

Année 2022

N° : MM042022

MEMOIRE DE MASTER

MASTER DE « **Biotechnologie Médicale** »

OPTION : « **Biomédicale** »

Intitulé

**Estimation de l'efficacité du vaccin contre la
Covid-19 selon les résultats des tests PCR en temps
réel (BIOER GeneFinder)**

Soutenu 21 Juillet 2022 par :

Mohamed ACHLOUJI

Devant le jury composé de :

Pr. OUADCHIRI Mouna, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,
Présidente

Pr. BAHJI Mostafa, Médecin Biologiste, Laboratoire International, Sidi Kacem,
Encadrant

Pr. KANDOUSSI Ilham, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,
Examinatrice

Avant-propos

*Le travail présenté dans ce projet de fin d'études est réalisé dans le cadre d'obtention du diplôme de Master de Biotechnologie Médicale à la faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat, option Biomédicale, sous la direction du **Pr. IBRAHIMI Azzedine**, et sous la coordination du **Pr. OUADGHIRI Mouna**.*

*Les différentes étapes expérimentales de ce projet ont été élaborées au Laboratoire International d'analyses médicale, au sein de l'unité qRT-PCR COVID-19 à Sidi Kacem, sous l'encadrement du **Pr. BAHJI Mostafa**.*

Remerciements

Tout d'abord, Louange à Dieu le tout puissant qui m'a donné la force et la volonté d'achever ce modeste travail.

Ce travail est l'aboutissement d'un long cheminement au cours duquel j'ai bénéficié de l'encadrement, des encouragements et du soutien de plusieurs personnes, à qui je souhaite remercier.

*J'adresse mes sincères remerciements au **Pr. IBRAHIMI Azzedine** chef du laboratoire de Biotechnologie médicale à la faculté de médecine et pharmacie Rabat. Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Je ne manquerai pas de remercier notre coordinatrice de ce Master, et présidente de cette thèse, **Pr. OUADGHIRI Mouna**, Professeure à l'université Mohammed V-Rabat, Faculté de médecine et de pharmacie. Qu'elle trouve ici l'expression de mon respect.*

*Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au **Dr. BAHJI Mostafa**, Médecin Biologiste du **Laboratoire International** de Sidi Kacem. Je lui suis reconnaissant pour sa contribution et pour sa sympathie. Vous trouverez ici l'expression de ma profonde gratitude.*

*J'adresse tous mes remerciements également au **Pr. KANDOUSI Ilham**, Professeur au Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat de l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de participer à ce jury en tant qu'examinatrice.*

*Un grand merci à mes collègues, les techniciens de l'unité biologie moléculaire qRT-PCR COVID ; Mlle **BOUKRIT Rania** et **BOUIA Houria** qui m'ont apportée énormément du support, qu'il soit d'ordre technique ou moral.*

Finalement, merci à chacun qui a contribué au succès de mon stage et qui m'a aidée lors de la rédaction de ce travail.

Dédicace

Un grand merci aussi spécial qu'il puisse l'être, à l'attention de mes chers parents. Merci d'être mes parents, de m'avoir donné des racines et des ailes, de m'avoir supporté et appuyé durant toutes ces années, de me faire confiance, de m'avoir inculqué de vraies valeurs et de m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui. Grace à vous j'ai pu m'épanouir et m'ouvrir à la vie et surtout surmonter toute sorte d'épreuves que je rencontre.

Je dédie également ce travail à Mes frères qui ont été toujours à mes côtés. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi... je vous remercie tous du fond du cœur.

*A Tout le reste de la famille **ACHLOUJI**, Je vous dédie ce modeste travail et je prie Dieu qu'il vous garde.*

ملخص

منذ تطوير لقاحات ضد 2 الفيروس التاجي الجديد للمتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة، الذي يسبب 2019 مرض فيروس كورونا (COVID-19) ، لا تزال هناك عدة أسئلة أساسية حول فعالية لقاحات كوفيد-19 في الحياة الواقعية.

فقط الدراسات حول فعالية اللقاحات والمرتبطة بدقة بعوامل مثل العمر والجنس يمكن أن تقدم إجابات.

لذلك فهي دراسة استعادية وقائمة على الملاحظة ومقارنة، باستخدام مجموعة من بيانات المرضى التي تم جمعها في المختبر الدولي داخل وحدة البيولوجيا الجزيئية في سيدي قاسم.

بعد تحليل البيانات، أسفرت المقارنة بين الاختبارات عن زيادة بنسبة 82% في الفعالية بعد التطعيم. تظهر نتائجنا أنه بعد التطعيم، فإن النسبة الأكبر من فعالية اللقاح تخص النساء بشكل عام، والنساء في نهاية العمر بشكل خاص.

العنوان: تقدير فعالية لقاح كوفيد-19 بناءً على نتائج اختبار PCR في الوقت الفعلي (BIOER GeneFinder)

المؤلف: عشلوجي محمد

الكلمات الرئيسية: لقاح، كوفيد 19، Sars-Cov-2، RT-PCR، الفعالية.

Résumé

Depuis le développement des vaccins contre le nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS CoV-2), à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), plusieurs questions fondamentales demeurent quant à l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 en situation réelle.

Seules des études sur l'efficacité des vaccins et précisément en relation avec des facteurs tels que l'âge et le sexe peuvent y apporter des réponses.

Il s'agit donc d'une étude rétrospective, observationnelle et comparative, utilisant une collection des données des patients prélevés au *Laboratoire International* à l'intérieur de l'unité biologie moléculaire à Sidi Kacem.

Après analyse des données, la comparaison entre les tests a donné une augmentation de 82% d'efficacité après la vaccination. Nos résultats montrent qu'après la vaccination, le plus grand pourcentage de l'efficacité des vaccins appartient aux femmes en général, et aux femmes aux extrémités d'âge en particulier.

Titre : Estimation de l'efficacité du vaccin contre la Covid-19 selon les résultats des tests PCR en temps réel (BIOER GeneFinder)

Auteur : ACHLOUJI Mohamed

Mots clés : vaccin, Covid-19, Sars-Cov-2, RT-PCR, efficacité.

Abstract

Since the development of vaccines against the novel coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS CoV-2), which causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), several fundamental questions remain about the effectiveness of COVID-19 vaccines in real life.

Only studies on the efficacy of vaccines and precisely related to factors such as age and sex can provide answers.

It is therefore a retrospective, observational and comparative study, using a collection of patient data collected at the International Laboratory within the molecular biology unit at Sidi Kacem.

After analysis of the data, the comparison between the tests yielded an 82% increase in efficacy after vaccination. Our results show that after vaccination, the largest percentage of vaccine effectiveness belongs to women in general, and to women at the end of life in particular.

Title: Estimating Covid-19 Vaccine Efficacy Based on Real-Time PCR Test Results (BIOER GeneFinder)

Author: ACHLOUJI Mohamed

Keywords: vaccine, Covid-19, Sars-Cov-2, RT-PCR, efficacy.

Liste des abréviations

ACE-2	Angiotensine Converting Enzyme 2
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Contrôle Interne
COV	Coronavirus disease
COVAX	COVID-19 Vaccines Global Access
Covid-19	Coronavirus infectious disease 2019ARN : acide ribonucléique
EI	Effet Indésirable
GACVS	Global Advisory Committee on Vaccine Safety
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
Protéine S	Protéine Spike
qRT-PCR	Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
Sars	Severe Acute Respiratory Syndrome
SFC	Securities and Fuures Commission
SNP	Syndrome neurologique paranéoplastique
UNICEF	United Nations International Children's Emergency Fund
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VOC	Variants of concern

Liste des tableaux

<i>Tableau i : Chronologie des vaccins humains commercialisés sur marché</i>	<i>6</i>
<i>Tableau ii : Avantages et inconvénients des différents types de vaccins</i>	<i>9</i>
<i>Tableau iii : Caractéristiques du Vaccin Sinopharm</i>	<i>16</i>
<i>Tableau iv : Caractéristiques du Vaccin AstraZeneca</i>	<i>17</i>
<i>Tableau v : Caractéristiques du Vaccin Pfizer-BioNTech</i>	<i>18</i>
<i>Tableau vi : Caractéristiques du Vaccin Janssen</i>	<i>19</i>
<i>Tableau vii : Guide post-analytique pour l'interprétation des résultats.</i>	<i>34</i>
<i>Tableau viii : Les erreurs lors de la validation des résultats</i>	<i>35</i>
<i>Tableau ix : Evolution du nombre des tests PCR Covid-19 durant l'année 2021</i>	<i>41</i>
<i>Tableau x : La distribution des résultats des tests qRT-PCR selon la positivité et la négativité.....</i>	<i>42</i>

Liste des figures

<i>Figure 1 : Différent types de vaccins.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2 : Le système COVAX.</i>	<i>20</i>
<i>Figure 3 : Représentation schématique de la dynamique de propagation de la maladie.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 4 : Épidémiologie génomique du SRAS-CoV-2 avec sous-échantillonnage à l'échelle mondiale depuis le début de la pandémie, (A)Phylogénie. (B)fréquences par couleur clade.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 5 : L'effet d'apparition de variants viraux sur des variations de l'efficience et de l'efficacité perçues ou enregistrées.....</i>	<i>29</i>
<i>Figure 6 : Test RT-PCR pour la détection de l'infection par SARS-CoV-2.</i>	<i>33</i>
<i>Figure 7 : Automate pour RT-PCR (Quant Gene 9600).....</i>	<i>34</i>
<i>Figure 8 : Interprétation des résultats.....</i>	<i>35</i>
<i>Figure 9 : Des exemples de faux positifs.....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 10 : Évaporation d'un puit : le niveau du puit est bas par rapport aux autres après amplification à la fin de la PCR.....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 11 : Schéma représentatif des processus de sélection des données pour l'enquête.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 12 : La répartition des tests PCR Covid-19 selon l'indication.....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 13 : La répartition des tests PCR Covid-19 positifs/négatifs selon l'indication.....</i>	<i>42</i>
<i>Figure 14 : Prévalence et distribution des tests qRT-PCR selon le sexe avant et après la vaccination.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 15 : La distribution des tests positifs selon le sexe.....</i>	<i>43</i>
<i>Figure 16 : Répartition d'âge des patients selon la densité et le type.</i>	<i>44</i>
<i>Figure 17 : Répartition des tests RT-PCR selon l'âge.</i>	<i>45</i>
<i>Figure 18 : Répartition par sexe des patients selon l'âge et le type.</i>	<i>45</i>

Table de matière

Avant-propos	ii
Remerciements.....	iii
Dédicace	iv
ملخص.....	v
Résumé.....	vi
Abstract	vii
Liste des abréviations.....	viii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Table de matière.....	xi
A. INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....	3
I. Historique	4
II. Généralités.....	7
1 L'intérêt de la vaccination	7
2 Les types des vaccins.....	7
2.1 Les vaccins classiques	7
2.1.1 Les vaccins atténués.....	7
2.1.2 Les vaccins inactivés.....	8
2.2 Les vaccins de nouvelle génération	8
2.2.1 Les vaccins à ADN.....	8
2.2.2 Les vaccins à ARN.....	8
2.2.3 Les vecteurs viraux recombinants	8
2.2.4 Les vaccins à sous-unités	8
3 Les développements des vaccins	10
3.1 Les composantes d'un vaccin	10
3.1.1 L'antigène	11
3.1.2 Les conservateurs	11
3.1.3 Les stabilisateurs.....	11
3.1.4 Le surfactant.....	11
3.1.5 Les substances résiduelles.....	11
3.1.6 Le diluent.....	12
3.1.7 L'adjuvant.....	12
3.2 Les phases de développement vaccinal.....	12
3.2.1 La première phase	12
3.2.2 La deuxième phase	12
3.2.3 La troisième phase	13
3.3 Les défis rencontrés lors du développement.....	14
III. Les vaccins anti-COVID19 utilisés au Maroc	15
1 Sinopharm	15
2 AstraZeneca	16
3 Pfizer-BioNTech.....	17
4 Johnson & Johnson.....	18

IV.	Les préparatifs des pays pour l'introduction des vaccins anti-COVID-19	20
1	L'échelle mondiale	20
2	L'échelle nationale	21
V.	La réponse immunitaire induite par la vaccination anti-COVID-19	22
VI.	L'innocuité des vaccins contre le COVID-19.....	24
VII.	Les effets indésirables des vaccins COVID-19	25
VIII.	L'impact des variantes SARS-CoV-2 sur l'efficacité des vaccins anti-COVID-19	26
	PARTIE PRATIQUE.....	30
	B. MATERIEL ET METHODES.....	31
1	Type et lieu d'étude.....	32
2	RT-PCR en temps réel pour la détection du coronavirus SARSCoV-2	32
2.1	Principe	32
2.2	Protocole générale	33
2.3	Interprétation des résultats	34
2.4	Limites du test.....	35
3	Le Processus de sélection des données pour l'enquête	37
3.1	Les données globales.....	37
3.2	Les données spécifiques	38
	C. RESULTATS.....	40
1	Résultats globaux	41
1.1	Evaluation du nombre des tests Covid-19 dans le temps	41
1.2	Répartition des tests PCR selon les indications.....	41
1.3	Représentation des tests PCR positifs/négatifs selon l'indication	42
2	Résultats spécifiques et comparative entre l'état vaccinal et non vaccinal	42
2.1	La distribution des résultats des tests qRT-PCR selon la positivité et la négativité.....	42
2.2	La distribution des tests qRT-PCR selon le sexe	43
2.2.1	Répartition des tests positifs et négatifs selon le sexe	43
2.2.2	Répartition des tests positifs selon le sexe	43
2.3	La distribution des tests qRT-PCR positifs selon l'âge	44
2.3.1	Répartition d'âge des patients selon la densité et le type	44
2.3.2	Répartition selon l'âge et le type.....	45
2.3.3	Répartition selon l'âge, le sexe, et le type	45
	D. DISCUSSION	46
	E. CONCLUSION	50
	Annexe	52
	References.....	54

A. INTRODUCTION

Depuis l'émergence, fin 2019, du nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), à l'origine de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), la pandémie de COVID-19 est à l'origine de plus de 140 millions de cas et a provoqué trois millions de décès dans le monde. La pandémie causée par la pathologie respiratoire COVID-19 due à la propagation rapide et alarmante du virus SARS-CoV-2. Par conséquent, la vaccination d'un grand effectif de population en un minimum de temps a fait partie des mesures d'urgence ainsi a représenté la stratégie la plus efficace dans la réduction du taux de mortalité. L'évaluation de la performance des vaccins contre la COVID-19 après leur homologation est essentielle, car un certain nombre de facteurs peuvent avoir un impact sur l'efficacité vaccinale dans le monde réel, notamment le sexe et l'âge avancé des personnes vaccinées. Notre travail d'orientation propose de renforcer la collecte des données en se basant sur les tests PCR en temps réel réalisée dans l'unité biologie moléculaire d'un laboratoire privé.

