

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de MICROBIOLOGIE

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologique
Spécialité : Ecologie Microbienne**

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**L'effet de l'apparition de nouveaux variants du SARS-CoV-2
sur l'efficacité des vaccins développés**

Présenté par : BOUCHEMA Merouane
BOUREBOUHAT Aymen Zaki
BOUOUDINE Saoussene Yasmine

Le 27/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme LIFA Maroua (MAB–UFM., Constantine 1).
Examineur 1 : Mme RIAH Nassira (MCA – UFM, Constantine 1).
Examineur 2 : Mr BOUDMAGH Alaou Eddine (Prof. UFM, Constantine 1).

**Année universitaire
2021 -2022**

Remerciements

Nous ne remercions jamais assez Dieu, le Tout Puissant, de nous avoir donné le courage, la volonté et la force d'élaborer ce travail de mémoire. Au terme de ce modeste travail, Nous adressons nos vifs remerciements à notre directrice de recherche :

Mme LIFA Maroua, nous tenons à lui exprimer toute notre gratitude pour nous avoir encadrés et veillés au bon déroulement de ce travail. Merci d'avoir toujours été disponible et pour nous avoir guidé par vos conseils et orientations. Merci infiniment pour les nombreuses heures investies dans la correction du présent manuscrit.

Nous tenons à présenter nos sincères et vifs remerciements aux membres de jury : RIAH Nassira et BOUDMAGHE Allaoueddine parce qu'ils nous ont honorée avec leur présence et leur participation à ce jury.

Nous remercions également tous les professeurs, les enseignants de Département des Sciences de la nature et de la vie pour leurs efforts durant notre cursus afin de fournir la meilleure formation possible.

Très cordialement

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A mon père, ma mère, mes adorables sœurs
Que ce travail soit pour vous la récompense
D'amour et de reconnaissance pour tout ce que
vous faites pour moi.*

Que Dieu, vous protège et vous garde.

*A mes proches amies **Rayenne, Imen, Farida,**
Khadidja, Meriem, Jiji, Halima et leurs familles.*

*A monsieur **ARAAR** qui m'a soutenu et encouragé
durant ces années d'étude.*

A toute personne que j'aime.

*A mon trinôme **MEROUANE** et **ZAKI** qui ont
contribué à la réalisation de ce travail.*

SAOUSSENE YASMINE

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à l'esprit de mes chers
parents la lumière de ma vie, aucun mot ne
pourrait exprimer mon respect et mes profonds
sentiments*

*A ma chère femme pour le soutien et
l'encouragement qui m'a apporté pendant toutes
ces années, pour ton amour et pour votre confiance
en moi depuis toujours*

*A mes chères filles **Elyne** et **Layane** Que Dieu, vous
protège et vous garde.*

*A mes chères sœurs et chers frères et toute ma
famille et tous mes amis*

*A mon trinôme **ZAKI** et **SAOUSSENE** qui ont
contribué à la réalisation de ce travail.*

MEROUANE

Dédicace

A mes chères parentes

*Le voudrais pour votre amour, votre générosité,
votre compréhension de ce modeste travail et le
fruit de votre sacrifices que vous avez déployés
pour mon éducation et ma formation.*

A khalti wahiba

*J'aimerais que tu sois à mes côtés aujourd'hui cars
sans toi ne serais pas là se jour la rabi yarhmak
nchallah*

A mon frère acheraf

*Un grande merci a toi tu m'as donné la force le
courage d'attendre la fin*

A mes amis atmane et moussa et nassim

*A mon trinôme **MEROUANE** et **SAOUSSENE** qui
ont contribué à la réalisation de ce travail.*

Zaki

TABLE DES MATIERE

Remerciments

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre 1 : SARS-CoV-2

1 Définition.....4

2 Epidémiologie.....4

3 Origine du SARS-CoV-2.....5

4 Biologie des coronavirus6

4.1 Phylogénie6

4.2 Génome et morphologie7

4.3 Taxonomie et classification.....7

4.4 Structure8

4.4.1 Protéines structurales8

4.4.1.1 Protéine S (de pointe).....8

4.4.1.2 Protéine d'enveloppe (E).....9

4.4.1.3 Protéine membranaire (M).....9

4.4.1.4 Protéine de nucléocapside (N)9

4.4.2 Protéines non structurales (NSP).....10

5 Cycle de réplication virale10

6 Transmission (Mode d'infection).....12

7 Contagion13

8 Symptômes13

9 Diagnostic.....14

10 Les Traitements	14
10.1 Traitement non spécifique	15
10.1.1 Le traitement symptomatique	15
10.1.2 L'antibiothérapie	15
10.2 Traitement spécifique curatif.....	15
10.3 Les antiviraux	16

Chapitre 2 : les variant du SARS-CoV-2

1 Mutation du virus	17
2 Les variants du SARS-CoV-2	17
3 Nomenclature	18
4 Classification des variants du SARS-COV-2	19
5 Génomique des variants	20
6 Le séquençage des variant SARS-CoV-2	21

Chapitre 3 : les vaccins anti SARS-CoV-2

1 Définition des vaccins.....	24
2 Principe de vaccination.....	24
3 Historique de la vaccination	24
4 Types de vaccins anti-COVID 19	26
4.1 Vaccins à base de virus entier inactivé	26
4.2 Vaccins à base de virus entier vivant atténué.....	26
4.3 Vaccins protéiques sous-unitaires.....	26
4.4 Vaccins à particules virus-like.....	27
4.5 Vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN)	27
4.6 Vaccins utilisant un vecteur	28
5 Les vaccins anti SARS-CoV-2 développés.....	28
5.1 Sputnik V (Gam-COVID-Vac).....	28
5.2 Moderna (MRNA-1273) :	29

5.3	Pfizer-BioNtech (BNT162b2)	30
5.4	AstraZeneca (AZD1222).....	31
5.5	Coronavac (J07BX03).....	31
5.6	Vaccin de Janssen (78436735) :	32

Chapitre 4 : Distribution des vaccins et leur efficacité contre les variants du SARS-CoV-2

1	Utilisation des vaccins anti-SARS-Cov 2 dans le monde.....	33
2	L'efficacité des vaccins	34
3	La réticence face aux vaccins anti-COVID-19.....	35
4	Immunité générée par les vaccins contre le SARS-CoV-2.....	37
5	L'impact des nouveaux variants sur l'efficacité des vaccins.....	37
5.1	L'impact du variant Omicron	38
5.2	Action de l'OMS sur l'impact des variants sur l'efficacité des vaccins	39
5.3	La prévention de l'émergence de nouveaux variants.....	39
5.4	Stratégies de Moderna contre le variant Omicron et les variants à venir	40
6	Effets indésirables de la vaccination contre le SARS-CoV-2.....	41
	Conclusion.....	43
	Référence bibliographiques.....	45
	Annexe.....	53

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Figure 1 : graphe qui montre l'évolution des cas de la covid-19 depuis son apparition jusqu'à aujourd'hui	5
Figure 2 : organisation du génome du SARS-CoV-2	7
Figure 3 : représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2.....	10
Figure 4 : les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques.....	11
Figure 5 : représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2	12
Figure 6 : représentation d'un génome viral et structure de la protéine S (lieu de la mutation virale).....	20
Figure 7 : arbre généalogique des mutations qui aident un variant particulier à se propager	22
Figure 8 : Illustration des relations phylogénétiques entre les différents clades (familles) du SARS-CoV-2	23
Figure 9 : étapes du séquençage haut débit d'un génome de SARS-CoV-2.....	23
Figure 10 : vaccin a deux vecteurs contre le coronavirus.....	29
Figure 11 : comment fonctionne un vaccin à ARN	30
Figure 12 : schéma du mécanisme d'action du vaccin Astra-Zeneca.....	31
Figure 13 : les vaccins anti-Covid 19 les plus utilisés.....	33

Liste des tableaux

Tableau 1: hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme	6
Tableau 2: Classification taxonomique du SARS-CoV-2.....	8
Tableau 3: Nomenclature des variants du SARS-COV-2 selon l'OMS.....	18
Tableau 4: classification du groupe inter-institutions SARS-CoV-2 du gouvernement américain des variantes du SARS-CoV-2	19
Tableau 5: chronologie du vaccin	25
Tableau 6 : nombre de doses de vaccins COVID-19 reçues et administrées en Algérie	36
Tableau 7 : les effets indésirables de quelques vaccins.....	41

Liste des abréviations

ACE2	Enzyme de conversion de l'angiotensine
AcM	Anticorps monoclonal
AINS	Anti –inflammatoires non stéroïde
GISAID	<i>Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data</i>
HE	Hémagglutinine-estérase
HTA	Hypertension artérielle
HSV	Virus Herpes Simplex
HPV	<i>Papillomavirus</i> human
ICTV	Comité international sur la taxonomie des virus
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IFN	interféron
Inserm	Institut des Science de L'entre et du Management
ITF	Institut Pasteur France
MERS-COV	Coronavirus du syndrome Respiratoire du Moyen-Orient
NAbs	anticorps neutralisant
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	Open Reading Frame
PP	Polypropylène
RBD	Receptor Binding Domain
RT-PCR	Reverse Transcriptase –Polymérase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe acute Respiratory syndrome coronavirus.
TMPSS2	Protéase Transmembranaire à sérine 2
USPPI	Urgence de santé publique de portée internationale
VOHC	Veterinary Oral Health Council
VIH	Virus de l'immunodéficience

Introduction

Le 31 décembre 2019, le premier cas de COVID 19 a été détecté dans la ville de Wuhan en Chine. La COVID 19 est une nouvelle maladie virale hautement contagieuse à un virus à ARN le « SARS-COV-2 » appartenant à la famille des Coronaviridae et qui est responsable de la troisième pandémie mondiale à coronavirus au cours de ces vingt dernières années (Sallard, 2020). L'organisation mondiale de la santé (OMS) a qualifié le 11 mars 2020 la pandémie de cette maladie. Cette dernière a causé une morbidité et une mortalité importantes dans le monde entier, ainsi que des perturbations sociales, et économiques majeures. Cette pandémie ayant causé 539.271.564 cas dont 6.325.646 de morts à l'échelle mondiale (OMS, 2022).

La surveillance continue des données génomiques mondiales sur le SARS-COV-2 a révélé des changements dans le génome à mesure qu'il se propage dans différentes populations. Ces mutations se produisent au fil de l'évolution d'un virus. L'accumulation de ces mutations conduit souvent à l'émergence de nouvelles lignées virales. Ces nouvelles lignées avec des séquences génomiques légèrement différentes sont appelées variants (OMS, 2022).

Les mutations sont identifiées par le séquençage, où l'ARN viral est analysé pour définir sa composition génétique. Certains variants se propagent plus facilement et plus rapidement que d'autres, ce qui peut mener à plus de cas de COVID 19. Les variants préoccupants sont liés à l'augmentation de la transmissibilité du nombre de cas de COVID 19 dans plusieurs pays. Ces variants augmentent la transmissibilité virale et apparaissent comme des variants de plus en plus courants (Krause et *al.*, 2021).

Deux variants remarquables ont été très dangereux et plus transmissibles par rapport à la souche ancestrale : le variant Delta et l'Omicron. Le variant Delta présente certaines mutations qui permettent au virus d'adhérer plus facilement aux cellules humaines. Le variant Omicron est très transmissible et aussi dangereux que le Delta. Avec une vague de 3.751.437 nouveaux cas positifs dans le monde entier et environ 2162 cas positifs en Algérie le mois de janvier 2022. L'Omicron représentait le plus grand pic depuis l'apparition de cette pandémie. Un autre variant mêlant des caractéristiques des souches Delta et Omicron a été apparue, il est né de co-infections simultanées par les deux souches, dont le génome s'est mêlé pour former Deltacron, un variant dit recombinant (OMS, 2022).

Par conséquent, les chercheurs couraient contre la montre pour trouver la meilleure stratégie pour lutter contre cette maladie et revenir à la vie normale. De ce fait, l'immunité collective ou l'immunité de la population par vaccination ou immunité développée après une infection antérieure était l'une des stratégies proposées (Orlowski et Goldsmith, 2020). Compte tenu de l'impossibilité d'atteindre l'immunité collective par une infection naturelle, la meilleure approche pour atteindre l'immunité collective recommandée par l'organisation mondiale de la santé est de protéger les personnes par la vaccination (Griffin, 2020).

Tous les espoirs d'une immunisation sur le long terme reposent sur un vaccin contre le SARS-CoV-2, clé d'un déconfinement total en toute sécurité. Dans le cadre de la pandémie de Covid-19, l'enjeu consistait à concevoir un vaccin le plus sûr et le plus efficace possible. Plus d'une centaine de vaccins candidats contre le SARS-CoV-2 ont été développés, la majorité d'entre eux utilisent la protéine S comme antigène (Krammer et *al.*, 2020). Toutefois, seulement quelques-uns ont été approuvés et administrés.

Dans l'objectif visant à réduire le plus grand nombre d'hospitalisations et de décès attribuables à la Covid-19 des milliards de doses de vaccins anti-covid 19 ont été administrées dans le monde, estimé à plus de 8,2 milliard de doses jusqu'au mois de décembre 2021. La Chine, l'Inde, les Etats-Unies, le Brésil et l'Indonésie occupent les cinq premières places avec 2.55 milliard, 1.8 milliard, 470.33 million, 314.61 million et 241.44 million de doses administrées (Anonyme 1). Alors que plus de 33.876.400 doses de vaccins anti-covid 19 ont été reçu en Algérie, jusqu'au début de février 2022, seulement 13.427.756 de doses ont été administrés, soit un pourcentage de 39,6 % (OMS, 2022^d). Par ailleurs moins de 6 million de personnes ont été entièrement vaccinées ce qui reflète pleinement l'état de réticence à prendre le vaccin.

Les efforts sont toujours en cours pour : suivre les mutations et les variants viraux, détecter rapidement les nouveaux changements et évaluer leurs effets possibles, déterminer si les vaccins existants perdent de leur efficacité contre les variants et décider ainsi si des vaccins modifiés ou nouveaux sont nécessaires pour rétablir l'efficacité contre les variants, réduire la probabilité que des variants préoccupants émergent et coordonner la recherche internationale pour une réponse rapide et efficace contre les nouveaux variants (Krause et *al.*, 2021).

Dans ce contexte et face à la crainte de l'émergence de nouveaux variants qui peuvent controverser la situation de nouveau, il nous a paru important d'aborder une étude

bibliographique actualisée sur l'impact de l'apparition de nouveaux variants de SARS-COV-2 et sur l'efficacité des vaccins développés. Ce manuscrit est subdivisé en quatre chapitres : le premier présente des généralités sur le virus causant la maladie COVID-19 (SARS-COV-2), le deuxième représente les variants apparus du SARS-COV-2 et qui ont été largement transmis, le troisième est focalisé sur la description des vaccins anti SARS-COV-2 développés et le quatrième traite la distribution des vaccins anti-CoV-19 et leur efficacité contre les nouveaux variants apparus.

Chapitre 1
Le SARS-Cov-2

1 Définition

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae. Il s'agit d'un virus à ARN simple brin enveloppé, de sens positif (directement traduit en protéines). Ces protéines forment la structure du virus et permettent la réplication virale. C'est l'agent causal de l'épidémie de pneumonie infectieuse qui s'est propagée en Chine et dans le monde fin décembre 2019. La maladie a été baptisée Covid-19 par l'Organisation mondiale de la santé le 11 février 2020 (Van Nho et *al.*, 2020).

2 Epidémiologie

A la fin de l'année 2019, le SARS-CoV-2 a causé un groupe de cas de pneumonie à Wuhan, une ville Chinoise, dans la province Chinoise de Hubei.

Des investigations microbiologiques ont permis l'identification de l'agent responsable de l'infection début Janvier 2020. Il s'agissait d'un coronavirus qui n'avait, jusqu'alors, jamais été détecté chez l'homme (Li et *al.*, 2020).

Le 30 janvier, l'épidémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et plus tard déclarée comme pandémie mondiale. La maladie a progressivement saisie le monde entier, l'épicentre de pandémie a changé plus tard de la ville de Wuhan vers l'Europe et l'USA, qui ont devenu les pays les plus durement touchés par cette pandémie.

