ce qui est synonyme de l'absence de répllication des virus. Cela conduit à la perte de l'infectiosité du virus. Par contre

Chapitre II : Vaccination

l'immunogénicité reste intacte (Soubeyraud, 2003). Le tableau IV présente les avantages et les inconvénients des vaccins inactivés.

Tableau IV: Avantages et inconvénients des vaccins inactivés (Canoui, 2019)

Avantages	Inconvénients
- En général le type de réponse immunitaire induite par les vaccins inactivés est une réponse de type humorale et absence de réponse cellulaire.	- Plus coûteux que le vaccin vivant.
- Peut être incorporé avec d'autres vaccins (DTC) au programme régulier de vaccination pédiatrique.	- Risque de contamination par l'ADN codant à l'agent pathogène (infectieux).
- L'absence de la réplication de vaccin inactivé exclut les mutations potentielles et la réversion à la virulence.	- Risque de dénaturation des antigènes pendant l'étape d'inactivation
	- Génération d'une réponse immunitaire protectrice nécessite l'administration de plusieurs doses.

c. Vaccins sous-unitaires

Les vaccins sous-unitaires sont les mêmes que les vaccins inactivés à cellules entières et ne contiennent pas de composants vivants d'agents pathogènes. Ils se distinguent de ces derniers par le fait qu'ils ne contiennent que des fragments d'antigène du pathogène. Ces fragments sont nécessaires pour induire une réponse immunitaire protectrice (Who, 2013). Le tableau V présente les avantages et les inconvénients des vaccins sous-unités.

Tableau V : Avantages et inconvénients des vaccins sous-unités (Bosserey, 2002).

Avantages	Inconvénients
- Ils sont mieux tolérés que les vaccins inactivés	- Leur capacité à induire une réponse immunitaire peut être faible (vaccins peu immunogènes).
	- Ils nécessitent plusieurs injections et des rappels pour une immunisation à long terme.
	- l'ajout d'adjuvants permettent d'améliorer la réponse immunitaire induite.

2.1.2 Vaccins issus du génie génétique

Le développement de la technologie du génie génétique a eu un impact énorme sur l'humanité. Le développement de nouvelles stratégies de recherche dans le domaine de la

Chapitre II : Vaccination

vaccinologie a pour but la production de vaccins non-virulents et générant des réponses immunes efficaces (Bekin, 2021).

a. Vaccins à ADN

La vaccination par ADN est une nouvelle méthode vaccinale qui induit une réponse immunitaire. Elle repose sur l'introduction de plasmides d'ADN purifiés contenant des séquences codant pour un antigène donné dans des tissus cellulaires par voie IM, bombardement ou par voie nasale. Après administration d'ADN, l'antigène est exprimé par les cellules transfectées, induisant une réponse immunitaire spécifique et mesurable (Chaube, 2021). Le tableau VI présente les avantages et les inconvénients des vaccins à ADN.

Tableau VI : Avantages et les inconvénients des vaccins ADN (Michel *et al.*, 2000)

Avantages	Inconvénients
- La réponse immunitaire provoquée est de longue durée.	- Possibilité de développement d'anticorps anti-ADN.
- Il n'y a pas de risque d'infection par un agent adventice puisque le vaccin est composé d'ADN.	- Risque d'intégration au hasard de l'ADN plasmidique dans le génome de l'hôte.
- Il n'y a pas d'effets secondaires.	
- Le vaccin à ADN est thermiquement stable ce qui réduit la nécessité de maintenir la chaîne du froid.	
- Les vaccins ADN peuvent induire à la fois une réponse humorale et une réponse cellulaire spécifique capable d'activer les lymphocytes T cytotoxiques (CTL).	

b. Vaccins à ARN

Un vaccin à ARN (ou plus justement à ARNm), est un type de vaccin activant le système immunitaire adaptatif au moyen d'ARNm dont la séquence nucléotidique code une protéine identique ou semblable à un antigène d'agent pathogène ou à un antigène tumoral. Cette protéine est produite directement dans les cellules cibles par traduction de l'ARNm contenu dans le vaccin, et est reconnue par le système immunitaire de l'organisme (Mennechet *et al.*, 2021). Le tableau VII présente les avantages et les inconvénients des vaccins à ARN.

Chapitre II : Vaccination

Tableau VII : Avantages et les inconvénients des vaccins à ARN (Meurens, 2021)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Fabrication des vaccins à ARNm est aussi devenue plus « simple » que celles des autres types de vaccins.- Absence de risque de réversion vers l'état de virulence puisqu'ils ne contiennent pas d'agents infectieux mais uniquement l'information nécessaire à la production d'une protéine virale.	<ul style="list-style-type: none">- Les étapes de production sont lentes et coûteuses, car ils sont produits par synthèse chimique.

c. Vaccins recombinants

Dans ce type de vaccin, la protéine seule est produite avec des modifications (Mignot *et al.*, 2021). Le tableau VIII présente les avantages et les inconvénients des vaccins recombinants.

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des vaccins recombinants (Mignot *et al.*, 2021)

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Ces modifications permettant de la stabiliser et de stimuler la réponse immunitaire.	<ul style="list-style-type: none">- Pas d'immunité muqueuse.

d. Pseudo-particules virales

Ce type de vaccins est composé de l'enveloppe du virus et ses protéines, sans génome (Boulestin, 2003). Le tableau IX présente les avantages et les inconvénients des pseudo-particules virales.

Tableau IX : Avantages et inconvénients des pseudos particules virale (Miot *et al.*, 2019).

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none">- Le virus ne peut pas se répliquer sans son génome.- Les pseudo-particules virales ont des configurations extérieures répétitives et une structure particulière qui déclenche des réactions immunitaires intenses.	<ul style="list-style-type: none">- Pas d'immunité muqueuse.

Chapitre II : Vaccination

3. Développement des vaccins

Chaque type de vaccin est produit de manière spécifique mais leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes (Figure 06) :

a. Constitution de la banque de germes

La banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

b. Mise en culture et amplification

Les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc, doivent être maîtrisés. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (exemple virus de la grippe, fièvre jaune).

c. Récolte

Il s'agit d'extraire l'antigène produit, du milieu de culture.

d. Purification et concentration

Il faut enlever toute impureté de substance et la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation) (Leclerc, 2011).

e. Inactivation de la substance produite si nécessaire

Elle se fait par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde, ce qui permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques.

f. Fabrication des valences antigéniques

Il s'agit de rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé (Bouifergane, 2015).

5. Mise en forme pharmaceutique

La mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final qui sera proposé en pharmacie.

a. Durant la formulation

Tous les ingrédients sont mélangés, des adjuvants, des stabilisateurs ou des conservateurs peuvent être ajoutés si nécessaire. Les adjuvants servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire ; les conservateurs et les stabilisateurs améliorent la stabilité du composé. Des conservateurs peuvent être utilisés dans les présentations multi-doses.