La collection des données des 1000 patients ; 500 tests avant la vaccination et 500 tests après la vaccination, permettant d'estimer l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 chez les patients vaccinés et non vaccinés selon les facteurs soulignées et selon la positivité et la négativité des résultats, elles permettant comparer les études qui ont été menées dans les pays industrialisés des vaccins et notre étude qui a été menée dans un pays importateur comme le Maroc.

Seules des études sur l'efficacité des vaccins et précisément en relation avec des facteurs tels que l'âge et le sexe peuvent y apporter des réponses.

Après analyse des données, la comparaison entre les tests a donné une augmentation de 82% d'efficacité après la vaccination. Nos résultats montrent qu'après la vaccination, le plus grand pourcentage de l'efficacité des vaccins appartient aux femmes en général, et aux femmes aux extrémités d'âge en particulier qui peuvent arriver à 100%.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Historique

L'histoire du développement vaccinal a pris son début dès la fin du 19^e siècle, cependant ce n'est qu'au 20^e siècle, qu'il est devenu possible de développer des vaccins à base de marqueurs immunologiques [1]. En effet, l'historique de la mise au point de vaccins est divisé en vaccins vivants et atténués, bien que la distinction entre les deux commence à s'estomper avec la mise au point de vaccins vectoriels (Tableau 1)[2]

Les premiers aspects de la vaccination remonteraient au 7^{ème} siècle de notre ère où des bouddhistes indiens buvaient du venin de serpent dans le but de « s'immuniser » contre l'effet de cette toxine [1,4].

Ainsi, la variolisation, mère de la vaccination, qui correspond à injecter en sous-cutané du pus séché provenant de pustules de variole, remonterait au 10^{ème} siècle en Chine. L'avènement de la variolisation en Europe est associé à *Lady Mary Warley Montagu* qu'après son retour de Constantinople et le décès de son frère à cause de la variole, a introduit cette technique en Angleterre avec l'aide du Dr *Charles Maitland* qui réalisa une variolisation sur sa fille en 1721 [1,2]. A la même date, en Amérique, *Cotton Mather* bravait les interdits et utilisait cette technique sur son propre fils en période d'épidémie de variole[3].

Et puis, en 1758, *Francis Home*, un médecin écossais, publiait ses résultats d'inoculation de la rougeole chez l'homme. Par la suite, en 1774, *Benjamin Jesty*, éleveur de bétail anglais, réalise la première « vaccination ». Il avait remarqué, comme d'autres éleveurs, que les laitiers semblaient protégés contre la variole après avoir contracté le vaccin (variole de la vache), infection peu répandue en Angleterre. Ainsi, il inocula avec succès le vaccin à ses 2 enfants et à sa femme. Et à la même période, *Edward Jenner*, un scientifique anglais, devant les mêmes constatations que *Jesty*, fit l'hypothèse d'une association possible entre le vaccin (cowpox) et la variole humaine, il pensa ainsi que le vaccin pourrait jouer le rôle d'un « vaccin vivant atténué » vis-à-vis de la variole.

Ensuite, entre 1870 et 1885, avec les travaux de *Louis Pasteur* et de ses élèves, les principes modernes de la vaccination voyaient le jour. Ainsi, *Pasteur* mit ainsi au point les

premiers vaccins vivants atténués contre le choléra du poulet puis contre l'anthrax au cours de l'expérience publique de Pouilly-le-Fort[3].

Enfin, en 1885, *Joseph Grancher*, élève de *Pasteur*, a vacciné avec succès contre la rage deux enfants selon un schéma établi par *Pasteur* (série de doses de virus rabique progressivement moins atténuées)[3].

A La fin du 19ème siècle fut également une période riche pour la microbiologie (isolement des agents pathogènes responsables de diverses maladies infectieuses humaines ; typhoïde, peste, choléra, diphtérie, tétanos) et l'immunologie (notion d'immunité cellulaire, phagocytes, relation anticorps/ antigène) ce qui a permis d'enrichir la compréhension des principes de la vaccination[3].

Au début du 20ème siècle, plusieurs vaccins vivants atténués (rage, variole) et inactivés (typhoïde, choléra, peste) étaient utilisés ainsi que la sérothérapie antitétanique et antidiphtérique. Ce qui a par conséquent permis l'apparition d'un grand nombre de vaccins différents (Figure 1) au gré des avancées en immunologie et microbiologie. En effet, la composition des vaccins s'est enrichie à cette période avec les vaccins vivants atténués, à germes entiers inactivés, sous-unitaires (anatoxine, protéique, poly osidique, polyoside conjugué) et les vaccins recombinants, issus du génie génétique mais également avec l'ajout d'adjuvants de l'immunité afin d'obtenir une réponse immunitaire efficace et durable [4].

Tableau i : Chronologie des vaccins humains commercialisés sur marché [1], [2]

Siècle	Année	Vaccin contre le pathogène
XVIII^e siècle	1796	La variole
	1879	Le choléra des poules
XIX^e siècle	1880	La maladie du charbon
	1885	La rage
	1896	La fièvre typhoïde
	1897	La peste
	1921	La tuberculose
XX^e siècle	1923	La diphtérie
	1926	La coqueluche
	1932	La fièvre jaune
	1937	Le typhus
	1944	La grippe efficace
	1952	La poliomyélite
	1954	L'encéphalite japonaise
	1957	L'adénovirus
	1962	La poliomyélite
	1963	La rougeole
	1964	La rubéole
	1967	Les oreillons
	1974	La varicelle
	1978	Le méningocoque
	1981	L'hépatite B
	1985	L'hémophilus
	1992	L'hépatite A
	1998	La borréliose
1998	Le rotavirus	
XXI^e siècle	2006	Le papillomavirus
	2012	L'hépatite E
	2012	La grippe saisonnière
	2015	L'entérovirus 71
	2015	La malaria
	2015	La dengue
	2019	Ébola
	2020	La COVID-19

II. Généralités

1 L'intérêt de la vaccination

La vaccination est l'introduction d'un agent extérieur [le vaccin] à l'intérieur d'un organisme vivant dans le but de stimuler une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse. Le vaccin est préparé à partir d'un antigène constituant la substance active et est destiné à créer des défenses innées de l'organisme.

De ce fait, la vaccination protège l'individu contre certaines pathologies infectieuses qui, par leurs apparitions menacent la santé publique. Ainsi, les vaccins sont devenus une alternative précieuse non seulement pour le contrôle et l'élimination de l'incidence des maladies mais également pour la prévention des pandémies mondiales.

L'exemple type est la récente pandémie causée par la pathologie respiratoire COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) due à la propagation rapide et alarmante du virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Coronavirus 2*). Par conséquent, la vaccination d'un grand effectif de population en un minimum de temps a fait partie des mesures d'urgence ainsi a représenté la stratégie la plus efficace dans la réduction du taux de mortalité[5].

2 Les types des vaccins

2.1 Les vaccins classiques

2.1.1 Les vaccins atténués

Les vaccins à virus vivant atténué (Figure 1A) sont habituellement produits en utilisant une souche virulente du virus et/ou en construisant une forme génétiquement affaiblie du virus, dont les cycles de réplication limités sont insuffisants pour causer la maladie, mais peuvent provoquer des réponses immunitaires semblables à celles induites par une infection naturelle. L'atténuation du virus peut être obtenue en exposant le virus et en l'adaptant à des conditions défavorables comme la croissance à basse température chez un hôte ou des cellules non sensibles. La modification génétique peut également être utilisée[6].

2.1.2 Les vaccins inactivés

La première façon de fabriquer un vaccin est de prendre le virus ou la bactérie porteur de la maladie, ou un très semblable à celui-ci, et de l'inactiver ou de le tuer à l'aide de produits chimiques, de chaleur ou de rayonnements.

En bref, les vaccins à virus inactivés (Figure 1A), sont habituellement produits par la culture dans une lignée cellulaire sensible, suivie d'une inactivation chimique[6].

2.2 Les vaccins de nouvelle génération

2.2.1 Les vaccins à ADN

Les vaccins à ADN (Figure 1I) dépendent du clonage du gène en plasmides bactériens contenant un promoteur mammalien puissant[6].

2.2.2 Les vaccins à ARN

En général, le développement d'un vaccin à ARNm est un processus simple. Une fois que l'antigène cible de l'agent pathogène émergent est identifié, le gène est séquencé, synthétisé chimiquement avec quelques modifications, telles que l'ajout de peptides de signaux spécifiques et de domaines transmembranaires (Figure 1I) pour cibler certains emplacements cellulaires, et finalement cloné dans l'ADN plasmidique[6].

2.2.3 Les vecteurs viraux recombinants

Un virus génétiquement modifié peut produire des protéines dans l'organisme (Figure 2H/J). Ces virus sont affaiblis et ne peuvent donc pas causer de maladie. Il y a deux types : ceux qui peuvent encore se reproduire dans les cellules et ceux qui ne peuvent pas parce que les gènes clés ont été désactivés[6].

2.2.4 Les vaccins à sous-unités

Ils ne contiennent pas d'organismes infectieux, bactériens ou viraux, mais seulement des molécules antigéniques, atténuées ou non, provenant de bactéries ou de virus et que l'on obtient soit par extraction et purification, soit par synthèse chimique, soit par les techniques du génie génétique (Figure 2D/G). Ces vaccins se rangent en trois catégories selon la nature des molécules entrant dans la composition du vaccin : les vaccins protéiques, les vaccins polysaccharidiques et les vaccins mixtes (ou conjugués)[7].

Tableau ii : Avantages et inconvénients des différents types de vaccins [8]

	Avantages	Inconvénients
Les vaccins classiques	<p>Les vaccins atténués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conserver la majeure partie de l'immunogénicité ; • Moins de revaccination ; persistant toute la vie ; • Aucun adjuvant requis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Instable ; • Difficile à conserver ; • Inapproprié pour les patients immunosuppresseurs.
	<p>Les vaccins inactivés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Résistant à la chaleur ; • Aucune inversion de virulence. 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus coûteux ; • Nécessite de multiples administrations ; • Présence possible de contaminants indésirables
Les vaccins de nouvelle génération	<p>Les vaccins à ADN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pas coûteuse • Relativement facile à concevoir et à fabriquer ; • Stabilité à long terme ; • Possibilité d'une formulation orale. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mauvaises réponses immunitaires ; • Risque potentiel d'intégration génétique.
	<p>Les vaccins à ARN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Développement et production rapides ; • Contrôlable en raison de la nature transitoire ; • Ne peut modifier l'information génétique de l'hôte. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dégradation facile ; • Nécessite le transport par la chaîne du froid.
	<p>Les vecteurs viraux recombinants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sécurité ; • Induire des réponses fortes ; • Cytotoxicité plus faible. 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque potentiel d'infection, • D'intégration chromosomique et d'oncogenèse ; • Efficacité variable selon les groupes ethniques.
	<p>Les vaccins à sous-unités</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sécurité et stabilité élevées. 	<ul style="list-style-type: none"> • Besoin élevé d'antigène ; • Concentrer les réponses immunitaires uniquement sur les cibles pertinentes ; • Immunogénicité plus faible et besoin d'adjuvants.







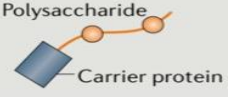
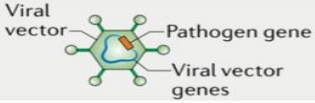

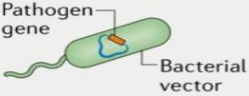
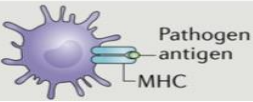
Type of vaccine		Licensed vaccines using this technology	First introduced
A Live attenuated (weakened or inactivated)		Measles, mumps, rubella, yellow fever, influenza, oral polio, typhoid, Japanese encephalitis, rotavirus, BCG, varicella zoster	1798 (smallpox)
B Killed whole organism		Whole-cell pertussis, polio, influenza, Japanese encephalitis, hepatitis A, rabies	1896 (typhoid)
C Toxoid		Diphtheria, tetanus	1923 (diphtheria)
D Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)		Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A	1970 (anthrax)
E Virus-like particle		Human papillomavirus	1986 (hepatitis B)
F Outer membrane vesicle		Group B meningococcal	1987 (group B meningococcal)
G Protein-polysaccharide conjugate		<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid	1987 (<i>H. influenzae</i> type b)
H Viral vectored		Ebola	2019 (Ebola)
I Nucleic acid vaccine		SARS-CoV-2	2020 (SARS-CoV-2)
J Bacterial vectored		Experimental	–
K Antigen-presenting cell		Experimental	–

Figure 1 : Différent types de vaccins[9].

3 Les développements des vaccins

3.1 Les composants d'un vaccin

Les vaccins contiennent de minuscules fragments de l'organisme à l'origine de la maladie, plus d'autres composants qui garantissent l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Chaque composant a une fonction précise, et chaque composant est testé au cours du processus de fabrication.

3.1.1 L'antigène

Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui déclenche une réponse immunitaire. L'antigène peut être une petite partie de l'organisme à l'origine de la maladie, comme une protéine ou un sucre, ou il sous une forme atténuée ou inactive[10].

3.1.2 Les conservateurs

Les conservateurs empêchent la contamination du vaccin une fois le flacon ouvert, si celui-ci est destiné à la vaccination de plusieurs personnes. Certains vaccins ne contiennent pas de conservateurs car ils sont stockés dans des flacons à dose unique et sont éliminés après l'administration de la dose unique. Le conservateur le plus couramment utilisé est le 2-phénoxyéthanol[10].

