

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

Présentée par

BELAMARI Ghania Amel

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER 2 EN MICROBIOLOGIE FONDAMENTALE

ETUDE STATISTIQUE DE L'EFFET DES
VACCINS SUR L'EVOLUTION DU COVID-19

DEVANT LE JURY :

Président Mme KOUADRI BOUDJELTHIA

M.A.A (Université de Mostaganem)

Encadreur Mme CHOUGRANI FADELA

Professeur (Université de Mostaganem)

Examineur Mlle HENNIA AICHA

M.C.A (Université de Mostaganem)

Invité Dr BENAHMED MOHAMED

Médecin Epidémiologiste (DSP Mostaganem)

Remerciements

En premier lieu je tiens à remercier DIEU le tout-puissant, qui m'a donné le courage, la force et la patience d'achever ce travail.

Je remercie mes chers parents, mon mari, mon frère et mes sœurs qui ont toujours été là pour moi.

Je suis extrêmement reconnaissante à mon père pour ses précieuses orientations et encouragements.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma directrice de mémoire Pr CHOUGRANI FADELA pour ses judicieux conseils et orientations, pour la qualité de son enseignement, et pour l'intérêt incontestable qu'elle apporte à ses étudiants

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au Docteur BENAHMED MOHAMED, qui m'a généreusement fourni les informations nécessaires pour la réalisation de ce travail, pour sa collaboration et sa disponibilité pour l'acheminement de ce travail.

Je remercie tous les enseignants de ce parcours

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie mon responsable de travail Mr BENGANA NENAISSA.

Résumé

Coronavirus 2019 (COVID-19) provoquant de graves maladies respiratoires telles que la pneumonie et l'insuffisance pulmonaire a été signalée pour la première fois dans la ville de Wuhan, la capitale du Hubei, en Chine. L'agent étiologique du COVID-19 a été confirmé comme étant un nouveau coronavirus, le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), qui est très probablement transmis par des coronavirus zoonotiques, similaires au SRAS-CoV apparu précédemment en 2002. Le SRAS-CoV-2 s'est propagé à travers la Chine dans le monde, atteignant un niveau pandémique. Alors que la COVID-19 a provoqué d'énormes pertes humaines et de graves pertes économiques posant des menaces mondiales, il est urgent de comprendre la situation actuelle et d'élaborer des stratégies pour contenir la propagation virale. Actuellement, divers kits de diagnostic pour tester le COVID-19 sont disponibles et plusieurs thérapies de réorientation pour la COVID-19 se sont révélées cliniquement efficaces. En outre, des institutions et des entreprises mondiales ont commencé à développer des vaccins pour la prévention du COVID-19. Le développement de vaccins a été débuté dès la publication de la séquence du génome viral. Ce développement a progressé à une vitesse sans précédent, avec un premier essai clinique réalisé en mars 2020. Un an plus tard, une dizaine de vaccins reposant sur des concepts différents, dont certains n'avaient été testés que dans des essais cliniques, sont autorisés dans le cadre de procédures d'urgence.

Mots clés

SARS-CoV-2, COVID-19, Vaccin, pandémie, prévention

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) causing serious respiratory illness such as pneumonia and lung failure was firstly reported in Wuhan city, the capital of Hubei, China. The etiological agent of COVID-19 has been confirmed as a novel coronavirus, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is most likely transmitted from zoonotic coronaviruses, similar to SARS-CoV previously emerged in 2002. Within a few months of the first report, SARS-CoV-2 has spread across China and worldwide, reaching a pandemic level. As COVID-19 has triggered enormous human casualties and serious economic loss posing global threats, it is urgent to understand the ongoing situation and to build strategies to contain the viral spread. Currently, various diagnostic kits for testing COVID-19 are available and several repurposing therapeutics for COVID-19 have shown to be clinically effective. In addition, global institutions and companies have begun to develop vaccines for the prevention of COVID-19. The development of vaccines was initiated as soon as the genetic sequence of the virus was published, and has evolved at an unprecedented speed, with a first clinical trial launched in March 2020. One year later, more than a dozen of vaccines based on different concepts, with some having been evaluated only in clinical trials so far, are authorized under emergency procedures.

Mots clés

SRAS-CoV-2, COVID-19, Vaccine, pandemic, prevention

المخلص

كورونا 2019 (كوفيد - 19) يتسبب في أمراض تنفسية خطيرة مثل الالتهاب والقصور الرئوي، ظهر لأول مرة في مدينة ووهان، عاصمة هوبي، الصين. تم تأكيد أن العامل المسبب للـكوفيد-19 هو فيروس كورونا مستجد، فيروس المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (سارس كوف 2)، والذي ينتقل على الأرجح من فيروسات كورونا حيوانية المصدر، على غرار السارس الذي ظهر سابقاً في عام 2002. في غضون بضعة أشهر، انتشر سارس كوف 2 من الصين الى جميع أنحاء العالم، مسبباً في ظهور جائحة كورونا. نظراً لأن كوفيد-19 قد تسبب في حدوث خسائر بشرية وخسائر اقتصادية خطيرة التي تشكل تهديدات عالمية، صار من الضروري فهم الوضع المستمر وبناء استراتيجيات لاحتواء انتشار الفيروس. حالياً، مجموعات التشخيص المختلفة لاختبار كوفيد-19، وعرض العديد من العلاجات أثبتت فعاليتها سريريًا. بالإضافة إلى ذلك، بدأت المؤسسات والشركات العالمية في تطوير لقاحات للوقاية من كوفيد-19. بدأ تطوير اللقاحات عالمياً تم نشر التسلسل الجيني للفيروس، وهذا التطور صار بسرعة غير مسبوق، بدأت التجربة السريرية لأول مرة في مارس 2020. بعد مرور عام، أكثر من عشرة لقاحات مختلفت المفاهيم تم تقييمها فقط في التجارب السريرية حتى الآن، مصرح بها بموجب إجراءات الطوارئ.

الكلمات المفتاحية: سارس كوف 2، كوفيد-19، اللقاح، جائحة، وقاية.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction01

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2)

1. Épidémiologie de la COVID-19.04
2. Le SARS-CoV-205
 - 2.1. Classification taxonomique.06
 - 2.2. Organisation génomique.08
3. Symptômes cliniques.....09
4. Transmission.....10

Chapitre II : vaccins à coronavirus 2019 (COVID-19)

1. Modalité de diagnostic.....12
2. Facteurs de risque.12
3. Traitements et vaccins13
 - 3.1. Traitements13
 - 3.2. Vaccins14
 - 3.2.1. Comment fonctionne un vaccin ?14
 - 3.2.2. Un développement accéléré de vaccin16
 - 3.2.3. Les différents types de vaccin contre la COVID17
 - a) Les vaccins à ARN18
 - b) Les vaccins à vecteurs viraux recombinants18
 - c) Les vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués19
 - d) Les vaccins à sous-unités protéiques.19

4. Variants du virus et leurs effets sur les vaccins contre la COVID-19.....	20
4.1. Les mutations d'un virus et création d'un nouveau variant	21
4.2. L'impact des nouveaux variants du virus responsable de la COVID-19 sur les vaccins.	21
4.3. Les effets des variants du virus sur l'efficacité des vaccins contre la COVID-19.	22
4.4. Prévenir l'apparition de nouveaux variants du virus responsable de la COVID-19 à l'avenir.	23
4.5. L'importance de la vaccination alors qu'il existe de nouveaux variants du virus.	23

Partie II : Etude Statistique

Matériels et méthodes	25
1. Situation épidémiologique du COVID-19.	26
2. Situation de la vaccination contre la COVID-19.....	30
2.1. Vaccination en Algérie	30
2.2. Vaccination dans la wilaya de Mostaganem	34
2.3. Evolution de la couverture vaccinale à Mostaganem.....	35
A) Population cibles.....	35
B) Population vaccinées.....	36
C) Evolution du taux de couverture vaccinale.....	37
3. La situation épidémiologique après la vaccination.....	39
4. L'innocuité et efficacité des vaccins.	39
A) Avantages et inconvénients.	40
B) Mesures de la performance des vaccins contre COVID-.....	41
Conclusion	42

Liste des abréviations

- ACE2** : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- ATCD** : Antécédent
- BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive, bronchite chronique
- DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux
- GISAID** : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data
- HCoV** : coronavirus humain
- HTA** : hypertension artérielle
- ICTV** : International Committee on Taxonomy of Viruses
- IL-6** : cytokines
- IRC** : Insuffisance Rénale Chronique
- MERS-CoV** : Middle-east respiratory syndrome coronavirus
- MSPRH** : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
- nCoV** : Nouveau coronavirus
- NTD** : N-terminal-domain.
- ORF** : Open Reading Frame
- RBD** : receptor binding domain
- SARS-COV-2** : Coronavirus du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2
- USPPI** : Une urgence de santé publique de portée internationale
- VUI** : Variant Under Investigation", variant en cours d'investigation
- VOI** : : variant of interest
- VOC** : variant of concern

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les vaccins en phase III des essais cliniques en Février 2021

Tableau 02 : Vaccins contre la Covid-19 autorisés en Algérie

Tableau 3 : Couverture vaccinale dans la wilaya Mostaganem

Tableau 4 : Le nombre d'actes vaccinaux à Mostaganem

Tableau5 : Avantages et inconvénients des vaccins contre la COVID-19

Liste des figures

Figure1 : Structure schématisée du SARS-CoV-2.

Figure 2 : Schéma de la taxonomie de la famille des virus Coronaviridae selon la classification ICTV, mettant en évidence les coronavirus connus pour infecter les humains.

Figure 3 : Structure schématisé de l'ARN génomique su SARS-CoV-2

Figure 4. Comparaison des schémas de développement de vaccins d'un mode classique et accéléré.

Figure5 : Répartition des cas positifs à Mostaganem

Figure6 Répartition des cas de COVID-19 à Mostaganem depuis le début de la pandémie.

Figure7 : Données épidémiologique en fonction Comorbidité à Mostaganem

Figure8 : Evolution du taux de la couverture vaccinale

Figure 9 : Taux d'incidence du COVID-19

Introduction

Coronavirus (COVID-19) est une pandémie responsable d'une mortalité importante, affectant principalement la fonction respiratoire potentiellement responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, c'est une infection contagieuse grave due à un virus SARS-COV-2 ou COVID-19 de la famille des coronavirus qui compte à ce jour, sept variétés dont le SARS-COV-1 et le MERS-COV. C'est une pathologie émergente de type zoonose virale, responsable d'une pandémie ayant débuté en Chine en décembre 2019,(Pateron *et al*, 2020).

La COVID-19 a été identifiée pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019. Le 30 janvier 2020, l'OMS déclarait que la COVID-19 constitue une urgence de santé publique de portée mondiale, et le 11 mars 2020, elle qualifie l'épidémie du COVID-19 de pandémie.

Les connaissances sur la transmission du virus SARS-CoV-2, virus responsable de la pandémie, ne cessent de s'élargir au fur et à mesure de l'évolution de la situation. Selon de nouveaux éléments d'informations reposant sur des observations actuelles, dont nous disposons, il semblerait que le SARS-CoV-2 se répande principalement dans la population lorsqu'une personne infectée entre en contact direct avec une autre personne. La période d'incubation estimée (dès le moment de l'infection à l'apparition des premiers symptômes) est de 2 à 14 jours, la médiane étant de 5 jours. Il est important de signaler que même si l'infection peut être asymptomatique, elle n'en est pas moins transmissible (Pateron *et al*, 2020).

Dès que l'OMS a annoncé la propagation du COVID-19, le ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) en Algérie a annoncé le 23 janvier 2020 l'adoption d'un système de surveillance et d'alerte contre l'infection par le virus (MSPRH, 2020a). Le premier cas de COVID-19 a été enregistré le 25 février 2020. C'est un citoyen italien, arrivé le 17 février d'Italie et travaillant dans le sud de l'Algérie (World health organization, 2020).

La symptomatologie est celle d'une infection respiratoire de type « pneumonie de gravité variable » (Pateron et *al*, 2020). Les symptômes de la COVID-19 les plus divers ont été signalés, dont les plus courants se manifestent par un début de forte fièvre, des frissons, une toux et de la difficulté à respirer ; il apparaît que la perte de l'odorat et du goût sont des symptômes plus fréquents par rapport à d'autres infections virales respiratoires ; des formes asymptomatiques sont relevées.

(OMS, 2020).

Cette étude est subdivisée en deux parties, la première partie bibliographique qui comporte deux chapitres, le premier décrit l'épidémiologie du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), le second expose la vaccination à coronavirus 2019 (COVID-19) ; la deuxième partie est une étude statistique qui présente la situation épidémiologique du COVID-19 en Algérie et précisément dans la Wilaya de Mostaganem, ainsi que l'effet du vaccin sur l'évolution du COVID-19.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
(SARS-CoV-2)

1. Épidémiologie de la COVID-19

La maladie à coronavirus (COVID-19) est causée par un nouveau coronavirus connu sous le nom de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SARS-CoV-2) et a été identifiée comme une pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 11 mars 2020. Au 12 avril 2020, plus de 1,8 million de personnes ont été confirmées infectées et testées positives pour COVID-19, avec plus de 114 000 décès dans le monde. Ce virus a été identifié pour la première fois dans les voies respiratoires de patients atteints de pneumonie à Wuhan, Hubei Chine, en décembre 2019, qui a ensuite été indiqué comme un β -coronavirus (nCoV) nouvellement identifié (Guo *et al*, 2020).