En parallèle le nombre de personnes infectées s'est amplifié d'une manière horrible depuis l'apparition de la maladie. A la fin du mois janvier 2020, l'OMS a déclaré 2.068 cas positifs de covid-19. Par la suite, ce nombre a connu une augmentation régulière jusqu'à atteindre un premier pic en janvier 2021 avec plus de 700 mille nouveaux cas. Une diminution remarquable des cas positifs (295.038) a été enregistrée au mois de février 2021, cette diminution est due à la vaccination d'un nombre non négligeable de personnes, particulièrement en USA, en Europe et en Chine. L'apparition de nouveaux variants de virus, déclarés plus transmissibles, a déclenché la situation et l'OMS a enregistré deux pics successifs en mois de mai et d'août 2021 avec plus de 891 mille et 785 mille nouveaux cas, respectivement. La situation apparait devenue incontrôlable le mois de janvier 2022, avec l'apparition d'Omicron qui s'est propagé d'une manière effrayante et a causé plus de 3 million de cas positifs, le plus grand pic depuis l'apparition de la maladie. Par la suite, les

cas positifs de la covid-19 ont diminué petit à petit jusqu'à 271.496 cas le mois de juin 2022 (Figure 1). La stratégie de vaccination, les procédures de prévention et l'acquisition d'une immunité collective ont joué un grand rôle dans cette diminution.

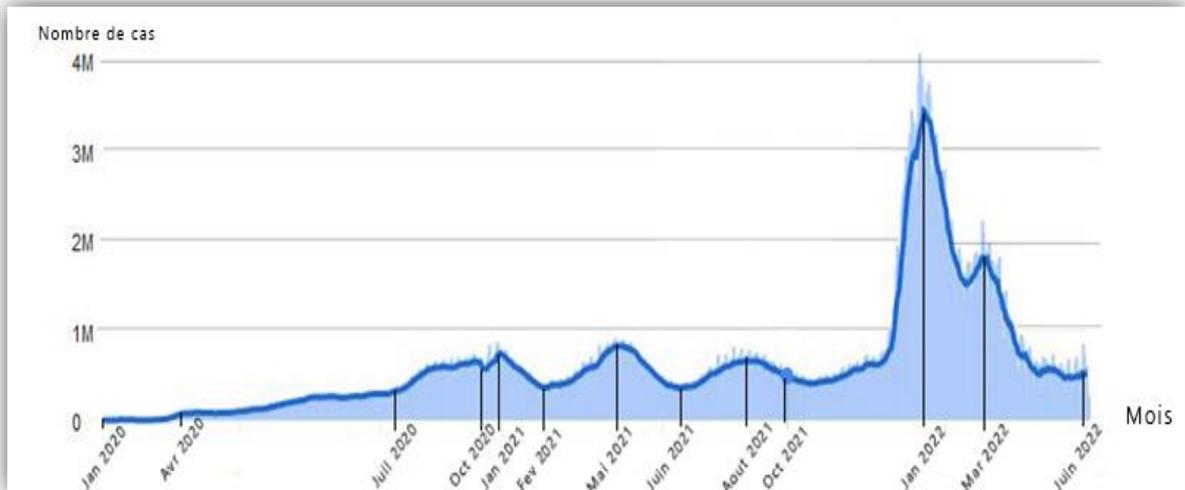


Figure 1 : Cas de la Covid-19 depuis son apparition jusqu'au mois de juin 2022 (OMS, 2022).

3 Origine du SARS-CoV-2

Les animaux sauvages sont considérés comme des hôtes réservoirs naturels et sont responsables de la transmission de divers virus, dont l'Ebola, le Nipah, et les Coronavirus. Comme pour le SARS-COV-1 et le MERS, le SARS-CoV-2 est probablement originaire des chauves-souris (réservoir naturel) (Tableau2) (Tu et *al.*,2020).

Le SARS-COV-2 est très étroitement lié à une souche de coronavirus identifiée chez la chauve-souris le RATG13, qui sont identiques à 97,41 % au niveau du génome (Wu et *al.*, 2020). Cependant il n'est pas encore certain que le virus ait été transmis directement par les chauves-souris et c'est dans cette perspective que l'idée de l'existence d'un hôte intermédiaire a surgi. Actuellement le pangolin est considéré comme étant l'hôte intermédiaire le plus plausible. Les souches isolées chez ce dernier indiquent une identité égale à 92,6% avec la souche du SARS-CoV-2. Par ailleurs, elles montrent une similarité plus grande au niveau du domaine **RBD** de la protéine S (97,4%), alors qu'elle est seulement égale à 89,2% pour le RATG13 (YeZ-W et *al.*, 2020).

Tableau 1 : Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme (YeZ-W *et al.*, 2020)

Coronavirus	Hôte naturel	Hôte intermédiaire
HCoV-NL63	Chauves-souris	-
HCoV-229 ^E	Chauves-souris	Dromadaire
HCoV-OC43	Rongeurs	Bovins
HCoV-HKU1	Rongeurs	-
SARS-COV-1	Chauves-souris	Civette palmiste masquée
SARS-COV-2	Chauves-souris	Pangolin
MERS	Chauves-souris	Dromadaire, Lama

4 Biologie des coronavirus

4.1 Phylogénie

Le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus humain (CoV) responsable d'un syndrome respiratoire sévère à avoir émergé au cours des 20 dernières années, les deux précédents étant le SARS-CoV en 2002 (Drosten *et al.*, 2003) et le MERS-CoV en 2012 (Zaki *et al.*, 2012). L'agent étiologique de la Covid-19 a rapidement été identifié et 10 génomes viraux ont été séquencés (Lu *et al.*, 2020). La comparaison de leurs séquences donne un taux d'identité de 99,98 % entre paires de séquences génomiques, ce qui est caractéristique d'une émergence récente. Au moment du séquençage des premiers isolats de SARS-CoV-2, les coronavirus les plus proches disponibles dans les bases de données étaient les souches bat-SL-CoVZXC21 et bat-SL-CoVZC45, isolées en 2015 et en 2017 à partir de chauves-souris de la région de Zhoushan, située en Chine, et dont les génomes présentent 88 % d'identité avec le SARS-CoV-2 (Lu R. *et al.*, 2020). La séquence du génome du SARS-CoV-2 est plus distante de celles du SARS-CoV (79 % d'identité) et du MERS-CoV (50 % d'identité), responsables des épidémies humaines précédentes. Il fut alors conclu que le SARS-CoV-2 était un nouvel

agent infectieux à transmission interhumaine appartenant à la famille des SARS-CoV, dont le réservoir animal était la chauve-souris (Sallard *et al.*, 2020).

4.2 Génome et morphologie

Les coronavirus possèdent un génome porté par un brin d'ARN et sont caractérisés par des protubérances en forme de couronnes observées à leur surface, à l'origine de leur nom. La taille du SARS-CoV-2 est en moyenne de 100 nm ce qui le rend invisible au microscope optique et seulement observable au microscope électronique (Sallard *et al.*, 2020). Fait remarquable, la taille de ce virus et de son génome (près de 30 000 bases azotées réparties sur 11 gènes) en fait l'un des plus gros virus à ARN connus à ce jour, avec une teneur en GC de 38% (Sallard *et al.*, 2020).

Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs parties. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, Open Reading Frame (ORF)1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendant RNA Polymérase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les protéines de structure (S, E, M, N) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (figure 2) (Hulo *et al.*, 2011).



Figure 2 : Organisation du génome du sars-cov-2 (Habibzadeh *et al.*, 2021).

4.3 Taxonomie et classification

Depuis les années 2000, la taxonomie des CoV a été régulièrement revue par l'ICTV (Comité international sur la taxonomie des virus). La classification est basée sur le type du matériel génétique. Le SARS-CoV-2 est un virus qui appartient à la famille des Coronavirus (CoV). Il est par ailleurs le second virus de cette famille identifié comme responsable d'épidémies de COVID 19 (Gorbalenya *et al.*, 2020), il appartient à l'ordre des Nidovirales

(Tableau 2) dans la famille des Coronaviridae, sous-famille des Coronavirinae et genres β coronavirus (Gorbalenya et *al.*, 2020).

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

Domaine	Riboviria
Ordre	Nidovirales
Sous-ordre	Cornidovirineae
Famille	Coronaviridae
Sous-famille	Orthocoronavirinae
Genre	Betacoronavirus
Sous-genre	Sarbecovirus
Espèce	Coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV)
Souche	Coronavirus 2 Du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV-2)

4.4 Structure

4.4.1 Protéines structurales

Le SARS-CoV-2 englobe quatre types de protéines structurales, à savoir les protéines S, E, M et N (figure 3). Ces quatre protéines structurales partagent une identité de séquence élevée avec celles du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV. Il est incorporé à l'hémagglutination (HE) et à la glycoprotéine acétyl estérase, ce qui distingue le SARS-CoV-2 des autres CoV (Casella et *al.*, 2020).

4.4.1.1 Protéine S (de pointe)

La protéine S est une protéine transmembranaire de fusion de classe I de 150 KDa présente dans sa partie externe. Elles se trouvent dans les sessions les plus externes de la particule virale, ACE2, qui est connue pour avoir un rôle essentiel dans l'action de reconnaissance des récepteurs transmembranaires, qui est utilisée par les COV pour faire une entrée dans la cellule hôte (Letko et *al.*, 2020). La protéine contient une structure en hélice alpha et est fortement glycosylée. Elle se rassemble en trimères donnant une forme de couronne. Ils contiennent généralement deux espaces N-terminaux marqués S1 qui sont

responsables de la liaison au récepteur et un espace C-terminal S2 essentiel à la fusion (Robson, 2020).

4.4.1.2 Protéine d'enveloppe (E)

La protéine E existe en moindre quantité et aide à libérer les particules virales des cellules infectées (Ashour et *al.*, 2020). C'est une petite protéine membranaire intégrale, mais peut-être la plus énigmatique. Il est principalement exprimé dans les cellules infectées au cours du cycle de réplication, et seule une infime fraction est intégrée à l'enveloppe du virus. La protéine E est essentielle à l'assemblage et à la maturation du virus (Schoeman et Fielding, 2019). Ils ont trois domaines : l'extrémité hydrophile des acides aminés se compose de 7 à 12 acides aminés, le domaine hydrophobe transmembranaire contenant 25 acides aminés et une longue extrémité C-terminale avec la majorité des protéines. L'analyse génétique de la protéine E a révélé que les séquences protéiques du SRAS-CoV-2 présentent une identité élevée à partir de l'isolat de pangolin et de chauve-souris (Schoeman et Fielding, 2019).

4.4.1.3 Protéine membranaire (M)

La protéine M est considérée comme la protéine la plus étendue de la membrane structurelle du CoV. La bicouche membranaire a le domaine du court NH₂-terminal dans la partie externe du virus. Il constitue le domaine cytoplasmique, c'est-à-dire la longue extrémité COOH de la partie interne de la particule virale. Il a un rôle vital dans la formation des structures virales intracellulaires sans la protéine S (Mousavizadeh et Ghasemi, 2020). Des preuves récentes ont révélé des différences structurelles distinctives pour la protéine M du SARS-CoV-2 qui pourraient être liées à la transmission inter-espèces et aux propriétés virales. Parmi toutes les protéines de la structure virale, la protéine M est peut-être la plus efficace et est présentée à des degrés très divers ; il fournit également la forme du virus.

4.4.1.4 Protéine de nucléocapside (N)

La protéine N est principalement impliquée dans la liaison au génome d'ARN du virus, formant une coquille autour de l'acide nucléique (figure 3). Au cours du processus d'assemblage viral, il existe une connexion entre la protéine N et la protéine M, aidant la synthèse et le repliement de l'ARN, ce qui est vital dans le bourgeonnement viral et perturbe les réponses comme le cycle cellulaire et la traduction dans les cellules hôtes. Des preuves récentes ont révélé que la protéine SARS-CoV-2 N présente une similitude de séquence

élevée avec le SARS-CoV-1 (~ 90,5 %) (Zeng et *al.*, 2020). Néanmoins, des différences structurales qui sont distinctives pour le SRAS-CoV-2 ont été signalées.

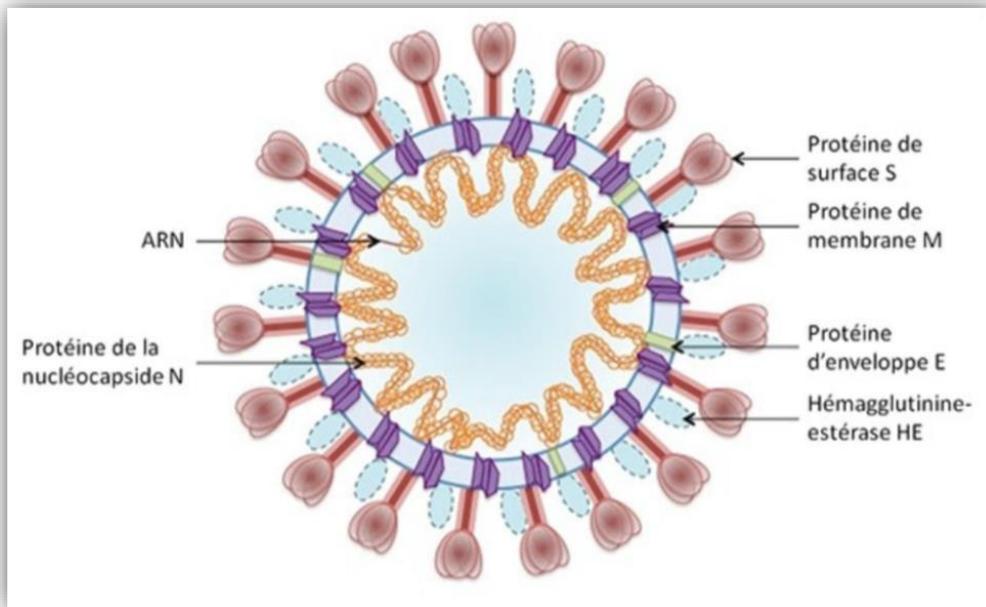


Figure 3 : Représentation schématique de la structure du SARS-CoV-2 (Oulmi et Mahcene, 2021)

4.4.2 Protéines non structurales (NSP)

Le génome du SARS-CoV code pour de nombreuses protéines, dont le gène de la réplicase, élément vital du génome CoV, codant pour 16 NSP qui constituent deux grands polypeptides, PP1a et PP1ab. Deux types de protéases à cystéine fonctionnent sur ces PP pour activer les NSP (Prajapat et *al.*, 2020).

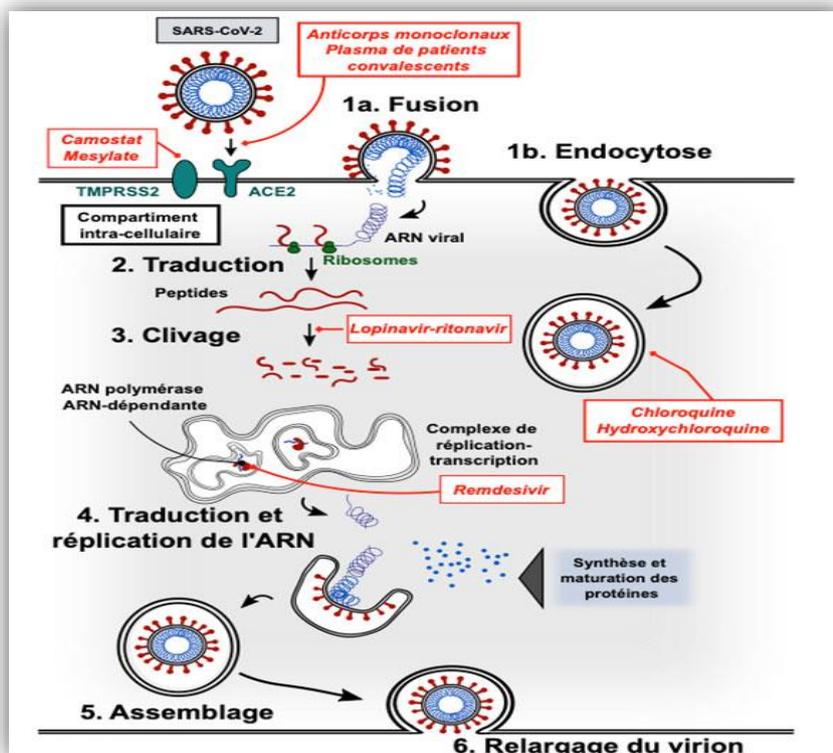
5 Cycle de réplication virale

Le SRAS-CoV-2 commence son cycle lorsque sa protéine S se lie au récepteur cellulaire (figure 4). Ce récepteur correspond à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2(ACE2) (Walls et *al.*, 2020), que l'on trouve à la surface de pneumocytes, de cellules endothéliales mais également de cellules de l'endocarde, du foie et de façon importante dans l'intestin (entérocytes, colonocytes et cholangiocytes) (Qi et *al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 peut ainsi se lier à plusieurs tissus chez un même individu. Son récepteur est assez inattendu car cet enzyme (ACE2) participe au clivage et à la dégradation d'un proenzyme, l'angiotensine 1, qui régule la tension artérielle (Peiró et al., 2020).

Plusieurs études sont en cours pour comprendre les liens entre la gravité de la maladie COVID-19, l'hypertension artérielle (HTA) et les traitements de type inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2) (Bavishi et al., 2020).