Chapitre II : Vaccination

b. Remplissage

Correspond à l'étape durant laquelle le vaccin est introduit dans une seringue ou un flacon de manière stérile.

c. Lyophilisation

Elle n'est pas systématique. Elle permet d'extraire l'eau contenue dans la préparation pour le transformer en poudre. Cette opération assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation (Blin, 2021).

d. Durant le conditionnement

Le vaccin est étiqueté conformément aux exigences réglementaires et emballé sous forme de lots (ensemble homogène de fabrication de doses).

e. Libération de lots

Elle est autorisée après que l'assurance qualité a confirmé que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur. C'est à l'autorité réglementaire de chaque pays que revient la mission de délivrer ou pas l'autorisation finale de distribuer le vaccin sur son territoire.

f. Transport

Il permet de distribuer les vaccins dans le monde en respectant la chaîne du froid (Blin, 2021).

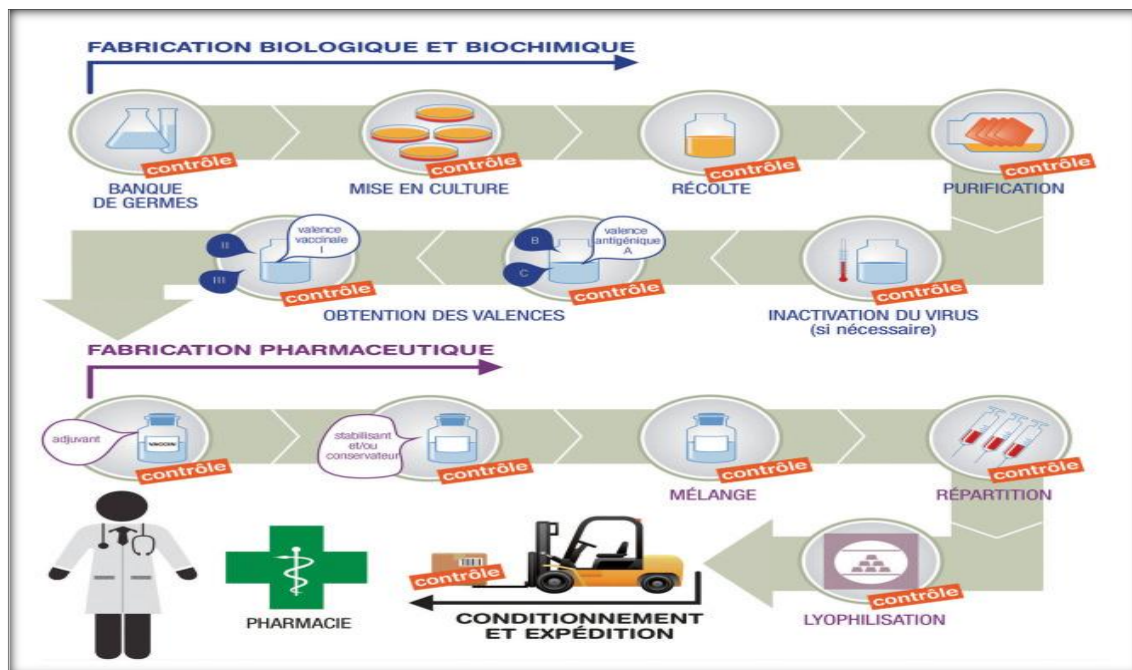


Figure 06 : Etapes de la fabrication d'un vaccin (Blin, 2021).

Chapitre II : Vaccination

6. Phases des essais cliniques

Les essais cliniques sont strictement réglementés. Tout au long du processus d'essai clinique, les autorités sanitaires et le Bureau international de sécurité (GSB) surveillent les activités. Chaque essai clinique comporte toujours au moins trois phases.

a. Phase 1

Sur 10 à 100 personnes, une première administration chez l'homme est réalisée. Elle se fait toujours chez l'adulte en bonne santé même si le vaccin concerne l'enfant. Dans cette phase, on étudie la tolérance et la production des anticorps (pouvoir immunogène) en fonction des doses que l'on administre.

b. Phase 2

Sur 50 à 500 personnes, on étudie la tolérance avec la formulation finale du vaccin et le nombre de doses retenues (schéma de vaccination) dans la population à laquelle cette vaccination sera recommandée.

c. Phase 3

Cette phase concerne l'étude de l'efficacité vaccinale et la tolérance à une grande échelle, chez plusieurs milliers de personnes.

d. Phase 4

Ces études sont réalisées après la mise sur le marché du vaccin. Elles permettent de vérifier qu'à grande échelle et chez des personnes pouvant présenter des affections chroniques, l'innocuité et l'efficacité du vaccin sont assurées, qu'il n'y a pas d'effets indésirables à long terme sur la survenue d'autres maladies (Vidor *et al.*, 2006)

*Chapitre III : Vaccins
Anti-COVID-19*

1. Immunologie, SRAS-CoV-2 et les vaccins

Le développement de l'immunité contre les agents pathogènes après une infection naturelle comporte plusieurs étapes et nécessite généralement une à deux semaines. L'infection virale déclenchera immédiatement une réponse immunitaire innée non spécifique au virus. Pendant cette période, les macrophages, les neutrophiles et les cellules dendritiques ralentissent la progression du virus, et peuvent même éviter l'apparition des symptômes. Cette réponse non spécifique est suivie d'une réponse adaptative, au cours de laquelle l'organisme produit des anticorps qui se lient spécifiquement au virus. Il produit également des lymphocytes T (Combadière, 2020), qui reconnaissent et éliminent les cellules infectées par le virus. Cette réponse adaptative peut éliminer le virus du corps. S'il est suffisamment fort, il peut empêcher la maladie de s'aggraver ou une réinfection par le même virus. Ce processus est généralement mesuré par la présence d'anticorps dans le sang (Who, 2020).

1.1 Réponse immunitaire humorale

Les patients atteints de SRAS-CoV-2 développent des anticorps IgM et IgG contre le SRAS-CoV-2 dans la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes et les IgG atteignant un pic au 30^{ème} jour. Ces taux d'anticorps sont corrélés de façon positive avec l'âge et la sévérité de la maladie ; les patients asymptomatiques ayant des taux plus faibles. Ce taux d'anticorps diminue plus rapidement que chez les individus symptomatiques (Gudbjartsson *et al.*, 2020).