3.1.3 Les stabilisateurs

Les stabilisateurs empêchent les réactions chimiques de se produire à l'intérieur du vaccin et empêchent les composants du vaccin de se fixer sur le flacon de vaccin. Les stabilisateurs peuvent être des sucres (lactose, saccharose), des acides aminés (glycine), de la gélatine et des protéines (albumine humaine recombinante, dérivée de la levure)[10].

3.1.4 Le surfactant

Les surfactants permettent le mélange homogène de tous les composants du vaccin. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide du vaccin[10].

3.1.5 Les substances résiduelles

Les substances résiduelles sont des quantités infimes de diverses substances utilisées lors de la fabrication ou de la production de vaccins qui ne sont pas des composants actifs du vaccin final. Les substances varient en fonction du processus de fabrication utilisé et peuvent inclure des protéines d'œuf, des levures ou des antibiotiques. Les traces résiduelles de ces substances susceptibles d'être présentes dans un vaccin sont en quantités si faibles qu'elles doivent être mesurées en parties par millions ou en parties par milliards[10].

3.1.6 Le diluant

Un diluant est un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration voulue juste avant son utilisation. Le diluant le plus couramment utilisé est l'eau stérile[10].

3.1.7 L'adjuvant

Certains vaccins contiennent également des adjuvants. Un adjuvant améliore la réponse immunitaire au vaccin, parfois en prolongeant la présence du vaccin au point d'injection ou en activant les cellules immunitaires locales. L'adjuvant peut être une quantité infime de sels d'aluminium (comme le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium). Il a été démontré que l'aluminium ne provoque pas de problèmes de santé à long terme, et les humains ingèrent régulièrement de l'aluminium par la consommation d'aliments et de boissons[10]

3.2 Les phases de développement vaccinal

De la même façon du développement médicamenteux, le développement vaccinal doit également être soumis à des tests rigoureux et complets pour garantir son innocuité avant de pouvoir être introduit dans le programme de vaccination d'un pays.

Chaque vaccin en cours de développement doit au préalable faire l'objet de tests et d'évaluations afin de déterminer le type d'antigène qui doit être utilisé pour déclencher une réponse immunitaire. Cette phase préclinique est réalisée sans l'intervention des tests incluant l'être humain. Un vaccin expérimental est en premier lieu testé sur des animaux afin d'évaluer son innocuité et son potentiel de prévention des maladies. Par la suite, au cas où le vaccin déclenche une réponse immunitaire, il est alors testé dans le cadre d'essais cliniques sur l'être humain en trois phases bien distinctes[10].

3.2.1 La première phase

Le vaccin est administré à un nombre restreint de volontaires afin d'évaluer son innocuité, de confirmer qu'il provoque une réponse immunitaire et de déterminer le bon dosage. Généralement, au cours de cette phase, les vaccins sont testés sur de jeunes adultes volontaires en bonne santé[10].

3.2.2 La deuxième phase

Le vaccin est ensuite administré à plusieurs centaines de volontaires afin d'évaluer de manière plus approfondie son innocuité et sa capacité à déclencher une réponse

immunitaire. Les participants à cette phase présentent les mêmes caractéristiques (telles que l'âge, le sexe) que les personnes auxquelles le vaccin est destiné. Cette phase comporte généralement plusieurs essais pour évaluer les différents groupes d'âge et les différentes formulations du vaccin. Un groupe qui n'a pas reçu le vaccin est généralement inclus dans la phase en tant que groupe comparatif afin de déterminer si les changements observés chez le groupe vacciné sont attribués au vaccin ou s'ils sont survenus par hasard[10].

3.2.3 La troisième phase

Le vaccin est ensuite administré à des milliers de volontaires – et comparé à un groupe similaire de personnes qui n'ont pas reçu le vaccin, mais qui ont reçu un produit comparatif – afin de déterminer si le vaccin est efficace contre la maladie contre laquelle il est conçu et d'étudier son innocuité chez un groupe de personnes beaucoup plus important. La plupart du temps, les essais de la troisième phase sont réalisés dans plusieurs pays et sur plusieurs sites dans un même pays afin de garantir que les résultats des performances du vaccin s'appliquent à plusieurs populations différentes[10].

Au cours de la deuxième et la troisième phases des essais, les volontaires et les scientifiques qui mènent l'étude ignorent quels sont les volontaires qui ont reçu le vaccin testé ou le produit comparatif. Cette méthode en aveugle est nécessaire pour garantir que ni les volontaires ni les scientifiques ne soient influencés dans leur évaluation quant à l'innocuité ou l'efficacité du fait de leur connaissance de l'identité des personnes ayant reçu le produit. Une fois l'essai conclu et tous les résultats finalisés, les volontaires et les scientifiques ayant participé à l'essai sont informés des personnes qui ont reçu le vaccin et de celles qui ont reçu le produit comparatif[10].

Lorsque les résultats de l'ensemble de ces essais cliniques sont disponibles, une série d'étapes est nécessaire, notamment l'examen de l'efficacité et de l'innocuité en vue de l'approbation des politiques réglementaires et de santé publique. Les responsables de chaque pays examinent attentivement les données de l'étude et décident d'autoriser ou non l'utilisation du vaccin. Il faut prouver l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin sur une large population avant qu'il ne soit approuvé et introduit dans un programme national de vaccination. Les critères d'innocuité et d'efficacité des vaccins sont extrêmement élevés,

car les vaccins sont administrés à des personnes qui sont en bonne santé et qui ne souffrent pas de la maladie[10].

Un suivi supplémentaire est effectué de manière continue après l'introduction du vaccin. Il existe des systèmes permettant de surveiller l'innocuité et l'efficacité de tous les vaccins. Cela permet aux scientifiques de suivre l'impact et l'innocuité des vaccins y compris lorsqu'ils sont utilisés chez un grand nombre de personnes, sur une longue période. Ces données sont utilisées pour ajuster les politiques d'utilisation des vaccins afin d'optimiser leur impact, et elles permettent également de suivre le vaccin en toute sécurité tout au long de son utilisation. Une fois qu'un vaccin est utilisé, il doit faire l'objet d'un suivi continu pour s'assurer que son innocuité se poursuive.[10]

3.3 Les défis rencontrés lors du développement

L'ignorance autour du fonctionnement des réponses immunitaires chez les humains au niveau élémentaire des outils adéquats permettant de mesurer la façon par laquelle sont générées les réponses immunitaires protectrices.

De plus, non seulement la réponse immunitaire est complexe, mais de nombreux facteurs affectent la réponse à la vaccination. Par conséquent, la capacité intrinsèque du receveur à répondre à un vaccin dépend essentiellement du genre, de l'âge, de l'ethnie, de l'historique d'exposition à l'adjuvant, et d'autres facteurs environnementaux, également l'alimentation peut avoir un impact sur la réponse à la vaccination.

Pouvoir intégrer tous ces paramètres et évaluer leurs rôles respectifs représente un défi majeur[11], [12]

En raison de ce genre défis, il existe un besoin d'une approche permettant de mieux comprendre la vaccination ; la biologie systémique s'avère un outil très puissant pour le développement des médecines prédictive et préventive, ou de précision[13]

III. Les vaccins anti-COVID19 utilisés au Maroc

Un vaccin (ou plusieurs) contre le SARS-CoV-2 aiderait certainement à développer l'immunité communautaire et par conséquent prévenir la propagation et la réapparition de la maladie au niveau de la population. En effet, depuis le début de la pandémie il y a eu une élévation du nombre de vaccins-candidats ; la majorité d'entre eux ciblent la protéine spike du virus (« protéine spicule » ou « protéine S ») ayant un rôle central dans l'infection. Cette protéine située à la surface de l'enveloppe du virus SARS-CoV-2, facilite la fixation au récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE-2) présent principalement au niveau des pneumocytes et des entérocytes, puis permet la pénétration dans les cellules de l'organisme.

Dans le cadre de la stratégie de vaccination, et dans une vision proactive, le Maroc a mené une enquête à travers le monde pour déterminer quels vaccins disposent de données sanitaires disponibles et satisfaisantes. Les vaccins actuellement utilisés sont :

1 Sinopharm

Vaccins du Laboratoire Sinopharm : vaccins inactivés mis au point selon une méthode vieille de cinquante ans. La méthode est utilisée pour développer des vaccins contre la grippe, la rage, la poliomyélite et la coqueluche (Tableau 3) ...

Tableau iii : Caractéristiques du Vaccin Sinopharm [14]

Dénomination	<i>Sinopharm / laboratoire Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd.</i>
Composition qualitative et quantitative	<ul style="list-style-type: none"> • Substance active : antigène du SARS-CoV-2 inactivé. • Excipients : Aluminium hydroxyde, phosphate disodique dodecahydrate, sodium dihydrogène phosphate.
Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • En IM au niveau du muscle deltoïde (partie supérieure du bras, ne pas pincer la peau). • Deux doses de 0,5 ml chacune. • J0 (1ère dose) puis J21 – J28 (2ème dose).
Indications thérapeutiques	Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.
Immunisation	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité globale : 78 % • Efficacité formes graves (hospitalisations) : 78 % • Efficacité sujets âgés >60 ans : données limitées
Effets indésirables	<p>Très fréquents (≥ 10%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : douleur. • Réaction systémique : maux de tête. <p>Fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réactions au site d'injection : douleur, gonflement, érythème. • Réactions systémiques : fièvre, diarrhée, nausée, myalgie, arthralgie, céphalées, toux, dyspnée, prurit, fatigue. <p>Peu fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : érythème, gonflement, induration, prurit. • Réactions systémiques : rhinorrhée, hypersensibilité, palpitations, lymphadénopathie, syndrome grippal, douleur abdominale. <p>Rares :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Constipation, dysphagie, anorexie, vomissements, vertige, douleur oropharyngée, rhinorrhée, épistaxis, perte du goût, distension abdominale, réaction d'hypersensibilité
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin Sinopharm. • Fièvre (température supérieure à 37,8°C), maladies infectieuses et non infectieuses aiguës, poussées de maladies chroniques. La vaccination doit être administrée après la guérison ou la rémission.

2 AstraZeneca

Le vaccin de laboratoire d'AstraZeneca : Il s'agit d'un vaccin à vecteur viral dans lequel le virus est dépourvu de gènes reproducteurs et ne présente aucun risque d'infection pour le corps humain, mais a la capacité de provoquer une réponse immunitaire. Le vaccin contre Ebola en fait partie (Tableau 4).

Tableau iv : Caractéristiques du Vaccin AstraZeneca [14]

Dénomination	Vaccin AZD1222 AstraZeneca / University of Oxford
Composition qualitative et quantitative	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin à vecteur viral vivant non réplicatif (adénovirus simien). • Excipients : L-Histidine, L-Histidine hydrochloride monohydrate, Magnesium chloride hexahydrate, Polysorbate 80, Ethanol, Sucrose, Sodium chloride, Disodium edetate dihydrate, Eau pour préparations injectables.
Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • En IM au niveau du muscle deltoïde (partie supérieure du bras, ne pas pincer la peau) • Deux doses de 0,5 ml chacune • J0 (1ère dose) puis J28-J42 (2ème dose) • Ne pas secouer le flacon.
Indications thérapeutiques	Immunsation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV2 chez les personnes de plus de 40 ans
Immunsation	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité globale : 70% • Efficacité contre les formes graves : 100%
Effets indésirables	<p>Très fréquents (≥ 10%) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymoses • Réactions systémiques : céphalées, nausées, myalgie, arthralgie, fatigue, malaise, état fébrile, frissons <p>Fréquents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : induration, érythème, gonflement • Réaction systémique : vomissements, diarrhées, fièvre ≥ 38°C, thrombocytopénie <p>Peu fréquents : Lymphadénopathie, hématome au site d'injection, perte d'appétit, vertiges, somnolence, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée</p> <p>Très rares : Thromboses en association avec une thrombocytopénie*</p> <p>* Des cas sévères et très rares de thromboses associées ou non avec une thrombocytopénie apparaissant entre 4 et 16j après la vaccination ont été rapportés surtout chez la femme jeune après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agissait de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles.</p> <p>Conduite à tenir : Il faut consulter le médecin dès l'apparition de l'un de ces signes dans les délais suscités : Essoufflement, douleur à la poitrine, gonflement de la jambe, douleur persistante au ventre, maux de tête sévères, vision trouble, minuscules taches de sang sous la peau au-delà du site de l'injection.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients du vaccin. • Traitement en cours à l'héparine (héparine non fractionnée ou à bas poids moléculaire). • Antécédent de thrombose veineuse et/ou artérielle majeure accompagnée d'une thrombocytopénie après l'administration de vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19. • Antécédent de thrombose des sinus veineux cérébraux (TSVC) avec thrombocytopénie ou une thrombocytopénie induite par l'héparine (TIH).

3 Pfizer-BioNTech

Vaccin des laboratoires Pfizer-Biontec : est un nouveau vaccin basé sur l'ARN messager (ARNm), une petite partie du matériel génétique qui dirige les cellules pour

produire la petite partie de la protéine Spike présente à la surface du coronavirus SARS-Cov-2 Virus (Tableau 5).