La chronologie mondiale est comme suit (Formation sur la vaccination contre la Covid-19, 2021):

- 31 décembre 2019 : la Chine signale un cluster de pneumonie dans la province de Hubei, municipalité de Wuhan
- 13 janvier : 1er cas signalé hors de Chine (Thaïlande)
- 14 janvier : 1ère évocation possible d'une transmission interhumaine par l'OMS et qu'il existe un risque d'épidémie de grande ampleur.
- 30 janvier : l'épidémie est déclarée USPPPI –7 818 cas déclarés dont 82 hors de Chine.
- 04 janvier 2020 : l'OMS signale à la communauté internationale ce cluster «sans décès».
- 09 janvier : Identification du SARS-COV-2.
- 10 janvier : La transmission interhumaine n'est pas retenue comme mode de transmission.
- 11 janvier : la Chine communique au monde entier la séquence génétique du nouveau virus.
- 11-12février: 1er forum sur la recherche et l'innovation : diagnostic, vaccination (plus de 300 experts mondiaux).
- 11 mars : l'OMS déclare qu'il s'agit d'une pandémie.
- 13 mars : Fonds de riposte à la Covid-19 –collecte de fonds plus de 70 M de collecte (<10 j).

- 11 avril : Publication du 1er tableau provisoire des vaccins candidats contre la COVID-19.
- 24 avril : Mise en place de l'accélérateur (ACT) : collaboration visant à accélérer la mise au point et la production de vaccins, produits diagnostics, de médicaments ...
- Août : Initiative Covax: 172 pays, accès équitable à des vaccins sûrs et efficaces.
- 31 décembre : 1er vaccin pré qualifié par l'OMS.
- 14 janvier 2021 : quatre vaccins sont utilisés et d'autres sont en passe de le devenir –35 M ont déjà reçu une 1ère dose –3 nouveaux variants.
- 16 janvier 2021 : forum mondial sur l'innocuité, l'efficacité et l'accès aux vaccins.

2. Le SARS-CoV-2

La propagation pandémique continue du SARS-CoV-2, l'agent causal de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), a un impact mondial dévastateur sur la vie, les systèmes de santé et les économies en provoquant une morbidité et une mortalité importantes dans la population humaine.

Le SARS-CoV-2 est un virus à ARN simple brin enveloppé et à sens positif qui infecte les cellules hôtes via la liaison de la glycoprotéine de pointe virale (S) au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et l'activation protéolytique via des protéases cellulaires. La protéine Spike(S) mature est clivée en deux sous-unités S1 et S2 et organisée en homotrimère dans la particule virale. Alors que S1 forme une structure globulaire essentielle pour la liaison ACE2, S2 intervient dans la fusion membranaire. Le domaine de liaison au récepteur (RBD) et le domaine N-terminal (NTD) sont ciblés par des anticorps neutralisants dans les sérums d'individus convalescents et vaccinés (Kaleta *et al*, 2022).

Au début de la pandémie, le SARS-CoV-2 a acquis la substitution S D614G qui a été associée à une transmissibilité accrue et a établi les bases génétiques du grand nombre de lignées dérivées de B.1. Au fur et à mesure que la pandémie progressait, la diversité génomique du SARS-CoV-2 a considérablement augmenté et plusieurs variants préoccupants (VOC) et variants d'intérêt (VOI) sont apparues. Ces variants peuvent être associées à une transmissibilité plus élevée, peuvent entraîner une maladie plus grave et/ou échapper de manière significative à l'immunité médiée par les anticorps, réduisant ainsi l'efficacité des vaccins et des traitements disponibles avec les mAb. Les variants

B.1.1.7 (Alpha), B.1.617.2 (Delta), et B.1.1.529(Omicron) qui ont dominés les infections mondiales fin 2020 et 2021 en sont des exemples frappants. Ces variants sont caractérisés par des schémas spécifiques de mutations S préoccupantes : en dehors de la substitution D614G, la lignée B.1.1.7 a la substitution d'acides aminés N501Y associée à une affinité accrue pour ACE2 et deux délétions dans le NTD, entre autres changements. De plus, une sous-lignée B.1.1.7 avec une substitution E484K supplémentaire dans le RBD a été détectée dans plusieurs pays. Le changement d'acide aminé E484K se retrouve également dans d'autres COV/VOI et il a été démontré qu'il réduit la neutralisation des anticorps. Un changement d'acide aminé important dans la protéine S du variant B.1.617.2 est L452R qui se trouve également dans diverses autres lignées. Il a été démontré que cette mutation augmentait l'infectiosité *in vitro* et diminuait la neutralisation par les sérums de patients et de vaccinés COVID-19(Kaleta *et al*, 2022).

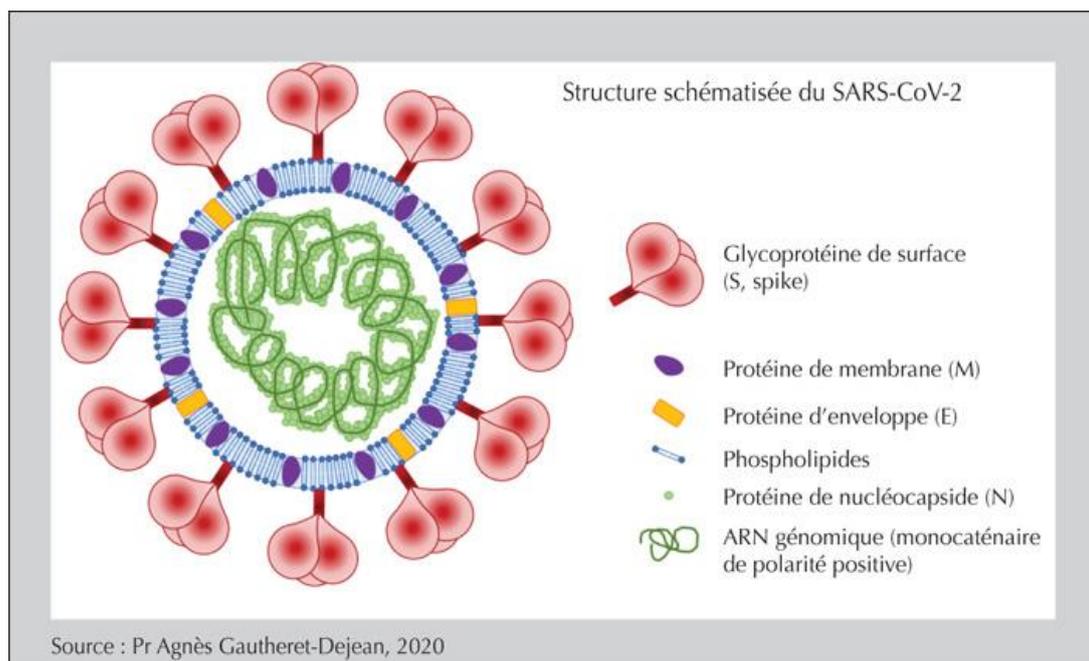


Figure1 : Structure schématisée du SARS-CoV-2(Agnès Gautheret- Dejean, 2020)

2.1. Classification taxonomique

Les coronavirus sont des virus à ARN enveloppé simple brin de sens positif avec des capsides hélicoïdales qui infectent un large éventail d'hôtes, y compris les humains, les chauves-souris, d'autres mammifères et les oiseaux. Comme le montre la taxonomie schématique (Fig2), les coronavirus sont classés dans l'ordre des Nidovirales et sont en outre sous-classés en quatre genres : les coronavirus alpha, bêta, delta et gamma, dont les

coronavirus alpha et bêta sont connus pour infecter les humains. En tant que famille, les coronavirus comprennent principalement plusieurs coronavirus humains (HCoV) qui sont associés à une faible pathogénicité (HCoV-229E, -NL63, -OC43, -HKU-1), contribuant aux cas saisonniers de « rhume » et parfois liés à une maladie respiratoire plus grave (Bradburne *et al*, 1967 ; Lieberman *et al*, 2010). Deux bêtacoronavirus ont déjà été identifiés comme provoquant des maladies et des épidémies plus graves : la coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-1), responsable de l'épidémie mondiale de SARS en 2002-2003 avec 8 096 cas et 774 décès signalés , et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), responsable de 2 102 cas et de 780 décès signalés lors de l'épidémie de MERS de 2012. Le SARS-CoV-2 appartient au sous-genre Sarbecovirus du genre Betacoronavirus avec le SARS-CoV-1, et est le septième coronavirus identifié pour infecter les humains (Zhou *et al*, 2020).

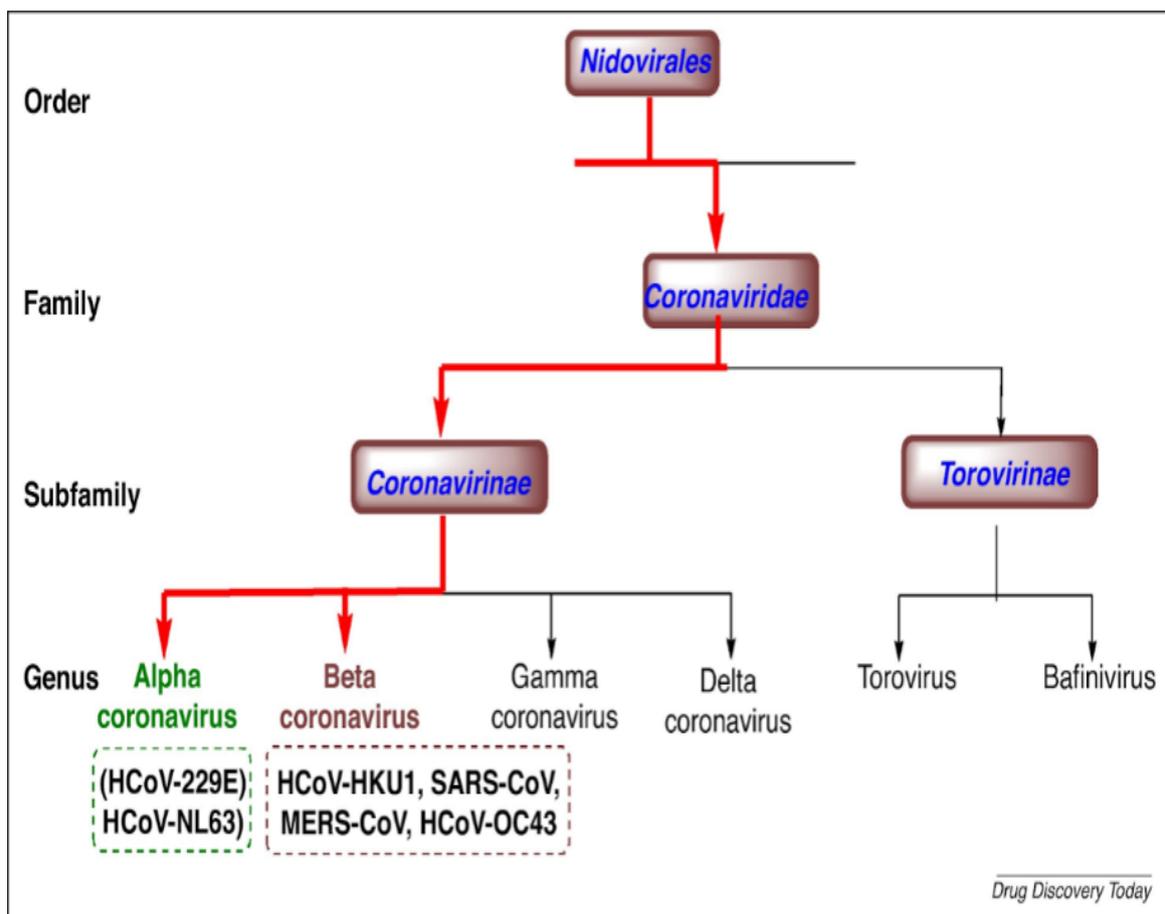


Figure 2 : Schéma de la taxonomie de la famille des virus Coronaviridae selon la classification ICTV, mettant en évidence les coronavirus connus pour infecter les humains (Pillaiyaret *al*, 2020)

2.2. Organisation génomique

Les coronavirus ont le plus grand génome de tous les virus à acide ribonucléique (ARN) infectant les humains, consistant en un ARN simple brin de sens positif d'environ 30 kb, coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Comme le montre la figure (Fig3), le génome du virus n'est pas segmenté avec jusqu'à 14 cadres de lecture ouverts(ORF) (Zhu *et al*, 2020). Le génome est organisé avec des polyprotéines non structurales, qui sont ensuite clivées pour être des enzymes telles que des protéases et une ARN polymérase dépendante de l'ARN, codées à l'extrémité 5' et des protéines structurales codées vers l'extrémité 3'.

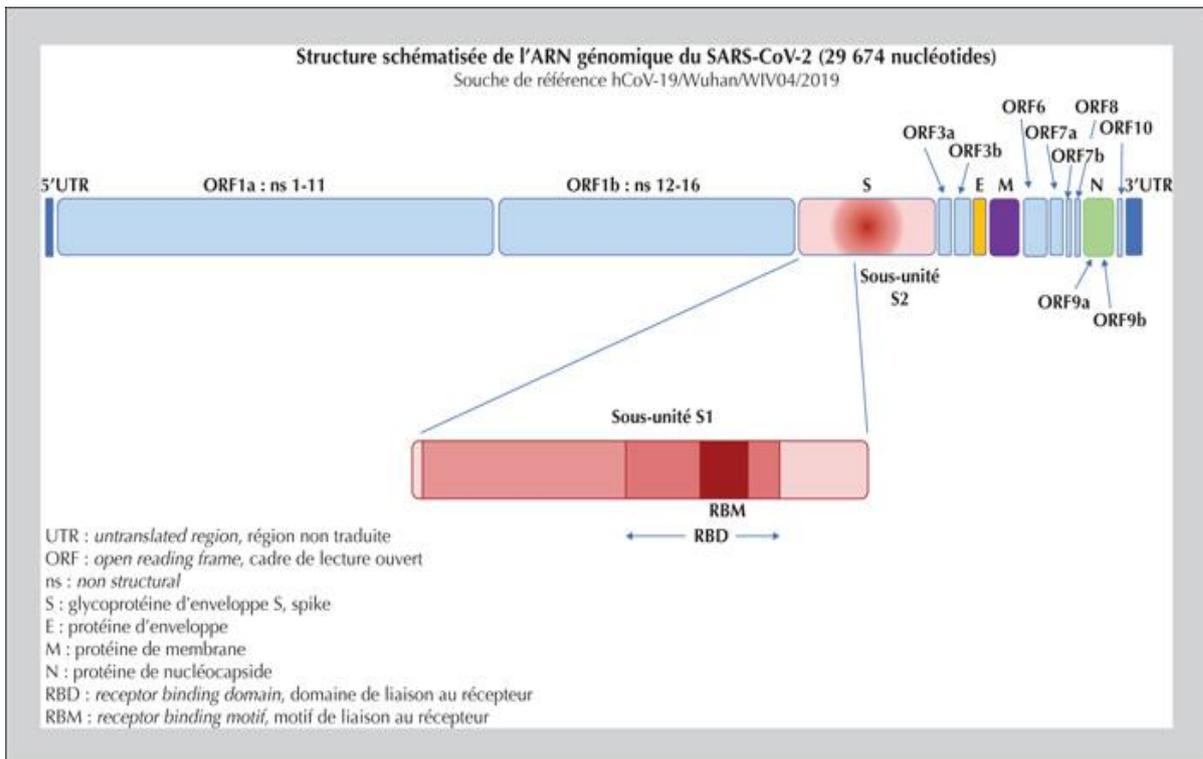


Figure3 : Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2(Agnès Gautheret-Dejean, 2020)

3. Symptômes cliniques

Les symptômes sont de la fièvre (99%), une asthénie (70%), une toux sèche (59%), une anorexie (40%), des courbatures (35%), une dyspnée (31%), une expectoration (27%) (Série de Wuhan).