Après la liaison au récepteur, le changement de conformation de la protéine S facilite la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire par la voie endosomale. Le SARS-CoV-2 libère son ARN dans la cellule hôte. L'ARN de son génome est ensuite traduit en protéines qui sont secondairement clivées pour former les protéines structurales et de multiplication virale. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblés en virions dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi puis bourgeonnent dans la lumière (Weiss, 2020).



TMPSS2 : protéase transmembranaire à sérine 2. ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine2
Figure 4 : Les étapes du cycle viral du SARS-CoV-2 et les cibles thérapeutiques (Walls et al., 2020)

6 Transmission (Mode d'infection)

La transmission interhumaine est avérée. Il est probable que ce coronavirus soit similaire aux autres coronavirus humains, qui sont généralement transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient ou après un contact avec des surfaces fraîchement contaminées par ces sécrétions (figure 5). Les coronavirus survivent de quelques heures à quelques jours dans le milieu extérieur, sur des surfaces inertes sèches. En milieu aqueux, ces virus peuvent survivre plusieurs jours (Institut Pasteur France, 2020).

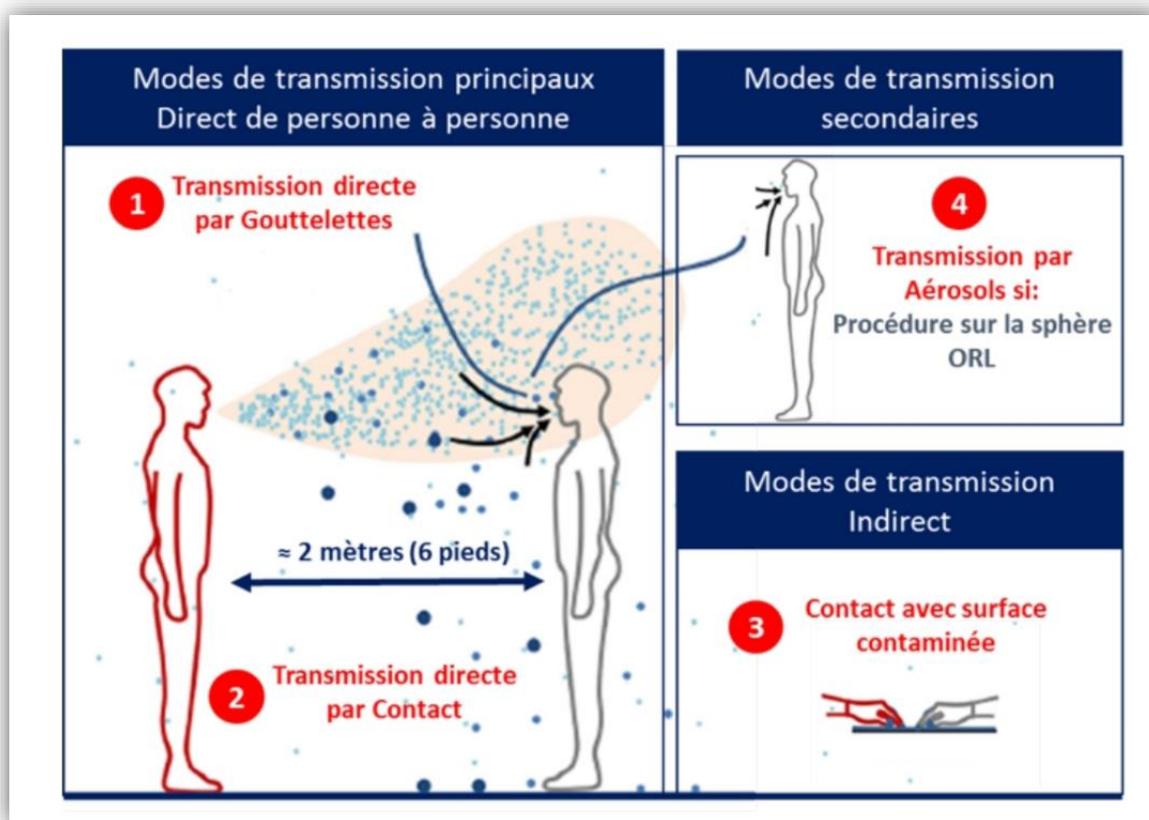


Figure 5 : représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2 (Birgand et al., 2021)

La durée de l'incubation (délai entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes d'une maladie) a été estimée à 6 jours mais peut aller jusqu'à 14 jour (Institut Pasteur France, 2020) ;

)

7 Contagion

Le taux de contagion du coronavirus (appelé R zéro) va de 2 à 2,5, selon les estimations actuelles, ce qui signifie qu'une personne porteuse et contagieuse peut transmettre le virus à plus de deux personnes. Plusieurs études ont démontré qu'une personne atteinte de la COVID-19 pouvait être contagieuse avant que les symptômes apparaissent (Institut Pasteur France, 2021).

8 Symptômes

La COVID-19 affecte les individus de différentes manières. La plupart des personnes infectées développent une forme légère à modérée de la maladie et guérissent sans hospitalisation.

Les symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux sèche et la fatigue. D'autres symptômes peuvent toucher certains patients comme la perte du goût et de l'odorat, la congestion nasale, la conjonctivite (yeux rouges), le mal de gorge, les maux de tête, les douleurs musculaires ou articulaires, les éruptions cutanées, les nausées ou vomissements, la diarrhée, les frissons et le vertige.

Les symptômes de la forme grave de la COVID-19 englobent l'essoufflement, la perte d'appétit, les douleurs ou la sensation d'oppression persistante dans la poitrine, une température élevée (supérieure à 38° C) et un état confusionnel.

D'autres symptômes comme l'irritabilité, l'altération de la conscience (parfois associée à des crises), les troubles anxieux, la dépression, les troubles du sommeil sont moins courants.

Des complications neurologiques plus graves et plus rares : accidents vasculaires cérébraux, inflammations du cerveau, délire et lésions nerveuses sont notés.

Le délai entre l'exposition à la COVID-19 et le moment où les symptômes commencent à se manifester est, en moyenne, de 5-6 jours et peut aller de 1 à 14 jours. C'est pourquoi il est conseillé aux personnes qui ont été exposées au virus de rester chez elles, à l'écart des autres, pendant 14 jours, afin d'éviter la propagation du virus, en particulier lorsqu'il est difficile de se faire tester (OMS, 2021).

9 Diagnostic

Au cours d'une pandémie, il existe de multiples priorités cliniques simultanées, notamment la nécessité de comprendre la physiopathologie de la maladie, l'optimisation des soins aux patients et la prévention de futures infections. La détection et la caractérisation de l'agent étiologique ou de ses conséquences immunologiques chez l'hôte sont les points de départ nécessaires. Les procédures de diagnostic actuelles comportent deux volets. Tout d'abord, il y a la détection directe du virus. Cela peut se faire par la culture du virus, la détection d'une ou plusieurs de ses protéines et la méthode la plus fréquemment utilisée pendant la pandémie actuelle, la détection directe des acides nucléiques ou la détection par amplification des acides nucléiques. Ces derniers sont ce que l'on appelle actuellement les "tests moléculaires". Les tests immunologiques détectent les conséquences de l'infection par le virus chez l'hôte. Ils sont le plus souvent axés sur la détection d'anticorps spécifiques du virus, mais certains laboratoires spécialisés peuvent également être en mesure de définir la réponse immunitaire cellulaire. (Vandenberg et *al.*, 2021).

Il existe différents types de tests pour casser les chaînes de transmission du virus et maîtriser l'évolution de l'épidémie, notamment :

- **Les tests virologiques (RT-PCR)** permettent de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test grâce à un prélèvement par voie nasale ou salivaire.
- **Les tests antigéniques rapides** constituent un outil supplémentaire pour réduire les chaînes de transmission virale. Ils viennent en complément des tests RT-PCR qui restent la technique de référence pour la détection de l'infection à la Covid-19. Ce test antigénique détermine si la personne est infectée au moment du test et est prioritairement réservés aux personnes symptomatiques.
- **Les tests sérologiques** permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus (**Institut Pasteur France, 2020**).

10 Les Traitements

La course pour trouver un traitement contre la Covid-19 mobilise les chercheurs du monde entier. Malgré les nombreux essais cliniques lancés dans des délais extrêmement

courts, aucun traitement spécifique n'a prouvé jusqu'alors son efficacité sur une diminution de la mortalité. La prise en charge reste actuellement non spécifique (Matusik et *al.*, 2020).

10.1 Traitement non spécifique

10.1.1 Le traitement symptomatique

Repose tout d'abord sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et sur une surveillance de l'hydratation. Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires (Matusik et *al.*, 2020).

10.1.2 L'antibiothérapie

N'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les co-infections bactériennes étant rares. Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en raison d'une comorbidité ou d'un facteur de gravité (Matusik et *al.*, 2020).

10.2 Traitement spécifique curatif

Quatre cibles potentielles de traitement se dégagent :

- **L'entrée du virus dans la cellule** : des données *in vitro* suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des SARS-CoV (Vincent et *al.*, 2005).

- **Le clivage et l'assemblage des protéines virales** : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir notamment) (Matusik et *al.*, 2020).

- **La réplication virale**, en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique (cette recherche concerne le remdésivir) (Matusik et *al.*, 2020).

- **La réaction immunitaire liée à la production massive des cytokines** : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles (Matusik et *al.*, 2020).

10.3 Les antiviraux

Les antiviraux semblent être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie.

- **Le remdésivir** : un analogue nucléosidique de l'adénosine interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du Sars-CoV-2 (Matusik et *al.*, 2020).
- **Le lopinavir** : un effet antiviral a été rapporté *in vitro* sur le Sars-CoV-2 pour le lopinavir, avec une concentration efficace médiane néanmoins élevée ou juste compatible avec une concentration plasmatique atteignable chez l'humain (Jeon et *al.*, 2020).
- **La chloroquine et l'hydroxychloroquine** : les mécanismes d'action seraient multiples, notamment une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immunomodulateur (Matusik et *al.*, 2020).
- **L'azithromycine** : un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs, semblant être liés à l'induction d'IFN (**interféron**). Il est parfois utilisé, pour ces propriétés, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Il semble avoir des effets antiviraux *in vitro*, qui n'ont encore jamais été prouvés *in vivo* (Arabi et *al.*, 2019).

-

Chapitre 2

Les variants du

SARS-CoV-2

1 Mutation du virus

Un virus se reproduit en copiant son code génétique et en formant de nouvelles particules virales pour infecter autant de cellules hôtes que possible. A chaque réplication des “erreurs” de copie se produisent dans son génome, ces erreurs sont appelées mutations. La grande majorité des mutations des virus sont neutres, et le reste plus souvent bénéfique pour l’homme que l’inverse. En effet, dans la majorité des épidémies, les virus évoluent vers moins de dangerosité mais plus de diffusion (Ju et *al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN, il mute plus vite que les virus à ADN parce que leurs erreurs d’encodage sont plus fréquentes. Il donne la priorité à la vitesse de copie plutôt qu’à la précision, et donc des mutations peuvent apparaître à chaque cycle de réplication. Cependant, le SARS-CoV-2 mute moins vite que d’autres virus à ARN. Son taux de mutation est estimé entre 8×10^{-4} et $8,1 \times 10^{-3}$ substitution/nucléotide/génome/an. Ce taux est deux à quatre fois inférieur à celui observé pour le virus influenza et le VIH, respectivement, probablement due à l’existence d’une activité correctrice (Ju et *al.*, 2020).

2 Les variants du SARS-CoV-2

Qu’est-ce qu’un variant du SARS-CoV-2 ? Comment sont produits les variants ?

Un variant ou une lignée du SARS-CoV-2 présente des mutations dans son génome qui confèrent des modifications à son phénotype, par exemple différents antigènes, des modifications de la transmissibilité ou de la virulence. De nombreux variants décrits ont des avantages de rivalités par rapport à leurs ancêtres et dans de nombreux cas, ont tendance à être dominants.

Les variants du SRAS-CoV-2 apparaissent naturellement lors de la réplication, et le principal facteur de sélection de ces variants possibles est le nombre d’individus infectés. Il facilite la persistance de ceux qui échappent au système immunitaire, ils sont mieux transmis ou ont un taux de réplication plus élevé (Fauver et *al.*, 2020).

Les coronavirus sont des virus à ARN et devraient donc avoir une fréquence de mutation élevée. D’autre part, cette fréquence est réduite dans le SARS-CoV-2 par la présence d’une enzyme qui corrige les erreurs lors de la réplication. Les variants qui ont reçu

le plus d'attention scientifique et clinique sont ceux affectant les régions de pointe, car c'est là que se produit la liaison aux récepteurs ACE2 et peut modifier leur impact clinique, ainsi que leur capacité à coloniser les voies respiratoires et la possibilité de transmission (Lauring *et al.*, 2021). Pour toutes ces raisons, ils sont également pertinents pour la santé publique.

3 Nomenclature

La question de la dénomination du coronavirus s'était posée il y a une vingtaine d'années et la nécessité d'une nomenclature standardisée s'était affirmée après l'émergence du SRAS en 2002-2003. Cependant, le problème a refait surface au début de 2020 lorsqu'un nouveau coronavirus (SARS-CoV-2), plus meurtrier que le précédent, a paralysé le monde. Au fil des années, aucun système de dénomination standard solide n'a été développé et mis en œuvre (Khan et Jamal, 2021).

Pour nommer et suivre les variants du SARS-CoV-2, trois systèmes sont actuellement utilisés : **GISAID** (*Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data*), **Nextstrain** et **Pango** (tableau 3). Chaque système a sa propre approche scientifique pour classer et nommer les lignées. La disponibilité de différents systèmes de nomenclature peut signifier que le même variant porte plusieurs noms (OMS, 2022^c).

L'utilisation de systèmes de nomenclature multiples est source de confusion pour les non experts dans le domaine médias et public et les responsables de la santé. Pour ces raisons l'OMS a rassemblé des experts en nomenclature microbienne et virologique pour trouver une nomenclature moins scientifique et plus facile à apprendre pour tout le monde. De sorte que la nouvelle nomenclature consiste à représenter les variants par des lettres grecques (Alpha, Béta, Gamma, Delta, Omicron).

Tableau 3 : nomenclature des variants du SARS-COV-2 selon l'OMS (OMS, 2022^c)

Nomenclature	OMS	Pango	GISAID	Nextstrain	Première apparition
Variants	Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	Royaume-Uni
	Béta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	Afrique du sud
	Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brésil
	Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	Inde
	Omicron	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M	Plusieurs pays

4 Classification des variants du SARS-COV-2

Les scientifiques surveillent tous les variants, mais peuvent en classer certains comme étant des variants surveillés, des variants d'intérêt, des variants préoccupants et des variants à conséquences élevés (tableau 4). Certains variants se propagent plus facilement et plus rapidement que d'autres, ce qui peut mener à plus de cas de COVID-19.

Tableau 4 : classification du groupe inter-institutions SARS-CoV-2 du gouvernement américain des variantes du SARS-CoV-2 (CDC, 2022)

Classification	Définition	Variants identifiées
Variant Surveillé (VBM)	Variant pour lequel il existe des données indiquant un impact potentiel ou clair des contre-mesures médicales approuvées ou autorisées ; ou qui a été associée à une maladie plus grave ou à une transmission accrue mais qui n'est plus détecté ou qui circule à des niveaux très bas aux États-Unis, en tant que telle, et ne pose pas de risque significatif et imminent pour la santé publique aux États-Unis.	<ul style="list-style-type: none"> • Alpha (B.1.1.7 et Q lignages) • Beta (B.1.351 et descendant lignages) • Gamma (P.1 et descendant lignages) • Delta (B.1.617.2 et AY lignages) • Epsilon (B.1.427 et B.1.429) • Eta (B.1.525) • Iota (B.1.526) • Kappa (B.1.617.1) • N/A 1.617.3 • Mu (B.1.621, B.1.621.1) • Zeta (P.2)
Variant d'intérêt (VOI)	Variant avec des marqueurs génétiques spécifiques qui ont été associés à des modifications de la liaison au récepteur ; une neutralisation réduite par des anticorps générés contre une infection ou une vaccination antérieure, une efficacité réduite des traitements, un impact diagnostique potentiel ou une augmentation prévue de la transmissibilité ou de la gravité de la maladie	Actuellement, aucun variant du SRAS-CoV-2 n'est désigné VOI.
Variant préoccupant (COV)	Variant pour lequel on constate une augmentation de transmissibilité ; maladie plus grave (p. ex., augmentation hospitalisations ou décès) ; réduction significative de neutralisation par les anticorps générés au cours de la précédente infection ou vaccination ; efficacité réduite de traitements ou vaccins ; échec de la détection diagnostique	<ul style="list-style-type: none"> • Omicron (B.1.1.529)

Variants à conséquence élevée (VOHC)	Variant de conséquence élevée a des preuves claires que les mesures de prévention ou les contre-mesures médicales (CMM) ont réduit considérablement l'efficacité par rapport aux variants qui circulaient auparavant.	Actuellement, aucun variant du SRAS-CoV-2 n'est désigné VOHC.
---	---	---

5 Génomique des variants

Les mutations modifient le virus et aident à infecter les cellules ou à se propager, cela peut conduire à une nouvelle souche de virus, appelée variant. Des mutations dans le génome viral du SARS-CoV-2, en particulier celles qui touchent les protéines S, peuvent entraîner une particule virale plus résistante aux traitements médicamenteux antérieurs, qui peut infecter les cellules plus efficacement ou qui échappe mieux au système immunitaire. Toutefois, d'autres mutations peuvent être nuisibles à la reproduction du virus ou n'avoir aucun effet.