La principale cible de ces anticorps sont les protéines de nucléocapside N: 95% et la glycoprotéine spike S : 100% (Ueffing *et al.*, 2020). La protéine S est composée des domaines S1 et S2. S1 se lie au récepteur cellulaire ACE2. S2 est proche de la membrane et joue un rôle dans la fusion membranaire. Les protéines S du SRAS-CoV et du SRAS-CoV-2 sont 88% identiques et les deux se lient à ACE2 avec une affinité élevée. Certains anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre la protéine S du SRAS-CoV peuvent neutraliser le SRAS-CoV-2. Les anticorps qui se lient au S1 bloquent son interaction avec l'ACE2, tandis que ceux qui se lient à d'autres régions de S1 et S2 peuvent inhiber le changement de conformation de la protéine S et bloquer la fusion membranaire (Jeyanathan *et al.*, 20).

a. Réponses immunes cellulaires

Une réponse lymphocytaire T à la fois CD4+ et CD8+ est retrouvée chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2. Elle est plus fréquente que la réponse anticorps, étant retrouvée également chez les patients asymptomatiques. La réponse T est large, dirigée contre toutes les protéines du virus ; la réponse T CD4+ est plus large et plus importante dans les formes

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

sévères, l'inverse étant observé dans les formes modérées avec la réponse T CD8+. La réponse lymphocytaire T CD4+ protectrice est de type Th1, et la réponse Th17 est associée aux manifestations pulmonaires de l'infection (Bertholom, 2021).

b. Réponses immunitaires aux vaccins anti-SRAS-CoV-2

Dans le cas du SRAS-CoV-2, il a été démontré que seuls les anticorps dirigés contre la protéine S peuvent neutraliser le virus et prévenir l'infection. En conséquence, tous les vaccins SRAS-CoV-2 incluent au moins une partie de la protéine S. Ceux-ci peuvent être limités au seul domaine S1, associées à des réponses cellulaires de type Th1. Il est souhaitable d'atteindre ces critères dès la 1^{ère} injection vaccinale. Cependant face à ce virus totalement nouveau l'obtention de titres suffisants d'Ac pourrait requérir 2 injections à 3-4 semaines d'intervalle, soit par des vaccins de même nature (homologues) soit par l'utilisation de deux vaccins différents et complémentaires (hétérologues) (Espí *et al.*, 2021).

2. Vaccins contre SRAS-CoV-2

2.1 Vaccin à base d'un vecteur viral

Il y'a trois vaccin qui utilisent les Adénovirus comme vecteur.

2.1.1 Vaxzevria

C'est le nom du vaccin produit par l'université d'Oxford et la société pharmaceutique AstraZeneca (Kemp, 2021). Ce vaccin est également appelé Oxford AZD1222, ChAdOx1-S, ou encore COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Abbasi, 2020). Le vaccin a reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle ou une autorisation d'utilisation d'urgence dans plus de 90 pays sur six continents. Plus d'un milliard de doses de ce vaccin ont été fournies à plus de 170 pays dans le monde, dont plus de 129 pays par le biais du dispositif COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access) (Manus, 2021).

a. Fabrication

Il est produit à partir d'un vecteur viral, il s'agit du virus à ADN appelé Adénovirus de chimpanzé non-répliquatif basé sur une version atténuée, dans lequel le gène qui code pour la protéine S de SRAS-CoV-2 a été inséré (Arashkia *et al.*, 2020). Après la vaccination, la protéine spike est produite, préparant ainsi le système immunitaire à combattre le virus SRAS-CoV-2 si celui-ci infecte ultérieurement l'organisme (Manus, 2021).

b. Efficacité

Les essais cliniques ont montré qu'à partir de deux semaines après la deuxième dose, le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca contre la COVID-19 était efficace à 62 % pour protéger les participants aux essais cliniques contre la COVID-19 (Knoll et Wonodi, 2021)

c. Effets secondaires

Après l'administration d'un vaccin, il est courant d'avoir des effets secondaires temporaires. Ils durent habituellement quelques heures ou quelques jours après la vaccination. Les plus courants sont des rougeurs dans le site d'injection, une fatigue, des douleurs articulaires, des maux de tête, une fièvre légère et des douleurs musculaires (Gannouni *et al.*, 2021). Des effets secondaires rares tel que des thromboses, des lymphadénopathies (anomalie des lignées blanches) et des désaturations peuvent également apparaître (Billy *et al.*, 2021).

2. 1. 2 Gam-COVID-Vac

Il est connu aussi sous le nom de «Sputnik V ». Ce vaccin a été élaboré par une équipe de microbiologistes cellulaires de l'Institut de recherche Gamaleïa d'épidémiologie et de microbiologie, soutenu par le gouvernement Russe (Callaway, 2021).

a. Fabrication

C'est un vaccin hétérologue composé de deux composants, un vecteur d'adénovirus recombinant de type 26 (rAd26) et un vecteur d'adénovirus recombinant de type 5 (rAd5) ; tous les deux porteurs du gène qui codent pour la glycoprotéine de pointe S (rAd26-S et rAd5-S) (Logunov *et al.*, 2020).

b. Efficacité

L'efficacité globale est de 90% avec une efficacité de 73,1 % après la première dose et de 87,6 % à partir du 14^{ème} jour. L'efficacité contre les formes modérées ou graves était de 73,6 % (Zhu *et al.*, 2020).

c. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés ont été ceux observés après les injections : syndrome grippal, réaction au site d'injection, maux de tête et fatigue, réaction allergique due à la présence de l'adjuvant dans le vaccin, crise hypertensive (Meffre, 2021).

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

2. 1. 3 Johnson & Johnso

Aussi connu comme le vaccin Ad26.COV2. Il s'agit d'un vaccin élaboré par Janssen Pharmaceutica (filiale de Johnson & Johnson) et le Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) (Moreira, 2021).

a. Fabrication

Le vaccin Ad26.COV2.S est un vecteur d'adénovirus humain de type 26 recombinant et incapable de se répliquer, codant pour la protéine S de SRAS-CoV-2. Le 27 février 2021, la Food and Drug Administration des États-Unis a délivré une autorisation d'utilisation d'urgence de ce vaccin (Sadoff *et al.*, 2021).

b. Efficacité

Selon les résultats des études concernant l'efficacité du vaccin, le vaccin Ad26.CoV2.S de Janssen présente une efficacité de 85,4 % après 14 jours ou au moins 28 jours d'administration contre les formes graves de la COVID-19 (Yu *et al.*, 2021).

c. Effets indésirables

Les effets indésirables liés à ce vaccin sont la fatigue, les maux de tête, les myalgies et la douleur au point d'injection, des cas rares tel que des réactions d'hypersensibilité et des troubles du rythme cardiaque (Stephenson *et al.*, 2021).

2. 2 Vaccins à base d'ARNm

C'est un vaccin à base d'ARN modifié par des nucléosides, formulé à base de nanoparticules lipidiques, qui code pour la protéine S de SRAS-CoV-2 (Polack *et al.*, 2020). Il existe trois types de ce vaccin.

2. 2. 1 Pfizer/BioNTech

Issu d'une collaboration entre le laboratoire américain Pfizer et l'allemand BioNTech, le vaccin « BNT162 b2 » est créé le 18 novembre 2020 (Britton *et al.*, 2021).

a. Efficacité

Le vaccin Pfizer BioNTech contre la COVID-19 a une efficacité de 95 % contre l'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 chez les sujets plus de 16 ans, et il est moins efficace chez les sujets de plus de 55 ans (Britton *et al.*, 2021).