La diarrhée serait présente chez 30% des patients, un début de maladie par des symptômes digestifs est décrit, les signes respiratoire apparaissent secondairement, ces formes seraient plus graves. L'anosmie « diminution ou perte complète de l'odorat » sans obstruction nasale et l'agueusie « perte de gout » rendent vraisemblable le diagnostic d'infection à COVID-19 (Pateron *et al*, 2020).

Dans les poumons, l'infection peut provoquer une insuffisance respiratoire aiguë et nécessiter un transfert en service de réanimation. L'immunité cellulaire pulmonaire, en réponse à l'infection, est très présente et souvent très protectrice contre les virus. Sur les muqueuses c'est une tout autre affaire : l'infection produit un simple rhume, plus ou moins symptomatique, parfois accompagné d'un syndrome grippal bénin et l'immunité protégeant les muqueuses n'est ni aussi efficace ni aussi durable que dans les poumons (Sonigo *et al*, 2021).

La confusion entre les deux localisations est aggravée par le fait que l'on mesure l'infection uniquement sur les muqueuses respiratoires supérieures, de plus avec une méthode très sensible, la PCR (réaction de polymérisation en chaîne). La présence virale étant considérée à juste titre comme une mesure (inverse) de l'immunité, on mesure donc exclusivement l'immunité au niveau des muqueuses du nasopharynx. Toutefois, cette absence de protection sur les muqueuses nasopharyngées ne peut être pas extrapolée aux autres tissus, notamment aux poumons. Dans le cas de la Covid-19, comme pour la grippe, l'immunité est stérilisante dans les tissus profonds comme les poumons, ce qui protège contre les formes graves, mais elle ne l'est malheureusement pas assez longtemps sur les muqueuses (Sonigo *et al*, 2021).

. En particulier, les vaccins étant administrés de manière systémique par injection intramusculaire, ils induisent une immunité systémique mais ne stimulent que faiblement la production d'anticorps sur les muqueuses. C'est pour cela que la PCR permet la détection de réinfections sur les muqueuses après infection guérie ou vaccination. De même, il n'y a pas d'immunité solide contre les rhumes, ni d'immunité de groupe possible contre les infections et réinfections limitées aux muqueuses parce que la réponse n'est ni durable ni efficace sur ce type de tissu (Sonigo *et al*, 2021). Cette analyse est aussi renforcée par

l'évolution observée de la souche initiale vers les variants d'intérêt et sous surveillance (variants of interest and of concern). Rappelons que l'évolution virale n'est pas guidée par la loterie des mutations, qui surviennent de manière extrêmement rapide et permanente, mais par la pression de sélection exercée par les réponses immunes qui détruisent le virus. Par conséquent, si l'immunité est moins efficace sur les muqueuses, la sélection naturelle doit favoriser un tropisme très sélectif pour les muqueuses. De plus, une localisation muqueuse, plus « externe » favorise la transmission qui constitue un élément essentiel de succès évolutif. C'est exactement ce qui est observé avec le SARS-CoV-2. Un variant comme Delta a une très haute affinité pour ACE2, son récepteur d'entrée, préférentiellement exprimé sur les muqueuses des voies aériennes supérieures. Il est très contagieux parce qu'il est proche du milieu extérieur et excrété en abondance, en cas de symptômes. Son évolution est stabilisée sur les muqueuses par une forte sélection naturelle qui le détruit dans les poumons. On le retrouve le plus souvent chez les sujets jeunes et en bonne santé, ou dans des populations vaccinées car elles sont désormais majoritaires. Pour ce variant, l'augmentation des cas n'entraîne pas une augmentation proportionnelle de la mortalité. Ce type d'évolution est classique, le même schéma évolutif a été proposé dans le passé pour la grippe (Sonigo *et al*, 2021).

4. Transmission

La contamination interhumaine se fait par le biais de gouttelettes de salive projetées lors de la toux, de l'éternuement, des postillons, de contact direct avec la muqueuse oropharyngée, mais aussi par contact avec les surfaces contaminées, le virus est retrouvé jusqu'à 6 jours sur le plastique, 5 jours sur le verre et la céramique, 1 jour sur le papier et le carton, 8 heures sur l'aluminium, 4 heures sur le cuivre, pour autant la détection de l'ARN viral ne signifie pas que la quantité de virus présente est suffisante pour infecter la personne qui touche la surface contaminée, il est plus important de se laver les mains après avoir touché des surfaces potentiellement contaminées que de vouloir désinfecter à tout prix à l'aveugle (Pateron *et al*, 2020).

Chapitre II
Vaccins à coronavirus 2019 (COVID-19)

1. Modalité de diagnostic

En janvier 2020, un nouveau coronavirus humain nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) a été identifié comme l'agent causal de la maladie COVID-19. Le SARS-CoV-2 s'est propagé à l'échelle mondiale, provoquant une pandémie qui est toujours en cours et a à ce jour infecté plus de 450 millions de personnes et causé plus de 6 millions de décès dans le monde (Chen *et al*, 2022).

Pour détecter ce nouveau coronavirus, les approches moléculaires sont la première ligne de méthodes pour confirmer les cas suspects. Le test des acides nucléiques est la principale technique de diagnostic en laboratoire (RT-PCR) : réaction en chaîne par polymérase en temps réel, D'autres méthodes telles que les tests d'antigène viral ou d'anticorps sérologiques sont également des tests précieux avec un court délai d'exécution pour la détection d'une nouvelle infection à coronavirus (Dae-Gyun. *et al*, 2020).

2. Facteurs de risque

Une gamme de vaccins s'est avérée sûre et efficace pour la prévention de l'infection par le SARS-CoV-2, offrant l'espoir de mettre fin à la pandémie de COVID-19. Malheureusement, malgré une couverture vaccinale élevée, les hôpitaux et les établissements de soins de longue durée (ESLD) restent vulnérables aux épidémies nosocomiales. Les établissements de soins de longue durée signalent à l'échelle mondiale des cas de percée d'infection et de transmission qui s'ensuit parmi le personnel et les résidents vaccinés. Cela est notamment dû à des variants préoccupants telles que B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta) et B.1.617.2 (Delta), qui peuvent en partie échapper à l'immunité induite par le vaccin par rapport au type sauvage. Cela suggère que les interventions de test et de dépistage resteront des outils importants pour détecter et isoler les infections par le SARS-CoV-2 dans les établissements de santé, même dans les milieux à forte couverture vaccinale (Bosetti *et al*, 2022).

La COVID-19 peut être particulièrement grave et mortel dans certains groupes tels que les personnes âgées ou présentant certaines comorbidités (maladies cardiovasculaires, BPCO, diabète, maladies rénales chroniques et cancer) (De Greef *et al*, 2020).

3. Traitements et vaccins

3.1. Traitements

Les vaccins ont commencé à être déployés début 2021 et plus de 10 milliards de doses ont été administrées à ce jour (John Hopkins University&Medicine, 2022). Cependant, jusqu'à ce qu'une couverture vaccinale complète soit atteinte et avec l'émergence de variants préoccupants, il existe un besoin critique de médicaments antiviraux prophylactiques et thérapeutiques.

Malgré d'énormes efforts, seuls quelques traitements ont été approuvés ou autorisés sous autorisation d'utilisation d'urgence jusqu'en décembre 2021 (US Food and Drug Administration, 2022), parmi lesquels le glucocorticoïde dexaméthasone (Group *et al*, 2021) et le tocilizumab, inhibiteur du récepteur IL6 (Rosas *et al*, 2021), qui montrent un bénéfice dans les cas graves de COVID-19. D'autres traitements autorisés durant cette période comprennent le cocktail d'anticorps REGEN-COV (O'Brien *et al*, 2021a), dont le coût élevé interdit une administration à grande échelle et dont l'efficacité a été réduite contre le variant Omicron (Planas *et al*, 2021), et l'analogue ribonucléotidique remdesivir dont l'efficacité est limitée (Beigel *et al*, 2020).

En décembre 2021, deux antiviraux ont été autorisés pour une utilisation clinique : le molnupiravir et le PF-07321332, qui ciblent respectivement l'ARN polymérase et la principale protéase du SARS-CoV-2 (Fischer *et al*, 2022 ; Hammond *et al*, 2022 ; Owen *et al*, 2021 ; Zhao *et al*, 2021).

Les thérapeutiques en cours d'évaluation pour la COVID 19 interviennent à différents stades de la maladie. Alors que la prophylaxie à large échelle dans la population fait désormais appel à la vaccination, des molécules antivirales sont en cours d'évaluation pour la prophylaxie post-exposition, dont les anticorps monoclonaux, notamment chez les patients à haut risque d'évolution vers une forme sévère de COVID-19.

La phase précoce de la maladie, symptomatique ou non, pourrait bénéficier d'une stimulation de l'immunité antivirale naturelle, comme les interférons de type 1 ou de l'administration de traitements antiviraux, et notamment les anticorps monoclonaux en bithérapie afin de prévenir l'échappement viral (KHERABI.Y *et al*, 2021).

Les anticorps monoclonaux ciblent spécifiquement la protéine Spike à la surface de SARS-CoV2, neutralisant ainsi la capacité du virus à se fixer et à pénétrer dans les cellules humaine.

À une phase plus avancées de la maladie, la corticothérapie a montré un bénéfice sur la mortalité chez des patients en hospitalisation conventionnelle ou en réanimation nécessitant un support en oxygène. Malgré de nombreux échec de traitements antiviraux, des molécules antivirales ainsi que des thérapies ciblées anti-inflammatoires sont encore en cours d'évaluation (Kherabi *et al*, 2021).

3.2. Vaccins

Pour répondre à l'urgence sanitaire mondiale et lutter contre la pandémie COVID-19, des efforts de collaboration entre laboratoires, ainsi que de très importants efforts financiers, ont été déployés afin d'accélérer la mise au point et l'évaluation de vaccins candidats.

La mise au point de ces vaccins a aussi été facilitée par les résultats obtenus lors d'essais effectués antérieurement avec des vaccins élaborés contre deux autres coronavirus ayant précédemment causé des épidémies de pneumopathies graves, le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (pour Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus ou coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) (Feraoun *et al*, 2021).

3.2.1 Comment fonctionne un vaccin ?

Dès décembre 2020, les vaccins ont commencé à être déployés selon divers plans d'allocation, différents d'un pays à l'autre. En général, ces plans s'appuient sur des critères de risque de maladies graves ou de décès, sur des principes éthiques d'impartialité et d'équité, et sur des considérations de relance des économies actuellement au point mort. Grâce à l'intensification de la capacité de production des vaccins et à l'autorisation octroyée d'utiliser de nouveaux produits, les critères d'allocation s'élargiront jusqu'à ce que l'approvisionnement permette une utilisation à grande échelle des vaccins. (OMS, 2021).

La compréhension courante du fonctionnement d'un vaccin, qui sous-tend beaucoup d'analyses immunologiques et cliniques, mérite d'être clarifiée. Tout d'abord, un vaccin ne met pas en place une réaction immune protectrice, il ne fait que la préparer.

Le vaccin induit un « amorçage » ou « effet mémoire ». Il permet ainsi la montée d'une réponse secondaire, plus rapide que celle qui est induite lors de la primo-infection

d'une personne non vaccinée. Mais si le vaccin accélère la réponse, il ne peut la mettre en place à lui seul. La réponse complète permettant la guérison, dite réponse stérilisante, se déploie seulement quand l'infection survient, après la vaccination. Par exemple, l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'induisant pas de réponse stérilisante, le vaccin qui accélère une réponse non stérilisante ne parvient pas à protéger. De même, un très bon vaccin contre la polio ne bloque pas l'infection chez les vaccinés. Il répond toutefois à ses objectifs, en empêchant la dissémination dans le système nerveux et la paralysie spinale, ce qui évite les terribles séquelles de la poliomyélite infantile. Dans le langage classique de la vaccinologie, on distingue la « protection contre l'infection », objectif difficile à atteindre, et la « protection contre la maladie », ce que nos vaccins classiques permettent. La durée de la mémoire induite est très variable d'un vaccin à un autre : pour certaines maladies infectieuses (oreillons, varicelle, variole) une infection naturelle ou vaccination induit une mémoire de longue durée, pour d'autres en revanche, la mémoire doit être maintenue par des rappels de vaccins, ou par des infections naturelles récurrentes. Notamment, l'immunité n'est pas durable contre les virus propices aux variations antigéniques saisonnières, ni contre les agents pathogènes qui se répliquent exclusivement sur les muqueuses (influenza A et B, virus respiratoire syncytial, norovirus, rotavirus). De plus, certaines infections bactériennes ont une courte période d'incubation avec un début rapide des symptômes ne laissant ainsi pas le temps à la mémoire immunitaire d'être rappelée (*haemophilus influenzae* type B et méningocoques) (Sonigo *et al*, 2021).