Certaines mutations modifient les propriétés des virus, parfois au point d'avoir un impact sur l'épidémie elle-même : transmissibilité, tableau clinique et sévérité voire efficacité des outils de diagnostics ou des traitements et des vaccins élaborés. Ainsi, les mutations N501Y (chez Omicron, Alpha, Bêta et Gamma), E484K (présentes notamment chez Bêta et Gamma), et L452R (Delta) semblent liées à un échappement immunitaire et/ou à une augmentation de la transmissibilité (Moisan et *al*, 2022).

La figure 6 représente l'illustration d'une particule SARS-CoV-2, en haut à gauche. À droite de la particule, le génome viral s'étire. Les gènes sont représentés par des cases de différentes couleurs. Cet ARN simple brin est composé de 29 903 nucléotides (adénine, cytosine, guanine et uracile). Ces nucléotides sont lus dans des ensembles (gènes) et fournissent des instructions sur la fabrication des protéines, dont un exemple est montré pour la boîte intitulée « spike », qui sont des instructions pour les protéines S. Lorsque des nucléotides sont supprimés, insérés, substitués ou recombinaisonnés, des modifications de la protéine résultante et de la structure éventuelle de la particule virale peuvent entraîner des modifications qui rendent le virus plus efficace lors de l'infection, moins adapté pour infecter les humains ou ne fournit aucun dommage ou avantage.

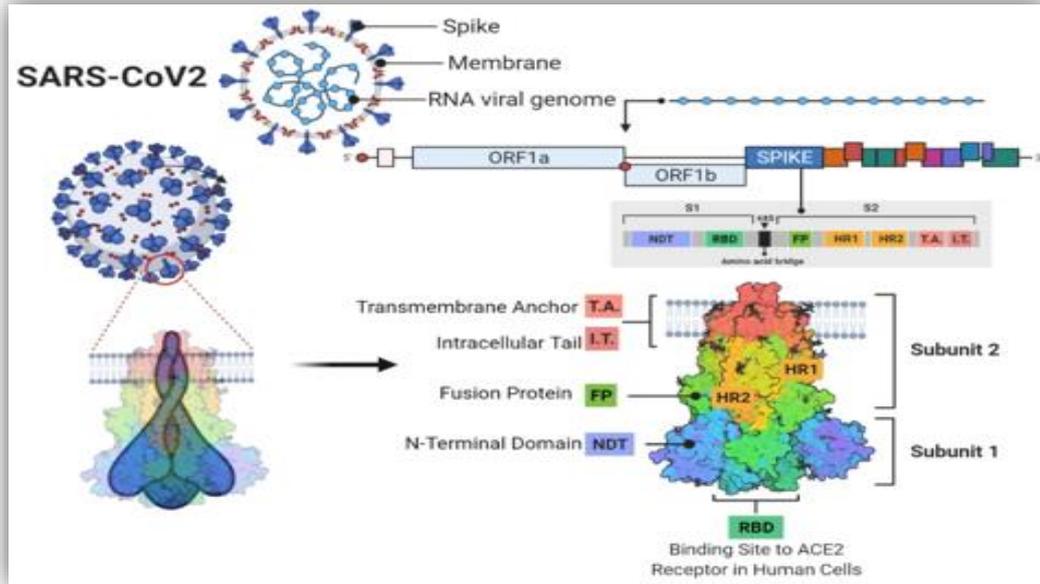


Figure 6 : représentation d'un génome viral et structure de la protéine S (lieu de la mutation virale) (Mayo Clinic's Research magazine, 2022).

À moins que des précautions ne soient prises, un assortiment de particules virales se propage au prochain hôte où le virus peut réessayer (Mayo Clinic's Research magazine, 2022).

6 Le séquençage des variant SARS-CoV-2

Grâce au **séquençage** on peut lire le génome du virus, un texte génétique d'environ 30 000 bases. Le séquençage donne l'accumulation des données scientifiques sur les variations virales. Il donne aussi des informations épidémiologiques précieuses.

Les mutations sont identifiées par le séquençage, où l'ARN viral est analysé pour définir sa composition génétique. Ensuite, la séquence du variant potentiel est comparé à la séquence originale dans la base de données. Cela aide à montrer comment le virus évolue au fil du temps, en créant un arbre généalogique (figure 7)

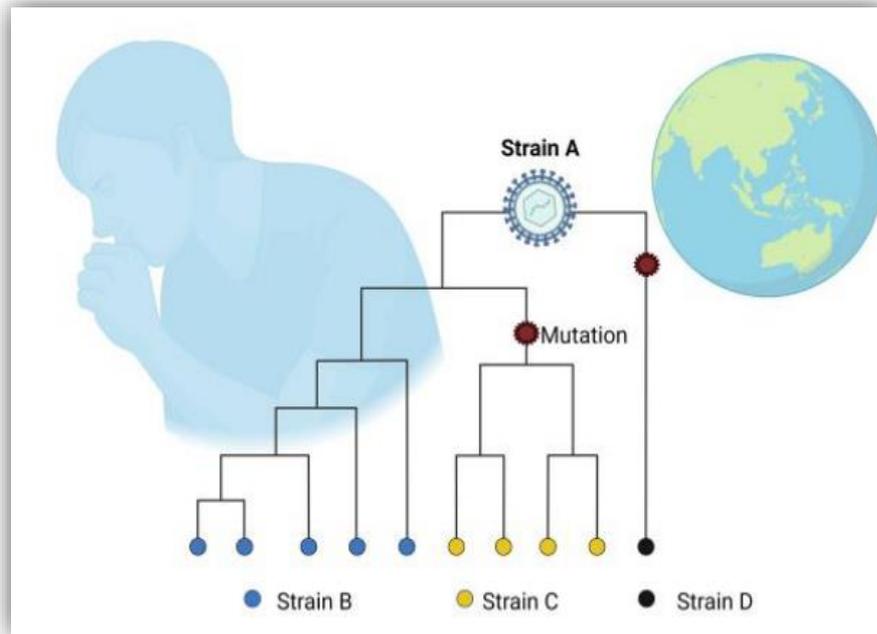


Figure 7 : arbre généalogique des mutations qui aident un variant particulier à se propager. Comme une lignée diverge, il obtient un nom de lettre (A, B) ou si c'est une mutation d'une mutation, un nombre (B, B.1, B.1.1). Ce système de nommage est appelé une lignée PANGO. (Mayo Clinic's Research magazine, décembre 2021)

Le suivi de l'évolution des mutations a permis de définir des clades et des lignages, correspondant à différents groupes de virus partageant les mêmes mutations (Moisan et *al.*, 2022).

Pour s'y repérer et classer ces variants, deux modes de rangement sont utilisés : les lignages dits « Pangolin », composés de lettres et de chiffres (BA.1, BA.2 et BA.3 pour Omicron), et les clades Nextstrain, identifiés par une année et une lettre (19, 20 ou 21 donnant par exemple 21K, 21L et 21M toujours pour Omicron) (figure 8). L'utilisation des clades et des lignages permet d'assurer un consensus international quant à l'identité d'un variant (Moisan et *al.*, 2022).

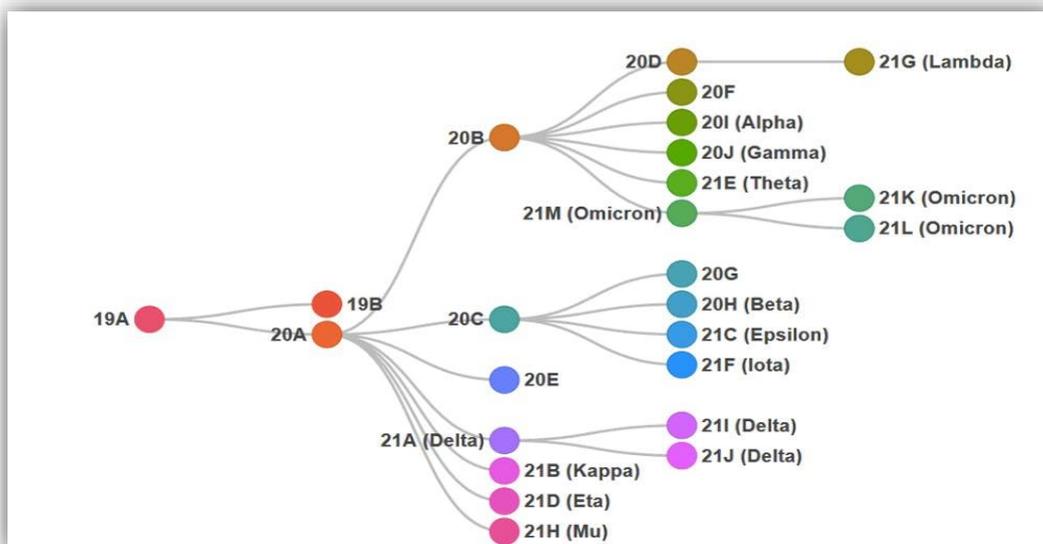


Figure 8 : illustration des relations phylogénétiques entre les différents clades (familles) du SARS-CoV-2, tels que définis par le projet international Nextstrain (Clades.nextstrain.org).

On peut donc repérer l'apparition ou la présence de variants, tracer leur diffusion dans l'espace et dans le temps et suivre l'évolution de l'épidémie. Mais les données obtenues nécessitent une analyse bio-informatique pour l'interpréter. Le séquenceur génère les données brutes qui doivent être traitées pour restituer une séquence virale lisible

Le séquençage (figure 9) permet d'organiser les outils de diagnostics, les vaccins, le traitement, et le niveau de l'épidémie. Il permet aussi d'établir une cartographie nationale ou internationale des variants circulant à un instant donné et de détecter précocement une émergence sur un ou plusieurs territoires ou dans une ou plusieurs populations. De manière intéressante, le séquençage met actuellement en évidence un ralentissement de la diversification du SARS-CoV-2 (Moisan et *al.*, 2022).



Figure 9 : Étapes du séquençage haut débit d'un génome de SARS-CoV-2 (Moisan et *al.*, 2022).

Chapitre 3
Les vaccins anti
SARS-CoV-2

1 Définition des vaccins

Selon la pharmacopée européenne les vaccins sont des préparations contenant des antigènes ayant le pouvoir de créer chez l'homme une immunité spécifique et active contre l'antigène ou l'agent infectant ou la toxine. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes instinctifs et adaptatifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire (Pascal, 2020).

2 Principe de la vaccination

La vaccination consiste à introduire, un produit biologique fabriqué à partir de bactéries ou virus, chez un individu sain. Le vaccin obtenu n'a pas la capacité d'entraîner la maladie mais conserve celle d'induire une réponse immunitaire. La vaccination se compte donc sur la capacité de mémoire du système immunitaire adaptatif et permet de développer une immunité à long terme contre les antigènes d'agents pathogènes spécifiques (Blin, 2018)

3 Historique de la vaccination

La vaccination représente l'une des plus grandes avancées réalisées en santé publique (tableau 5). En 1796, Edward Jenner, un scientifique et médecin anglais, a constaté qu'une maladie bénigne commune aux vaches et aux humains, la vaccine, est un moyen d'immunisation contre la variole. Il a alors l'idée de transmettre la vaccine à un enfant, puis de lui inoculer la variole. Il observe que ce dernier ne développe pas la maladie. Le nom de "vaccination" est donné à cette opération (Inserm, 2014).

Un siècle plus tard, Louis Pasteur, un scientifique français, chimiste et physicien de formation, pionnier de la microbiologie, élaborera des vaccins contre le charbon en 1880 et la rage en 1885.

Depuis le début du XXe siècle, les vaccins n'ont cessé d'évoluer avec :

- L'utilisation de toxines inactivées (anatoxines) ;
- L'augmentant de l'efficacité vaccinale par le recours à des adjuvants ;
- L'apparition de vaccins combinés ;

- L'introduction du génie génétique dans la fabrication du vaccin contre l'hépatite B ;
- L'élaboration d'un vaccin contre un virus responsable de cancers, le papillomavirus humain (HPV) (DGS, 2012 ; Inserm, 2014).

Tableau 5 : chronologie des vaccins (Bensalem et Sedrati, 2021)

Années	Vaccin produit
1796-1926	Contre variole (1796) Contre la choléra poules (1879) Contre la maladie du charbon (1880) Contre la rage (1885) Contre la fièvre typhoïde (1896) Contre la peste (1897) Contre la tuberculose (1921) Contre la diphtérie (1923) Contre la tétanos la coqueluche (1926)
1932-1967	Contre la fièvre jaune (1932) Contre la typhus (1937) Contre la grippe efficace (1944) Contre la poliomyélite (1952) Contre l'encéphalite japonaise (1954) Contre l'adénovirus (1957) Contre la poliomyélite (1962) Contre la rougeole (1963) Contre la rubéole (1964) Contre les oreillons (1967)
1974-2012	Contre la varicelle (1974) Contre la pneumocoque (1977) Contre la méningocoque (1978) Contre l'hépatite B (1981) Contre hémophiles (1985) Contre l'hépatite A (1992) Contre la borréliose et la rota virus (1998) Contre la papillomavirus (2006) Contre l'hépatite E (2012)
2012-2020	Contre la grippe saisonnière (2012)

Contre l'entérovirus 17, la malaria et la dengue (2015)
Contre Ebola (2019)
Contre COVID -19(2020)

4 Types de vaccins anti-COVID

4.1 Vaccins à base de virus entier inactivé

Les vaccins inactivés sont produits suite à une multiplication du virus dans une culture cellulaire. Les virus sont ensuite inactivés par des méthodes chimiques en utilisant le bêtapropiolactone ou le formaldéhyde, ou bien des méthodes physiques comme la chaleur (Chung et *al.*, 2021). Ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants, par ce qu'ils ont perdu tout pouvoir répliatif. Ces vaccins stimulent fortement une réponse immunitaire humorale (Miot et *al.*, 2019), mais ils nécessitent l'utilisation des adjuvants et des rappels (Chung et *al.*, 2021).

4.2 Vaccins à base de virus entier vivant atténué

Ce type de vaccins est préparé à partir des virus ayant perdu une partie de leur virulence, et sont capables d'induire une réponse immunitaire (Faure, 2013).

L'utilisant des conditions de multiplication non appropriées, comme la modification génique (Chakraborty et *al.*, 2021), ou bien le passage successif en culture cellulaire (Miot et *al.*, 2019), permet d'affaiblir l'agent infectieux. Ces souches vaccinales sont répliatives, elles confèrent une excellente immunogénicité, en induisant une réponse immunitaire humorale et cellulaire durable et puissante qui ne nécessite pas l'utilisation des adjuvants (Miot et *al.*, 2019).

L'administration par voie intranasale, peuvent être utilisés pour les virus respiratoires, ce qui permet d'induire une réponse immunitaire dans les muqueuses (Chakraborty et *al.*, 2021).

4.3 Vaccins protéiques sous-unitaires

Les vaccins protéiques sous unitaires du virus SARS CoV-2 sont produits par génie génétique, ils sont formés de la protéine S1 ou de la protéine S2 ou de la protéine RBD. L'immunogénicité est limitée nécessitant le recours aux adjuvants afin d'induire une réponse

immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants (Chung *et al.*, 2021). Généralement ce type de vaccin induit le plus souvent la génération d'une réponse immunitaire humorale (Abuaf, 2018)

À l'heure actuelle, de nombreux vaccins anti SARS-COV-2 protéiques sous-unitaires sont au cours des essais cliniques (Chakraborty *et al.*, 2021).

4.4 Vaccins à particules virus-like

Ils sont produits *in vitro* par génie génétique, permettant de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome (Miot *et al.*, 2019). Ce sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires (Bellier, 2009).