Tableau v : Caractéristiques du Vaccin Pfizer-BioNTech [14]

Dénomination	Pfizer-BioNTech®
Composition qualitative et quantitative	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. L'ARN messager (ARNm) simple brin à coiffe en 5' est produit à l'aide d'une transcription in vitro sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes et codant pour la protéine Spike (S) virale du SARS CoV-2. • Excipients : ((4-hydroxybutyl) azanediyl) bis(hexane-6,1-diyl) bis(2-hexyldécanoate) (ALC-0315) 2- [(polyéthylène glycol) -2000] -N, N-ditétradécylacétamide XII. (ALC-0159)1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) Cholestérol Chlorure de potassium Phosphate monopotassique Chlorure de sodium Phosphate disodique dihydraté Saccharose Eau pour préparations injectables • Flacon : 6 doses de 0,3 ml après dilution / Diluant : NaCl 0,9% (1,8ml)
Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • Injection après dilution, en IM au niveau du muscle deltoïde (partie supérieure du bras, ne pas pincer la peau) • Deux doses de 0,3 ml chacune • J0 (1ère dose) puis J28-J42 (2ème dose)
Indications Thérapeutiques	Immunsation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 16 ans et plus
Immunsation	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité globale : 95% • Efficacité formes graves : 90% • Efficacité sujets âgés 60-75 ans : 95% • Efficacité d'une seule dose : 52%
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> • Très fréquents : <ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection : douleur, gonflement - Réactions systémiques : fatigue, céphalées, myalgies, frissons, arthralgies, fièvre • Fréquents : <ul style="list-style-type: none"> - Réaction au site d'injection : rougeur - Réactions systémiques : nausées • Peu fréquents : <ul style="list-style-type: none"> - Lymphadénopathie, douleur aux extrémités, insomnies, malaise - Prurit au site d'injection • Rares : <ul style="list-style-type: none"> - Paralysie faciale périphérique aigue • Fréquence indéterminée : <ul style="list-style-type: none"> - Anaphylaxie, hypersensibilité <p>* Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la 2ème dose.</p>

4 Johnson & Johnson

Le vaccin du laboratoire Johnson & Johnson est un vaccin à "vecteur viral" (Tableau 6). Il utilise un autre virus à faible virulence comme support, modifié pour ajouter des instructions génétiques de certains des virus responsables de Covid-19. Une fois à l'intérieur de la cellule, une protéine Sars-CoV-2 typique est produite, éduquant le système immunitaire à la reconnaître, similaire au vaccin AstraZeneca.

Tableau vi : Caractéristiques du Vaccin Janssen [14]

Dénomination	<i>Vaccin Janssen / Laboratoire Janssen–Cilag International NV</i>
Composition qualitative et quantitative	<ul style="list-style-type: none"> • Vaccin à vecteur viral non répliquatif (adénovirus ad26). • Excipients : chlorure de sodium, acide citrique monohydraté, citrate trisodique, polysorbate 80, 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD), éthanol, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, eau pour préparation injectable
Posologie et mode d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • En IM au niveau du muscle deltoïde (partie supérieure du bras, ne pas pincer la peau) • 1 dose de 0,5 ml • Retourner délicatement le flacon, avant utilisation, en position verticale pendant 10 secondes, ne pas secouer.
Indications thérapeutiques	<p>Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV2 chez les personnes de 40 ans et plus</p> <p>Son utilisation peut être envisagée entre 18 et 40 ans en cas de forte circulation du virus et tant que le rapport Bénéfice/Risque est jugé encore favorable par le Comité de veille scientifique et suivi des vaccins de la COVID-19.</p>
Immunisation	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité globale : 66,9 % • Efficacité contre les formes graves : 85,4 %
Effets indésirables	<p>Très fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : douleur • Réactions systémiques : céphalée, fatigue, myalgie, nausées <p>Fréquents</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site d'injection : érythème, gonflement • Réactions systémiques : toux, arthralgie, fièvre, frissons <p>Peu fréquents : Tremblement, éternuement, douleur oropharyngée, rash, hyperhydrose, faiblesse musculaire, extrémités douloureuses, dorsalgie, asthénie, malaise</p> <p>Rares : Hypersensibilité, urticaire.</p> <p>Très rares : Thrombose associée à une thrombocytopénie*</p> <p>Fréquence indéterminée : Anaphylaxie, syndrome de fuite capillaire (SFC)**.</p> <p>* Des cas sévères et très rares de thrombose en association avec une thrombocytopénie ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agissait de thromboses veineuses telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles.</p> <p>** Le SFC est une maladie rare caractérisée par des épisodes aigus d'œdème affectant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients susmentionnés. • Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (SFC).

IV. Les préparatifs des pays pour l'introduction des vaccins anti-COVID-19

1 L'échelle mondiale

Au total, 92 pays à revenu faible ou intermédiaire pourront avoir accès aux vaccins anti-COVID-19 par l'intermédiaire du système de garantie de marché du Mécanisme COVAX (COVID-19 Vaccines Global Access).

Le système de garantie de marché du COVAX est l'instrument de financement novateur qui appuiera la participation au mécanisme de 92 pays à revenu faible ou intermédiaire, leur permettant d'accéder à des doses de vaccins anti-COVID-19 sûres et efficaces financées par des donateurs. Ce système, associé à un soutien supplémentaire en vue de la préparation et de la prestation des pays, fera en sorte de protéger à court terme les populations les plus vulnérables de tous les pays, quel que soit leur niveau de revenu.

Ces 92 pays participant à l'AMC doivent élaborer des plans nationaux définitifs de déploiement et de vaccination lesquels seront examinés par l'OMS (L'Organisation mondiale de la Santé), l'UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) et d'autres partenaires afin de garantir leur efficacité. Les plans nationaux peuvent être soumis par l'intermédiaire de la plateforme des partenaires

Une fois que l'examen des plans des pays est effectué afin de garantir le respect des principaux critères de préparation, ils peuvent se voir attribuer des vaccins par l'intermédiaire du Mécanisme COVAX. Les pays ne participant pas à l'AMC sont également invités à soumettre leurs plans nationaux aux fins d'examen et pour recevoir des informations en retour et ainsi améliorer leur plan.[15]



Figure 2 : Le système COVAX[16]

2 L'échelle nationale

Durant l'année 2020, le Maroc a pris part aux réunions institutionnelles organisées par les partenaires internationaux.

Ainsi, à l'échelle nationale, un plan organisationnel de vaccination a été mis en point dont l'objectif est la surveillance et le déploiement de la vaccination anti-COVID-19 au Maroc.

De ce fait, le Maroc s'est inscrit au dispositif COVAX pour renforcer la disponibilité des vaccins[17] afin de se positionner parmi les premiers pays à bénéficier des doses adéquates de vaccins assurant ainsi une protection de la santé publique, le Maroc a conclu en 2020 :

- Un accord de coopération avec le groupe SINOPHARM :
 - Pour la participation aux essais cliniques.
 - L'acquisition des vaccins.
 - Le transfert de technologie.
- Un mémorandum d'entente pour l'acquisition de vaccins anti-COVID-19 produits par la société « R-Pharm », sous licence du groupe « AstraZeneca ».

Par ailleurs, sa majesté le Roi Mohammed VI, a donné ses hautes directives pour lancer une campagne nationale de vaccination massive et gratuite (28/01/2021) contre COVID-19 de plus, afin de faciliter l'activation de cette opération d'envergure au niveau national et territorial, un ensemble de mesures ont été prises. Il s'agit notamment[17]:

- La mise en place d'un comité national scientifique Adhoc pour l'élaboration et le suivi de la stratégie vaccinale contre le SARS-COV-2 ;
- La mise en place d'autres organes de gouvernance (Comité pharmaceutique, Comité logistique, Comité de communication et Comité de suivi et évaluation)
- L'identification des centres de vaccination ;
- La déclinaison du plan national en plans régionaux ;
- La mobilisation de tous les acteurs pour la réussite de la campagne : Ministère de l'Intérieur, secteur privé, Facultés de médecine et des Instituts de formation en santé...
- Un renforcement de la chaîne de froid ;
- La mise en place d'un plan logistique ;

- La mise en place d'un plan de communication et de sensibilisation sur la campagne de vaccination contre la covid-19 ;
- Développement d'un système d'information dédié à la campagne de vaccination.

V. La réponse immunitaire induite par la vaccination anti-COVID-19

Le principe des vaccins est d'induire une protection contre un agent pathogène en mimant son interaction naturelle avec le système immunitaire humain. Il permet ainsi d'induire une mémoire immunitaire qui nécessite plusieurs acteurs pour être mise en place. Les deux principaux compartiments sont l'immunité innée et l'immunité adaptative au sein desquels de nombreux acteurs jouent un rôle important.[18]

Tout d'abord, lors de la vaccination, sur le site, le muscle, la peau ou les tissus sous-cutanés, les cellules immunitaires doivent se fixer à l'antigène, les cellules dendritiques, les neutrophiles ou les macrophages et elles le transportent ensuite vers les tissus lymphoïdes, ici les ganglions lymphatiques, les cellules présentatrices de l'antigène le présentent aux lymphocytes B et aussi aux lymphocytes T.

Ensuite, les lymphocytes B et T sont activés avant de proliférer.

Une fois que ces lymphocytes B et T ont proliféré et se sont différenciés, ils circulent dans le sang jusqu'aux muqueuses, puis la réponse mémoire est activée dans la moelle osseuse.

L'antigène se fixe sur les cellules présentatrices d'antigène qui migrent vers une certaine zone des ganglions lymphatiques, elles présentent l'antigène aux lymphocytes T CD4 et CD8.

- Elles stimulent les lymphocytes T CD4, lesquels stimulent les lymphocytes B, jouant leur rôle d'auxiliaire.
- La stimulation des lymphocytes T folliculaires auxiliaires entraîne un changement d'isotype des lymphocytes B.
- Elle permet aussi la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes produisant des anticorps et en lymphocytes B mémoire, ils stimulent aussi les lymphocytes T CD8 qui deviennent cytotoxiques et capables de nous protéger, notamment contre les virus.

Ensuite, on a la réponse mémoire et la formation d'une mémoire immunologique durable.

C'est très important pour assurer une réponse plus rapide et plus efficace lors de la réexposition à un pathogène donc la cinétique de la réponse immunitaire est très importante... [18], [19]

En outre, il existe un concept important à considérer par rapport à la vaccination et à la dynamique de transmission c'est **l'immunité collective**.

La vaccination protège directement les individus en induisant une immunité active chez ceux qui ont été vaccinés et pour qui le vaccin fonctionne. Mais elle peut aussi protéger les individus de la population qui n'ont pas d'immunité, soit parce qu'ils n'ont pas été vaccinés, soit parce que le vaccin n'a pas fonctionné pour eux. Ceci est dû à un phénomène appelé immunité collective qui apporte une protection indirecte aux personnes qui n'ont pas leur propre immunité. Tandis que la proportion de la population immunisée augmente, les taux de transmission dans la population diminuent et les individus susceptibles ont moins de chance d'être exposés à l'infection, même s'ils n'ont pas d'immunité qui les protège directement.

Si le niveau d'immunité de la population est assez élevé, l'épidémie peut être évitée car les chaînes de transmission d'une personne à l'autre ne s'établissent pas et ne se maintiennent pas.

On n'a donc pas d'épidémie de façon continue[20][21].

La figure au-dessous représentation schématique de la dynamique de propagation de la maladie lorsqu'une personne infectée est introduite dans une population complètement vulnérable (panneau du haut) par rapport à une situation où une personne infectée est introduite dans une population qui a atteint le seuil d'immunité collective (panneau inférieur). Dans la population naïve, une éclosion apparaît rapidement, alors que dans le scénario de l'immunité collective, le virus ne se propage pas et persiste dans la population.

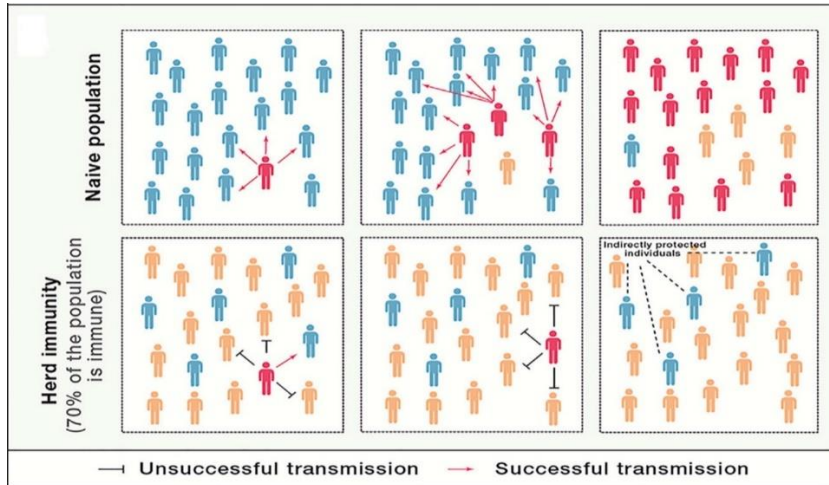


Figure 3 : Représentation schématique de la dynamique de propagation de la maladie.[22]

VI. L'innocuité des vaccins contre le COVID-19

Il y a trois façons de tester l'innocuité des vaccins, par ordre d'une crédibilité accrue : simulations par ordinateur, expériences animales et essais sur l'homme.

Les pays du monde entier déploient en ce moment des vaccins contre la COVID-19, et l'innocuité de ces vaccins est un sujet d'intérêt majeur. L'innocuité des vaccins est l'une des plus grandes priorités de l'OMS, et nous travaillons en étroite collaboration avec les autorités nationales pour élaborer et instaurer des normes garantissant que les vaccins contre la COVID-19 sont sûrs et efficaces. Des millions de personnes ont reçu des vaccins contre la COVID-19 en toute sécurité. Tous les vaccins anti-COVID-19 approuvés ont été soigneusement testés et continuent de faire l'objet d'une surveillance. Certains vaccins contre la COVID-19 ont été développés avec une approche qui utilise l'ARN messager (ARNm). La technologie des vaccins à ARNm est étudiée depuis plus de dix ans, notamment pour le développement de vaccins contre le virus Zika, la rage et la grippe.

L'innocuité de ces vaccins à ARNm a fait l'objet d'une évaluation rigoureuse et les essais cliniques ont montré qu'ils induisent une réponse immunitaire durable.

Les vaccins contre la COVID-19 ont été testés dans le cadre de vastes essais cliniques contrôlés randomisés, auxquels participent des personnes appartenant à une large tranche d'âge, aux deux sexes, à différentes ethnies, ainsi que des personnes présentant des

affections connues. Les vaccins ont montré un niveau élevé d'efficacité dans toutes les populations.

Les vaccins se sont avérés sûrs et efficaces chez les sujets présentant différentes affections sous-jacentes associées à une majoration du risque de forme sévère de la maladie. Il s'agit notamment de l'hypertension artérielle, du diabète, de l'asthme, des maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, ainsi que des infections chroniques stables et contrôlées.