De manière générale, les infections naturelles permettent de créer une mémoire plus complète, car contre plusieurs antigènes du même pathogène, généralement en plus grande abondance par l'infection que par la vaccination, et plus protectrice, car elle est générée spécifiquement au site des futures infections. C'est pour cette raison qu'en dehors de cas très particuliers (notamment le tétanos), il est inutile de vacciner après une infection guérie. C'est ce qui a justifié la mise en place dans de nombreux pays du certificat de rétablissement. Notons, si tant est que ce soit nécessaire ici, que l'idée de s'infecter pour être vacciné est parfaitement absurde puisque par définition, la vaccination est une méthode préventive permettant de se protéger utilement avant que l'infection ne survienne et non après. Enfin il convient de rappeler que les mesures immunologiques post-vaccination, tels que le taux d'anticorps ou autres mesures immunologiques plus spécialisées sont indicatrices uniquement de l'amorçage vaccinal et non pas, contrairement à une erreur très répandue, des effecteurs immunitaires spécifiquement impliqués dans la

protection vaccinale. C'est seulement la résistance à l'infection, c'est-à-dire une analyse clinique et virologique, non pas immunologique, qui est la mesure directe et indiscutable de la protection vaccinale. Des études cliniques utilisant des méthodes de mesure immunologique standardisées sont nécessaires pour établir les niveaux d'anticorps ou d'autres effecteurs établis avant infection, effectivement corrélés avec une protection ultérieure. Pour souligner l'absence de causalité directe, on parle dans ce cas d'établir les « corrélats » immunologiques de la résistance à l'infection, études non disponibles aujourd'hui pour l'infection à SARS-CoV-2 (Sonigo *et al*, 2021).

3.2.2. Un développement accéléré des vaccins

Le développement d'un vaccin comprend différentes étapes, qui demandent habituellement une quinzaine d'années avant sa mise sur le marché. Cette longue durée de développement est due aux nombreuses études précliniques menées chez l'animal, suivies d'études cliniques chez l'homme, allant d'études de phase I à des études de phase III.

De plus, des études de pharmacovigilance sont requises une fois l'autorisation de mise sur le marché du vaccin obtenue, afin de confirmer son innocuité et son efficacité (Fig3) (Feraoun *et al*, 2021).

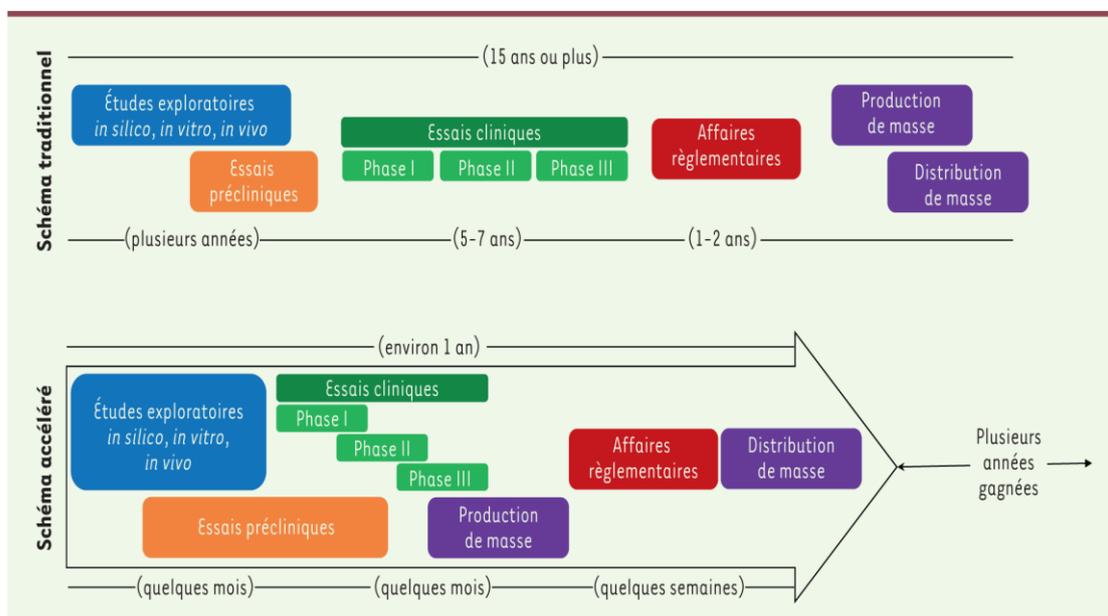


Figure 4 : Comparaison des schémas de développement de vaccins d'un mode classique et accéléré (Feraoun *et al*, 2021)

3.2.3. Les différents types de vaccin contre la COVID

Un vaccin efficace contre l'infection par le SARS-CoV-2 pourrait induire une immunité comparable à celle induite par une infection naturelle par le virus, mais elle pourrait aussi offrir une protection différente, et en particulier plus large, via d'autres mécanismes. La majorité des vaccins visent à induire des anticorps neutralisant l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules cibles, en empêchant les interactions entre sa protéine d'enveloppe, la protéine S, et son récepteur cellulaire, ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), qui est exprimé par les cellules de l'hôte, notamment par les cellules épithéliales nasales, les cellules de la trachée et les pneumocytes. Il est donc important de développer des vaccins capables d'induire une réponse immunitaire muqueuse forte, qui permette de bloquer la pénétration du virus dans ces cellules, dès son entrée dans les voies respiratoires, sa principale porte d'entrée dans l'organisme (Feraoun *et al*, 2021).

Quel que soit le vaccin, le principe est le même : il s'agit de présenter un élément exogène (virus, parasite, bactérie, molécule nouvelle) à notre système immunitaire afin qu'il apprenne à le reconnaître et à fabriquer des anticorps spécifiques qui seront prêts à le neutraliser lorsque nous le rencontrerons plus tard. Le vaccin va permettre le développement de cellules immunitaires "mémoires", capables de reconnaître immédiatement l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu par la suite. On distingue deux types de réactions immunitaires ciblées : la réaction humorale (par le biais d'anticorps) et la réaction cellulaire (par le biais de globules blancs destinés à détruire l'élément infectant ou les cellules infectées). Ces deux éléments sont durables : quelques mois à quelques années pour les anticorps (et les cellules mémoires pourront en fabriquer de nouveau), quelques années ou toute la vie pour les globules blancs (Krammer, 2020).

Il existe 4 types de vaccins injectables contre la COVID-19 : les vaccins à ARN messager, les vaccins à vecteurs viraux recombinants, les vaccins à virus entier inactivé et les vaccins à sous-unités protéiques. En Europe, seuls certains vaccins à ARN messager ou à vecteurs viraux recombinants sont autorisés ou en cours d'autorisation (Krammer, 2020).

a) Les vaccins à ARN

Ces vaccins contiennent une molécule d'ARN, c'est-à-dire du matériel génétique qui va permettre aux cellules humaines de produire transitoirement certaines protéines du virus, mais pas de coronavirus entiers. Dans le cas de la COVID-19, c'est l'ARN messager codant la protéine de pointe Spike du SARS-CoV-2 qui est utilisé. Isolée, cette protéine Spike ne rend pas malade mais elle est reconnue par le système immunitaire qui va développer des défenses immunitaires contre elle. L'ARN du vaccin est fragile. Il est protégé par une enveloppe qui peut être synthétique (des particules lipidiques pour les vaccins Moderna et Pfizer) ou dérivée de substances naturelles. Il est à noter que l'ARN du vaccin est dégradé en quelques jours par les cellules humaines (Krammer, 2020).

Exemples

- vaccin ARNm-1273 développé par Moderna et les National Institutes of Health
- vaccins BNT162b1 et BNT162b2 de Pfizer et BioNtech

b) Les vaccins à vecteurs viraux recombinants

Un autre moyen d'acheminer une partie du matériel génétique du coronavirus dans les cellules humaines afin qu'elles produisent certaines protéines du SARS-CoV-2, est d'utiliser un vecteur viral. C'est un virus modifié et inoffensif conçu pour transporter de l'information génétique. Le vecteur viral utilisé n'est pas celui qui cause la COVID-19 mais un adénovirus, un virus responsable de certains rhumes, chez l'homme ou le chimpanzé. Une fois injecté dans le corps, l'adénovirus va infecter temporairement les cellules et leur permettre de produire une protéine particulière du coronavirus (toujours la protéine Spike pour les vaccins en cours de développement). Cette protéine ne rend pas malade mais est reconnue par le système immunitaire qui va alors développer des défenses immunitaires contre elle.

Exemples

- vaccin d'AstraZeneca et de l'université d'Oxford : vaccin expérimental vectorisé à l'adénovirus chimpanzé (ChAdOx1/AZD1222) codant la protéine Spike du SARS-CoV-2
- vaccin russe Spoutnik V / COVINA-19 (rAd5-S et rAd26-S)
- vaccin de la société chinoise CanSino Biologics à vecteur d'adénovirus
- vaccin Janssen (Ad26.COV2.S)

c) Les vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués

Ce sont des virus entiers inactivés ou atténués qui sont présentés au système immunitaire. Un virus inactivé est comme un virus “mort” : il ne peut pas se multiplier dans l’organisme. Ce virus est inactivé au formol (technique de Pasteur) ou par traitement thermique. Quant au virus atténué, il est obtenu par sélection génétique : on ne garde qu’une souche virale qui a acquis des mutations en le rendant inoffensif. Dans ce cas, le virus est encore vivant et peut encore se multiplier mais sans provoquer de symptômes. Il existe un risque statistique, impossible à éliminer totalement, qu’une infime proportion de particules virales garde leur capacité à infecter l’individu. Cette dernière technique n’est pas utilisée dans le contexte de la COVID-19.

Exemples

- vaccin inactivé CoronaVac créé par Sinovac Life Sciences (Chine)
- vaccin inactivé de Sinopharm/Wuhan Institute of Virology (Chine)
- vaccin inactivé Covaxin en développement avec le Indian Council of Medical Research.

d) Les vaccins à sous-unités protéiques

Au lieu de présenter le virus entier au système immunitaire, on injecte simplement une des protéines du virus. En général, c’est la protéine Spike du coronavirus qui est choisie. Dans le cadre du vaccin Novavax, elle est présentée sur de petits “rouleaux” de matière grasse dans lesquels les protéines sont plantées comme elles le seraient à la surface du coronavirus.

Exemples

- vaccin Novavax (NVX-CoV2373), développé par Novavax et fabriqué par Emergent Biosolutions.

Au-delà des vaccins injectables, plusieurs vaccins à administration intranasale (dans le nez) sont en développement, dans le but de stimuler les défenses particulières des muqueuses du nez, du pharynx, des bronches et des poumons. Ils pourraient être utilisés seuls ou en complément des vaccins injectables (Krammer, 2020).

Parmi les 70 candidats-vaccins en essai clinique sur l'homme (2 février 2021), vingt sont en phase III, la dernière étape qui consiste à tester l'efficacité du vaccin à une grande échelle (Tableau1) (Shrotri *et al*, 2021).

Tableau1 : Les vaccins en phase III des essais cliniques en février 2021

(Shrotri *et al*, 2021)

Type de vaccin	Entreprises / Partenaires
Les vaccins à virus entiers, inactivés ou atténués	Sinopharm / Beijing Institute of Biological Products
	Sinovac
	Sinopharm / Wuhan Institute of Biological Products
	Bharat / Indian Council of Medical (ICMR) / National Institute of Virology
	Erciyes university
	Institute of Medical Biology / Chinese Academy of medical Sciences
	Research Institute for Biological Safety Problems
Vaccin à vecteur viral	Cansino Biologics Inc / Beijing Institute of Biotechnology
	Gamaleya Sputnik V Research Institute
	Janssen Pharmaceutical Companies
	AstraZeneca / University of Oxford
	Covishield Inde
Vaccin à ARN messager	Pfizer / BioNTech / Fosun Pharma
	Moderna / NIAID
	Bayer / Curevac
Vaccin à ADN	Inovio Pharmaceuticals / International Vaccine Institute
	Osaka University / AnGes / Takara Bio
Vaccin à sous-unités protéiques	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical / Chinese Academy of Sciences
Vaccin à protéines recombinantes	Clover Pharmaceuticals Inc / GSK / Dynavax
	Novavax
	Medicago Inc

4. Variants du virus et leurs effets sur les vaccins contre la COVID-19

Tous les virus, y compris le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19, mutent avec le temps. Lors de la réplication (production de nouvelles unités) d'un virus, il est normal que celui-ci subisse parfois de petites modifications. Ces modifications sont appelées « mutations ». Le virus porteur d'une ou plusieurs nouvelles mutations est un « variant » du virus initial(OMS.2021).

4.1. Les mutations d'un virus et création d'un nouveau variant

Lorsqu'un virus circule largement au sein d'une population et qu'il entraîne de nombreuses infections, il est plus susceptible de muter. Plus le virus a la possibilité de se propager, plus il y a de répliquions, et plus il y a de chances qu'une mutation intervienne.

La plupart des mutations n'ont que peu ou pas d'incidences sur la capacité du virus à infecter des individus et à causer des symptômes. Toutefois, selon l'emplacement de ces mutations dans le matériel génétique du virus, elles peuvent en affecter les propriétés, comme la transmission (par exemple, il peut se propager plus ou moins facilement) ou la gravité (par exemple, il peut provoquer une forme plus ou moins grave de la maladie) (OMS.2021).