Ces vaccins sont très stables et plus sûrs, ils ont une structure identique au virus SARS CoV-2 mais ne contiennent pas le génome viral et ils sont non infectieux (Chung *et al.*, 2021). Ils induisent une réponse immunitaire humorale et cellulaire (Malik *et al.*, 2021). Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins vivants et ce qui impose des injections initiales multiples (Miot *et al.*, 2019).

4.5 Vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN)

Ces vaccins ont suscité un grand intérêt au cours des dernières décennies en raison de leur développement rapide dans le contexte d'une pandémie (Poland *et al.*, 2020).

Les vaccins à ADN codent pour l'antigène et pour l'adjuvant, ce qui induit une réponse immunitaire adaptative chez l'hôte. Ils sont plus stables que les vaccins à ARNm et ont également une plus grande demi-vie et une meilleure immunogénicité (Smith *et al.*, 2020).

Contrairement aux vaccins à ADN, les vaccins à ARN ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte immunisée et expriment directement l'antigène correspondant dans le cytoplasme. A l'heure actuelle, il existe 6 vaccins à base d'ARNm et 5 vaccins à base d'ADN dans les essais cliniques au cours d'évaluation dans l'infection Covid-19 (Chilamakuri *et Agarwal*, 2021).

4.6 Vaccins utilisant un vecteur

Le vecteur est un virus recombinant, avec une pathogénicité réduite et sans danger, il induit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral (Van Riel et De Wit, 2020).

Il existe deux types de vaccins à vecteur viral : **réplicatifs** et **non réplicatifs**. Les vecteurs qui sont utilisés sont les suivants : adénovirus, alphavirus, et herpèsvirus (pour les vaccins à vecteur non réplicatifs), virus de la rougeole, virus vésicule de la stomatite (VSV) (pour les vaccins à vecteur viral réplicatifs) (Robert-Guroff, 2007).

Les vaccins à vecteur viral réplicatifs peuvent produire dans la cellule hôte de nouveaux virions, qui vont infecter par la suite d'autres cellules hôtes induisant la production d'antigènes viraux, ce qui permet une stimulation plus forte du système Immunitaire. Dans le cas des vaccins à vecteur viral non réplicatifs, le vecteur viral pénètre à l'intérieur de cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, mais il n'induit pas la génération de nouveaux virions (Van Riel et De Wit, 2020).

5 Les vaccins anti SARS-CoV-2 développés

Tous les vaccins qui ont été développés jusqu'aujourd'hui doivent répondre aux exigences réglementaires en matière d'efficacité, de sécurité et de qualité. Avant la délivrance une autorisation de mise sur le marché est indispensable. De nombreux vaccins ont été autorisés actuellement afin de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2 (Yan et *al.*, 2021).

5.1 Sputnik V (Gam-COVID-Vac)

Produit par le laboratoire Russe Gamaleya, c'est un vaccin à vecteur non réplicatif utilise deux vecteurs d'adénovirus de type rAd26 et rAd5 (figure 10) dont le gène de la protéine Spike S est inséré dans le génome de l'adénovirus pour stimuler une réponse immunitaire ultime (De Soto, 2020).

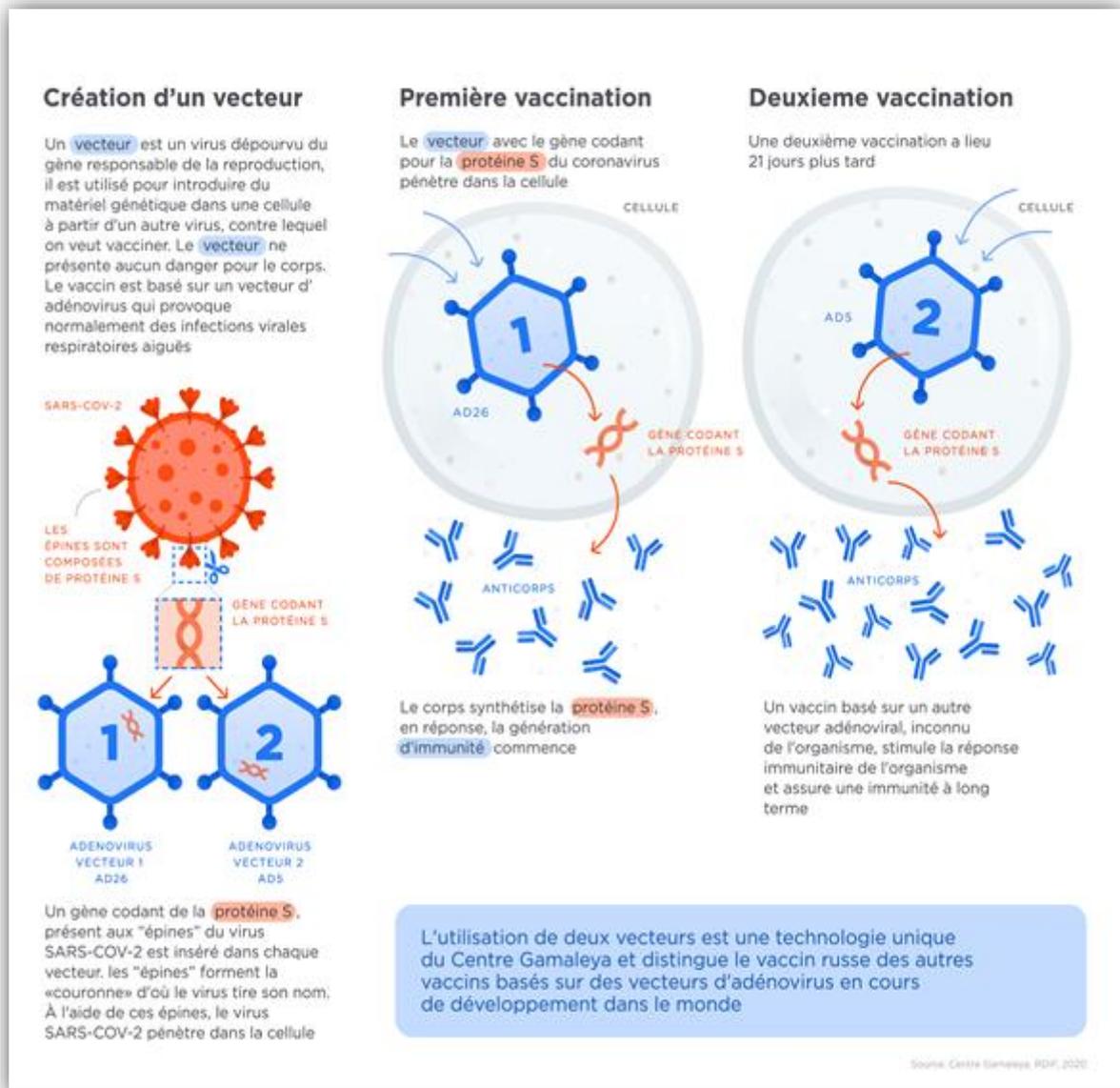


Figure 10 : vaccin a deux vecteurs contre le coronavirus (SputniK V)

<https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>

5.2 Moderna (MRNA-1273) :

Développé conjointement par le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), le Biomédical Advanced Research and Development Authority (BARDA) et la société Moderna. C'est un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2. Il doit être injecté dans les muscles, deux fois à quatre semaines d'intervalle pour une efficacité maximale (Joseph, 2020).

5.3 Pfizer-BioNtech (BNT162b2)

Vaccin mis au point par BioNtech en collaboration avec Pfizer et vendu sous la marque **Comirnaty**. C'est un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2 (figure 11). Il doit être injecté dans les muscles, deux doses à 21 jours d'intervalle pour une efficacité maximale (Joseph, 2020).

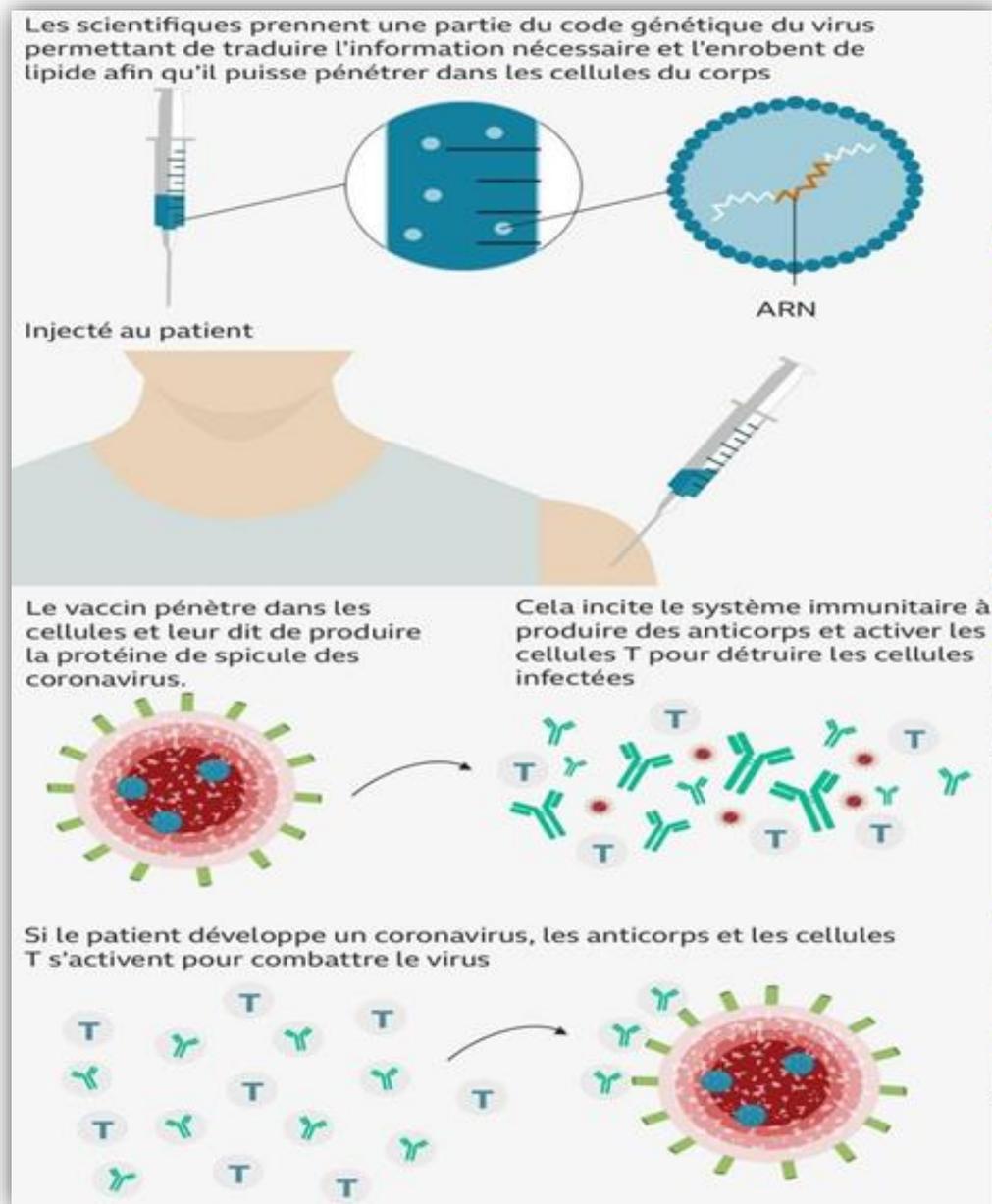


Figure 11 : comment fonctionne un vaccin à ARN (Pfizer-BioNtech)

(<https://www.bbc.com/afrique/monde-57089843>)

5.4 AstraZeneca (AZD1222)

Vaccin développé par l'Université d'Oxford et la société pharmaceutique AstraZeneca, C'est un vaccin à vecteur non répliatif utilisant un adénovirus atténué du Chimpanzé (figure 12). Le génome est constitué d'une séquence codante pour la protéine Spike S du virus SARS-CoV-2 (Joseph, 2020).

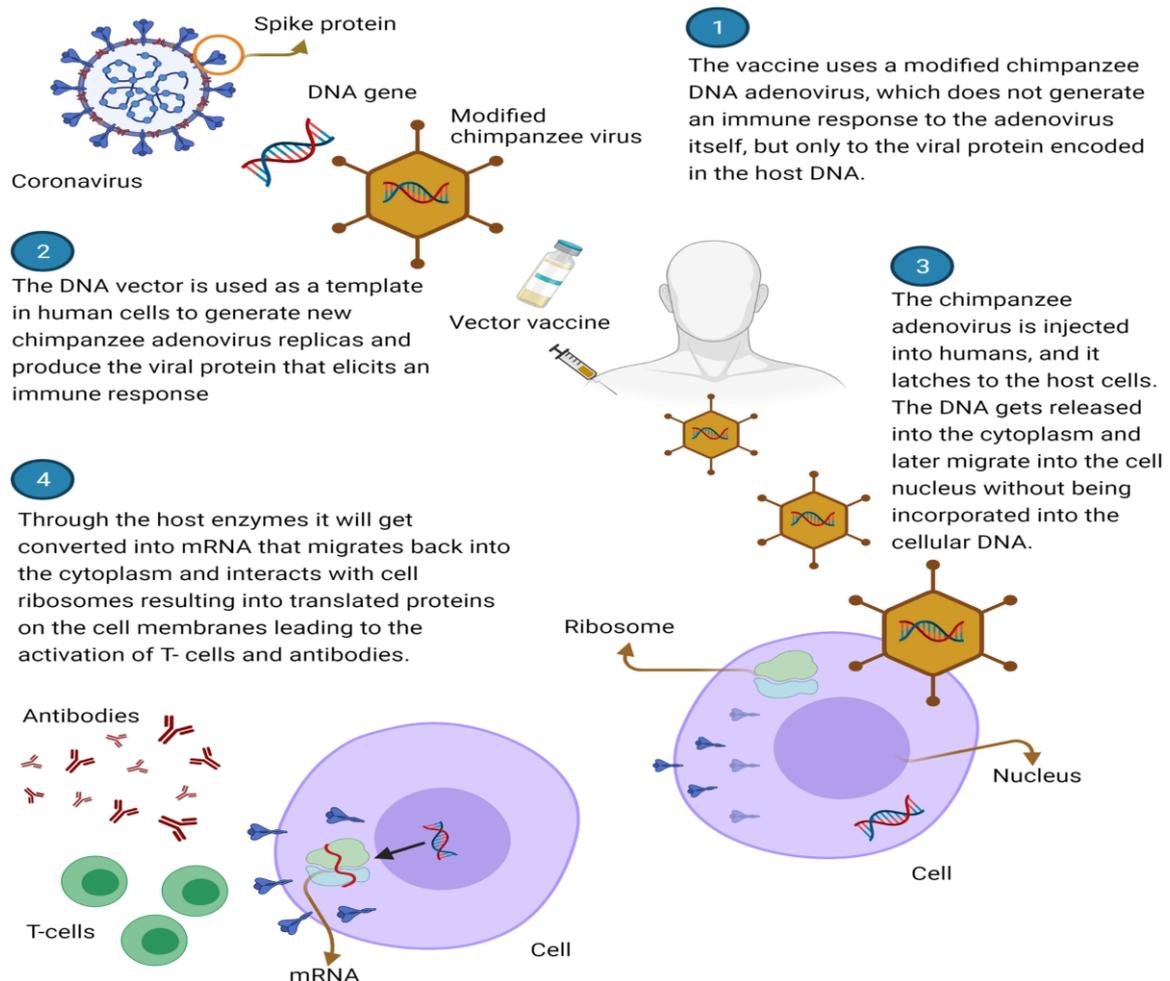


Figure 12 : schéma du mécanisme d'action du vaccin Astra-Zeneca (Mascellino et al., 2021)

5.5 Coronavac (J07BX03)

Développé par Sinovac, société biopharmaceutique Chinoise. C'est un vaccin à base de virus inactivé avec adjuvant, leur voie d'administration est par injection intramusculaire à raison de deux doses de 0.5 ml à 2 semaines d'intervalle (OMS, 2021).

Ce vaccin a été largement utilisé, distribué et commercialisé en Algérie. Le ministère de l'industrie pharmaceutique Algérienne a annoncé le début de sa commercialisation par le groupe pharmaceutique public algérien « Sidal », en collaboration avec les laboratoires chinois « Sinovac », dès le 30 décembre 2021 (Algérie Presse Service, 2022).

Les raisons pour lesquelles l'Algérie a été choisi ce vaccin sont :

- les relations politiques fortes et solides et historiques entre les deux pays (l'Algérie et la Chine)
- le vaccin de Sinovac utilise la plus ancienne des technologies vaccinales, à savoir celle à virus inactivé (tué) ciblée est administrée afin de déclencher une réponse immunitaire sans risquer une réaction grave de la maladie.
- le cout moins cher par rapport aux autres vaccins.