La consultation d'un médecin avant d'être vaccinées est obligatoire pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli, les personnes âgées très fragiles, les personnes ayant des antécédents de réaction allergique sévère aux vaccins, les personnes vivant avec le VIH et les femmes enceintes ou allaitantes.

VII. Les effets indésirables des vaccins COVID-19

Les vaccins sont des médicaments, et à ce titre ils peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables (EI) plus ou moins sévères. Il est donc nécessaire, comme pour tout autre médicament, d'en évaluer le rapport bénéfice/risque (B/R), ce d'autant plus que les vaccins sont administrés dans la grande majorité des cas à des sujets sains, exempts de toute pathologie préexistante. Cependant, dans le cas des vaccins, cette évaluation doit être appréhendée dans le contexte des stratégies vaccinales, ce qui impose deux niveaux d'analyse : le rapport B/R individuel pour le sujet vacciné et le rapport B/R collectif qui peut toucher les populations non vaccinées.

La détermination médicale et scientifique de la causalité d'un vaccin dans la survenue d'un EI répond à des critères stricts, définis sur le plan international par le Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) [8]. Ils sont les suivants :

- La consistance : l'association de l'EI et du vaccin doit être consistante, donc reposer sur plusieurs cas suspects rapportés.
- La force de l'association : l'association entre l'EI observé et la vaccination doit être forte, en reposant sur une analyse épidémiologique bien conduite et statistiquement significative, et avec une relation dose-réponse après exposition au vaccin.

- La spécificité : l'EI observé doit être spécifiquement associé au vaccin, après élimination d'éventuels biais de confusion.
- La relation temporelle : une relation temporelle claire doit être établie entre la vaccination et l'EI, c'est-à-dire que la vaccination doit précéder les symptômes les plus précoces observés.
- Enfin, la vraisemblance biologique : l'association observée doit être explicable en termes biologiques, tant en termes de compréhension de l'histoire naturelle de la survenue de l'EI qu'en termes physiopathologiques. Ainsi, une observation isolée d'un cas de pathologie survenue après une vaccination ne suffit pas à établir l'imputabilité de ladite vaccination.

Comme tout vaccin, les vaccins contre la COVID-19 peuvent provoquer des effets indésirables ; la plupart sont d'une intensité légère ou modérée et disparaissent d'eux-mêmes en quelques jours. Comme le montrent les résultats des essais cliniques, des effets indésirables plus graves ou plus durables sont possibles. Les vaccins font l'objet d'une surveillance continue pour détecter les événements indésirables.

Les effets indésirables associés aux vaccins anti-COVID-19 qui ont été rapportés étaient pour la plupart d'intensité légère à modérée et n'ont pas duré plus de quelques jours. Les effets indésirables typiques sont les suivants : douleur au point d'injection, fièvre, fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, frissons et diarrhée. La probabilité que l'un de ces effets indésirables survienne après la vaccination varie selon le vaccin concerné.[23]

VIII. L'impact des variantes SARS-CoV-2 sur l'efficacité des vaccins anti-COVID-19

L'émergence à l'échelle mondiale de variants préoccupants (COV) multiples peut causer une plus grande gravité d'infection et transmissibilité. Les effets de neutralisation réduits par les anticorps sont atteints par l'infection ou la vaccination d'origine naturelle et diminuent l'efficacité des vaccins ou des options thérapeutiques. Les systèmes de classification des variantes génétiques ont été établis par le CDC (Center for Disease Control and Prevention) et l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) indépendamment pour distinguer les COV émergents et les variants d'intérêt (COV). Les COV sont classés

par l'OMS comme étant alpha (B.1.1.7), bêta (B.1.351), gamma (P.1) et delta (B.1.617.2). Toutes ces souches ont montré une modification génétique du gène S en comparaison avec la souche native de Wuhan. Le nombre maximum de mutations dans la protéine S change le taux d'infection, la gravité, l'affinité avec le récepteur hôte ACE2, et aussi la possibilité de modifier l'efficacité des anticorps neutralisants et l'efficacité du vaccin (Figure 8A).

La vague Gamma, la vague Alpha, la vague Delta et la vague Omicron. Omicron a des sous-variants, et le variant BA.2, également appelé "Omicron furtif", est celui qui nous inquiète le plus. On sait que le variant BA.2, l'Omicron furtif, est plus contagieux que l'Omicron original et il y a eu des cas de personnes infectées deux fois par Omicron : Omicron, puis le variant BA.2 d'Omicron. Donc une première infection vous protège, mais pas complètement, c'est ce qu'on sait d'Omicron. La vaccination ne vous protège pas complètement, une infection ne vous protège pas complètement, et la vaccination plus une infection ne vous protègent pas complètement (Figure 8B).

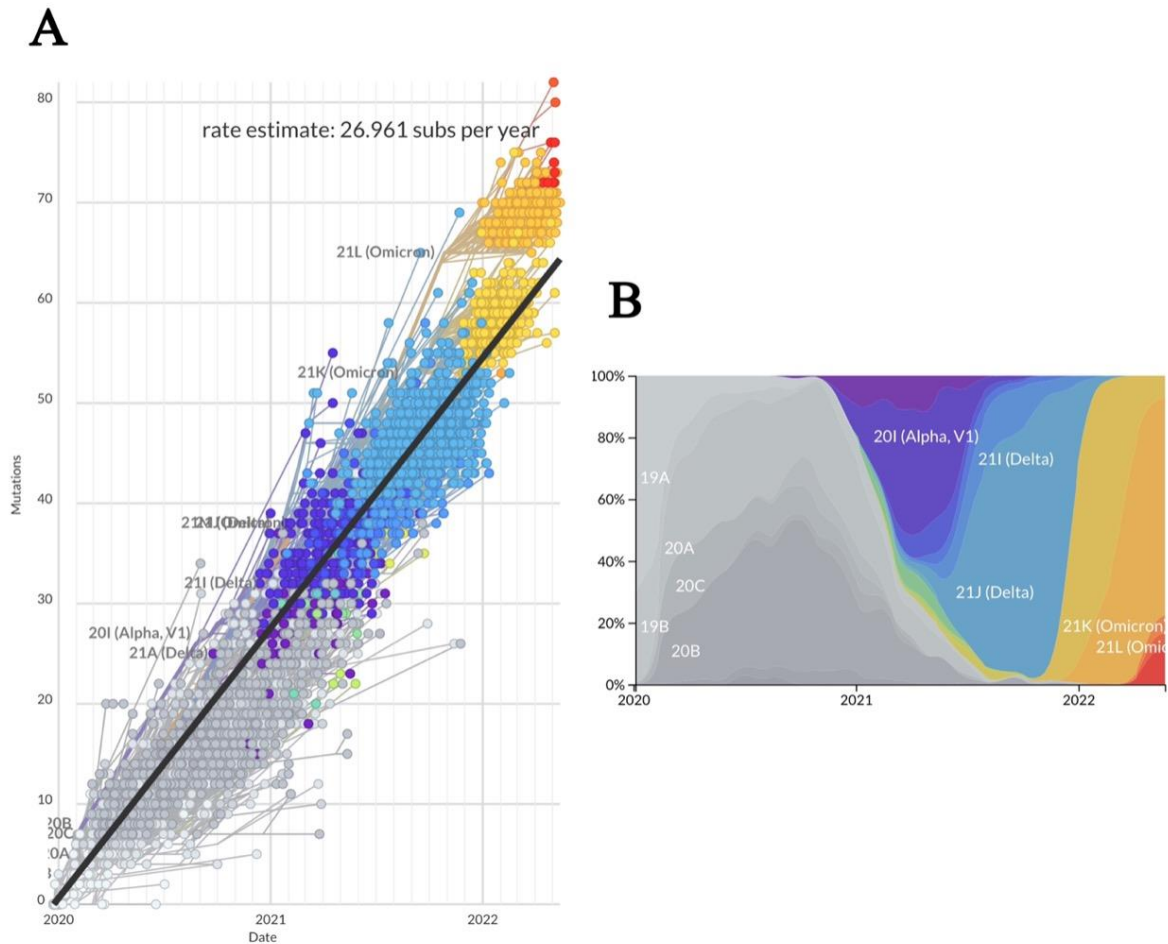


Figure 4 : Épidémiologie génomique du SRAS-CoV-2 avec sous-échantillonnage à l'échelle mondiale depuis le début de la pandémie, (A)Phylogénie. (B)fréquences par couleur clade[24]

Très vite, l'apparition de variants viraux a engendré des variations de l'efficacité et de l'efficacité perçues ou enregistrées, certains sont listés dans Le tableau sous dessous. Plus récemment, le variant Omicron, avec le grand nombre de mutations de sa protéine Spike, a soulevé de nombreuses questions sur la nécessité d'une dose de rappel pour augmenter le niveau d'anticorps et assurer une protection suffisante afin d'éviter une hospitalisation et un décès.

Vaccine	Efficacy	Effectiveness	Efficacy vs delta	Effectiveness vs variants	Effectiveness vs omicron
Pfizer	95%	97% (Israel) hosp; 89% (CAN) hosp	Unknown	88% (UK); 87% (CAN)	86% (booster)
Moderna	94.5%	90% (US)	Unknown	72% (CAN)	72% (2d); 88% (3d)
AstraZeneca	62% (full); 90% split	66 - 85% (UK)	Unknown	67% (CAN); 60-67% (UK)	Unknown
Sinovac	50-91% (multiple countries)	88% (Chile); 90% (Indonesia) for hosp	Unknown	50% (disease, gamma)	Unknown
Sinopharm	79%	93% (UAE) hospitalization	Unknown	Unknown	Unknown
Janssen	72% (USA); 57% (RSA)	Unknown	71% (RSA), hosp	71% (delta, hosp), 96% (death) RSA 91% hosp (Holland)	61% → 84% (RSA), hosp after booster
Bharat	81% (India)	Unknown	65.2%	Unknown	Unknown
Novavax	89-93% (US), 60.1% (RSA)	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Sputnik V	92%	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Clover	64% (all)	Unknown	79%	Unknown	Unknown
Zydus Cadila	66%	Unknown	66%	Unknown	Unknown

Figure 5 : L'effet d'apparition de variants viraux sur des variations de l'efficience et de l'efficacité perçues ou enregistrées

PARTIE PRATIQUE

B. MATERIEL ET METHODES

1 Type et lieu d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle et comparative selon les résultats des tests PCR en temps réel par l'utilisation du technologie GeneFinder™ COVID-19 Plus. L'ensemble du processus expérimental et collection des données ont été réalisé au **Laboratoire International** privé d'analyses biologique à l'unité biologie moléculaire dans la ville Sidi Kacem, pour une durée de 4 mois du février 2022 à juin 2022.

2 RT-PCR en temps réel pour la détection du coronavirus SARSCoV-2

2.1 Principe

La RT-PCR en temps réel est une méthode qui permet la détection de l'ARN du nouveau coronavirus SARSCOV-2 en utilisant la transcription inverse de l'ARN viral et la réaction en chaîne par polymérase en temps réel (RT-PCR) avec détection par fluorescence du produit amplifié. La PCR en temps réel est basée sur la détection de la fluorescence produite par une molécule fluorophore, qui augmente au fur et à mesure que la réaction se déroule en fonction de la présence du virus. Cette molécule est une sonde d'ADN à double marquage qui se lie spécifiquement à la région cible de l'ADNc du virus, son principe repose sur l'activité exonucléase 5-3 de la Taq polymérase qui clive la sonde lors de son hybridation à la séquence complémentaire permettant l'émission d'une fluorescence. L'augmentation du signal émet par l'émetteur est proportionnel au nombre de copies polymérisées à chaque cycle de la PCR.

La PCR se compose de cycles répétés : la dénaturation de l'ADNc par chauffage, l'hybridation d'amorces et l'élongation et la synthèse du brin d'ADN par la Taq polymérase. L'ensemble d'amorces et de sondes est conçu pour détecter le gène SARSCoV2 N, le gène E et le gène RdRP. La valeur de cycle de seuil (Ct) est un nombre de cycle, auquel la fluorescence générée dans une réaction franchit le seuil et le signal de fluorescence augmente.

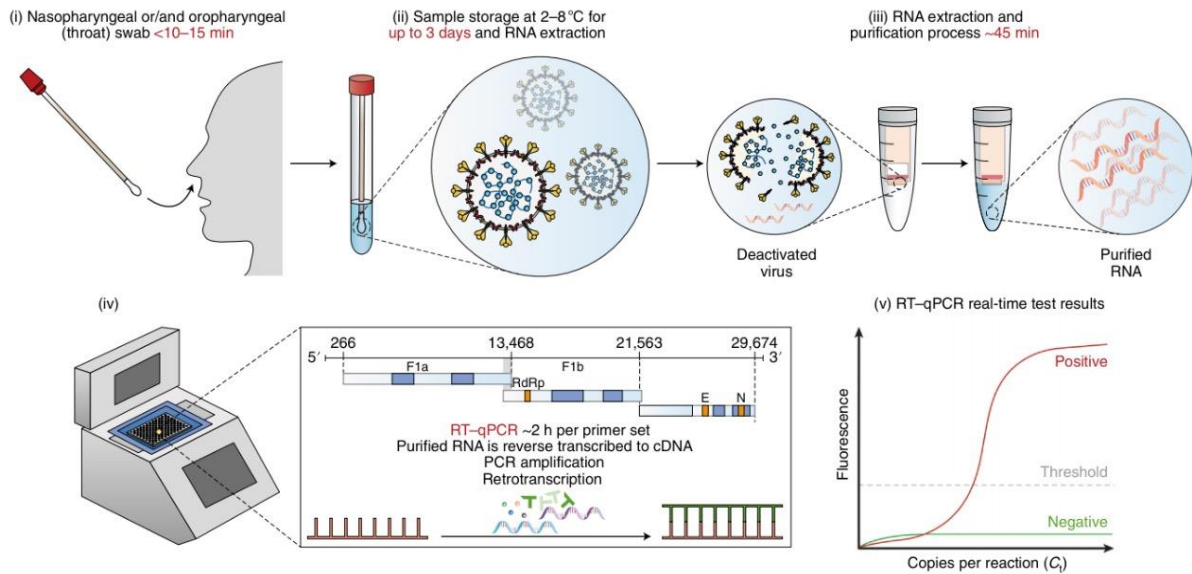


Figure 6 : Test RT-PCR pour la détection de l'infection par SARS-CoV-2[25]

2.2 Protocol générale

En effet chez toute personne symptomatique ou non, le diagnostic de certitude pour confirmer et assurer le suivi de l'infection par le SARS-CoV-2 repose sur la détection de l'ARN viral dans les prélèvements des voies aériennes supérieures (écouvillonnage nasopharyngé ou oro-pharyngé) et/ou inférieures (liquide de lavage broncho-alvéolaire) par RT-PCR (Annexe). En fonction du type de prélèvement réalisé, l'ARN viral peut être détecté 1 à 2 jours avant l'apparition des signes cliniques et peut persister plusieurs jours voire plusieurs semaines après le début de la symptomatologie, le pic étant atteint au cours de la semaine suivant les signes cliniques. L'interprétation du test RT-PCR réalisé dépend non seulement des qualités intrinsèques des réactifs utilisés en termes de sensibilité et spécificité mais aussi de l'expérience de l'utilisateur.