4.2. L'impact des nouveaux variants du virus responsable de la COVID-19 sur les vaccins

Les vaccins contre la COVID-19 qui sont en cours de mise au point ou qui ont été approuvés devraient conférer au moins une certaine protection contre les nouveaux variants du virus, car ils suscitent une réponse immunitaire de grande ampleur faisant intervenir un ensemble d'anticorps et de cellules. Par conséquent, les modifications ou les mutations du virus ne devraient pas rendre les vaccins complètement inefficaces. Dans l'éventualité où ces vaccins se révéleraient moins efficaces contre un ou plusieurs variants, il sera possible d'en modifier la composition afin qu'ils confèrent une protection contre ces variants(OMS,2021).

La collecte et l'analyse de données relatives aux nouveaux variants du virus responsable de la COVID-19 se poursuivent. L'OMS est en contact étroit avec les chercheurs, les fabricants de vaccins et les scientifiques afin de comprendre de quelle façon

ces variants ont un effet sur le comportement du virus, notamment leur impact sur l'efficacité des vaccins, le cas échéant. **Le bulletin d'information sur les flambées épidémiques de l'OMS** donne des informations à jour sur l'impact des variants du SARS-CoV-2 sur l'efficacité des différents vaccins. Les données ne sont que provisoires et évoluent rapidement (OMS, 2021).

En attendant d'en savoir plus, nous devons faire tout ce qui est en notre pouvoir pour interrompre la propagation du virus afin d'éviter les mutations susceptibles de réduire l'efficacité des vaccins existants. En outre, il se peut que les fabricants et les programmes utilisant les vaccins doivent s'adapter à l'évolution du virus responsable de la COVID-19 : par exemple, les vaccins devront peut-être contenir plusieurs souches lors de leur mise au point, des vaccinations de rappel seront peut-être nécessaires et il faudra peut-être apporter d'autres modifications à la vaccination. Des essais doivent également être conçus et poursuivis pour pouvoir évaluer toute modification de l'efficacité des vaccins et ces essais doivent être d'une ampleur et d'une diversité suffisante pour que l'on puisse en interpréter clairement les résultats. Les études portant sur l'impact des vaccins lors de leur déploiement sont également essentielles afin de mesurer cet impact(OMS.2021).

4.3. Les effets des variants du virus sur l'efficacité des vaccins contre la COVID-19

L'OMS a mis en place un suivi des variants depuis le début de la flambée de COVID-19. UN réseau mondial pour les laboratoires SARS-CoV-2 comprend un groupe de travail consacré à l'évolution du virus qui vise à détecter rapidement toute nouvelle mutation et à en évaluer l'impact possible.

Des groupes de recherche ont séquencé le génome du virus responsable de la COVID-19 et ont mis à disposition les séquences dans des bases de données publiques, dont la GISAID. Cette collaboration mondiale permet aux scientifiques de mieux suivre la façon dont le virus évolue. L'OMS recommande que tous les pays renforcent autant que possible leurs activités de séquençage du SARS-CoV-2 et qu'ils partagent les données pour s'aider mutuellement à surveiller l'évolution de la pandémie et à y répondre.

L'OMS est également en train de mettre sur pied un cadre de surveillance des risques afin d'identifier, de suivre et d'évaluer les mutations du virus responsable de la COVID-19. Ses différentes composantes seront par exemple la surveillance, la recherche des variants dangereux et l'évaluation de leurs répercussions sur les produits de diagnostic,

les traitements et les vaccins. Ce cadre fera office de guide pour les fabricants et les pays concernant les changements qui pourraient être nécessaires au niveau des vaccins contre la COVID-19(OMS.2021).

4.4. Prévenir l'apparition de nouveaux variants du virus responsable de la COVID-19 à l'avenir

Endiguer la propagation du virus à la source reste la meilleure solution. Les mesures actuelles visant à réduire la transmission (notamment se laver fréquemment les mains, porter un masque, respecter la distanciation physique et éviter les endroits bondés ou les espaces clos) fonctionnent toujours contre les nouveaux variants en limitant la transmission du virus et en réduisant ainsi les possibilités de mutation de ce dernier.

Intensifier la fabrication des vaccins et déployer les vaccins aussi largement et rapidement que possible permettra également de protéger les individus avant qu'ils soient exposés au virus et au risque de nouveaux variants. Il convient de vacciner en priorité les groupes à haut risque partout pour que la protection contre les nouveaux variants soit maximale dans le monde entier et pour limiter le risque de transmission. En outre, il est plus important que jamais de garantir un accès équitable aux vaccins contre la COVID-19 pour faire face à l'évolution de la pandémie. Avec l'augmentation du nombre de personnes vaccinées, la circulation du virus devrait ralentir, ce qui entraînera une baisse des mutations(OMS.2021).

4.5. L'importance de la vaccination alors qu'il existe de nouveaux variants du virus

Les vaccins sont un outil essentiel dans la lutte contre la COVID-19, et l'utilisation des outils à notre disposition présente des avantages clairs pour la santé publique et pour sauver des vies. L'inquiétude générée par les variants ne doit pas retarder la vaccination ; nous devons nous faire vacciner même si les vaccins pourraient être un peu moins efficaces contre certains des variants du SARS-CoV-2. Nous devons utiliser les outils dont nous disposons tout en continuant à les améliorer. Personne n'est en sécurité tant que tout le monde ne l'est pas(OMS.2021).

Partie II : Etude Statistique
Au niveau de la Wilaya de Mostaganem

- **Matériels et méthodes**

Ce travail est une étude statistique effectuée au niveau de la Direction de la Santé et de la Population de la Wilaya de Mostaganem sous la direction du Dr BENAHMED

Mohamed chef de service de prévention, où on a entamé les points suivant :

- Les cas COVID enregistrés dans la Wilaya de Mostaganem du début de la pandémie jusqu'au 31/05/2022
- Répartition des cas de COVID-19 à Mostaganem depuis le début de la pandémie.
- Les vaccins utilisés en Algérie
- Le taux de couverture vaccinale à Mostaganem
- Le taux de vaccination et taux d'incidence
- L'innocuité et efficacité des vaccins
- Conclusion

1. Situation épidémiologique du COVID-19

Le premier cas a été déclaré par l'Algérie le 25 Février 2020 à 17 heures

Il s'agit d'un ressortissant italien âgé de 61 ans qui exerce dans la société italienne ENI dans le champ Gazier Menzel Ledjmet-Est(MLE) à Hassi Messaoud dans la Wilaya de Ouargla.

Il est arrivé le 17 Février 2020 en provenance de Bertonico, une commune de LODI qui fait partie depuis le 21 février 2020 de la « **Zone rouge** » de la région de Lombardie (World health organization, 2020).

Le premier cas de COVID enregistré et notifié au niveau la wilaya de Mostaganem a été le 08 Mars 2020 ; il s'agit d'un habitant de la wilaya de Blida n'ayant pas respecté le protocole de confinement à l'hôpital de Boufarik auquel il était astreint.

Ce n'est qu'au 25 Mars 2020, que la wilaya de Mostaganem a déclaré le premier cas autochtone suite à son séjour à l'étranger (France puis rentrée par l'Espagne)(OMS ,2020).

Depuis l'enregistrement du premier cas jusqu'au 31 Mai 2022, la période de notre étude, il a été notifié plus de 12.304 cas dont 6356 cas testés positifs , soit **une incidence globale de 721 cas pour cent mille habitants.**

Les cas COVID-19 positifs représentent 51,66 % de l'ensemble des cas déclarés suspects dans la wilaya dont 70.7 % ont été hospitalisés avec 08,7% hospitalisés dans les services de réanimation et de soins intensifs et 62 % hospitalisés dans les autres services des trois unités COVID-19 créés en la circonstance dans la wilaya (Mostaganem – Ain Tedeles – Sidi Ali) , tandis que 29,3 % ont été isolés et hospitalisés à Domicile (fig5).

Durant cette même période (01 Janvier 2020 au 31 Mai 2022) , on a enregistré **996 décès** par COVID sur l'ensemble des cas Positifs soit un **taux de létalité de 15.67 %** et 5360 cas COVID-19 guéris soit un **taux de Guérison de 84.33 %**.

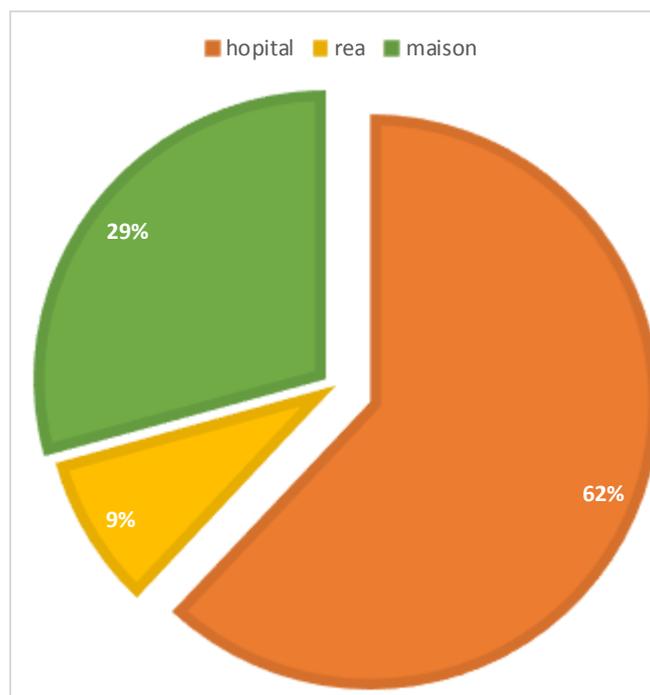


Figure5 : Répartition des cas positifs à Mostaganem.

L'analyse de l'évolution de la pandémie dans la wilaya de Mostaganem met en exergue quatre (04) pics d'amplitude différente comme l'illustre la figure 6 , ces 04 vagues sont liées à des variants de COVID différents et de formes cliniques différentes ;ce qui a généré des différences en amplitude de ces vagues , à titre d'exemple la troisième vague due au Variant Delta a donné la forme clinique oxygéno-dépendante ; ce qui a généré un nombre important de cas ainsi que de décès liés à la tension générée sur l'approvisionnement en oxygène des structures de santé.

ANNEE2020	ANNEE 2021	ANNEE2022
-----------	------------	-----------

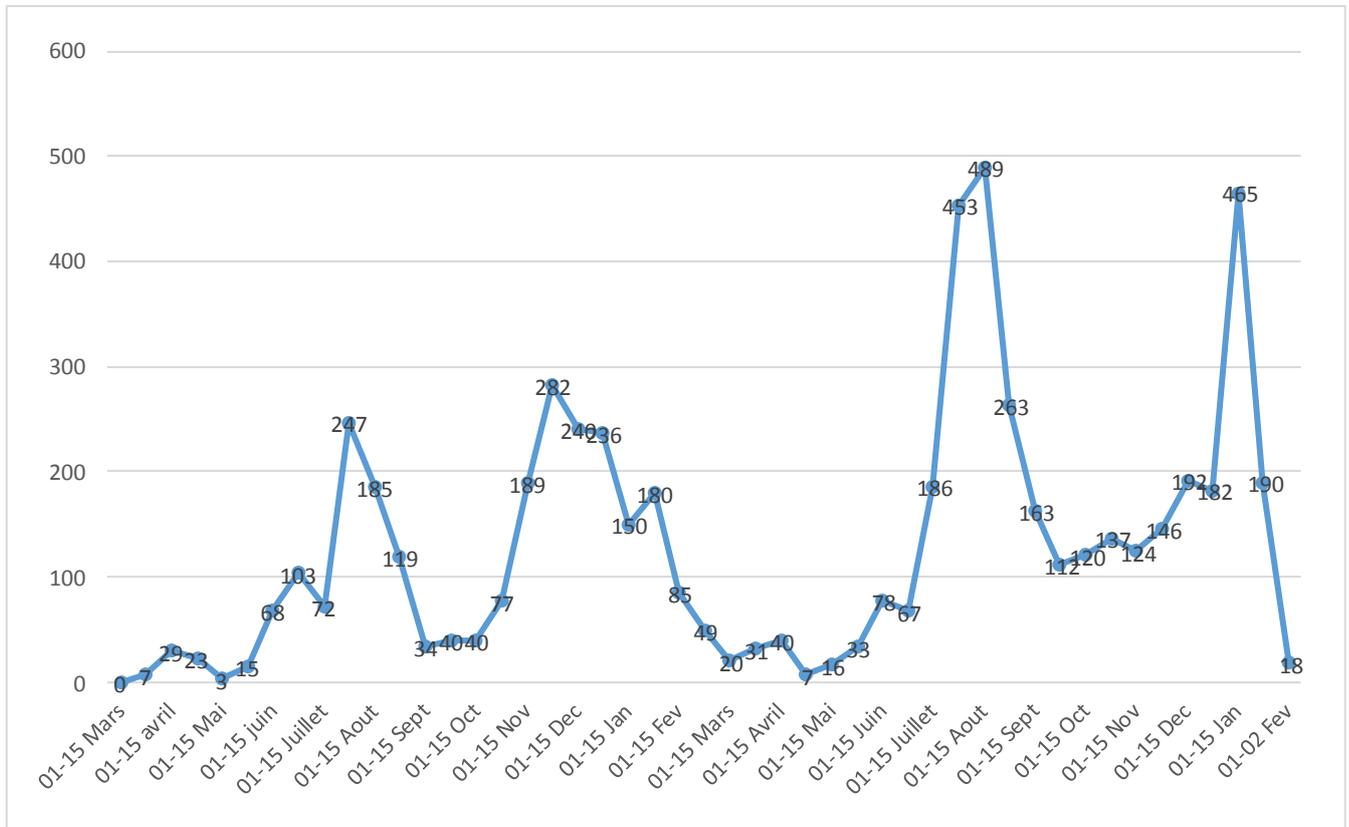


Figure6 : Répartition des cas de COVID-19 à Mostaganem depuis le début de la pandémie.