5.6 Vaccin de Janssen (78436735) :

Vaccin fabriqué par Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson. C'est un vaccin à vecteur viral non répliquatif, utilise comme vecteur l'adénovirus inoffensif, qui est modifié par le remplacement d'une petite partie du génome par les gènes du coronavirus responsable de la fabrication de la protéine de spike S qui forme les pointes de la couronne du SARS-CoV-2. Ce vaccin ne nécessite qu'une seule dose (Maureen, 2021).

Chapitre 4

*Distribution des vaccins et
leur efficacité contre les
variants du SARS-CoV-2*

1 Utilisation des vaccins anti-SARS-CoV 2 dans le monde

À ce jour, 16 vaccins anti-Covid-19 avec plus de 8,2 milliard de doses ont été administrées dans le monde. La grande majorité sont à double dose, excepté le vaccin Johnson & Johnson, qui est administré à dose unique.

Selon les données d'Our World in Data, le vaccin d'Oxford-AstraZeneca était le plus utilisé dans le monde. 180 pays répartis sur les cinq continents administraient ce vaccin, bien qu'il été effectivement temporairement suspendu en raison de leurs effets secondaires suspectés. Le vaccin Pfizer-BioNTech est situé en deuxième position (111 pays), puis le vaccin chinois Sinopharm et l'Américain Moderna désormais administré dans 63 pays au total. Le vaccin Spoutnik V (Russie) est actuellement administré dans 49 pays (Statistica, 2021) (figure 13).

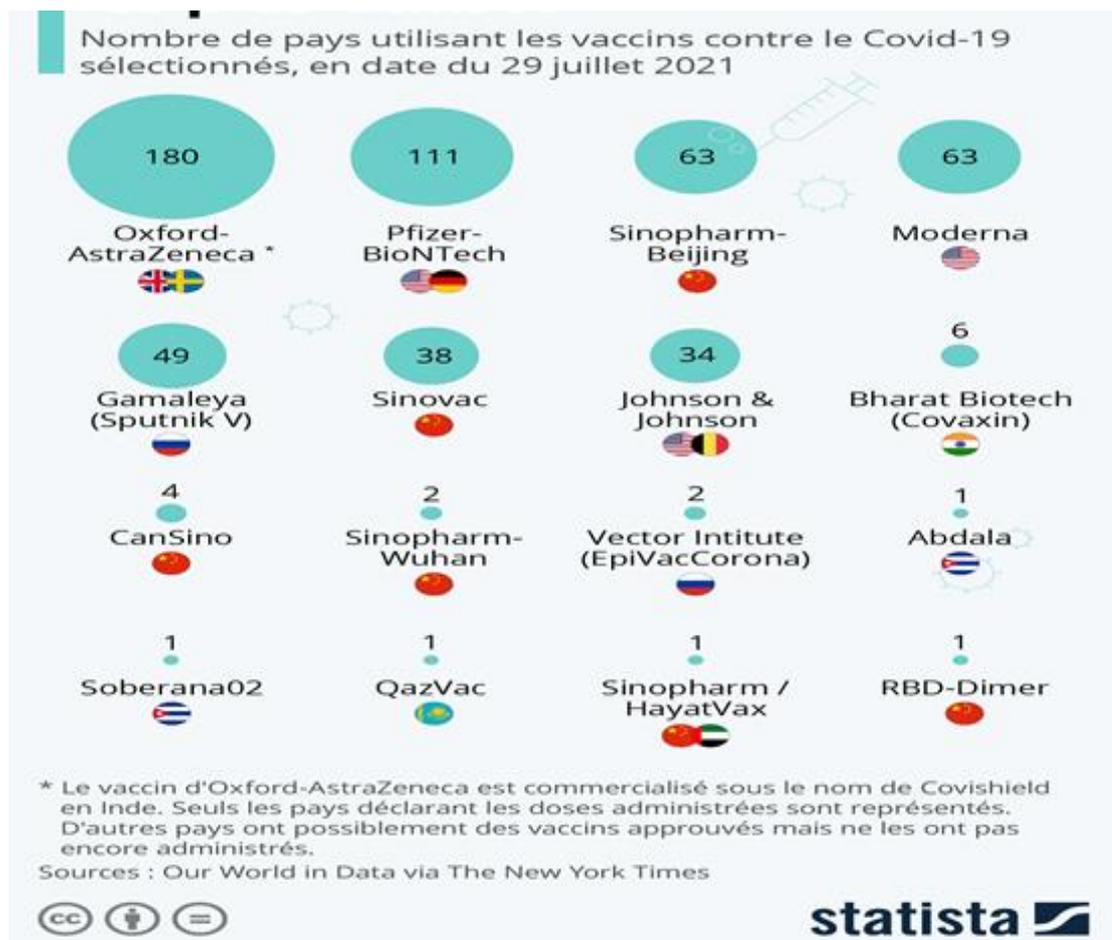


Figure 13 : les vaccins anti-Covid 19 les plus utilisés (Statistica, 2021).

En Algérie plusieurs vaccins ont été utilisés l'AstraZeneca, Spoutnik V et le Sinovac. Toutefois ce dernier a été le plus administré et même commercialisé par la société pharmaceutique Algérienne SAIDAL. Les raisons pour lesquelles l'Algérie a choisi ce type de vaccin n'ont pas été dévoilées. Cependant, son prix plus ou moins abordable, son type (vaccin inactivé avec un principe habituellement utilisé pour la construction de vaccins classiques), sa facilité de stockage et le renforcement des relations politiques chinoise-algérienne justifie parfaitement ce choix.

2 L'efficacité des vaccins

Le développement d'un vaccin efficace et décisif est considéré comme le seul moyen pratique d'établir une immunité collective. Avec le développement des vaccins et les essais cliniques en cours, des questions se posent sur le degré d'efficacité nécessaire pour que le vaccin soit immunogène. Des études préliminaires ont montré que si une efficacité $\geq 70\%$ est nécessaire pour éliminer l'infection, un vaccin prophylactique avec une efficacité $< 70\%$ aura tout de même un impact majeur et pourra contribuer à l'élimination du virus, à condition que des mesures de distanciation sociale appropriées. Les vaccins dont l'efficacité est inférieure à 70% peuvent également contribuer à réduire la durée de l'infection chez les personnes infectées par le virus (Sharma et *al.*, 2020).

Les données de protection de 8 vaccins provenant de 4 plateformes ont été publiées. L'efficacité de ces vaccins, appelée VE (Vaccine Efficacy), varie de $50,38\%$ à 95% . Des VE remarquables de 95% pour le vaccin à ARNm de Pfizer et de $94,1\%$ pour le vaccin à ARNm de Moderna ont été rapportées. Les vaccins à vecteur adénovirus Spoutnik V, Ad26.COV2. S et Ad5-nCoV ont présenté une VE de $91,6\%$, 66% et $65,7\%$, respectivement. Il est intéressant de noter qu'AstraZeneca a fait état d'une VE de 90% pour son vaccin vectorisé par adénovirus lorsqu'un schéma de vaccination à faible dose de départ et à dose de rappel standard était utilisé, cette VE passant à $62,1\%$ pour un schéma de vaccination à dose de départ et à dose de rappel standard. L'efficacité du vaccin recombinant sous-unitaire de Novavax rapportée pour l'essai clinique de phase 3 mené au Royaume-Uni était de $89,3\%$, tandis que celles des vaccins inactivés de Sinopharm et Sinovac étaient respectivement de $79,34\%$ et $50,38\%$ (He et *al.*, 2021).

La stratégie d'immunisation séquentielle, qui a été étudiée pour de nombreux vaccins contre les maladies infectieuses, pourrait contribuer à atténuer un bon nombre des lacunes du lot actuel des vaccins COVID-19. L'amélioration de la protection contre les mutants nouvellement apparus serait un élément clé du développement de la prochaine génération de vaccins. La normalisation des mesures est essentielle pour comparer l'efficacité des différents vaccins. Les autorités réglementaires ont déjà établi des directives pour le développement et l'évaluation des vaccins COVID-19. Elles ont introduit des normes qui pourraient servir de références pour l'évaluation de l'efficacité des vaccins. Une fois mises en œuvre dans les études cliniques, ces normes pourraient faciliter la comparaison des résultats des vaccins et contribuer à la hiérarchisation des vaccins candidats pour les campagnes de vaccination de masse (He et *al.*, 2021).

3 La réticence face aux vaccins anti-COVID-19

La réticence face aux vaccins anti-COVID-19 a été identifiée comme l'une des plus grandes menaces pour la santé publique au niveau mondial. Elle représente l'une des principaux obstacles à la réussite de la vaccination (OMS, 2019).

Il y a des estimations qu'un taux de refus de plus de 10 % est suffisant pour compromettre les avantages pour la population de la vaccination contre le SARS-CoV-2. Les résultats d'une étude suggèrent que l'hésitation à se faire vacciner est fortement liée à la fois aux soupçons de conspiration et aux attitudes envers les vaccins en général (Allington et *al.*, 2021).

L'hésitation à l'égard des vaccins semble être un problème particulier pour le monde développé. Certains affirment que cette hésitation est actuellement alimentée par la circulation de fausses informations sur les réseaux sociaux ou les médias impopulaires, ce qui pourrait expliquer pourquoi la sous-vaccination et la vaccination tardive sont en hausse depuis un certain temps aux États-Unis et ont atteint un niveau qui a été décrit comme une " épidémie culturelle " en Europe. De nombreuses études ont trouvé un lien entre l'hésitation à se faire vacciner et l'exposition à des documents anti-vaccination en ligne, ainsi qu'aux théories du complot réflexion (par exemple, le refus de participer à une « grande expérience génétique ») qu'ils promeuvent si souvent (Allington et *al.*, 2021). La peur des effets secondaires, les croyances que les comorbidités ou le désir d'avoir des enfants ne permettrait

pas la vaccination, l'hypothèse que le propre système immunitaire fournirait une protection suffisante, la faible confiance dans les institutions sociales et les croyances spirituelles étaient également des causes très courantes (Stam et *al.*, 2022).

Des sondages ont montré que seuls 49 % des Américains (Sharma et *al.*, 2020) et 45,3 % des chinois à Hong Kong (Luk et *al.*, 2021) étaient prêts à se faire vacciner contre la COVID-19. L'enquête que nous avons menée en ligne auprès d'un échantillon représentatif de 582 étudiants, professeurs ou employés de santé publique âgés de 18 à 60 ans a révélé que 52,4 % des participants ont déjà eu la covid-19 (cas positifs), alors que seulement 26,1 % parmi eux ont été vaccinés. Les participants ont justifié leur réticence à la vaccination par leur inquiétude à l'apparition d'effets secondaires potentiels (32,9 %). 25,5 % des participants disent qu'ils ne croient pas aux vaccins, 23,3 % voient que les vaccins n'ont pas été suffisamment testé et 18,3 % des participants n'ont pas justifiés leur choix.

Par ailleurs, le ministère de la santé Algérienne a annoncé que malgré les efforts fournissent et l'argent dispensées pour l'achat de plus de 33 million de doses de vaccins seulement 13 million ont été administrées (soit 39,36 %), jusqu'au mois de février 2022, et encore moins de 6 million qui ont été entièrement vaccinés (tableau 6). Ces chiffres mettent en lumière le sentiment anti-vaccin croissant dans la communauté, qui peut s'avérer dangereux et entraîner un nombre élevé de décès. Le sentiment anti-vaccin n'est pas limité à un pays ou à un autre, Il est concevable que, même si un vaccin efficace est disponible dans le monde entier, des millions de personnes refusent de l'accepter (tableau 6).

Tableau 6 : nombre de doses de vaccins COVID-19 reçues et administrées en Algérie (OMS, 2022^d)

Item	Nombre
Nombre de doses de vaccins COVID-19 reçues*	33 876 400
Nombre de doses de vaccins COVID-19 administrées*	13 427 756
Nombre de personnes vaccinées avec au moins 1 dose*	7 391 775
Nombre de personnes entièrement vaccinées*	5 993 090
Nombre de personnes vaccinées avec une dose de rappel*	346 591

*Données du Ministère de la Santé (situation arrêtée au 05 février 2022)

Pour contrer cette possibilité, il faut un soutien scientifique et politique fort et efficace démontrant la sécurité et l'efficacité de tous les vaccins approuvés. Alors que les experts et les scientifiques font de leur mieux pour convaincre la population des avantages d'un vaccin contre la COVID-19, comme le montre le nombre de vaccins en cours d'homologation (Sharma et *al.*, 2020).

4 Immunité générée par les vaccins contre le SARS-CoV-2

Les antigènes viraux sont pris en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), en l'occurrence la cellule dendritique (CD), par la suite ces antigènes sont présentés sous forme du complexe classe I et II aux lymphocytes T CD8+ et T CD4+ respectivement. Après leurs activations, Ces lymphocytes subissent une différenciation en cellules effectrices LT Helper et LT cytotoxique. En parallèle, les antigènes viraux stimulent une réponse immunitaire humorale en induisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et par la suite la production des anticorps neutralisants contre le virus du SARS-CoV-2. En plus des effecteurs, des cellules mémoires vont être générés permettant une réponse plus rapide et plus grande lors d'un nouveau contact avec l'antigène. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez les sujets vaccinés après 3 semaines de vaccination. Une étude a révélé la présence d'une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD8+ chez 70 % des patients atteints de COVID-19, et une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4+ chez 100% des cas (Merah et *al.*, 2021).

5 L'impact des nouveaux variants du SARS-CoV-2 sur l'efficacité des vaccins développés

Diverses formes de vaccins ciblant le SARS-CoV-2 ont été développé ou déjà approuvé, qu'ils fournissent au moins un certain degré de protection contre les variants viraux dans la mesure où ces vaccins entraînent une large réponse immunitaire impliquant tout un groupe d'anticorps et de cellules immunitaires. En conséquence, les mutations du virus ne devraient pas rendre les vaccins complètement inefficaces. Dans le cas où l'un de ces vaccins se montrerait moins efficace contre un ou plusieurs variants, il reste possible de modifier sa composition pour s'en protéger (Manus, 2021).

L'OMS et ses experts analysent en continu les données amassées sur les nouveaux variants du SARS-CoV-2 pour déterminer comment ils affectent le comportement du virus, y compris leur impact sur l'efficacité des vaccins. L'OMS a fait une mise à jour des données amassées sur l'impact des variants sur l'efficacité des différents vaccins, alors que les preuves restent préliminaires mais se développent rapidement (Manus, 2021).

L'OMS avertit qu'il faut faire notre possible pour interrompre la diffusion du virus pour prévenir ses mutations, qui peuvent réduire l'efficacité des vaccins disponibles, de même que les fabricants de vaccins peuvent avoir à s'adapter à l'évolution du SARS-CoV-2. Il pourrait être nécessaire d'incorporer plus d'une souche virale lors du développement d'un vaccin, des injections de rappel peuvent être nécessaires, comme d'autres modifications des vaccins. Des essais cliniques permanents doivent être organisés pour évaluer et comprendre en continu, tout changement. Ces études sur l'impact des vaccins à mesure de leur déploiement sont essentielles pour comprendre leur impact (Manus, 2021).

5.1 L'impact du variant Omicron

Depuis le déclenchement de la pandémie de COVID-19, certains vaccins ont été développés pour mettre fin à la pandémie ; cependant, ces vaccins ont été moins efficaces contre le variant Omicron. Les preuves disponibles montrent que les principaux vaccins utilisés dans le monde sont nettement moins efficaces contre Omicron. L'activité de neutralisation contre Omicron était inférieure à la limite inférieure de quantification dans plus de 80 % des échantillons de sérum provenant de personnes ayant reçu deux doses de vaccins inactivés : Coronavac. De plus le Sputnik V, représentatif des vaccins vectorisés, n'a pas réussi à déclencher une activité neutralisante efficace contre le variant Omicron (Fan et al., 2022). Les vaccins à ARN, tels que le vaccin de Pfizer et de Moderna, qui se sont avérés les plus efficaces contre la souche Delta, étaient totalement inefficaces contre le variant Omicron chez plus de 50 % des individus, les résultats ont montré qu'il y avait une diminution considérable du pouvoir neutralisant de deux doses de vaccins à ARN contre Omicron (Fan et al., 2022). De multiples mutations dans la protéine S d'Omicron contribuent à échapper à la neutralisation des anticorps, mais les composants de la réponse immunitaire cellulaire, tels que les lymphocytes T, peuvent toujours cibler Omicron et fournir une protection contre les conséquences graves (Fan et al., 2022)

Cependant, l'administration de trois doses de vaccins Pfizer et Moderna a augmenté l'efficacité contre Omicron à environ 65 % et 72 %, respectivement, par rapport aux souris non vaccinées. Les doses de vaccination de routine peuvent rarement fournir une protection adéquate contre le variant Omicron, par conséquent des vaccinations de rappel homologues ou hétérologues sont nécessaires, ce qui souligne également l'importance de l'approvisionnement et de la distribution équitable des vaccins. De plus, le plasma d'individus convalescents peut difficilement neutraliser le variant Omicron, bien qu'une neutralisation croisée ait été observée contre des variants antérieurs. Cependant, l'infection associée à la vaccination peut induire des anticorps de haute qualité avec une capacité de neutralisation supérieure. Compte tenu du grand nombre d'individus infectés, ce groupe de personnes peut n'avoir besoin que d'une dose de vaccination de routine pour obtenir une protection efficace contre Omicron (Fan et *al.*, 2022).