Les prélèvements de Covid 19 (nasopharyngé) sont faits dans une salle qui se trouve dans une partie isolée du laboratoire avec une salle d'attente spéciale.

L'appareil Quant Gene 9600 qui est utilisé pour la PCR covid19, il permet diverses analyses : quantitative, qualitative, courbe standard, courbe de fusion en temps réel, analyse des courbes de fusion à haute résolution (HRM) et analyse de SNP.

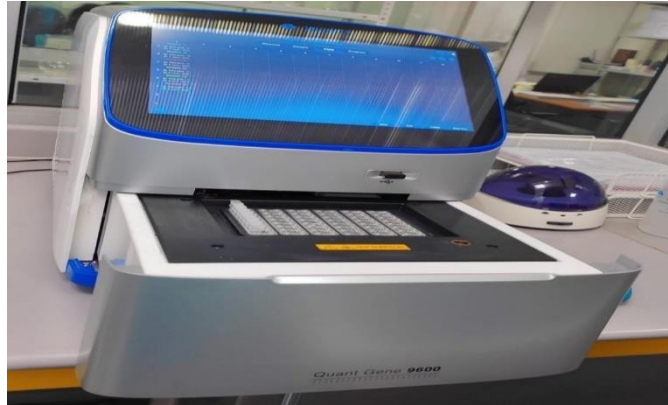


Figure 7 : Automate pour RT-PCR (Quant Gene 9600)

2.3 Interprétation des résultats

Les échantillons peuvent être interprétés en fonction du tableau suivant :

Tableau vii : Guide post-analytique pour l'interprétation des résultats.

	Valeur Ct				Résultats
	RdRp (FAM)	E (Texas Red)	N (JOE)	IC (CY5)	
1	≤43	≤43	≤43	≤35	COVID-19 Positive
2	≤43	≤43	ND	≤35	
3	≤43	ND	≤43	≤35	
4	≤43	ND	ND	≤35	Refaire le test (COVID-19 Positive si RdRp≤43)
5	ND	≤43	≤43	≤35	Refaire le test (COVID-19 Positive si E et N ≤43)
6	ND	ND	≤43	≤35	Refaire le test (COVID-19 Positive si E ≤43)
7	ND	≤43	ND	≤35	Beta coronavirus
8	ND	ND	ND	≤35	Négative
9	ND	ND	ND	ND	Non concluant

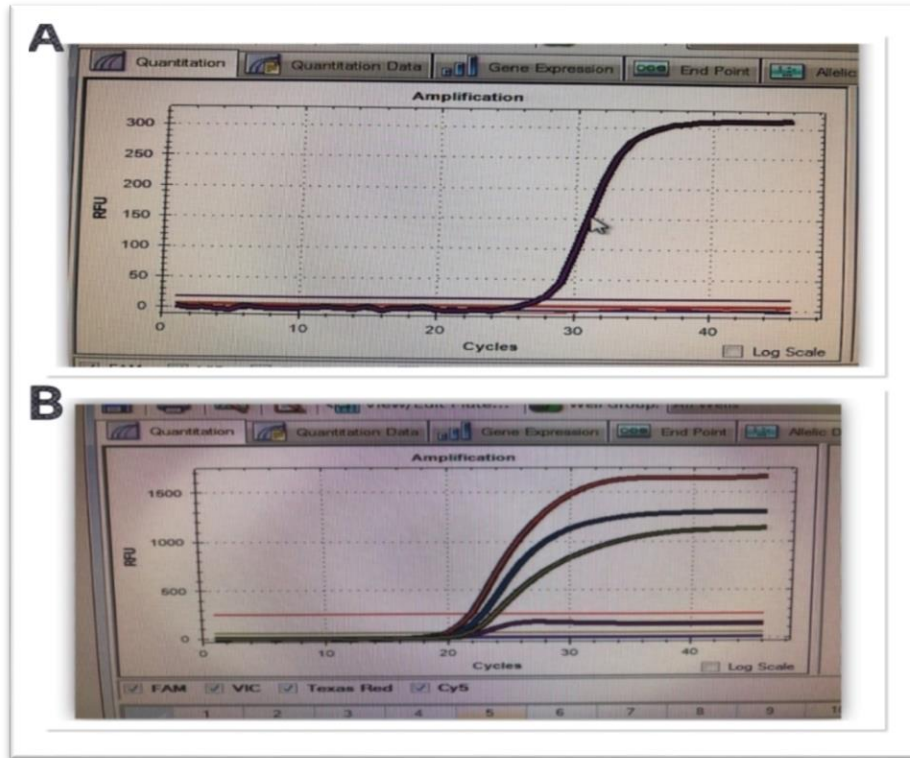


Figure 8 : Interprétation des résultats. (A) Validation du contrôle négatif, (B) Validation du contrôle positif : Vérifier le rapport d'amplitude de fluorescence des 3 gènes par rapport au contrôle interne (exemple : Kit GeneFinder).

2.4 Limites du test

Faire attention aux sources d'erreurs lors de la validation technique des résultats, Les erreurs peuvent être récapitulées dans le tableau suivant :

Tableau viii : Les erreurs lors de la validation des résultats.

Cas d'erreurs	Causes possibles	Comment y remédier
D'erreurs de faux positifs	<ul style="list-style-type: none"> • Evaporation au niveau des puits de la microplaque. • Contamination des puits par un fluorophore. • Contamination lors de la manipulation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Nettoyage des puits. • Faire attention à l'absence de bulles d'air. • Vérifier visuellement le niveau de remplissage.
D'erreurs de faux négatifs	<ul style="list-style-type: none"> • Non-respect de la chaîne de froid. • Des inhibiteurs contenus dans l'échantillon. • Présence de gouttelettes dispersées sur la paroi des puits. 	<ul style="list-style-type: none"> • Contrôle interne. • Les inhibiteurs de PCR (RNase) doivent être éliminés. • Procéder à une centrifugation de la microplaque.

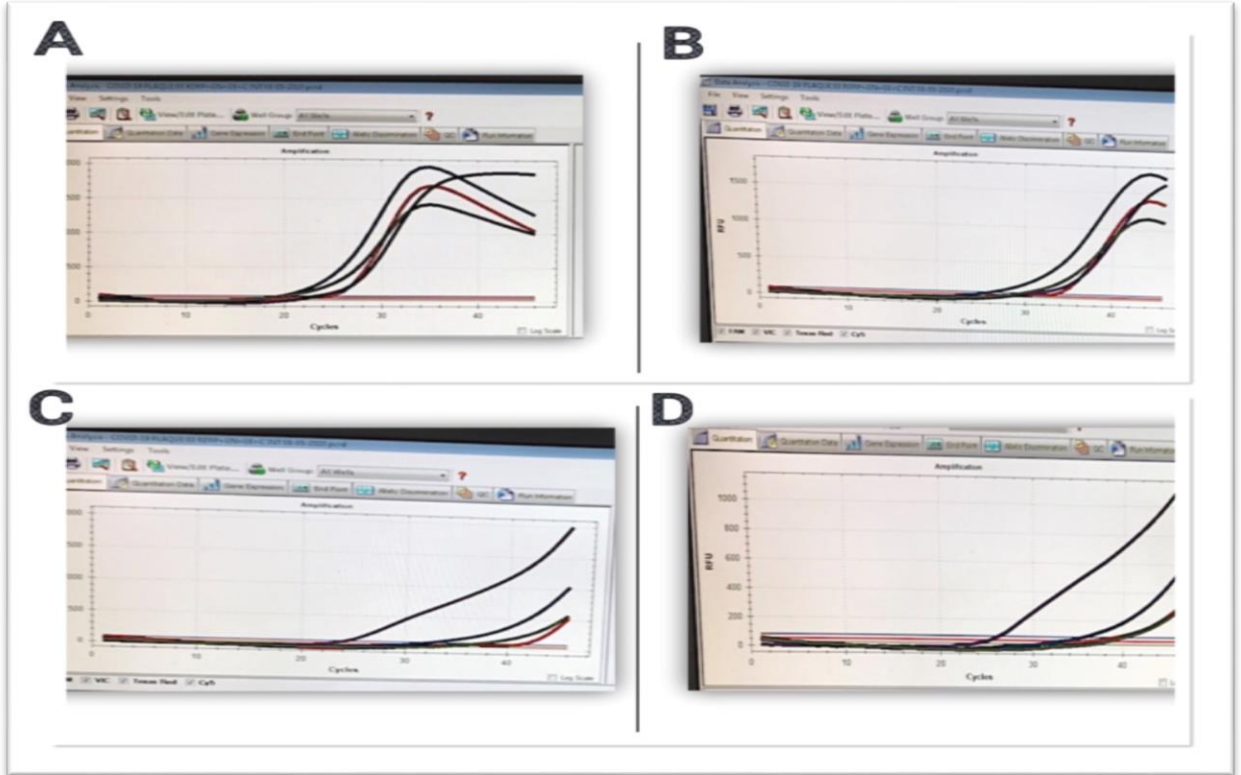


Figure 9 : Des exemples de faux positifs. (A) Exemple de faux positif avec un aspect de courbe de fluorescence non sigmoïde (B) Exemple de faux positif avec un aspect de courbe de fluorescence non sigmoïde, (D) Exemple de faux positif avec un aspect de courbe de fluorescence non sigmoïde. (C) Exemple de faux positif avec un aspect de courbe de fluorescence non sigmoïde.

- Les utilisateurs doivent être formés et familiarisés avec cette technologie avant d'utiliser cet appareil.
- Tous les résultats de diagnostic générés doivent être interprétés en fonction avec d'autres résultats cliniques.
- Utilisez ce produit uniquement avec 'ARN extrait les échantillons biologiques humains suivants : Lavage alvéolaire, prélèvement nasopharyngé et expectorations.
- Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'infection, car les résultats dépendent du prélèvement d'échantillon approprié et absence d'inhibiteurs.
- La présence d'inhibiteurs de la PCR peut entraîner résultats non valides avec ce kit.

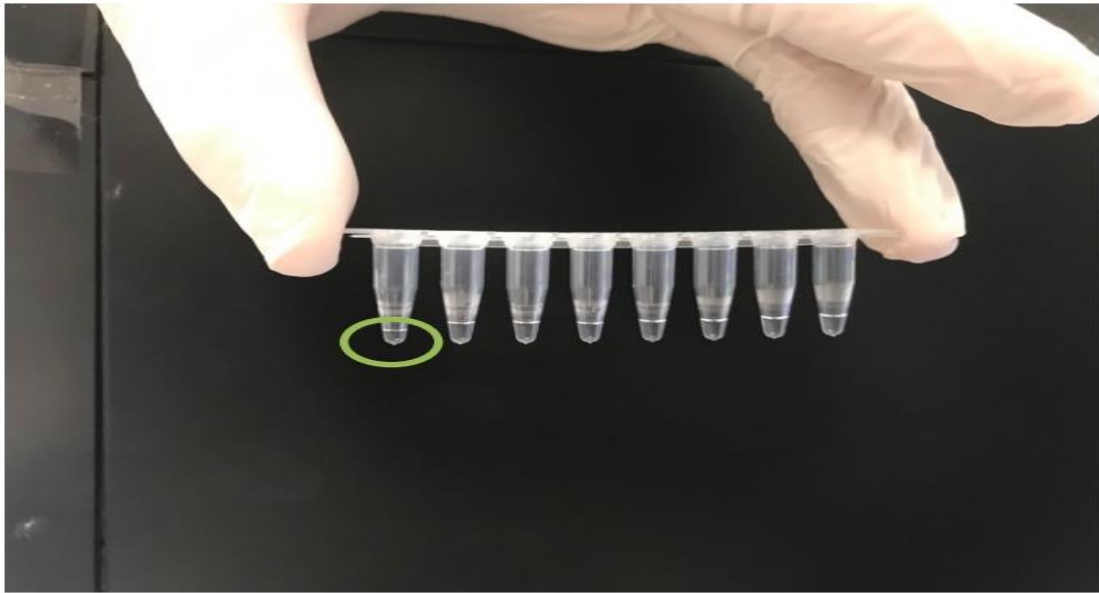


Figure 10 : Évaporation d'un puit : le niveau du puit est bas par rapport aux autres après amplification à la fin de la PCR.

3 Le Processus de sélection des données pour l'enquête

3.1 Les données globales

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle des tests de SARS CoV-2, au sein d'un laboratoire privé d'analyses biologiques dans la ville de Sidi Kacem. Le test réalisé est le PCR. Dans notre étude, nous avons inclus toutes les personnes qui ont fait ces tests Covid19. Les indications étaient ;

- Voyage à l'étranger,
- Symptomatologie covid19,
- Sujet contact,
- Concours d'embauche,
- Travail ou retours d'un congé.

3.2 Les données spécifiques

Le processus de sélection des données repose sur des tests de diagnostic moléculaire, qui dans notre cas la technique de qRT-PCR



Interprétation des résultats doit prendre en compte le contexte clinico-épidémiologique de la zone géographique.



La collection des données à partir de même laboratoire, même technique et technologie, même protocole expérimental, pour garantir la meilleure fiabilité du résultat possible.