En résumé ; Il est à noter que la période de notre étude a été marquée par 04 vagues :

- La première vague durant la période Avril – Juin 2020 qui présente un pic de 247 cas suite au variant Alpha qui présente des formes respiratoires réduites (atteinte des voies respiratoires hautes) de formes bénignes voir modérée.
- La deuxième vague durant la période Octobre – Novembre 2020 qui présente un pic de 282 cas dont l’agent causal est le variant bêta qui a un profil diabétogène et a touché en particulier la population présentant des Maladies Chroniques (population à risque) ce qui a augmenté le nombre de cas et le nombre d’hospitalisation (fig7).

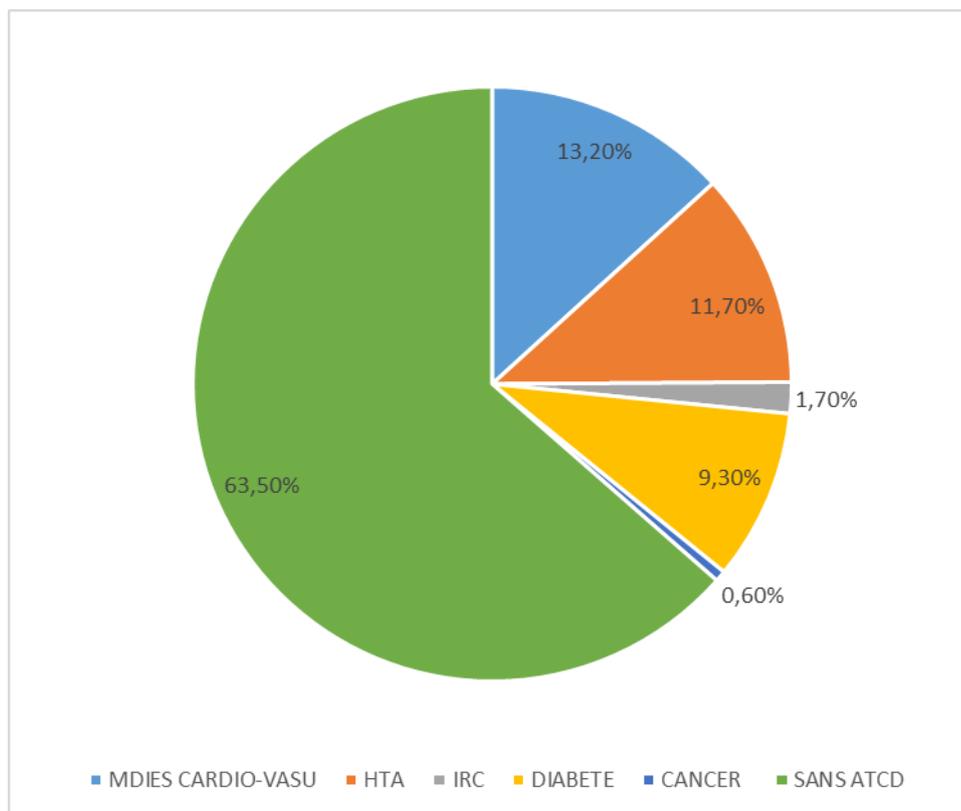


Figure7 : Données épidémiologique en fonction de Comorbidité à Mostaganem

- La troisième vague durant le mois Juillet – Août 2021 avec un pic de 942 cas en dents de scie de 453 et 489 cas suite au variant Delta qui a donné des formes respiratoires basses graves et oxygène-dépendante, dont le Gouvernement et les Algériens gardent toujours à l'esprit le traumatisme de cette troisième vague de Covid-19 qui a provoqué une crise sanitaire sévère, avec des centaines de décès. Cette crise a été marquée aussi par la saturation des hôpitaux liées à l'augmentation de la durée de séjour à l'hôpital et une forte demande en oxygène liée à la consommation accrue et à la tension en matière d'approvisionnement des hôpitaux en Oxygène.

- Et enfin la quatrième vague entre Novembre et Décembre 2021 spécifique au variant Omicron qui présente un pic de 465 cas et qui a donné des formes bénignes de COVID parfois même ne nécessitant pas l'hospitalisation et de même une réduction dans la durée de confinement à domicile.

2. Situation de la vaccination contre la COVID-19

2.1. Vaccination en Algérie

En complément des mesures barrières indispensables, les vaccins constituent le meilleur outil de prévention et de lutte contre la pandémie Covid-19, le Plan National Stratégique pour le Déploiement de la Vaccination Covid-19 en Algérie, définit les objectifs suivants (ministère de la santé):

- La qualité, l'innocuité et l'efficacité des vaccins.
- Réduire la morbidité notamment en diminuant le risque induit par les formes sévères.
- Réduire la mortalité liée au virus.
- Maitriser la dynamique épidémique en contenant la circulation du virus et en réduisant sa transmission dans les communautés.
- Limiter l'impact de la pandémie sur les services de soins voire sur l'activité économique et sociale du pays.

En Algérie, la vaccination contre la Covid-19 a été institutionnalisée par l'arrêté n° 2 du 25 Janvier 2021 portant institution de la campagne de vaccination contre la Covid-19. C'est dans ce cadre que la campagne de vaccination a été élargie à plusieurs niveaux : Pharmacies, installation de chapiteaux, cliniques privées..etc

L'approvisionnement des vaccins par l'Algérie s'est fait par le biais d'un vol militaire spécial.

Le Ministère de la Santé lance, à partir du samedi 31 janvier 2021 une campagne nationale de vaccination contre la COVID-19 tout en mobilisant les ressources humaines et les moyens matériels pour cibler le maximum de personnes afin d'atteindre comme objectif en fin d'année 2021 toute la population cible.

Cette campagne était liée aux approvisionnements en vaccins COVID-19 dû à la tension mondiale en matière d'acquisition des vaccins et la forte demande par les différents pays . En fonction de l'évolution de l'épidémie dans notre pays et devant le 3^{ème} pic qui a généré beaucoup de cas et de décès , l'Algérie a lancé la plus importante Campagne de vaccination anti-Covid-19 afin de toucher plus d'un million de personnes (Semaine Nationale de vaccination du 04 au 11 septembre 2021)

pour permettre au plus grand nombre de citoyens de se faire vacciner et assurer également une rentrée sociale calme et sereine sans risque. Cette campagne nationale a été sanctionnée par "**Le BIG DAY** de vaccination" le **11 septembre 2021** où les efforts ont été redoublés et tous les moyens mobilisés.

Le Ministre de la Santé, Abderrahmane Benbouzid s'est réuni, avec les directeurs de santé des wilayas, lors d'une rencontre en visioconférence, auxquels il a donné les instructions et orientations nécessaires.

Il a souligné l'importance de la vaccination "pour éviter la récurrence de tout autre scénario, notamment avec l'émergence du nouveau mutant", notant que des craintes de l'émergence d'une quatrième vague "subsistent".

Dans le même contexte, le ministre a ordonné aux directeurs de la santé de "mobiliser tout le monde pour faire de cette campagne un succès, notamment dans les zones enclavées loin des établissements hospitaliers, pour toucher le plus grand nombre de citoyens (Algérie presse service).

Tableau 02 : Vaccins contre la Covid-19 autorisés en Algérie

Vaccin	Sputnik V V®deGamalaya 	Vaxzevria ®D'AstraZeneca 	WUHAN COVID-19 Vaccine Sinopharm 	Coronavac ®DeSinovac 	Jenssen Johnson & Johnson
Technologie	Vecteur adénoviral non répliquatif	Vecteur adénoviral non répliquatif	Inerte Entier inactive	Inerte Entier inactivé	Vecteur adénoviral non répliquatif
Présentation	Flacon multidose (5 doses de 0,5 mL)	Flacon multidose (10 doses de 0,5 mL)	Seringues pré-remplies de 0,5 mL	Seringues pré-remplies de 0,5 mL	Flacon multidose (5 doses de 0,5 mL)
	Dispersion blanche à blanche prête à l'emploi après décongélation	Suspension incolore à légèrement brune ou opaque prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et opalescente prête à l'emploi
Schéma vaccinal	RCP : 02 doses espacées de 03 à 12 semaines	RCP : 02 doses espacées de 06 à 08 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines	RCP: une dose de rappel après 90 jours
Population cible	RCP: 18 ans et plus	RCP: 50 ans et plus	RCP: 18 ans et plus	RCP: 18 ans et plus	RCP: 18 ans et plus
Conservation	A l'abri de la lumière	A l'abri de la lumière	A l'abri de la lumière	A l'abri de la lumière	A l'abri de la lumière
Flacon non ouvert 	2-8°C NA	06 mois	24 mois	24 mois	4 à 5 mois
	-20°C 06 mois	NA	NA	NA	24 mois

Après Ouverture du flacon 2-8°C	Après décongélation: -30 min si flacon monodose -2h si flacon multi doses	Après prélèvement de la première dose: 48h	NA	NA	Après prélèvement de la première dose: 06h
	<25°C NA	06h	NA	NA	NA
Préparation	Décongélation à T° ambiante Aucune dilution à effectuer Dose unitaire à prélever: 0,5mL	Aucune dilution à effectuer Dose unitaire à prélever: 0,5mL	Aucune	Aucune	Décongélation à T° ambiante Aucune dilution à effectuer
Administration	Voie intramusculaire (IM)				
Surveillance	 Anaphylaxie: Surveillance étroite du patient pendant au moins 15 minutes				
Élimination	Filière DASRI et désinfection des surfaces ayant été en contact avec le vaccin				

NA : non appliqué

2.2. Vaccination dans la Wilaya de Mostaganem

Vu la crise sanitaire actuelle due à la pandémie de COVID-19, la Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé du MSPRH lance la Plateforme de vaccination contre la pandémie du COVID-19 au niveau des EPSP afin de gérer la vaccination en fonction de la disponibilité et la nature des vaccins et de rentabiliser le taux d'utilisation des vaccins de la Population cible.

Les autorités sanitaires de la wilaya de Mostaganem ont mis en place un dispositif de la campagne de vaccination basé sur la stratégie fixe et mobile et qui se repose sur **64** unités vaccinatrices à savoir :

- **28** Unités Vaccinatrices implantées au niveau des SEMEP et les Services de Médecine du Travail pour assurer la vaccination du professionnels de santé et les employeurs des entreprises publiques et institutions stratégiques de l'Etat.
- **36** Unité Vaccinatrices implantées dans les 32 communes au niveau des Polycliniques ou Salle de soins pour maintenir toutes les conditions du bon déroulement et le respect de la chaine du froid et les mesures barrières de prévention.

L'équipe doit obligatoirement composée de (MSPRH.**Instruction N°23**,11 Janvier 2021) :

- Un médecin.
- Un agent administratif pour les démarches d'enregistrement.
- Deux ou trois agents vaccinateurs (paramédicaux) selon l'importance de la population a vacciné.

Elle a pour mission :

- Effectuer un examen médical avant l'acte vaccinal.
- Réaliser l'acte vaccinal conformément aux directives techniques.
- Enregistrer l'acte vaccinal.
- Garder en observation pendant 30 min les personnes ayant été vaccinées.

-Prendre en charge les manifestations allergiques immédiates pouvant survenir après l'acte vaccinal.

L'instruction n° **23 du 11 janvier 2021** relative à la mise en place du dispositif organisationnel de la campagne de vaccination contre la COVID-19, est suivie de fiches techniques détaillées sur le déroulement de la campagne de vaccination, des journées de formation seront organisées, en directions des personnels de santé chargés de cette campagne de vaccination. Assurer un appui logistique à cette campagne par la mise en commun des moyens humains et logistiques avec les DSP, notamment en matière de stockage des vaccins et de la chaîne de froid.

2.3. Evolution de la couverture vaccinale à Mostaganem

A) Population cible

- Le personnel de santé (public, parapublic et privé),
- Le personnel assurant des fonctions stratégiques du pays,
- Les personnes qui présentent une maladie chronique,
- La population générale âgée de 18 ans et plus particulièrement les personnes âgées de 65 ans et plus

La population qui n'a pas été concernée par la vaccination sont :

- *- la femme enceinte,
- *- la femme qui allaite
- *- et les personnes âgées moins de 18 ans.

La Population Cible de la wilaya est estimée à 447.575 personnes , ce qui représente 50,79 % de la Population Globale de la wilaya , toute personne qui va se faire vacciner doit connaître les informations suivantes :

La vaccination contre la COVID-19 est gratuite et fortement recommandée.

-Le vaccin protège contre l'infection par le SARS CoV2, contre les complications et les formes graves de la maladie.

-La vaccination est recommandée à toutes les personnes exposées à la maladie particulièrement les personnes âgées et vulnérables qui souffrent de maladies chroniques ou comorbidités et aux professionnels de la santé.

-Les caractéristiques du vaccin qui sera administré

-Des réactions après la vaccination sont possibles comme avec les autres vaccins mais elles sont le plus souvent bénignes (fièvre, douleurs et rougeur locale, myalgies) et passagères

-La vaccination comporte 2 injections avec un intervalle défini selon le type de vaccin.

B) Population vaccinée

Durant la Campagne de vaccination **141.812** personnes ont été vaccinés sur les **447.575** soit un **taux de couvertures vaccinale de 31,67 % pour la première prise et ceux correctement vaccinés est de 27,05 %** c-à-d deux prises pour les vaccins à deux doses et une seule prise pour ceux d'une seule prise.

Tableau3 : Couverture vaccinale dans la wilaya Mostaganem

Situation 31/05/2022	Doses Reçues	Vaccination		
		1^{ère} dose	2^{ème} dose	3^{ème} dose
Nombre d'actes	369 039	141 767	121 063	13 049

C) Evolution du taux de couverture vaccinale

Le taux de couverture vaccinale a connu trois phases distinctes à savoir :

*- une stagnation du taux de couverture vaccinale moins de 10 % durant les premiers mois du début de la campagne (**Février – Juin 2021**) qui était liée à la crainte et la réticence de la population ; au recours à la vaccination et des quantités minimales de dotation en vaccins de la wilaya.