5.2 Action de l'OMS sur l'impact des variants sur l'efficacité des vaccins

C'est une action à l'échelle mondiale. L'OMS suit à la trace mutations et variants depuis le début de la pandémie. Son réseau mondial de laboratoires SARS-CoV-2 associés un groupe de travail sur l'évolution du virus qui a pour objectif de détecter rapidement ses changements et d'évaluer leur possible impact (Manus, 2021).

Ce sont ces groupes de chercheurs associés à l'OMS qui ont réalisé le séquençage génomique du SARS-CoV2 et ont partagé les séquences sur des bases de données publiques, parmi lesquelles le Gisaïd. Cette collaboration mondiale permet aux équipes scientifiques de mieux surveiller la façon dont le virus se modifie. L'OMS a recommandé à tous ses pays membres d'augmenter le séquençage si c'est possible, et d'en partager les données pour aider d'autres à surveiller et à répondre à la pandémie évolutive (Manus, 2021).

L'OMS a également mis en place un cadre de travail d'évaluation et de surveillance de SARS-CoV-2 pour identifier, surveiller et analyser les nouveaux variants, leur impact sur les vaccins, les tests de diagnostic, les traitements adjuvants. Ce cadre constitue un guide pour les laboratoires pharmaceutiques et les pays membres au cas où des modifications doivent être apportées aux vaccins (Manus, 2021).

5.3 La prévention de l'émergence de nouveaux variants

L'OMS affirme qu'il faut arrêter l'expansion du virus à la source, c'est la clé de la prévention. Les mesures actuelles pour réduire sa transmission tels port du masque, lavage fréquent des mains, aération suffisante des locaux, distance physique, évitement des lieux bondés ou clos, agissent en continu contre les nouveaux variants en réduisant la transmissibilité, ce qui réduit la capacité du virus à muter (Manus, 2021).

Organiser la production et l'examen en continu des vaccins aussi vite et complètement que possible sont aussi des moyens critiques de protéger les populations avant qu'elles soient exposées au virus et au risque de nouveaux variants. Priorité doit être donnée à la vaccination des groupes à haut risque pour maximiser la protection mondiale contre de nouveaux variants et minimiser le risque de leur transmission (Manus, 2021).

De plus, assurer un accès équitable aux vaccins Covid-19 est plus critique que jamais pour faire face à cette pandémie évolutive. À mesure que plus de gens seront vaccinés, on peut s'attendre à une décroissance de la circulation du virus, ce qui devrait conduire à moins de mutations (Manus, 2021).

5.4 Stratégies de Moderna contre le variant Omicron et les variants à venir

Selon Moderna (biotech américaine experte dans les vaccins à base d'ARN messenger), ce variant comprend des mutations déjà apparues dans le variant Delta, supposés augmenter la transmissibilité et les mutations apparues dans les variants Beta et Delta et favoriser l'évasion immunitaire. Ou, une combinaison de mutations représente un potentiel à haut risque pour accélérer le déclin de l'immunité naturelle et post-vaccinale (Manus, 2022).

Le vaccin Moderna anti-SARS-CoV-2 est autorisé en rappel à la dose de 50 µg. Moderna a fondé une stratégie pour anticiper les nouveaux VOC (mutants préoccupants – les variants of concern). Cette stratégie comporte trois niveaux de réponse si la dose de rappel autorisée (50 µg d'ARNm-1273) s'avère inefficace à booster l'immunité finalement déclinée contre Omicron. Elle a testé un rappel à la dose de 100 µg, qui rapporte des titres d'Ac neutralisants élevés contre les souches antérieures du SARS-CoV-2. Donc l'enjeu est

de déterminer si la dose de 100 µg offre une protection neutralisante supérieure contre Omicron (Manus, 2022).

Moderna a annoncé qu'elle étudiait en clinique deux candidats de rappel multivalents conçus pour anticiper des mutations comme celles du variant Omicron. Le premier candidat (ARNm-1273.211) à plusieurs mutations d'Omicron déjà présentes dans le VOC Bêta préoccupant. Le deuxième candidat multivalent (ARNm-1273.213) concerne de nombreuses mutations d'Omicron déjà présentes dans les VOC Bêta et Delta. Ensuite, elle fera progresser rapidement un candidat booster spécifique à Omicron (ARNm-1273.529). Ce candidat fait partie de sa stratégie de faire progresser des candidats spécifiques de VOC (Manus, 2022).

Moderna avance ses trois stratégies en parallèle : rappel ARN-1273 à forte dose (100 µg), candidats-boosters pour anticiper d'autres mutations, accélération du développement du candidat-booster spécifique d'Omicron (ARNm-1273.529) (Manus, 2022).

6 Effets indésirables de la vaccination contre le SARS-CoV-2

Les effets indésirables de la vaccination contre le SARS-CoV-2 sont communs aux autres types de vaccinations, durant les essais cliniques la plupart ont rapportés des effets indésirables d'intensité légère à modérée : fatigue, frisson, myalgies, céphalées, douleurs au site d'injection, arthralgies, fièvre d'intensité légère à modérée. D'autres effets d'intensité plus sévère comme les réactions d'hypersensibilité par exemple ont été rapportées (De Soto ,2020) (tableau 7). Les effets indésirables 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
- Grade 5 : effets indésirables mortels

Tableau 7 : les effets indésirables de quelques vaccins (Merah et *al.*, 2021)

Vaccins	Effets indésirables
Spoutnik V	Une hyperthermie (50% des participants), des céphalées (42%), une asthénie (28%), et des douleurs musculaires et douleurs articulaires (25%).
Moderna	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 %). Dans l'essai de Moderna, il y a eu 95 cas sur 844 cas de paralysie faciale (11,25%).
Pfizer/BioNtech	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). Dans l'essai de Pfizer-BioNtech, il y a eu 749 cas sur 844 cas de paralysie faciale (88.7%).
AstraZeneca	Fièvre (51%), douleurs musculaires/articulaires (60 %), frissons (56 %) et fatigue (61 %). Des cas rares d'association de thrombose et de thrombocytopenie ont été rapportés.

Conclusion

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus humain, c'est l'agent responsable de la pandémie mondiale de Covid-19, qui a causé plus de 539 million de cas infectés et 6 million de décès depuis leur apparition.

La recherche pour un vaccin anti- SARS-CoV-2 est de plus en plus active à l'échelle internationale. De nombreuses vaccins ont été développés et qui sont autorisés afin de prévenir l'infection par ce virus, parmi eux le vaccin Sputnik V, Moderna, Pfizer, AstraZeneca et Coronavac, ce dernier développé par la société Chinoise Sinovac a été largement utilisé, distribué et commercialisé en Algérie. Le problème qui a inquiété les chercheurs c'est l'apparition successive de nouveaux variants et leur impact sur l'efficacité des vaccins développés. Parmi ces variants le variant Delta qui a été détecté la première fois en Inde où il a été responsable d'une importante vague épidémique. Le pire des variant est l'Omicron, il a rapidement remplacé le variant Delta, il est très transmissible et plus dangereux. Il s'est propagé d'une manière effrayante et a causé plus de 3 million de cas positifs le mois de janvier 2022, qui constituait le plus grand pic depuis l'apparition de cette pandémie. Ainsi le suivi de l'évolution du virus, qui a pour objectif de détecter rapidement ses mutations et d'évaluer leur possible impact sur l'efficacité des vaccins développés, et l'étude approfondie de la protéine S (clé de l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines) est nécessaire pour déterminer les mécanismes de la dissémination du virus afin de pouvoir se prémunir de nouveaux variants et plus loin de nouvelles épidémies.

La réticence face à la vaccination a été identifiée comme l'une des plus grandes menaces pour la santé publique au niveau mondial. Certains affirment que cette hésitation est actuellement alimentée par la circulation de fausses informations sur les réseaux sociaux et les médias impopulaires comme source d'information ainsi qu'aux théories du complot et des attitudes générales à l'égard des vaccins.

Malgré les efforts, les moyens et les facilités consentis par l'état Algérien pour encourager la population de se vacciner, on constate que les participants non vaccinés dans le sondage pensent que la durée de développement des vaccins, l'accélération des événements relatifs à la pandémie et l'apparition de nouveaux variants a inquiété la population par ces vaccins et leurs effets indésirables. Ceux-ci parce qu'ils croient que les vaccins non pas été suffisamment testé notamment les vaccins à acides nucléiques qui constitue une nouvelle technologie.

Le défi des autorités, les organisations de santé et les chercheurs scientifiques est de donner des garanties pour démontrer la sécurité et l'efficacité de tous les vaccins approuvés et de montrer que c'est la seule solution pratique, en plus de l'application des mesures préventives, qui nous aideront à surmonter cette pandémie.

Et comme il disait le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS
« *Et nous serons en sécurité si chacun de nous est en sécurité* »

*Références
bibliographiques*

Abuaf, N., Adotévi, O., Amé-Thomas, P., André, C., Arnulf, B., Aucouturier, P., ... & Weiss, L. (2018). Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré-Tissu lymphoïde et sanguin/Immunopathologie et immuno-intervention. Elsevier Health Sciences.

Algérie Presse Service (2022) Covid-19 : début de la commercialisation du vaccin de Sidal. <https://www.aps.dz/sante-science-technologie/134228-covid-19-debut-de-la-commercialisation-du-vaccin-de-sidal> (consultée le 28mai 2022).

Allington, D., McAndrew, S., Moxham-Hall, V., & Duffy, B. (2021). Coronavirus conspiracy suspicions, general vaccine attitudes, trust and coronavirus information source as predictors of vaccine hesitancy among UK residents during the COVID-19 pandemic. *Psychological medicine*, 1-12.

Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Int J Infect Dis* 2019; 81:184–90.

Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M. M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186.

Bavishi, C., Maddox, T. M., & Messerli, F. H. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. *JAMA cardiology*, 5(7), 745-747.

Bellier, B. (2009). Vaccins d'aujourd'hui et de demain: nouvelles technologies. *Revue francophone des laboratoires*, 2009(417), 69-77.

Bensalem, N. et Sedrati, C. (2021) Principes théoriques et outils pratiques. Mémoire Master : immunologie Constantine. UFM 1. P 2.

Birgand, G., Kerneis, S., & Lucet, J. C. (2022). Modes de transmission du SARS-CoV-2: Que sait-on actuellement? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1(1), 2-12.

Cascella M, Rajnik M, Cuomo A...(2020). Caractéristiques, évaluation et traitement du coronavirus (COVID-19). Dans: StatPearls. Éditions StatPearls, Treasure Island (FL)

Centers for Disease Control and Prevention (2022) SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. (consultée le 20/5/2022).

Chakraborty, S., Mallajosyula, V., Tato, C. M., Tan, G. S., & Wang, T. T. (2021). SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand?. *Advanced drug delivery reviews*, 172,314-338.

Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). COVID-19: characteristics and therapeutics. *Cells*, 10(2), 206.

Chung, J. Y., Thone, M. N., & Kwon, Y. J. (2021). COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drug delivery reviews*, 170, 1-25.

De Soto, J. A. (2020). Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19. *OSF Preprints*.

Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H. R., Becker, S., ... & Doerr, H. W. (2003). Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England journal of medicine*, 348(20), 1967-1976.

Fan, Y., Li, X., Zhang, L., Wan, S., Zhang, L., & Zhou, F. (2022). SARS-CoV-2 Omicron variant : recent progress and future perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-11.

Faure, S. (2013). Vaccins (1/2). *Actualites pharmaceutiques*, 52(527), 57-60.

Fauver, J. R., Petrone, M. E., Hodcroft, E. B., Shioda, K., Ehrlich, H. Y., Watts, A. G., ... & Grubaugh, N. D. (2020). Coast-to-coast spread of SARS-CoV-2 in the United States revealed by genomic epidemiology. *medRxiv*.

générale de la Santé, D. (2012). Comité technique des vaccinations. *Guide des vaccinations. Édition*, 54-55.

Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., & Ziebuhr, J. (2020). Coronaviridae Study Group of the International Committee on

Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol*, 5(4), 536-544.

Griffin, S. (2020). Covid-19: Herd immunity is “unethical and unachievable,” say experts after report of 5% seroprevalence in Spain. *Bmj*, 370 (10.1136).

Habibzadeh, P., Mofatteh, M., Silawi, M., Ghavami, S., & Faghihi, M. A. (2021). Molecular diagnostic assays for COVID-19: an overview. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 58(6), 385-398

He, Q., Mao, Q., Zhang, J., Bian, L., Gao, F., Wang, J., ... & Liang, Z. (2021). COVID-19 vaccines: current understanding on immunogenicity, safety, and further considerations. *Frontiers in immunology*, 1196.

Hulo, C., De Castro, E., Masson, P., Bougueleret, L., Bairoch, A., Xenarios, I., & Le Mercier, P. (2011). ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic acids research*, 39(suppl_1), D576-D582.

Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Vaccinations. 2014.
www.inserm.fr/sites/default/files/2017-10/Inserm_SKS_2016_Vaccinations_Dossier.pdf

Institut Pasteur. Maladie Covid-19 (Nouveau Coronavirus) <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus> (consultée le 25 Avril 2022).

Jeon, S., Ko, M., Lee, J., Choi, I., Byun, S. Y., Park, S., & Kim, S. (2020). Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(7), e00819-20.

Ju, B., Zhang, Q., Ge, J., Wang, R., Sun, J., Ge, X., ... & Zhang, L. (2020). Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 584(7819), 115-119.

Khan, T., & Jamal, S. M. (2021). SARS-CoV-2 nomenclature: viruses, variants and vaccines need a standardized naming system. *Future virology*, 16(12), 777-779.

Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586(7830), 516-527.

- Krause, P. R., Fleming, T. R., Longini, I. M., Peto, R., Briand, S., Heymann, D. L., & Henao-Restrepo, A. M. (2021). SARS-CoV-2 variants and vaccines. *New England Journal of Medicine*, 385(2), 179-186.
- Lauring, A. S., & Hodcroft, E. B. (2021). Variantes génétiques del SARS-CoV-2:¿ qué significan. *JAMA*, 325, 529-531.
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nature microbiology*, 5(4), 562-569.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet*, 395(10224), 565-574.
- Luk, T. T., Zhao, S., Wu, Y., Wong, J. Y. H., Wang, M. P., & Lam, T. H. (2021). Prevalence and determinants of SARS-CoV-2 vaccine hesitancy in Hong Kong: A population-based survey. *Vaccine*, 39(27), 3602-3607.
- Malik, J. A., Mulla, A. H., Farooqi, T., Pottou, F. H., Anwar, S., & Rengasamy, K. R. (2021). Targets and strategies for vaccine development against SARS-CoV-2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111254.
- Manus, J. M. (2022). Stratégies de Moderna contre le mutant Omicron et les variants à venir. *Revue Francophone des Laboratoires : RFL*, 2022(539), 8-9.
- Manus, J. M. (2021). Quand l’OMS fait de la pédagogie au sujet des variants. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(534), 12.
- Matusik, E, Ayadi, M.,& Picard, N. (2020). Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. *Actualités pharmaceutiques*, 59 (599à, 27-33.
- Maureen f. (2021) « Voici comment le vaccin de Johnson & Johnson fonctionne ». <https://theconversation.com/voici-comment-le-vaccin-de-johnson-and-johnson-fonctionne-et-pourquoi-il-va-revolutionner-la-vaccination-156187>. (Consulté le 29 Mai 2022)

Mayo clinic's research magazine (2022). New SARS-CoV-2 Mutations Don't Change Prevention Advice, Say Experts 2022. https://discoverysedge.mayo.edu/2021/12/08/new-sars-cov-2-mutations-dont-change-prevention-advice-say-experts/?fbclid=IwAR2etuSagY-zrUHEnPZX7vl71hXwFfHXK5X5_uZ-phKc5SCpkCX1j7cfLwE (Consulté le 25/05/2022).

Merah, F., Lydia, L. M., Allam, I., & Djidjik, R. (2021). Stratégies vaccinales contre le SARS CoV-2. *Rev. Algerienne Allergol*, 6, 8-22.

Miot, C., Poli, C., Vinatier, E., Jeannin, P., & Beauvillain, C. (2019). Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale: bases immunologiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(512), 42-51.