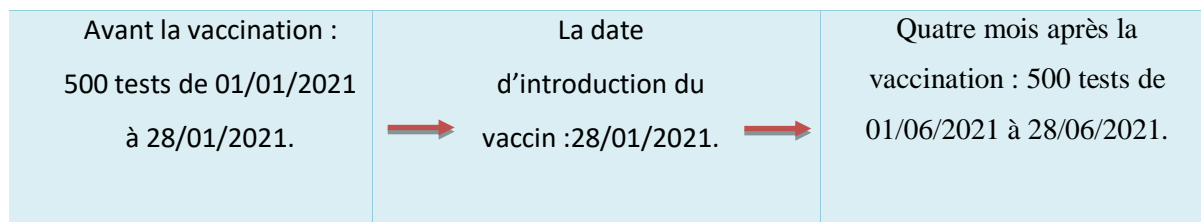


On focalise sur deux intervalles de temps avant et après l'introduction du vaccin au Maroc (sachant que le processus de vaccination prend du temps, et il en va de même pour le corps humain pour développer son immunité contre le virus), on prend en considération l'étude doit reposer sur la même souche de virus et pas sur deux variant différent.



Le prélèvement des données a fait sur des phases normales de propagation de virus sans impact des facteurs exogènes (Nous ne prenons pas en compte le nombre de doses d'un même type de vaccin ou de types différents pour un individu).





Tirer des conclusions sur l'efficacité des vaccins en fonction de facteurs tels que le sexe et l'âge des patients par visualisation et comparaison des résultats.

Figure 11 : Schéma représentatif des processus de sélection des données pour l'enquête.

C. RESULTATS

1 Résultats globaux

1.1 Evaluation du nombre des tests Covid-19 dans le temps

Durant la crise sanitaire liée à l'épidémie du Covid-19, santé publique Maroc se base sur les tests PCR pour la diagnostique. Le tableau ci-dessous représente la répartition des nombres des tests PCR dans les premières huit mois de l'année 2021.

Tableau ix : Evolution du nombre des tests PCR Covid-19 durant l'année 2021

	Janvier	Février	Mars	Avril	May	Juin	Juillet	Aout	Septembre	Octobre	Total
Pourcentage (%)	5,20	5,3	6	2	1,80	7,2	13,2	32,80	18,60	7,90	100

Dans notre série nous remarquons un pic des tests PCR Covid 19 réalisés en mois d'Août et de Septembre avec un pourcentage de 32,80% et 18,60% respectivement.

1.2 Répartition des tests PCR selon les indications

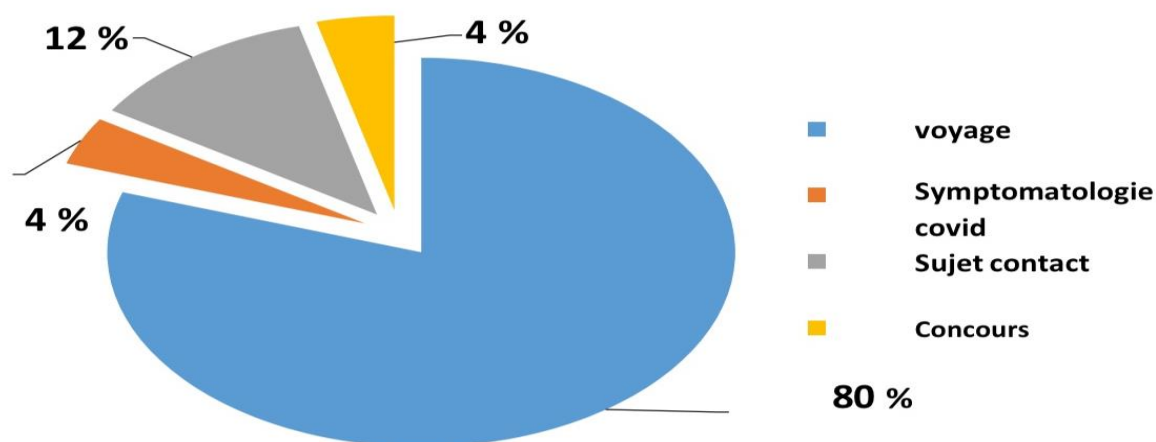


Figure 12 : La répartition des tests PCR Covid-19 selon l'indication

L'indication la plus fréquente est le voyage avec un pourcentage de 80% suivie par les sujets contacts qui représente 12% puis les voyageurs et raison administratives et concours 4% chacune.

1.3 Représentation des tests PCR positifs/négatifs selon l'indication

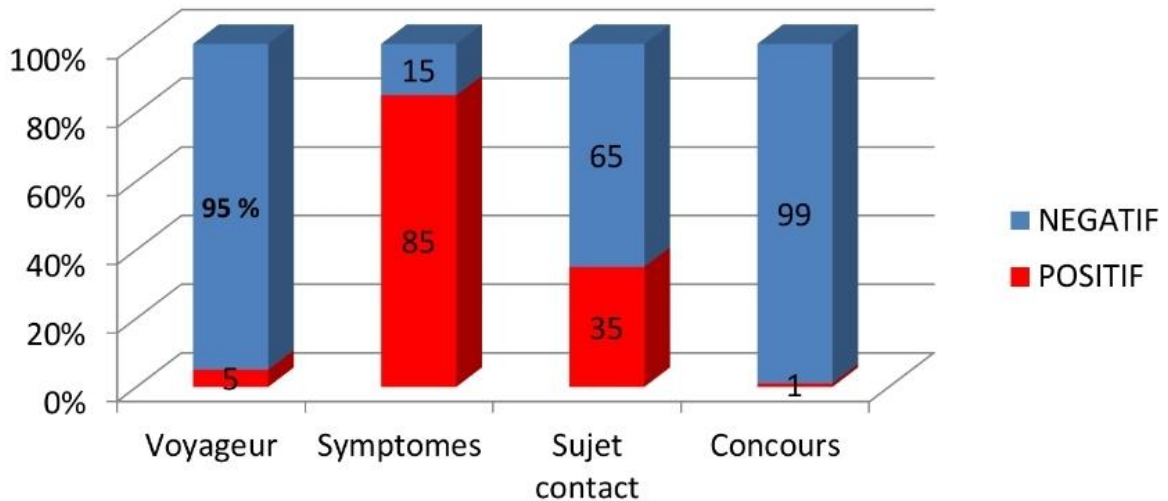


Figure 13 : La répartition des tests PCR Covid-19 positifs/négatifs selon l'indication

Le pourcentage des tests PCR covid -19 positifs est plus élevé chez les patients qui ont fait ce test parce qu'ils présentent une symptomatologie clinique avec une valeur de 85 %, suivie par les sujets qui étaient en contact avec des cas covid 19 positifs avec un pourcentage de 35%. Par contre pour les patients qui ont fait la PCR pour des raisons de voyage et %. Cas positifs représentent un pourcentage de 5% et 1% respectivement.

2 Résultats spécifiques et comparative entre l'état vaccinal et non vaccinal

2.1 La distribution des résultats des tests qRT-PCR selon la positivité et la négativité

Tableau x : La distribution des résultats des tests qRT-PCR selon la positivité et la négativité.

	Test Positif (+%)	Test Négatif (-%)	Total (+/-%)
Avant la vaccination	5.6%	94.4%	100%
Après la vaccination	1%	99%	100%

2.2 La distribution des tests qRT-PCR selon le sexe

2.2.1 Répartition des tests positifs et négatifs selon le sexe

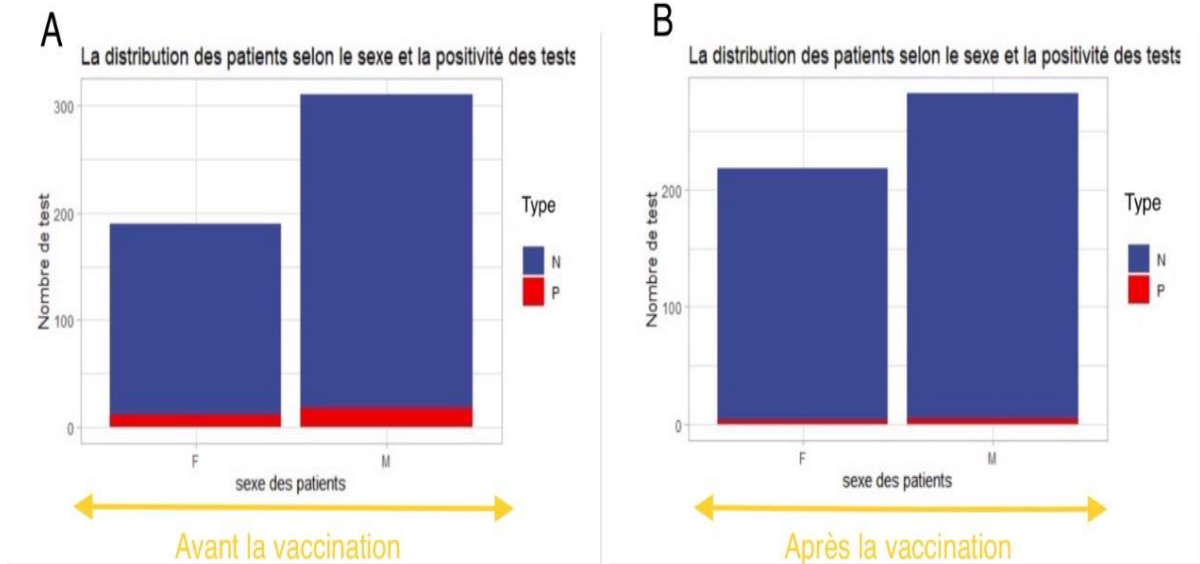


Figure 14 : Prévalence et distribution des tests qRT-PCR selon le sexe avant et après la vaccination. (A) la distribution des patients selon le sexe et la positivité des tests avant la vaccination. (B) la distribution des patients selon le sexe et la positivité des tests après la vaccination.

Dans notre laboratoire pendant cette période de 4 mois, tests PCR sont positifs dont 180 femmes ce qui représente 36 % et 320 positifs sont des hommes pour un pourcentage de 64%.

2.2.2 Répartition des tests positifs selon le sexe

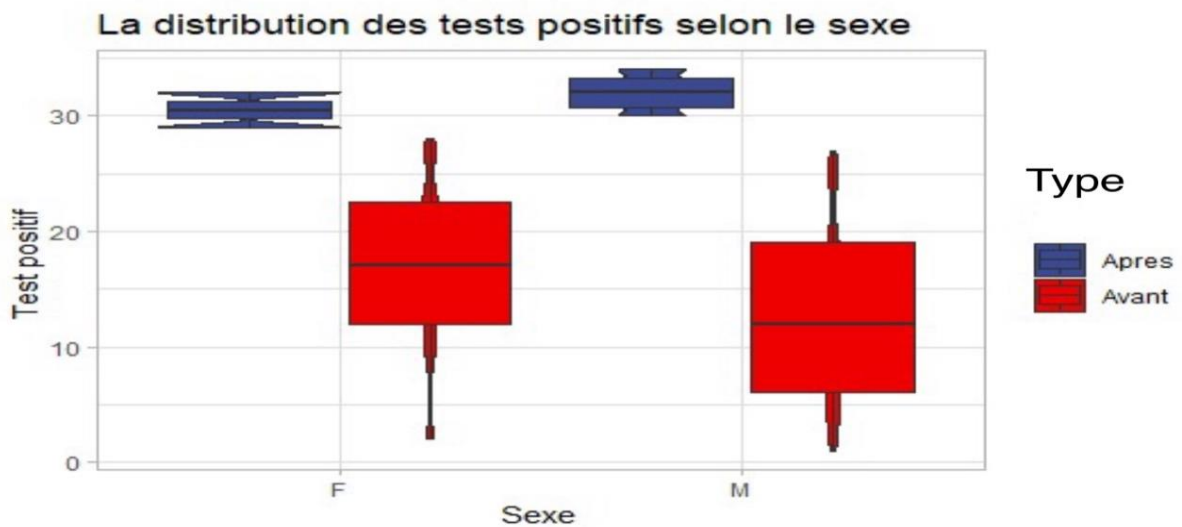


Figure 15 : La distribution des tests positifs selon le sexe.

La répartition des patients qui ont testés positivement montre une diminution des cas positif après la vaccination que ce soit le sexe mais d'une manière différente à cause de valeur moyenne des femelles qui est inférieur à ceux des hommes.

2.3 La distribution des tests qRT-PCR positifs selon l'âge

2.3.1 Répartition d'âge des patients selon la densité et le type

Répartition d'âge des patients selon la densité et le type

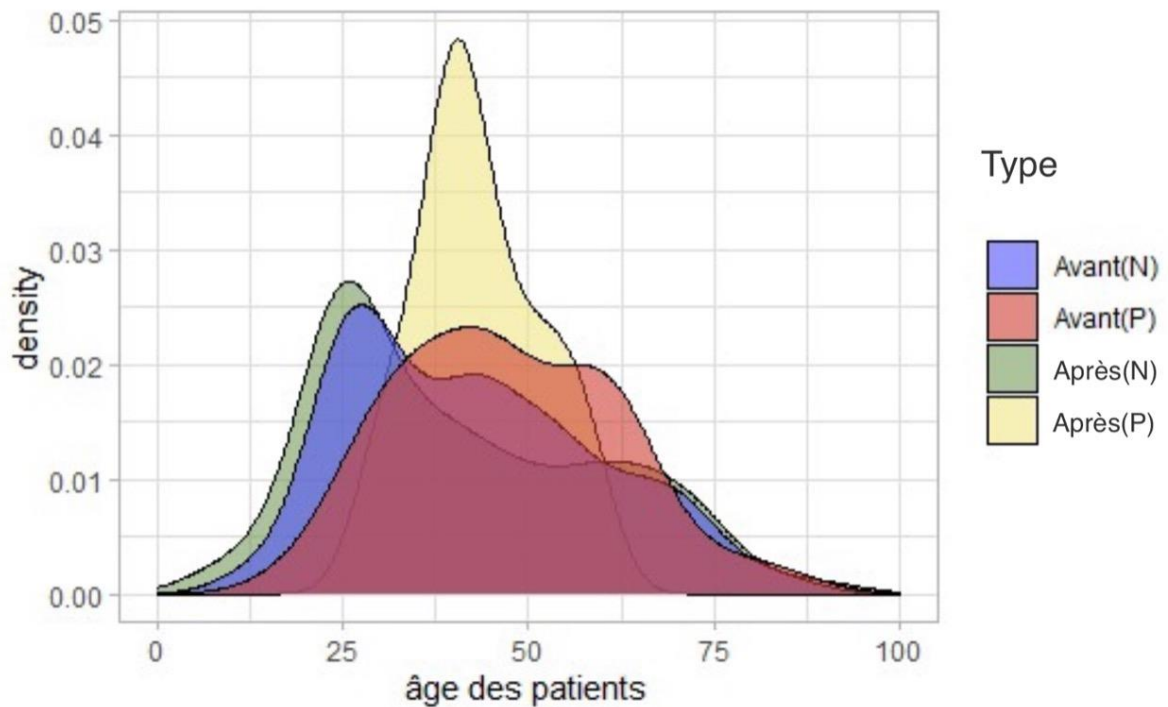


Figure 16 : Répartition d'âge des patients selon la densité et le type. *Avant(N)* ; les tests négatifs avant la vaccination. *Avant(P)* ; les tests positifs avant la vaccination. *Après(N)* ; les tests négatifs après la vaccination. *Après(P)* ; les tests positifs après la vaccination.