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

2. 2. 2 Moderna

Connu aussi sous le nom de « ARNm-1273 », il a été développé par Moderna et Vaccine Research Center du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), au sein des National Institutes of Health (NIH) (Corbett *et al.*, 2020).

a. Efficacité

Il présente une efficacité de 94,1 %, et ce taux d'efficacité élevé a été maintenu dans tous les groupes d'âge (plus de 18 ans). La protection commence 14 jours après la première dose (Who, 2021).

2. 2. 3 CVnCoV7

Il est connu également sous le nom de « Zorecimeran », il est développé par la société CureVac (société biopharmaceutique dont le siège social est à Tübingen, en Allemagne) en collaboration avec la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEP) (Manus, 2021).

a. Efficacité

Selon les résultats des études, l'efficacité est seulement de 47%. Ceci est largement inférieure aux vaccins à ARNm de Pfizer-BioNTech et de Moderna. La société explique ces résultats décevants par la présence de nombreux variants inconnus lors de la conception du vaccin. D'autres spécialistes expliquent les résultats par l'utilisation d'une dose trop faible et de nucléotides naturels entraînant une dégradation trop rapide de l'ARN (Dolgin, 2021).

2. 3 Effets secondaires des vaccins à ARN

Les effets secondaires des vaccins à ARN sont des douleurs au site d'injection, une fatigue, des céphalées, une myalgie, des frissons, des arthralgies et de la fièvre. Des cas rares tels qu'une paralysie de Bell (paralysie faciale) (Figure 07) et gonflement du visage peuvent être observés (Galibert, 2021).



Figure 07: Cas de paralysie faciale suite à l'administration du vaccin anti-COVID-19 de Pfizer (Gannouni *et al.*, 2021).

2. 4 Vaccins à base d'un virus inactivé

Les vaccins chinois reposent sur la méthode d'inactivation du virus pour produire leurs vaccins contre le virus SRAS-CoV2. Les vaccins les plus utilisés sont :

2. 4. 1 PiCoVacc

Connu aussi sous le nom de « CoronaVac », il a été développé par une société pharmaceutique basée à Pékin appelée Sinovac Biotech. La société a développé des vaccins humains contre des maladies telles que l'hépatite A et B, et a également dirigée les efforts visant à développer des vaccins contre la grippe aviaire et la grippe porcine (Zhang *et al.*, 2021).

2. 4. 2 BBIBP- CorV

Connu aussi sous le nom de « Covilo », il est développé par le groupe pharmaceutique Sinopharm (Xia *et al.*, 2021).

- **Production de vaccin inactivé**

Les deux vaccins sont des vaccins à virus entier inactivé, contenant un adjuvant à base d'hydroxyde d'aluminium (Pichi *et al.*, 2021).

- **Efficacité de ces vaccins**

D'après les données fournies par le fabricant, le vaccin CoronaVac a un taux d'efficacité de 51 % contre l'infection symptomatique. Il est également efficace à 100 % contre les hospitalisations et les formes graves de la maladie. L'utilisation généralisée d'un vaccin contre la COVID-19 ayant un taux d'efficacité d'au moins 50 % aidera à contrôler la pandémie de façon efficace (Tanriorer *et al.*, 2021). En ce qui concerne le vaccin Sinopharm BIBP, ce dernier a un taux d'efficacité de 79 % (Zhang *et al.*, 2020).

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

- **Effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection, suivie de la fièvre, qui était légère et de courte durée ; aucun effet indésirable grave n'a été observé.

Ces vaccins ne représentent qu'une partie des vaccins produits, il y a d'autres qui sont présentés dans le Tableau X.

Tabelau X: Volumes estimés de production et de commandes pour les vaccins en phase trois des essais cliniques ou approuvés (Bucher, 2021).

Vaccins	Pays d'origine	Plateforme technologie	Statuts	Production mondiale (Nombre de dose)	Commandes européennes	Commandes américaines
Astrazeneca (2 dose)	RU	Adénovirus	Approuvé au RU en décembre 2020.	3 milliards en 2021	300 millions + 100 millions additionnels	300 millions
Johnson & Johnson	USA	Adénovirus	Phase 3	1 milliards en 2021	200 millions + 200 millions additionnels	300 millions
BioNTech/ Pfizer (2 doses)	Allemagne/ USA	ARNm	Approuvé aux USA et dans l'UA en décembre 2020	2 milliards en 2021	200 millions + 400 millions additionnels	200 millions + 400 millions additionnels
CureVac	Allemagne	ARNm	Phase 3	300 millions en 2021 et 600 millions en 2022	250 millions + 180 millions additionnels	Pas d'achat annoncé
Moderna (2 doses)	USA	ARNm	Approuvé aux USA déc-2020	Entre 500 millions et 1 milliard en 2021	80 millions + 80 millions additionnels	200 millions + 300 millions additionnels
Novavax (2 doses)	USA	ARNm	Phase 3	1 à 2 milliards en 2021.	100 millions + 100 millions additionnels	100 millions
Medicago/ GS	Canada/Ru	Protéine recombinant-e	Phase 2/3	80 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Gamaleya (2 doses)	Russie	Adénovirus	Approuvé aux Russe	1,2 à 2.4 milliards de doses	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

Tabelau X: Volumes estimés de production et de commandes pour les vaccins en phase trois des essais cliniques ou approuvés (Bucher, 2021) (suite).

Vaccins	Pays d'origine Chine	Plateforme technologie	Statuts Approuvé au	Production mondiale (Nombre de dose)	Commandes européennes	Commandes américaines
Sanopharm 1(2doses)	Chine	virus inactivé	chine	1 milliard de doses	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Sanopharm 2 (2doses)	Chine	virus inactivé	Approuvé aux Chine en décembre 2020	1 milliard de doses en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
SinoVac (2doses)	Chine	virus inactivé	Approuvé aux Chine phase 3	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
ZFSW	Chine	Protéine recombinante	Phase 3	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Brahat Biotech (2 doses)	Inde	Virus inactivé	Approuvé aux Inde phase 2	300 à 500 millions	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé
Sanof-GSK (2 doses)	France/UR	Protéine recombinante	Approuvé aux Inde phase 2	1 milliards en 2021	300 millions	100millions+500 millions additionnels
CanSino (1 dose)	Chine	Adénovirus	Approuvé au chine Juin 2020	300 millions en 2021	Pas d'achat annoncé	Pas d'achat annoncé

3. Statistique de vaccination contre le coronavirus (COVID-19)

3. 1 Chiffres sur la vaccination par pays

D'après la figure 08, 52.3% (3.23 milliards) de la population mondiale a reçu au moins une dose d'un vaccin anti-COVID-19 et 46,7% sont complètement vaccinés (tableau XI). 7,56 milliards de doses ont été administrées dans le monde et 29,92 millions sont désormais administrées chaque jour. Seulement 4,7 % des habitants des pays à faible revenu ont reçu au moins une dose (Who, 2021).