*- puis une augmentation sensible durant la 3^{ème} vague (mois **Juillet et Août 2021** d'où le taux a triplé durant cette phase.

*- puis une stagnation du taux de couverture avec diminution du nombre d'actes durant la période **Septembre 2021 à ce jour** d'où les unités vaccinatrices se contentent de faire une troisième prise dont 13.049 actes ont été effectués.

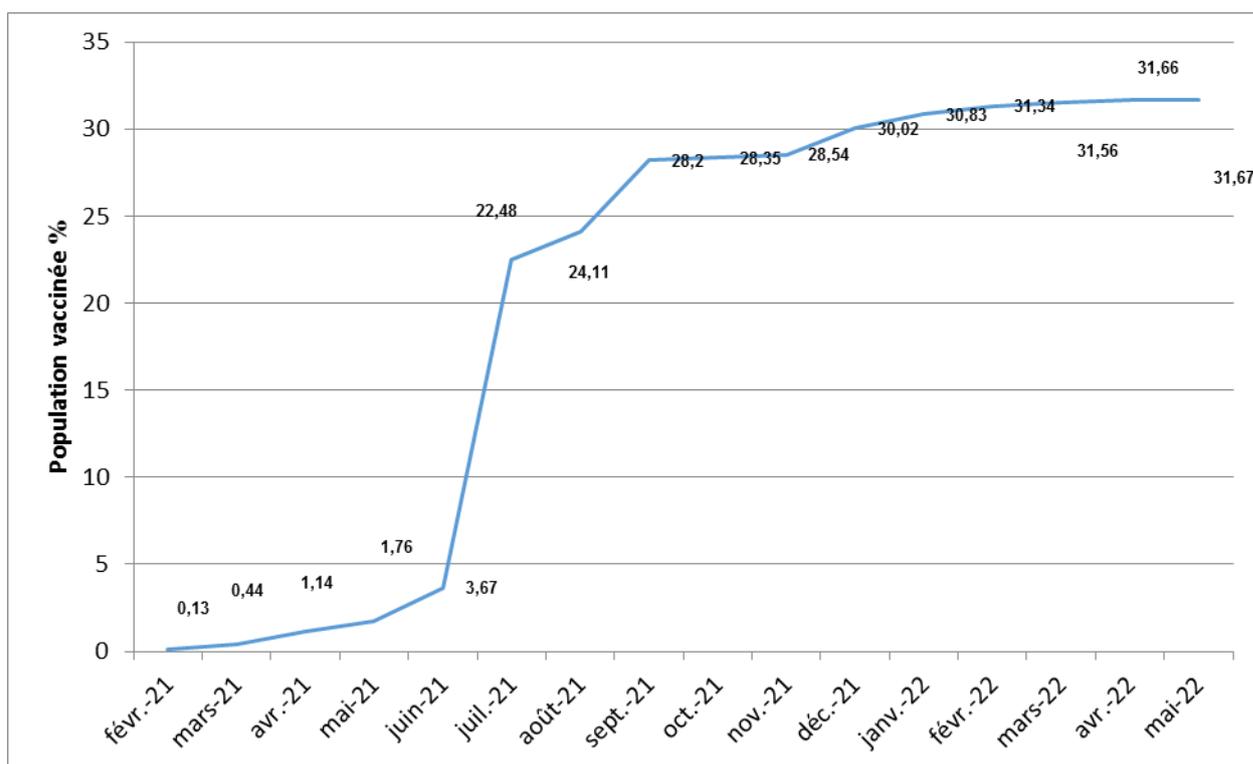


Figure8(A) : Evolution du taux de la couverture vaccinale

Le croisement de l'allure de la courbe du taux de vaccination et le taux d'incidence de COVID par mois fait ressortir une régression linéaire du taux d'incidence comme l'illustre le graphe ci-dessous :

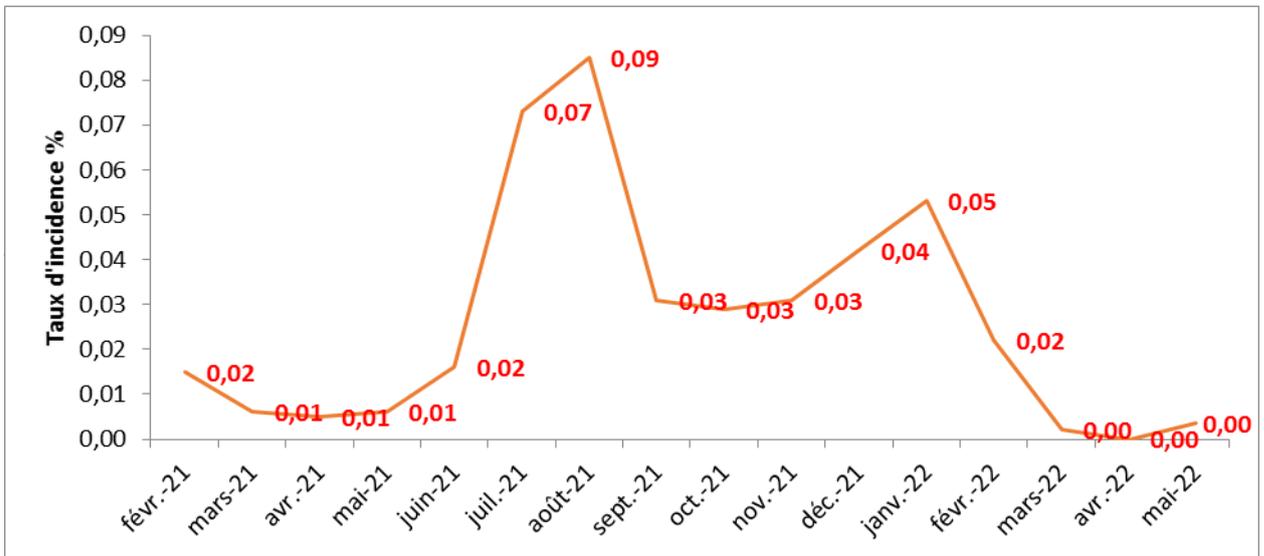


Figure 9 : Taux d'incidence du COVID-19

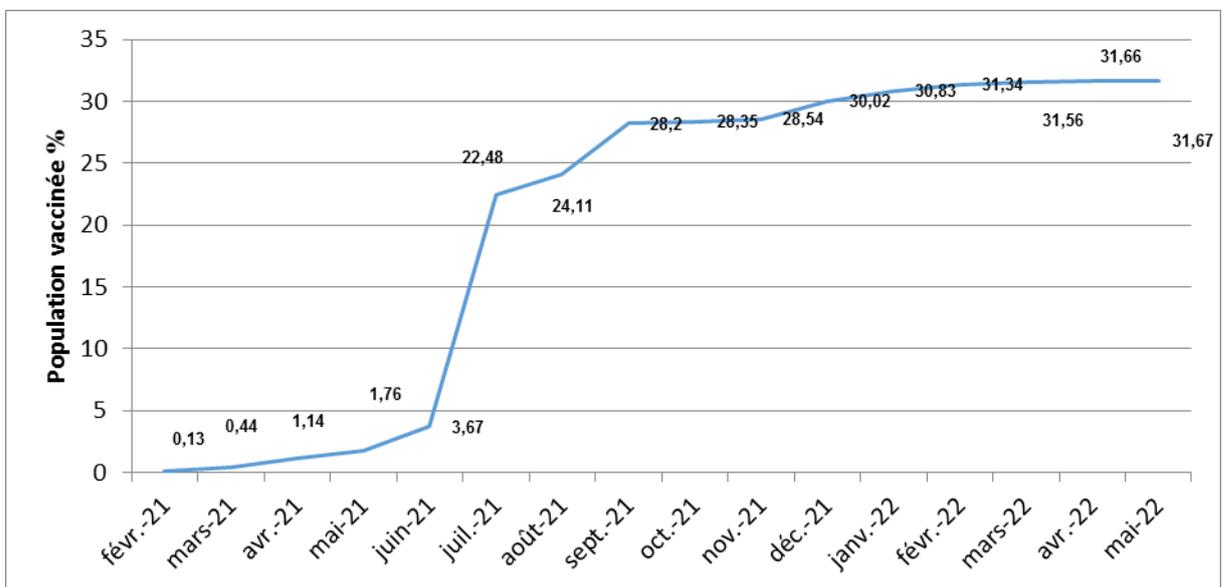


Figure8(B) : Evolution du taux de la couverture vaccinale

3. La situation épidémiologique après vaccination

A l'issue des constatations démontrés précédemment sur la Répartition des cas de COVID-19 à Mostaganem depuis le début de la pandémie . Il s'est avéré que le confinement (sur décision du wali) a eu des résultats positifs sur la baisse des cas COVID, et ce avant même le recours aux vaccins.

Après la levée du confinement, il a été constaté une recrudescence des cas (489 cas),

La vaccination massive de la population qui a débuté le 01 février 2021 a réduit le nombre des cas COVID, on déduit alors que la vaccination reste le meilleur moyen pour lutter contre cette pandémie qui n'en finit pas d'endeuiller les familles et de restreindre la vie économique et sociale des populations à travers le monde.

4. L'innocuité et efficacité des vaccins

La vaccination est une méthode de protection privilégiée en santé publique Les vaccins permettent de renforcer l'immunité des individus, afin de prévenir l'apparition de la maladie après une exposition à l'agent pathogène spécifique et de réduire la morbidité et la mortalité Le vaccin doit répondre aux critères :

-Efficacité

-Immunogénicité

-Innocuité

Tableau 4 : Nombre d'actes vaccinaux à Mostaganem

Situation 31/05/2022	Total Actes	Vaccination		
		1 ^{ère} dose	2 ^{ème} dose	3 ^{ème} dose
Nombre d'actes	275 879	141 767	121 063	13 049

Sur les 275.879 actes vaccinaux effectués aucuns décès ou manifestations post-vaccinales graves n'ont été enregistrés d'où témoignent l'innocuité des différents types de vaccins administrés.

A) Avantages et inconvénients

Tableau 5 : Avantages et inconvénient des vaccins contre la COVID-19(MSPRH, 2021)

Vaccin	Avantages	Limites
Vaccin vivant atténué	- Fait leurs preuves dans le traitement des infections telles que la variole et la poliomyélite. - Capacité intrinsèque de stimuler le système immunitaire	- Nécessite une batterie de test pour établir l'innocuité et l'efficacité. - Possibilité de retrouver leur pathogénicité
Virus inactivé	-Présentent plusieurs protéines virales pour la reconnaissance immunitaire -Facilement produit en grandes quantités -Traditionnellement utilisés ex Vaccin de grippe.	Exige des injections de rappel pour maintenir l'immunité
Vaccin Sous – unitaire à protéine recombinante	-Réponses immunitaires élevées - Plus sûres (absence de matériel génétique) ex. Vaccin contre l'hépatite B	-Efficacité protectrice peut être limitée
Vaccin à base de vecteur viral	-Le vecteur joue un rôle immunogène qui induit les réponses immunitaires innées	-Efficacité réduite en cas d'exposition antérieure au même virus (vecteur)
Vaccin à ADN recombinant	-Grand potentiel thérapeutique en raison de leur capacité à améliorer l'induction des lymphocytes T et la production d'anticorps, -Fabrication à faible coût -Longue durée de conservation	-Faible immunogénicité -Traverse la membrane nucléaire => risque d'insertion dans le génome de l'hôte -Peut induire la production d'anticorps contre lui-même.
Vaccin à ARN messager	-Efficacité élevée, capacité de développement rapide et production rentable (alternative aux vaccins conventionnels) -Ne traverse pas la membrane nucléaire -Immunogénicité démontrée	-Les propriétés physiochimiques de l'ARNm peuvent influencer sa délivrance cellulaire et sa distribution dans les organes -Stockage ($\leq -20^{\circ}\text{C}$)

B) Mesures de la performance des vaccins contre COVID-19

-Efficacité des vaccins en laboratoire (Vaccine efficacy) : réduit le risque d'infection ou de maladie chez les sujets vaccinés suite à une vaccination dans des conditions rigoureusement contrôlées ; mesurée à partir d'essais cliniques randomisés.

-Efficacité des vaccins (Vaccine effectiveness) : réduit le risque d'infection ou de maladie chez les sujets vaccinés suite à une vaccination dans des conditions réelles d'utilisation : mesurée à partir d'études observationnelles (non randomisées).

Impact de la vaccination : réduit l'incidence de l'infection ou de la maladie dans une population dont certains membres sont vaccinés. L'impact des vaccins dépend de la couverture vaccinale et des résultats des effets directs de la vaccination chez les sujets vaccinés, ainsi que de tout effet indirect chez les sujets vaccinés et non vaccinés en raison de la protection collective. L'impact peut aussi s'inscrire dans le cadre d'autres mesures en dehors de la maladie, telles que le fonctionnement et la capacité des systèmes de santé et les indicateurs économiques (OMS ,2021).

Conclusion

La troisième vague de contaminations qui s'est avérée foudroyante, a nécessité un coup accélérateur de la part des pouvoirs publics à la campagne de vaccination pour un afflux massif vers les unités de vaccination, surtout après la journée « **Big Day** » pour convaincre les réticents, en leur expliquant que le vaccin reste le meilleur moyen de lutte et l'unique solution envisageable et possible à présent pour juguler cette pandémie.

La campagne de vaccination avait connu un engouement important durant le mois de juillet 2021, puisque l'afflux des Algériens avait atteint des niveaux record.

Pour la plupart du temps les personnes hospitalisées n'ont pas été vaccinés. On déduit que la vaccination contre la COVID-19 a réduit l'incidence globale de la maladie dans la population algérienne grâce à un programme de vaccination adéquat, et que l'impact de la vaccination est positif.