Moisan et al., (2022). Le séquençage des variants du Covid expliqué par ses spécialistes [en ligne] <https://www.univ-rouen.fr/actualites/le-sequencage-des-variants-du-covid-explique-par-ses-specialistes/> (consulté le 04/06/2022).

Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159-163.

Nal, B., Chan, C., Kien, F., Siu, L., Tse, J., Chu, K., ... & Altmeyer, R. (2005). Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E. *Journal of general virology*, 86(5), 1423-1434.

Organisation mondiale de la Santé (2022^a). Advice on the use of masks in the context of COVID-19. Genève : Organisation mondiale de la Santé 2022 https://www.who.int/fr/news/item/22-04-2022-who-recommends-highly-successful-covid-19-therapy-and-calls-for-wide-geographical-distribution-and-transparency-from-originator?fbclid=IwAR3ILCINNuZZeqgaArdkjubREfYJQJiWlUfQ4Jx4Ldg-15_allvnA3Wz1c (consulté le 20 mai 2022).

Organisation mondiale de la santé (2022^b). Le vaccin Sinovac-Coronavac COVID-19 : ce que vous devez savoir. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know#:~:text=Le%20SAGE%20recommande%20l'injection,une%20prolongation%20de%20la%20primovaccination.> (consulté le 29 mai 2022).

Organisation Mondiale de la Santé (2022^c). Suivi des variants du SARS-COV-2 <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/tracking-SARS-CoV-2-variants> (consulté le 15/06/2022).

Organisation Mondiale de la Santé (2022^d). Rapport de situation sur l'épidémie du COVID-19 en Algérie. Rapport N° 677. File:///D:/formation%20enseignants/les%20mooc/activit%C3%A9%205/Sitrep%20677_06022022.pdf (consulté le 20 juin 2022).

Orlowski, E. J., & Goldsmith, D. J. (2020). Four months into the COVID-19 pandemic, Sweden's prized herd immunity is nowhere in sight. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 113(8), 292-298

Oulmi, K., Mahcene, Y. (2021) Profil hémostatique et Covid-19. Memoire Master : physiologie cellulaire et physiopathologie. Constantine. UFM 1, P 3.

Peiró, C., & Moncada, S. (2020). Substituting angiotensin-(1-7) to prevent lung damage in SARS-CoV-2 infection?. *Circulation*, 141(21), 1665-1666.

Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., Crooke, S. N., & Kennedy, R. B. (2020, October). SARS-CoV-2 vaccine development: current status. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 95, No. 10, pp. 2172-2188). Elsevier.

Praticò, Y., Ochsendorf, J., Holzer, S., & Flatt, R. J. (2020). Post-fire restoration of historic buildings and implications for Notre-Dame de Paris. *Nature Materials*, 19(8), 817-820.

Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Prakash, A., Avti, P., Bhattacharyya, A., ... & Medhi, B. (2020). Update on the target structures of SARS-CoV-2: A systematic review. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(2), 142.

Pascal A (2020). Vaccination et l'officine, répondre aux craintes pour une meilleure couverture vaccinale. Thèse de doctorat en pharmacie .France : Université d'Aix-Marseille

- Qi, F., Qian, S., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and biophysical research communications*, 526(1), 135-140.
- Robert-Guroff, M. (2007). Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development. *Current opinion in biotechnology*, 18(6), 546-556.
- Robson, B. (2020). COVID-19 Coronavirus spike protein analysis for synthetic vaccines, a peptidomimetic antagonist, and therapeutic drugs, and analysis of a proposed achilles' heel conserved region to minimize probability of escape mutations and drug resistance. *Computers in biology and medicine*, 121, 103749.
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J., & Decroly, E. (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 36(8-9), 783-796.
- Sharma, O., Sultan, A. A., Ding, H., & Triggle, C. R. (2020). A Review of the Progress and Challenges of Developing a Vaccine for COVID-19. *Frontiers in immunology*, 11, 585354.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, 16(1), 1-22
- Smith, T. R., Patel, A., Ramos, S., Elwood, D., Zhu, X., Yan, J., ... & Broderick, K. E. (2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature communications*, 11(1), 1-13.
- Stamm, T. A., Partheymüller, J., Mosor, E., Ritschl, V., Kritzinger, S., & Eberl, J. M. (2022). Coronavirus vaccine hesitancy among unvaccinated Austrians: Assessing underlying motivations and the effectiveness of interventions based on a cross-sectional survey with two embedded conjoint experiments. *The Lancet Regional Health-Europe*, 100389.
- Statistica (2021). Les vaccins les plus souvent autorisés dans le monde. <https://fr.statista.com/infographie/24213/vaccins-coronavirus-covid-les-plus-utilises-dans-le-monde-nombre-de-pays/> (consulté le 20/06/2022).
- Tu, H., Tu, S., Gao, S., Shao, A., & Sheng, J. (2020). Current epidemiological and clinical features of COVID-19; a global perspective from China. *Journal of Infection*, 81(1), 1-9.

Van Nho, J. T., & Pardo, E. (2020). Complications cardiaques de la COVID-19 en réanimation. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, 24(4), 212-217.

Van Riel, D., & de Wit, E. (2020). Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nature materials*, 19(8), 810-812.

Vincent, M. J., Bergeron, E., Benjannet, S., Erickson, B. R., Rollin, P. E., Ksiazek, T. G., ... & Nichol, S. T. (2005). Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology journal*, 2(1), 1-10.

Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281-292.

Weiss, S. R. (2020). Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*, 217(5).

Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis*. 2020 May; 94:44–8.

Yan, Y., Pang, Y., Lyu, Z., Wang, R., Wu, X., You, C., ... & Pang, C. H. (2021). The COVID-19 vaccines: Recent development, challenges and prospects. *Vaccines*, 9(4), 349.

Ye, Z. W., Yuan, S., Yuen, K. S., Fung, S. Y., Chan, C. P., & Jin, D. Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International journal of biological sciences*, 16(10), 1686.

Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., & Fouchier, R. A. (2012). Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814-1820.

Zeng, W., Liu, G., Ma, H., Zhao, D., Yang, Y., Liu, M., ... & Jin, T. (2020). Biochemical characterization of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 527(3), 618-62

Webographie

Anonyme 1 (2021). Vaccin anti-Covid-19 : nombre de doses administrées par pays.

<https://www.atlas-mag.net/article/vaccin-contre-le-covid-19-classement-des-pays-selon-le-nombre-de-doses-administrees> (consulté le 25/06/2022).

Questionnaire

1/ *quelle âge avez-vous ?

- Moins de 18 ans
- De 18 à 40 ans
- De 40 à 60 ans
- Plus 60 ans

2/ êtes-vous*

- Femme
- Homme

3/ Quel est votre fonction*

- Un employé de la santé publique
- Professeur
- Etudiant

4/ Avez-vous déjà eu la covid 19*

- Oui
- Non

5/ êtes-vous vacciné*

- Oui
- Non

6/ Quelles sont les raisons pour lesquelles vous ne vous faite pas vacciner ?

- Je ne crois pas aux vaccins
- Les vaccins non-pas été suffisamment testés
- Je suis inquiet des effets secondaires potentiels
- Autre

7/ Si vous avez vacciné, Avez-vous terminé les doses

- Oui
- Non

8/ Est-ce que le vaccin est efficace

- Oui

Non

Je ne sais pas

9/ Avez-vous attrapé la Covid-19 après avoir été vacciné?

Oui

Non

10/Avez-vous des symptômes indésirables après la vaccination?

Oui

Non

8/ Quel vaccin avez-vous pris

9/ Que pensez-vous des vaccins anti-Covid 19? (facultatif)

Résumé

Le SARS-CoV-2 est un virus qui appartient à une grande famille de virus appelés coronavirus. Ce dernier se caractérise par une interface protéique qui a contribué à l'apparition de maladies et à des mutations. L'organisation mondiale de la santé a déclaré l'état d'urgence après qu'il a provoqué un groupe de cas de pneumonie dans la ville chinoise de Wuhan, qui s'est rapidement propagé au reste du monde, pour être ensuite déclaré épidémie mondiale. Le virus SARS-CoV-2 contient environ 30 000 bases azotées réparties sur 11 gènes, ce qui en fait l'un des plus grands virus à ARN connus à ce jour. Sa classification a été fondée sur le matériel génétique, elle a été examinée par le comité international de classification des virus.

Le virus est dangereux par la rapidité de sa mutation, ce qui rend le suivi et le traitement de ses symptômes plus difficiles. Les mutants sont classés en fonction de leur degré de dangerosité et de propagation, et les scientifiques s'inquiètent de la possibilité que les mutants échappent à l'efficacité des vaccins disponibles qui ont été initialement approuvés à partir des souches primaires. Afin d'étudier l'effet de ces mutations sur l'efficacité des vaccins, nous abordons dans cette recherche bibliographique le virus SARS-CoV-2, leur structure protéiques et leurs variants, les vaccins développés anti Sars-CoV-2 et l'impact de nouveaux variants sur l'efficacité des vaccins développés.

D'une part, la mise au point d'un vaccin efficace est essentielle et considérée comme le seul moyen pratique de renforcer l'immunité collective en mettant l'accent sur les études approfondes de la protéine S car elle est la base et la clé de l'association du virus avec les cellules humaines. D'autre part des craintes et des hésitations ont été identifiées entre les gens à propos des vaccins, qui sont étroitement liés à des complots douteux et des attitudes du public à l'égard des vaccins. Pour contrer cette possibilité, il faut un soutien scientifique et politique fort et efficace démontrant la sécurité et l'efficacité de tous les vaccins approuvés. Alors que les experts et les scientifiques font de leur mieux pour convaincre la population des avantages d'un vaccin contre le COVID-19.

Les mots clés : SARS-CoV-2, COVID-19, mutation, vaccins anti-covid 19, variant.

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus that belongs to a large family of viruses called coronaviruses. The latter is characterized by a proteinaceous interface that has contributed to disease outbreaks and mutations. The World Health Organization declared a state of emergency after it caused a group of pneumonia cases in the Chinese city Wuhan, which quickly spread to the rest of the world, to be later declared a global epidemic. The SARS-CoV-2 virus contains approximately 30,000 nitrogen bases spread across 11 genes, making it one of the largest RNA viruses known to date. Its classification was based on the genetic material, and the classification was reviewed by the International Committee for Classification of Viruses.

The virus is dangerous in the speed of its mutation, which makes monitoring and treating its symptoms more difficult. Mutants are classified according to their degree of danger and spread, and scientists are concerned about the possibility of mutants escaping from the effectiveness of the available vaccines that were initially approved from the primary strains.

In order to study the possibility of the effect of these mutations on the effectiveness of vaccines, in this research we discuss the SARS-CoV-2 virus, its protein structure and variants, the developed SARS-CoV-2 vaccines and the impact of new variants on the effectiveness of the developed vaccines. On the one hand, the development of an effective vaccine is essential and considered the only practical way to enhance herd immunity by focusing on deep studies of the S protein as it is the basis and key of the association of the virus with human cells. On the other hand, fears and hesitations have been identified among people about vaccines, which are closely related to questionable conspiracies and public attitudes towards vaccines. To counter this possibility, there must be strong and effective scientific and political support demonstrating the safety and efficacy of all approved vaccines. While experts and scientists are doing their best to convince the public of the benefits of a COVID-19 vaccine.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, mutation, Covid-19 vaccines, Variant.

المخلص

فيروس سارس كوف 2 هو فيروس ينتمي الى عائلة كبيرة من الفيروسات تسمى كورونا. يتميز هذا الأخير ببنية بروتينية ساهمت في تفشي المرض وحدث الطفرات. أعلنت منظمة الصحة حالة طوارئ بعد تسببه في مجموعة من حالات الالتهاب الرئوي في مدينة ووهان الصينية سرعان ما انتشرت في بقية العالم ليتم الإعلان لاحقاً عن وباء عالمي. يحتوي فيروس سارس كوف 2 ما يقارب 30 ألف قاعدة نيتروجين منتشرة عبر 11 جينا وهذا يجعله أحد أكبر فيروسات الحمض النووي الريبي المعروفة حتى الان. اعتمد تصنيفه على المادة الوراثية وتمت مراجعة التصنيف من قبل اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات. الفيروس تكمن خطورته في سرعة تحوره ما يجعل رصده وعلاج اعراضه أكثر صعوبة. يتم تصنيف المتحورات حسب درجة خطورتها وانتشارها ويتخوف العلماء من إمكانية انفلات المتحورات من فاعلية اللقاحات المتوفرة التي تم اعتمادها مبدئياً انطلاقاً من السلالات الأولية. ولدراسة إمكانية تأثير هذه المتحورات على فاعلية اللقاحات تطرقنا في هذا البحث الى دراسة التركيب البروتينية للفيروس وجينوم السلالات المتحورة مع دراسة تقنيات اللقاحات المتوفرة وتأثير المتحورات الجديدة على فعاليتها. حيث توصلنا من جهة الى ان تطوير لقاح فعال يعد أمراً ضرورياً ويُنظر إليه على أنه الطريقة العملية الوحيدة لتعزيز مناعة القطيع من خلال تسليط الضوء والتركيز على الدراسات العميقة للبروتين اس لأنه أساس ومفتاح ارتباط الفيروس بالخلايا البشرية. ومن جهة أخرى تم تحديد تخوفات وترددات بين الناس حول اللقاحات والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالمؤامرات المشكوك فيها والمواقف العامة تجاه اللقاحات هذا ما جعلها أحد أكبر التهديدات للصحة العامة العالمية وعائق رئيسي أمام نجاح اللقاح. تتطلب مواجهة هذا الاحتمال دعماً علمياً وسياسياً قوياً وفعالاً لإثبات سلامة وفعالية جميع اللقاحات المعتمدة. بينما يبذل الخبراء والعلماء قصارى جهدهم لإقناع الجمهور بفوائد لقاح كوفيد 19.

الكلمات الدالة: سارس كوف 2، كوفيد 19، طفرة، لقاح Covid-19، متحور.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : BOUCHEMA Merouane
BOUREBOUHAT Aymen Zaki
BOUOUDINE Saoussene Yasmine

L'effet de l'apparition de nouveaux variants de SARS-CoV-2 sur l'efficacité des vaccins développés

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Ecologie Microbienne

Résumé

Le SARS-CoV-2 est un virus qui appartient à une grande famille de virus appelés coronavirus. Ce dernier se caractérise par une interface protéique qui a contribué à l'apparition de maladies et à des mutations. L'organisation mondiale de la santé a déclaré l'état d'urgence après qu'il a provoqué un groupe de cas de pneumonie dans la ville chinoise de Wuhan, qui s'est rapidement propagé au reste du monde, pour être ensuite déclaré épidémie mondiale. Le virus SARS-CoV-2 contient environ 30 000 bases azotées réparties sur 11 gènes, ce qui en fait l'un des plus grands virus à ARN connus à ce jour. Sa classification a été fondée sur le matériel génétique, elle a été examinée par le comité international de classification des virus.

Le virus est dangereux par la rapidité de sa mutation, ce qui rend le suivi et le traitement de ses symptômes plus difficiles. Les mutants sont classés en fonction de leur degré de dangerosité et de propagation, et les scientifiques s'inquiètent de la possibilité que les mutants échappent à l'efficacité des vaccins disponibles qui ont été initialement approuvés à partir des souches primaires. Afin d'étudier l'effet de ces mutations sur l'efficacité des vaccins, nous abordons dans cette recherche bibliographique le virus SARS-CoV-2, leur structure protéiques et leurs variants, les vaccins développés anti Sars-CoV-2 et l'impact de nouveaux variants sur l'efficacité des vaccins développés.

D'une part, la mise au point d'un vaccin efficace est essentielle et considérée comme le seul moyen pratique de renforcer l'immunité collective en mettant l'accent sur les études à profondes de la protéine S car elle est la base et la clé de l'association du virus avec les cellules humaines. D'autre part des craintes et des hésitations ont été identifiées entre les gens à propos des vaccins, qui sont étroitement liés à des complots douteux et des attitudes du public à l'égard des vaccins. Pour contrer cette possibilité, il faut un soutien scientifique et politique fort et efficace démontrant la sécurité et l'efficacité de tous les vaccins approuvés. Alors que les experts et les scientifiques font de leur mieux pour convaincre la population des avantages d'un vaccin contre le COVID-19.

Mots clés : SARS-CoV-2, COVID-19, mutation, vaccins anti-covid 19, variant.

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Mycologie, de Biotechnologie et de l'Activité Microbienne (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Mme LIFA Maroua (MAB –UFM., Constantine 1).

Examineur 1 : Mme RIAH Nassira (MCA – UFM, Constantine 1).

Examineur 2 : Mr BOUDMAGH Alaoueddine (Pro-UFM, Constantine 1).