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

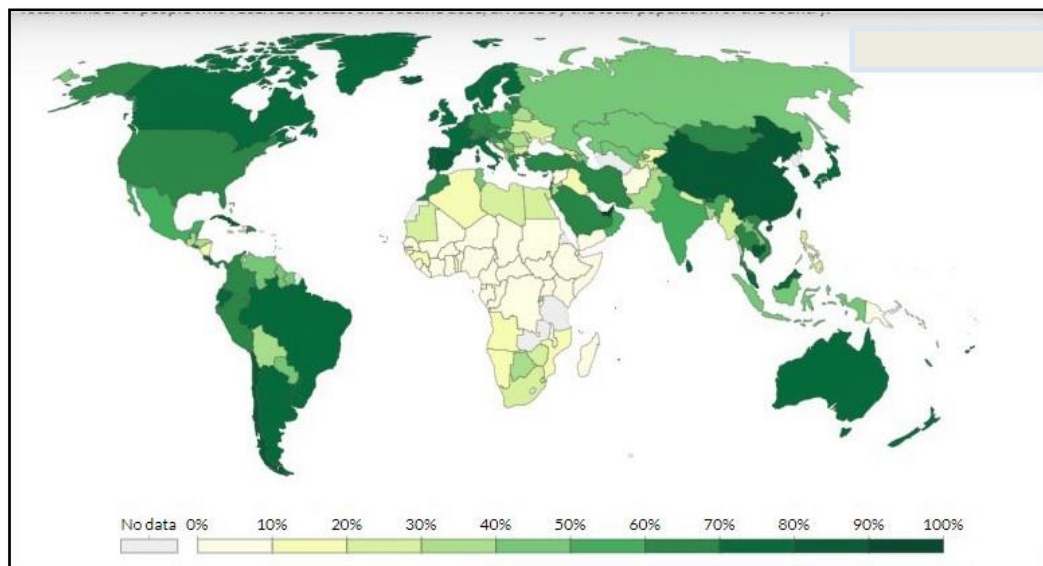


Figure 08 : Part des personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin (Who, 2021).

Tableau XI : Taux de vaccination dans le monde et dans quelques pays (Who, 2021).

Lieu	Doses administrées	Personnes complètement vaccinées	% de la population complètement vaccinée.
Monde entier	7,59 Md	3,25 Md	41,6 %
Algérie	11,4 M	4,93 M	11,2%
Chine	2,33 Md	1,07 Md	-
Inde	1,14 Md	383 M	27,7 %
Etats-Unis	445 M	194 M	58,9 %
Brésil	298 M	128 M	60,4 %
Japon	195 M	95,9 M	76,6%
Russe	117 M	52,9 M	36,2%
Allemagne	116 M	56,4 M	67,7 %
Royaume-Uni	110 M	46,1 M	68,5%
France	102 M	46,5 M	69,0 %
Italie	92,8 M	43 ,9 M	73,8%
Corée du sud	82,4 M	40,3 M	77,9%
Espagne	74,2 M	37,5 M	79,2%
Canada	59,8 M	28,8 M	75,7%
Maroc	48,4 M	22,5 M	60,9%
Egypte	33,7 M	13,3 M	13,0%
Emirats arabes unis	21,5 M	8,83 M	89,3%
Tunisie	9,93 M	4,81 M	40,7%

Chapitre III : Vaccins Anti-COVID-19

3. 2 Vaccination en Algérie

L'Algérie a été un des premiers pays de la région Afrique à initier, dès janvier 2021, la vaccination contre la COVID-19 (Who, 2021). Elle a commandé 17 millions de doses de vaccins Sinovac au rythme de 5 millions de doses par mois. En parallèle, une convention avec la partie chinoise permet à l'Algérie de fabriquer le vaccin contre le coronavirus Sinovac localement à partir de septembre 2021 avec une capacité de 2,5 millions de doses par mois. Auparavant, le gouvernement a également signé une convention pour fabriquer le vaccin Spoutnik-V par la plus importante société pharmaceutique « Sidal » du pays.

Le nombre total acquis jusqu'à présent est d'environ 10 millions de doses dont Sinovac, Spoutnik-V et 1 million de doses du vaccin AstraZeneca. Aussi, 600 000 doses du vaccin Moderna ont également été envoyées par les États-Unis d'Amérique (Lounis, 2021). Le tableau XII présente le taux de vaccination en Algérie.

Tableau XII : Taux de vaccination en Algérie (Who, 2021).

	Nombre total de cas	Décès	Nombre total de doses administrées	Personnes complètement vaccinées
Algérie	208245	5997	11376816	4930443



Conclusion

Conclusion

Depuis l'identification du SRAS-CoV-2 en 2019 à Wuhan, en Chine, la pandémie de COVID-19 a bouleversé le monde entier avec 5,17 millions de morts. Face à cette situation complexe que nous vivons avec des vagues successives de contaminations, les diagnostics doivent être précis et le dépistage doit être efficace. Ceci passe par la mise en place de tests de laboratoire performants et adaptés.

De nombreux variants du SRAS-CoV-2 circulent dans le monde et de nouveaux variants porteurs de mutations sont régulièrement identifiés. Plusieurs variants du SRAS-CoV-2 ont aujourd'hui un impact important sur la santé publique (augmentation de la transmissibilité, de la gravité de l'infection et échappement immunitaire). Ils ont émergé fin 2020 dans des zones géographiques différentes. Le variant Delta apparu en Inde, qui s'est rapidement propagé en Algérie après son introduction en Mai 2021, est désormais majoritaire sur le territoire national.

La lutte contre le SRAS-CoV-2 ne va pas se terminer de sitôt en raison de la présence de variations génétiques dans le génome viral, ce qui pose un nouveau défi dans la conception de médicaments et de vaccins. Face à cette situation grave, la vaccination apparaît donc comme la piste la plus sérieuse pour limiter la circulation du virus et protéger les personnes les plus vulnérables. Plus de 200 vaccins sont disponibles pour lutter contre le COVID-19, mais le taux de couverture est très inégal d'un pays à l'autre. Des campagnes de sensibilisation pour la vaccination anti-COVID-19, doivent être multipliées afin d'atteindre l'immunité collective, notamment en Algérie.