La pandémie a incité la communauté scientifique à redoubler d'effort pour lutter contre ce nouvel agent pathogène. Quelques jours après les premiers cas signalés de pneumonie inconnue, le virus a été isolé, séquencé, identifié et caractérisé génétiquement. C'est la première fois dans l'histoire de la vaccination ; que le développement d'un vaccin s'accélère à cette vitesse.

Dès décembre 2020, les vaccins ont commencé à être déployés selon divers plans d'allocation, différents d'un pays à l'autre. En général, ces plans s'appuient sur des critères de risque de maladies graves ou de décès, sur des principes éthiques d'impartialité et d'équité, et sur des considérations de relance des économies actuellement au point mort. Grâce à l'intensification de la capacité de production des vaccins et à l'autorisation octroyée d'utiliser de nouveaux produits, les critères d'allocation s'élargiront jusqu'à ce que l'approvisionnement permette une utilisation à grande échelle des vaccins(OMS).

Par ailleurs, plusieurs stratégies vaccinales ont été développées ou sont en cours de développement, et des essais sont en cours pour juger de l'efficacité, pour évaluer l'impact que peuvent avoir les programmes de vaccination sur le poids de la maladie, il est fait appel à des systèmes de surveillance qui comparent l'incidence de la maladie en amont et en aval de la mise en œuvre des vaccins. Ces études d'impact effectuées en amont/aval peuvent indiquer selon quel pourcentage l'introduction des vaccins a réduit l'incidence de la maladie.

Les vaccins COVID-19 ont été utilisés en toute sécurité pour vacciner des milliards de personnes. Même si les vaccins contre la COVID-19 ont été développés le plus vite possible, ils ont dû subir des tests rigoureux lors d'essais cliniques pour prouver qu'ils répondent aux critères de sécurité et d'efficacité convenus au niveau international. Un vaccin ne peut être validé par l'OMS et les organismes de réglementation nationaux que s'il répond à ces normes.

Références bibliographiques

AF Bradburne, ML Bynoe, DA Tyrrell – BMJ ,1967 ;Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers, British medical journal, Sep 23; 3(5568): 767–769.

David Paitraud , 15 février 2022 ; Effets indésirables des vaccins contre la COVID-19 : le point sur les risques allergiques.

Dae-Gyun Ahn , Hye-Jin Shin , Mi-Hwa Kim , Sunhee Lee , Hae-Soo Kim , Jinjong Myoung , Bum-Tae Kim et Seong-Jun Kim, 2020, Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

Dominique pateron, Maurice Raphael et Albert Trinh-duc, Méga Guide Pratique des Urgences 2020, Elsevier Masson SAS.

D.Planas,N.Saunders,P.Maes,F.GuivelBenhassine, C. Planchais, J. Buchrieser, W.H. Bolland, F. Porrot, I. Staropoli, F. Lemoine, H. Pere, D. Veyer, J. Puech, J. Rodary, G. Baele, S. Dellicour, J. Raymenants, S. Gorissen, C. Geenen, B. Vanmechelen, T. Wawina-Bokalanga, J. Marti-Carreras, L. Cuypers, A. Seve, L. Hocqueloux, T. Prazuck, F. Rey, E. Simon-Loriere, T. Bruel, H. Mouquet, E. Andre, O. Schwartz Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization Nature, 602 (2021), pp. 671-675

D. Lieberman, A. Shimoni, Y .Shemer-Avni- Chest, 2010 – Elsevier ; October 2010, Pages 811-816,Respiratory Viruses in Adults With Community-Acquired Pneumonia.

DR Owen , CMN Allerton , AS Anderson , L. Aschenbrenner , M. Avery , S. Berritt , B. Boras , RD Cardin , A. Carlo , KJ Coffman , A. Dantonio , L. Di , H. Eng , R. Ferre , KS Gajiwala , SA Gibson , SE Greasley ,BL Hurst , EP Kadar , AS Kalgutkar , JC Lee , J. Lee , W. Liu , SW Maso n , S. Noell , JJ Novak , RS Obach , K. Ogilvie , NC Patel , M. Pettersson , DK Rai , MR Reese , MF Sammons , JG Sathish ,RSP Singh , CM Steppan , AE Stewart , JB Tuttle , L. Updyke , PR Verhoest , L. Wei , Q. Yang , Y. Zhu,Un candidat clinique inhibiteur oral du SARS-CoV-2 M(pro) pour le traitement de la COVID-19 ;Sciences , 374 (2021) , p. 1586 – 1593

I.O. Rosas, N. Brau, M. Waters, R.C. Go, B.D. Hunter, S. Bhagani, D. Skiest, M.S. Aziz, N. Cooper, I.S. Douglas, S. Savic, T. Youngstein, L. Del Sorbo, A. Cubillo Gracian, D.J. De La Zerda, A. Ustianowski, M. Bao, S. Dimonaco, E. Graham, B. Matharu, H. Spotswood, L. Tsai, A. Malhotra ;Tocilizumab in hospitalized patients with severe covid-19 pneumonia N. Engl. J. Med., 384 (2021), pp. 1503-1516.

J.Hammond,H.LeisterTebbe , A. Gardner , P. Abreu , W. Bao , W. Wisemandle , M. Baniecki , VM Hendrick , B. Damle , A. Simon-Campos , R. Pypstra , JM Rusnak , E.-H. Les enquêteurs

Nirmatrelvir oral pour les adultes non hospitalisés à haut risque atteints de covid-19 ;N. Engl. J. Med (2022) , 10.1056/NEJMoa2118542

J.H. Beigel, K.M. Tomashek, L.E. Dodd, A.K. Mehta, B.S. Zingman, A.C. Kalil, E. Hohmann, H. Y. Chu, A. Luetkemeyer, S. Kline, D. Lopez de Castilla, R.W. Finberg, K. Dierberg, V. Tapson, L. Hsieh, T.F. Patterson, R. Paredes, D.A. Sweeney, W.R. Short, G. Touloumi, D.C. Lye, N. Ohmagari, M.D. Oh, G.M. Ruiz, Palacios, T. Benfield, G. Fatkenheuer, M.G. Kortepeter, R.L. Atmar, C.B. Creech, J. Lundgren, A.G. Babiker, S. Pett, J.D. Neaton, T.H. Burgess, T. Bonnett, M. Green, M. Makowski, A. Osinusi, S. Nayak, H.C. Lane, A.-S.G. Members Remdesivir for the treatment of covid-19 - final report. *Engl. J. Med.*, 383 (2020), pp. 1813-1826

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

KY.Chen un2T. Krischuns a2L.Ortega Varga b2E. HariguaSouiaicS. PaisantaA. ZettordJ. Chia ravallidA. DelpalgD. Courtney a1A. O'BrieneSC BoulangereE.Decroly _gC.Isel _aF. AgoudY. JacobfA. BlondelbN.Naffakh _a ;A highly sensitive cell-based luciferase assay for high-through put automated screening of SARS-CoV-2 nsp5/3CLpro inhibitors ; (John Hopkins University & Medicine, 2022).

M.P.O'Brien,E.Forleo,Neto, B.J. Musser, F. Isa, K.C. Chan, N. Sarkar, K.J. Bar, R.V. Barnabas, D.H. Barouch, M.S. Cohen, C.B. Hurt, D.R. Burwen, M.A. Marovich, P. Hou, I. Heirman, J.D. Davis, K.C. Turner, D. Ramesh, A. Mahmood, A.T. Hooper, J.D. Hamilton, Y. Kim, L.A. Purcell , A. Baum,C.A.Kyratsous,J.Krainson,R.Perez ;Perez, R. Mohseni, B. Kowal, A.T. DiCioccio, N. Stahl, L. Lipsich, N. Braunstein, G. Herman, G.D. Yancopoulos, D.M. Weinreich, Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team Subcutaneous REGEN-COV antibody combination to prevent covid-19 ;*N. Engl. J. Med*, 385 (2021), pp. 1184-1195

Ministère de la Santé,de la Population et de la réforme Hospitalière.Instruction N°23 ,11 Janvier 2021 relative à la mise en place du dispositif organisationnel de la campagne de vaccination contre la COVID-19

Na Zhu, Ph.D,Dingyu Zhang, M.D,Wenling Wang, Ph.D.,Xingwang Li, M.D,Bo Yang, M.S,Jingdong Song, Ph.D,Xiang Zhao, Ph.D,Baoying Huang, Ph.D,Weifeng Shi, Ph.D,Roujian Lu, M.D,Peihua Niu, Ph.D,Faxian Zhan, Ph.D., 29 janvier 2020, A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2020.*The New England Journal of Medicine* , 382:727-733.

OMS ,1Mars 2021, <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-effects-of-virus-variants-on-covid-19-vaccines>.

OMS, Modes of transmission of virus causing COVID-19 : implications for infection prevention and control (IPC) ; 09 juillet 2020.

OMS.WHO reference number: WHO/2019-nCoV/vaccine_effectiveness/measurement/2021.1

Organisation mondiale de la Santé (OMS) Khelifi H. volumes 1-7. Rapport de situation sur l'épidémie du covid-19 en Algérie (Algérien)Évalué le 30 août 2020.

Paulo Bosetti ,Cécile Tran Kiem ,Alessio Andronic ,Vittoria Colizza ,Yazdan Yazdanpanah ,Arnaud Fontanet ,Daniel Benamouzig &Simon Cauchemez BMC Medicine 20 (1), 33 Epidemiology and control of SARS-CoV-2 epidemics in partially vaccinated populations: a modeling study applied to France,26 janvier 2022.

Peng Zhou, Xing-Lou Yang, Xian-Guang Wang, Ben Hu, Lei Zhang, Wei Zhang, Hao-Rui Si, Yan Zhu, Bei Li, Chao-Lin Huang, Hui-Dong Chen, Jing Chen, Yun Luo, Hua Guo, Ren-Di Jiang, Mei-Qin Liu, Ying Chen, Xu-Rui Shen, Xi Wang, Xiao-Shuang Zheng, Kai Zhao, Quan-Jiao Chen, Fei Deng, Lin-Lin Liu, Bing Yan, Fa-Xian Zhan, Yan-Yi Wang, Geng-Fu Xiao & Zheng-Li Shi ;Nature,17 novembre ;2020 A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.

Pierre Sonigo, Caroline Petit, Nathalie Jane Arhel ; FAUT-IL VACCINER CONTRE LA DÉTECTION PAR PCR OU CONTRE LA MALADIE COVID-19 ? 17 SEPTEMBRE 2021.

R.C. Group, P. Horby, W.S. Lim, J.R. Emberson, M. Mafham, J.L. Bell, L. Linsell, N. Staplin, C . Brightling, A. Ustianowski, E. Elmahi, B. Prudon, C. Green, T. Felton, D. Chadwick, K. Rege, C. Fegan, L.C. Chappell, S.N. Faust, T. Jaki, K. Jeffery, A. Montgomery, K. Rowan, E. Juszczak , J.K. Baillie, R. Haynes, M.J. Landray ,N. Engl. J. Med Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19 ;384 (2021), pp. 693-704.

Shrotri, Swinnen, Kampmann, Parker (2021). An interactive website tracking COVID-19 vaccine development. Lancet Glob Health; 9(5):e590-e592.

Tamara Kaléta ,Lisa Kern ,Samuel Leandro Hong,Martin Holzer, Georges Kochs,Julius Bière,Daniel Schnepf,Martin Schwemmler,Nena Bollen, Philippe Kolb, Madeleine Huber,Svenja Ulferts,Sébastien Weigang, Gytis Dudas,Alice Witig, Léna Jaki, Abdou Padane,Adamou Lagaré, Mounerou Salou, Egon Anderson Ozer, Ndodo Nnaemeka,John Kofi Odoom,Robert Rutayisire, Alia Benkahla, Chantal Akoua-Koffi, Abdoul-Salam Ouedraogo, Étienne Simon-Lorière, Vincent Enouf, Stefan Kroger,Sébastien Calvignac-Spencer, Guy Baélé, Marcus panoramique& Jonas Fuchs. Antibody escape and global spread of SARS-CoV-2 lineage A.27 – 03 MARS 2022.

Vito Iacoviello, M.D. 31/03/2021, Deputy Editor for Infectious Disease, Allergy, and Immunology at DynaMed;Canadian Medical Association..

WA Fischer 2nd , JJ Eron Jr. , W. Holman , MS Cohen , L. Fang , LJ Szewczyk , TP Sheahan , R. Baric , KR Mollan , CR Wolfe , ER Duke , MM Azizad , K. Borroto- Esoda , DA Wohl , RW Coombs , A. James Loftis , P. Alabanza , F. Lipansky , WP Painter

Un essai clinique de phase 2a sur le molnupiravir chez des patients atteints de COVID-19 montre une accélération de la clairance de l'ARN du SRAS-CoV-2 et de l'élimination du virus infectieux

Sci. Trad. Méd., 14 (2022) , Article eabl7430

Yanis Feraoun, Pauline Maisonnasse, Roger Le Grand et Anne-Sophie Beignon, Med Sci (Paris) 2021 ; 37 : 759–772

Yousra Kherabi, François-Xavier LESCURE, Yazdan YAZDANPANAH, Nathan PEIFFER-SMADJA, Therapeutic option for COVID patients, 2021.

World health organization : Conférence de presse sur le 1er cas de COVID-19 confirmé en Algérie ; 26 February 2020

Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong, Y.-Y. Tan, S.-D. Chen, H.-J. Jin. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak, Military Medical Research, 7 (2020), pp. 1-10.

Y. Zhao, C. Fang, Q. Zhang, R. Zhang, X. Zhao, Y. Duan, H. Wang, Y. Zhu, L. Feng, J. Zhao, M. Shao, X. Yang, L. Zhang, C. Peng, K. Yang, D. Ma, Z. Rao, H. Yang, Structure cristalline de la protéase principale du SRAS-CoV-2 en complexe avec l'inhibiteur de protéase PF-07321332 Cellule protéique (2021), 10.1007/s13238-021-00883-2