*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ABBASI, J. (2020). COVID-19 and mRNA Vaccines—First Large Test for a New Approach. *Medical News & Perspectives.*, 324(12):1125-1127.
- ARASHKIA, A., JALILVAND, S., MOHAJEL, N., AFCHANGI, A., et al. (2020). Severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 spike (S) protein based vaccine candidates: State of the art and future prospects. *Elsevier Public Health Emergency Collection.*
- BURKI, T. (2020). L'origine du SRAS-CoV-2. *The lancet.*, TOME 20, NUMÉRO 9, pages1018-1019.
- BIANCHI, M., BENVENUTO, D., GIOVANETTI, M., ANGELETTI, S., et al. (2020). Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics?. *BioMed Research International.*
- BOROK, M. (2021). LE CYCLE VIRAL DE SARS-COV-2. *L'arbre des connaissances.*
- BERMINGHAM, W., WILDING, T., et HUISSOON, A. (2020). SARS-CoV-2 serology: Test, test, test, but interpret with caution. *Clin Med.*, 20(4): pages 365–368.
- BOSSERAY, A., BONADONA, A., et MORAND, P. (2002). Herpes simplex virus vaccines: what's new?. *Pathologie Biologie.*, Pages 483-492.
- BELIN, A. (2021). La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actualités Pharmaceutiques*, volume 60, Issue 606, Pages 45-48
- BOULESTIN, A. (2003). Production de pseudo-particules de VHC infectieuses. *Virologie.*, Page 219.
- BOUIFERGANE, F. (2015). Les vaccins: développement, fabrication et commercialisation. *Thèses de pharmacie.*
- BLIN, A. (2021). La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actual Pharm*, 60(606): 45–48.
- BERTHOLOM,C. (2020). Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Elsevier Public Health Emergency Collection.*, 32(627): 15–17.
- BILLY, E., CLAROT, F., DEPAGNE, C., et al. Évènements thrombotiques après le vaccin AstraZeneca : et si c'était lié a une réponse immunitaire discordante ?. *Du Coté de la science.*
- BRITTON, A., SLIFKA , K-M. J., ENDES, K., et al. (2021). Efficacité du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 chez les résidents de deux établissements de soins

Références bibliographiques

- infirmiers qualifiés victimes d'épidémies de COVID-19 - Connecticut, décembre 2020-février 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70(11) : 396-401.
- BUCHER, A. (2021). Production des vaccins : Quels enseignements tirer de l'expérience COVID ? *Terranova*.
 - CORUM, J. et ZIMMER, C. (2021). Coronavirus Variants and Mutations. *The New York Times*.
 - CHATENAUD, L. (2002). Immunité innée et immunité adaptative : un flirt bénéfique?. *Journals of Médecine Science.*, volume 18, pages 1173-1293.
 - CANAOU, E., LAUNAY, O. (2019). Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires.*, volume 36, pages 74-81.
 - CHAUBE, R. (2021). Vaccin contre le SRAS-CoV-2 : défis et considérations. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.*, 47(3):141-4.
 - COMBADIÈRE, B. (2020). Immunité adaptative contre le virus SARS-CoV-2. *Journals of Médecine Science.*, Volume 36, Pages 908 – 913.
 - CALLAWAY, E.(2021). Russia's fast-track coronavirus vaccine draws outrage over safety. *Nature*.
 - CORBETT, K. S., EDWARDS, D.K., LEIST., S.R., et al. (2020). SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature.*, volume 586, pages 567–571.
 - DELFRAISSY, J-F., ATLANI-DUAULT, L., BENAMOUZING, D., et al. (2021). VARIANT « SUD-AFRICAIN » 501Y.V2 ET DÉPARTEMENTS DE L'EST DE LA FRANCE. *Avis du Conseil scientifique COVID-19*.
 - David, R. R., TESSA, N., et SUSANNA, L.(2021). Outbreak of P.3 (Theta) SARS-CoV-2 emerging variant of concern among service workers in Louisiana. *medRxiv*.
 - DALMAT, Y. M. (2021). Vaccin Oxford/AstraZeneca, mode d'emploi. *Option/Bio.*, 32(629): 8-9.
 - DOLGIN, E., (2021). CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. *nature*.
 - ESPI, M., CHARMETANT, X., BARBA, T., KOPPE, L., et al. (2021). Défaut de réponse humorale et cellulaire à la vaccination anti-SARS-CoV2 à ARNm chez les patients hémodialysés naïfs. *Elsevier Public Health Emergency Collection.*, 17(5): 361.
 - FALGARONE, G., JEAN, O., et BOISSIER, M-C. (2005) Rôle de l'immunité innée dans la polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme.*, page 17-26.

Références bibliographiques

- GUDBJARTSSON, D.F., GUDMUNDUR, L. N., PALL,M., GUNNARSDOTTIR, K., HOLM, H., EYTHORSSON, E., et al. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *The NOW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE.*, 383:1724-1734.
- GANNOUNI, A., MEHREZ, O., ELLOUZ, B., MHIRI, D. (2021). Vaccins anti-covid 19 et tolérance.
- GALIBERT, F. (2021). Anti-COVID-19 RNA vaccines. *Bull Acad Natl Med.*, 205(3): 199–202.
- Guérin, N.(2006). Histoire de la vaccination: de l'empirisme aux vaccins recombinants. *LA REVUE DE MÉDECINE INTERNE.*, pages 09.024.
- HEMMER, C. J., LOBERMANN, M., et REISINGER, E. C. (2021). COVID-19: Epidemiologie und Mutationen. *Der Radiologe .*, volume 61, pages 880–887.
- HEILLMAN, M. R. (2020). Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. *Vaccine.*, Pages 1436-1447.
- HOSA, J., et VARMA , T. (2021). Les implications du vaccin russe pour la souveraineté sanitaire de l'Europe. *Revue de presse.*, Numéro 174, pages 433 à 436.
- HOFFMANN, D., CORLEIS, B., RAUCH, S., et al. (2021). CVnCoV and CV2CoV protect human ACE2 transgenic mice from ancestral B BavPat1 and emerging B.1.351 SARS-CoV-2. *Nature Communications.*, volume 12, Article number: 4048.
- Institut Pasteur (2020). SARS.
- Institut Pasteur (2020). MARS.
- IAN, J., POLLY, POLLY, R. (2021). Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet.*, 397(10275):642-643.
- JAMAI AMIR, I., LEBA, Z., YAHYAOU, G., et MAHMOUD, M. (2020). Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio.*, 31(619): 15–20.
- JEYANATHAN, M., AFKHAMI, S., SMAILL, F., MILLER, M.S., LICHY, B.D., et XING, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature reviews / Immunologie*, volume 20., pages 615-620.
- JUCKEL, D., DUBUISSON, J., et BELOUZARD , S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *Med Sci.*, 36 : 633–641.
- KANNAN,S,. SHAIK SYED ALI,P,. SHEEZA1,A, and HEMALATHA,K.(2020) COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.*, 24, 2006-2011.

Références bibliographiques

- KORSIA-MEFFRE, S. COVID-19 : MUTATIONS, VARIANTS, LIGNÉES, N501Y, E484K... DE QUOI PARLE-T-ON?. (2021). *Vidal*.
- KOUASSI, E., REVILLARD, J-P., FORNIER, M., AYOTTE, P., ROY, R., BROUSSEAU, P., HADJI, L. (2003). Système immunitaire. *Environnement et santé publique.*, Page 688-690.
- KOBLI, Y. (2002). Les vaccins viraux. *Virologie médicale.*, pages 240-420.
- KEMP, A. (2021). COVID-19 Vaccine AstraZeneca authorised for use in the EU. *AstraZeneca*.
- KNOLL, M.D., et WONODI, C. (2021). Oxford–AstraZeneca COVID-19 vaccine efficacy. *THE LANCET.*, VOLUME 397, ISSUE 10269, P72-74.
- LAI, C. C., SHIH, T. P., KO, W. C., TANG, H. J., HSUEH, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents.*, Volume 55, 105924.
- LAU, S. P. K., WOO, P. C. Y., LI, K. S. M., TSANG, A. K. L., , RACHEL, Y. Y. F., HAYES, K. H. L., JIAN-PIAO, C., KWOK-HUNG, C., Bo-JIAN, Z., MING, W., KWOK-YUNG, Y. (2015). Discovery of a Novel Coronavirus, China Rattus Coronavirus HKU24, from Norway Rats Supports the Murine Origin of Betacoronavirus 1 and Has Implications for the Ancestor of Betacoronavirus Lineage A. *Jornal of Virology.*, Vol 89.No 06.
- LUI, S., HUYNH, T., STAUF, B. C., WANG, T. T., LUAN, B. (2021). Structure–Function Analysis of Resistance to Bamlanivimab by SARS-CoV-2 Variants Kappa, Delta, and Lambda. *JCIM.*, 61, 10, 5133–5140.
- LORIN, C., COMBREDRED, C., LABROSSE, V., MOLLET, L., DESPRES, P., et TAINGY, T.(2005). Utilisation potentielle du vaccin vivant atténué contre la rougeole comme vecteur de vaccination pédiatrique multivalent. *Virology.*, 9 :385-93.
- LECLERC, J. (2011). La vaccination: histoire et conséquence épidémiologique. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie
- LOGUNOV, D. Y., DOLZHIKOVA, I., ZUBKOVA, V.O., TUKHVATULLIN, A., SHCHEBLYAKOV, D. V., DZHARULLAEVA, A. S., GROUSOVA, M. D., EROKHOVA, A. S., KOVYRSHINA, A. V., BOTIKOV, A. G., et al. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.*, 26;396(10255):887-897.

Références bibliographiques

- LOMBARD, M., PASTORET, P-P., MOULIN, A-M. (2007). A brief history of vaccines and vaccination. *Revue Scientifique et Technique.*, 26 (1), 29-48.
- Mourez, T., Burret, S., Boutolleau, D., et Pillet, S. (2019). Les coronavirus. *Traité de virologie médicale.*, 2^e édition, pages 547-552.
- Michel, S. (2020). Les Coronavirus humains. *Rey Francoph Lab.*, 526, 32-39.
- MICHEL, C. J., MAYER, C., POCH, O., et THOMPSON, J. D. (2020). Characterization of accessory genes in coronavir(2021). us genomes. *Virology Journal* volume 17., 131.
- MICHEL, M-L., et LOIRAT, D. (2000). Les vaccins à base d'ADN. *Médecine Thérapeutique*, volume 6, numéro 4.
- MENNECHET, F. G. D., et SIATKA, C. (2021). La révolution des vaccins à ARN contre les maladies infectieuses. *Salles Propres*.
- MEURENS, F. (2020). Points forts, limites, risques... Décryptage de la technologie des vaccins à ARN. *The Conversation*.
- MIOT,C., Poline, C., Vinatier, E, Jeannin, P., et Beauvillain, C. (2019). Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques. *Francophones de Laboratoire*, pages 42-51.
- MIGNOT, T., et VACHIR, Y. (2021). Quels types de vaccins contre la COVID19?.
- Manus, J.-M. (2021). Et de trois : l'UE recommande le vaccin AstraZeneca/Oxford. *Revue francophone des laboratoires.*, (531): 7.
- MEFFRE, S.K. (2021). Vaccin gam-covid-vac (sputnik v) : plus efficace que les autres vaccins à adenovirus recombinant ?. *Vidal*.
- MOREIRA, E. (2021). Covid : J & J dépose la demande d'autorisation de son vaccin en Europe. *Les Echos*.
- MANUS, J.-M. (2021). Et de trois : l'UE recommande le vaccin AstraZeneca/Oxford. *Revue francophone des laboratoires*.
- OLCINA, E., et TOLEDO, J. (2021). Pfizer-BioNTech, la primera vacuna ARNm contra la COVID-19, parece segura y eficaz. *Evidancias en pediatría.*,383:2603-15.
- OLIVER, S.E., GARGANO, J.W., MARIN, MONA., (2021). The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine — United States, December 2020. *centres for disease control and prevention.*, 69(5152);1653-1656.

Références bibliographiques

- PAN, Y., TIAN, X, QIN, P., WANG, B., et al. Discovery of a novel swine enteric alphacoronavirus (SeACoV) in southern China. (2017). *Veterinary Microbiology*, volume 211, Pages 15-21.
- PRATHER, K. A., WANG, W. W., et SCHOOLEY, R. T. (2020). Share on Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science*, Vol 368, pp. 1422-1424.
- PILLONEL, T., SCHERZ, V., JATON, K., et al. (2020). Letter to the editor: SARS-CoV-2 detection by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*, 25(21).
- POLACK, F.P, THOMAS, S. J., KITCHIN, N., NICHOLAS KITCHIN, M.D., JUDITH ABSALON, M.D., ALEJANDRA GURTMAN, M.D., STEPHEN LOCKHART, D.M., JOHN L. PEREZ, M.D., RUTH BAILEY, B.SC., et al. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *The new england journal of medicine*, 383:2603-2615.
- PICHI, F., ALJNEIBI, S, NERI, P., HAY, H., DACKIW, C., GHAZI, N. G. (2021). Association of Ocular Adverse Events With Inactivated COVID-19 Vaccination in Patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol*, 139(10):1131-1135.
- RIVERO, R., GARAY, E., BOTERO, Y., Serrano-Coll, H., GASTELBONDO, B., MUÑOZ, M., BALLESTEROS, N., CASTAÑEDA, S., PATIÑO, RAMIREZ, J. D. et al. (2021). Human-to-dog Transmission of SARS-CoV-2 Lota Variant: Should COVID-19 Patients Avoid Close Contact with their Pets During Illness?., *Research Article*.
- SADOFF, J., GRAY, G., VANDEBOSCH, A., CARDENAS, V., SHUKAREV, G., GRINSZTEJN, B., GOEPFERT, P. A., TRUYERS, C., FENNEMA, H. SPIESSENS, B., et al. (2021). Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *The new england journal of medicine*, 384:2187-2201.
- STEPHENSON, K.E., GARS, M., SADOFF, J., MARIT DE GROOT, A., HEERWEGH, D., TRUYERS, C., ATYEO, C., LOOS, C., CHANDRASHEKAR, A., MCMAHAN, K., et al. (2021). Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA*, 325(15):1535-1544.
- SHCHELKANOVA, M. Y., POPOVA, V. G., AKIMKIN, V. G., MALEYEV, V. V. (2020) History of investigation and current classification of coronaviruses (*Nidovirales: Coronaviridae*). *Russian Journal of Infection and Immunity*.
- SCHMIDTKE, P. (2020). SARS-CoV-2 - partie 2 - Du génome viral aux structures protéiques. *Discngine*.
- STEWART, J. (1994). Un système cognitif sans neurones : les capacités d'adaptations, d'apprentissage et de mémoire de système immunitaire. *Intellection*, pp.15-43.

Références bibliographiques

- SOUBEYRAUD, B. (2003). Tolérance des vaccins : faits et spéculations. *Médecines et Maladie Infectieuses.*, Pages 287-299.
- SAIF, L. J., WANG, Q., VALASOVA, A. N., JUNG, K., XIAO, S. Coronaviruses. (2019). *Diseases of Swine*, vol 11., pages 488-502.
- THABET, L., NAIJA, H., MHALLA, S., JAOUA, M. A., HANNACHI, N., FKIBERRAJAH, L., TOUMI, A., KARRAY-HAKIM, H. (2020). SARS-CoV-2 infection virological diagnosis. *La Tunisie médicale.*, 98(4):304-308.
- TANRIOVER, M. D., DOGANAY, L. H., AKOVA, M., GUNER, H. R., AZAP, A., AKHAN, S., KOSE, S., ERDINC, F. S., JAOUA, M. A., AKALIN, H., et al. (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. *The Lancet.*, Volume 398, Pages 213-222.
- UEFFING, M., BAYYOUNG, T., SCHINDLER, M., Nakada, T-A., NAKAGAWA, S., SATO, K., et ZEIMSSSEN, F. (2020). Grundlagen der Replikation und der Immunologie von SARS-CoV-2. *Der Ophthalmologe.*, 117, pages 609–614.
- URIU, K., KIMURA, I., SHIRAKAWA, K., TAKAORI-KONDO, A., NAKADA, T., KANEDA, A., NAKAGAWA, S., and SATO, K. (2021). Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *The new england journal of medicine.*
- VIDOR, E., et Crevet, D. (2006) L'apport du laboratoire dans les essais cliniques vaccinaux. *Francophones de Laboratoire.*, page 47-52.
- WHO. (2021). Vaccin Oxford/AstraZeneca contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir.
- WHO. (2021). Vaccin anti COVID-19 de Moderna (mRNA-1273) : ce qu'il faut savoir.
- WHO. (2021). Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Pfizer-BioNTech, BNT162b2, en vertu du protocole OMS d'autorisation d'utilisation d'urgence
- Who. (2021). Le vaccin de Johnson & Johnson contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir.
- Who. 2020. Vaccin de Sinovac contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir.
- WHO. 2021. Les « passeports d'immunité » dans le cadre de la COVID-19.
- WHO (2020). Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 1.
- WHO (2020). Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 11.

Références bibliographiques

- WHO (2020). Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause.
- WHO. (2021). Vaccins et vaccination qu'est-ce que la vaccination.
- YE, Z-W., YUEN, K-S., CHAN, C-P., JIN, D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *international journal of biological sciences*. 16(10):1686-1697.
- YU,J. , TOSTANOSKI, L. H., et BAROUCH, D. H. (2021). Protective efficacy of Ad26.COV2.S against SARS-CoV-2 B.1.351 in macaques. *Nature.*, 596, pages423–427.
- XIA, S., ZHANG, Y., WANG, Y., et al. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases.*, Issue 1, Pages 39-51.
- ZHU, N., ZHANG, D., WANG, W., LI, X., et al. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 382(8): 727–733.
- ZHAOU, X., ZHENG, A., LI, D., et al. (2021). Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. *THE LANCET MICROBE.*, Volume 2, ISSUE 10. e494.
- ZHU, F.C., LI , Y.H., GUAN, L.H., WANG, W-J., LI, J-X.,WU, S-P.,WANG, B-S.,WANG, Z., WANG, L. (2020). Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial.
- ZHANG, J., SUN, Y., ZHU, Z., ZHENG, J. (2021). Research Progress on a SARS-CoV-2 Vaccine in China. *Journal of Biosciences and Medicines.*,Vol.9 No.11.
- ZHANG, Y., ZENG, G., HONGXING, P., LI, C., HU, Y., CHU, Y., HAN, W., CHEN, Z., TANG, R., YIN, W, et al. (2021). Innocuité, tolérabilité et immunogénicité d'un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 chez des adultes sains âgés de 18 à 59 ans : un essai clinique de phase 1/2 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. *La lancet, maladies infectieuses.*, (2):181-192.

Résumé

À la fin de l'année 2019, des cas groupés de pneumonies à transmission-interhumaine survenus à Wuhan, ont été rapportés. Il s'agit d'un nouveau Coronavirus, le SRAS-CoV-2, qui appartient au *Betacoronavirus*. Cette maladie émergente a donné lieu à une pandémie mondiale. La présentation clinique de cette maladie, appelée COVID-19 pour Coronavirus infectious disease 2019, varie de formes asymptomatiques ou de symptômes modérés de type pseudo-grippal à une pneumonie bilatérale sévère avec détresse respiratoire aiguë pouvant aller jusqu'au décès. Le diagnostic de SRAS-CoV-2 fait intervenir plusieurs techniques biologiques telles que la RT-PCR, le test sérologique et le test antigénique. A ce jour, il n'existe aucun traitement antiviral direct efficace, et afin d'éviter la forme grave, la vaccination reste le seul moyen de combattre ce virus. D'après les statistiques de vaccination effectuées dans le monde entier, l'Algérie présente un taux de 11.4% de vaccination, ce qui est très faible par rapport aux autres pays.

Mots clés: Coronavirus, SRAS-CoV-2, *Betacoronavirus*, Pandémie, Vaccination.

Abstract

At the end of 2019, clustered cases of human-transmitted pneumonia occurring in Wuhan were reported. This is a new Coronavirus, SARS-CoV-2, which belongs to the Betacoronavirus. This emerging disease has given rise to a global pandemic. The clinical presentation of this disease, called COVID-19 for Coronavirus infectious disease 2019, varies from asymptomatic forms or moderate flu-like symptoms to severe bilateral pneumonia with acute respiratory distress which can lead to death. The diagnosis of SARS-CoV-2 involves several biological techniques such as RT-PCR, serological testing and antigen testing. To date, there is no effective direct antiviral treatment, and in order to prevent the severe form, vaccination remains the only way to combat this virus. According to vaccination statistics carried out around the world, Algeria has a vaccination rate of 11.4%, which is very low compared to other countries.

Keywords: Coronavirus, SARS-CoV-2, Betacoronavirus, Pandemic, Vaccination.