La répartition d'âge des patients testés positifs, on a une valeur maximale de 0,023 de moyenne d'âge 41 ans pour le groupe non vaccines, contre 0,048 de moyenne d'âge 45 ans pour le groupe vaccines.

2.3.2 Répartition selon l'âge et le type

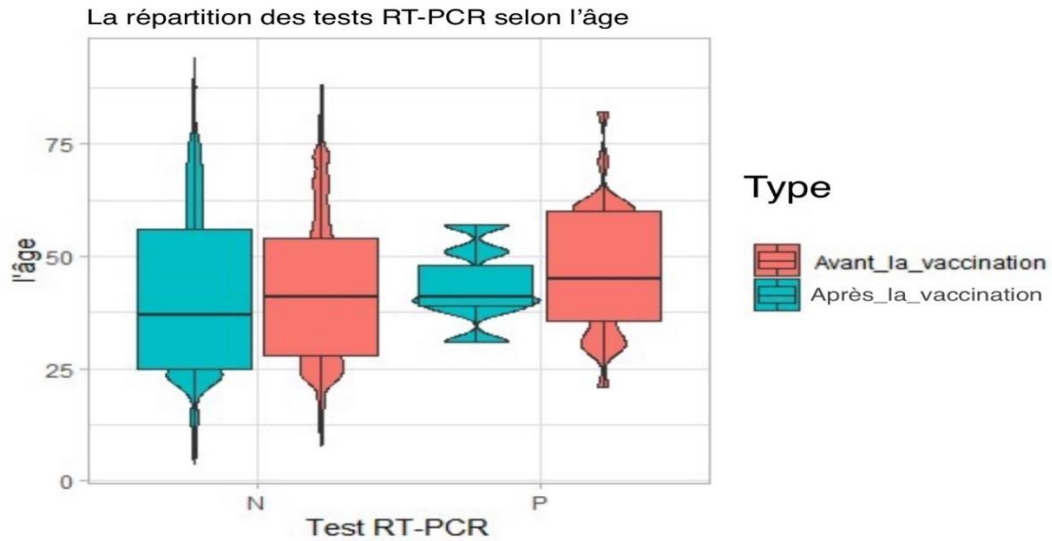


Figure 17 : Répartition des tests RT-PCR selon l'âge. (N) ; les tests négatifs. (P) ; les tests positifs.

Les patients qui ont un test positif contiennent une valeur de médian faible par rapport les patients qui ont un test négatif que ce soit l'état vaccinal.

2.3.3 Répartition selon l'âge, le sexe, et le type

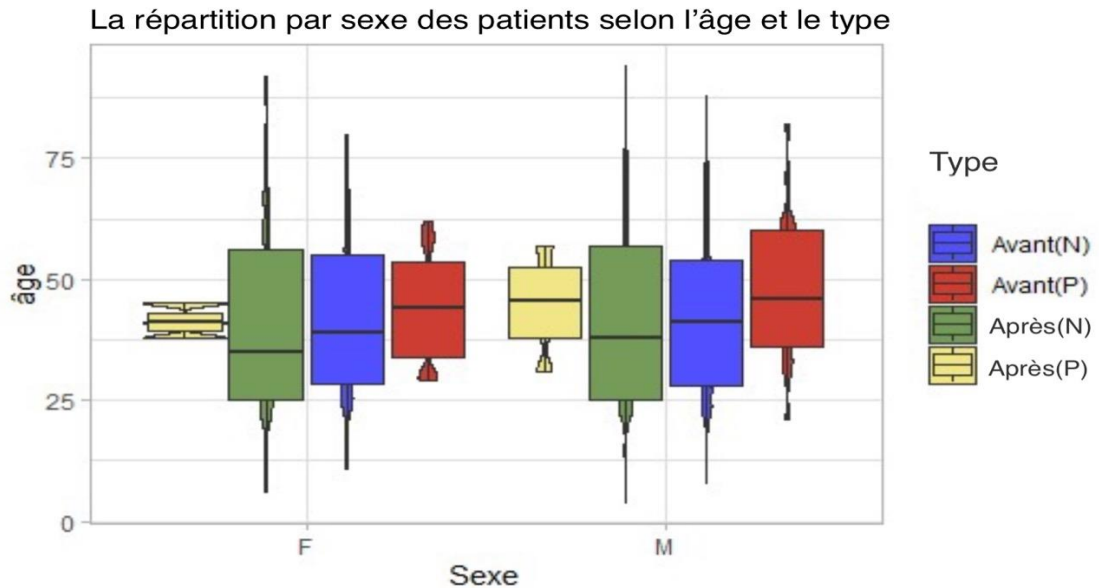


Figure 18 : Répartition par sexe des patients selon l'âge et le type. Avant(N) ; les tests négatifs avant la vaccination. Avant(P) ; les tests positifs avant la vaccination. Après(N) ; les tests négatifs après la vaccination. Après(P) ; les tests positifs après la vaccination.

La plus grande part de l'efficacité des vaccins appartient aux femmes en général, et aux femmes aux extrémités d'âge en particulier.

D. DISCUSSION

Concernant l'évolution du nombre de tests Covid-19 dans le temps, nous avons constaté un pic du nombre de tests PCR réalisés dans notre laboratoire durant les mois d'août et de septembre pour deux raisons principales : d'une part, la zone de Sidi Kacem se situait dans ces deux régions à un grand nombre d'immigrants européens qui sont rentrés au Maroc cet été. La seconde est l'arrivée d'une troisième vague de Covid-19 au Maroc, avec une augmentation des cas asymptomatiques et des contacts positifs.

A propos la répartition des tests selon les indications médicales ou administratives la majorité des tests on était réalisé pour des voyageurs (80%) contre 4% pour les patients malades et 12% pour les sujets contacts. Ce faible pourcentage des patients malades et sujets contacts est expliqués par Legrand travail fournie par de la délégation provinciale du ministère de la sante marocaine qui faisant plus de 300 tests gratuitement par jour pour toute catégorie de la population. En analysant la représentation des tests PCR positifs/négatifs selon l'indication : nous remarquons que le pourcentage des PCR positifs chez les cas symptomatique est plus élevé dans notre étude avec 85% ce qu'est expliqué par la pertinence des indications de test PCR par les médecins de la région qui ne prescrivent pas la PCR à tort et à travers et cela vue le niveau socio-économique de la population dans notre région. Ces résultats sont concordants avec ceux d'une étude qui rapporte l'expérience du laboratoire national de référence à Tunis en Tunisie, avec 82,5 % des cas symptomatiques [26]. Alors que dans une autre étude française 21 204 tests ont été réalisés en Iles De France dont 8 836 sont positifs pour le SARS-CoV2, avec un taux de positivité de 42 %. Ce faible taux des positifs est expliqué par la forte prescription des tests PCR en France.

Le faible taux chez les voyageurs et pour des raisons administratives (concours, reprise de travail) est expliqué par le fait que cette catégorie effectue un test antigénique en ambulatoire avant est expliqué.

La sensibilité et la spécialité inconstante des résultats des tests RT-PCR impliquer dans notre étude, nous poussant pour pris en compte certaines conditions de l'analyse et de l'interprétation, afin d'obtenir la meilleurs fiabilités et qualités des résultats.

La collection des données selon la disponibilité va orienter notre étude vers l'estimation de l'efficacité de vaccination au lieu de l'estimation pour chaque type de vaccin, cela favorable pour nous focalisons sur des caractéristiques individuelles d'un zone géographique tel que le sexe et l'âge qui influencent la variabilité d'efficacité.

La répartition des patients étant ayant réalisé l'analyse de diagnostic moléculaire par la technique RT-PCR, la technologie BIOER GeneFinder montre que 5,6 % portent le virus avant de recevoir la vaccination, contre 1 % qui ne le portant pas après avoir reçu le vaccin. Ceci montre une diminution importante dans le taux de positivité chez les personnes vaccinées. Nous précisant alors la différence de 82 % d'augmentation de l'acceptation et d'efficacité entre les deux groupes (vaccinés/non vaccinés). Nos résultats confirment ceux de *Lurie et al., (2020)*[5]

La répartition des patients qui ont testés positivement montre une diminution des cas positif après la vaccination que ce soit le sexe mais d'une manière différente à cause de valeur moyenne des femelles qui est inférieur à ceux des hommes.

Concernant la répartition d'âge des patients testés positifs il a une forme de la distribution différents en termes de densité, plus précisément une valeur maximale de 0,023 de moyenne d'âge 41 ans dans l'intervalle [6 ; 100] pour le groupe non vaccines, contre 0,048 de moyenne d'âge 45 ans dans l'intervalle [18 ; 58] pour le groupe vaccines. Partant de ce qui précède, nous pouvons expliquer tout cela sur la base de la baisse du nombre de patients positifs de deux extrémités d'âge, ce qui s'est traduit par une densité de celui-ci après la vaccination. Donc nos résultats montrent que les vaccins atteignent une efficacité non seulement élevée mais absolue aux extrémités d'âge.

En ce qui concerne, les personnes vaccinées ; les femmes ayant comme médiane 41 ans, limitent en bas par une valeur minimum de 39 ans, et en haut par une valeur maximum de 43 ans, par contre chez les hommes femmes ayant comme médiane 45 ans, limitent en bas par une valeur minimum de 43 ans, et en haut par une valeur maximum de 47 ans. Nos résultats montrent qu'après la vaccination, la plus grande part de l'efficacité des vaccins appartient aux femmes en général, et aux femmes aux extrémités d'âge en particulier.

Les résultats antérieurs peuvent être interprétés en fonction de la situation au Maroc et de celle de Sidi Kassem, où les hommes sont plus libres de voyager que les femmes. D'autre part, dans les premiers mois de la vaccination au Maroc, les personnes de grand âge étaient le groupe cible et prédominant de la vaccination.

E. CONCLUSION

La répartition des patients qui ont testés positivement montre une diminution des cas positif après la vaccination que ce soit le sexe mais d'une manière différente à cause de valeur moyenne des femelles qui est inférieur à ceux des hommes.

Partant de ce qui précède, nous pouvons expliquer tout cela sur la base de la baisse du nombre de patients positifs de tous bords, ce qui s'est traduit par une densité de celui-ci dans le groupe toujours attaché.

Après la vaccination, la plus grande part de l'efficacité des vaccins appartient aux femmes en général, et aux femmes aux limites de l'âge en particulier.

Montrer l'efficacité des vaccins, chacun selon le pourcentage de leur utilisation dans notre géographie, et donc ce qui donne de la valeur à nos recherches et permet l'évaluation et la comparaison avec la situation mondiale et ainsi donner un regard sur le court, le moyen et le long terme.

Annexe

Protocole de la détection du coronavirus SARS-CoV-2 par RT-PCR en temps réel :

- Allumer l'instrument
- Au démarrage, l'appareil effectue une auto-vérification, vérifier que tous les éléments de l'inventaire de l'appareil sont déchargés.

1 - Extraction de l'acide nucléique :

- ❖ Préparation de la plaque :
 - Nous ajoutons 300 μ L d'échantillon et 10ul de la solution PK (Protéine Kinase) aux colonnes 1 et 7 de plaque.
 - Placement de plaque sur l'instrument.
 - L'installation de barrettes jetables à 8 embouts sur l'instrument et exécutez le programme.
- ❖ Lancement du programme :
 - A partir de l'écran principal cliquez sur l'icône Run pour accéder à l'interface de navigation des fichiers.
 - Choisissez le programme correspondant dans le menu instrument (Devise) et cliquez sur run.
 - Le programme choisit s'affiche, cliquez sur Save/Run.

NB :

- En cas d'urgence cliquez sur STOP pour arrêter l'expérience ou sur PAUSE pour suspendre l'expérience.
- En cours de la réaction la porte de l'appareil doit rester fermée.
- A la fin de la réaction, déchargez la plaque et récupérez votre éluant dans les colonnes 5 et 11.
- ❖ Maintenance journalière :
 - A partir de l'écran principal cliquez sur **UV/Lamp** pour accéder à l'interface de réglage de la lampe Ultraviolet.
 - Après avoir réglé l'heure de la lampe UV, cliquez sur OK pour passer à l'état défini de l'heure de lampe UV.

2 – Préparation du mélange :

- Prenez en considération Stockage, manipulation et stabilité des réactifs.
- Décongelez tous les composants de 15 à 25 C. Mélanger doucement et centrifuger à basse vitesse pendant 5 secondes.

❖ Préparation le Master Mixture GeneFinder COVID-19 Plus RealAmp :

Composants	Volumes pour 1 réaction (μL)	Volumes pour N échantillons de patients (μL)
COVID-19 Plus Réaction Mixture	10 μL	10 * (N+3)
COVID-19 Plus Probe Mixture	5 μL	5 * (N+3)
Total (COVID-19 Plus Master Mixture)	15 μL	15 * (N+3)

- Mélangez 10 μL de réaction Mixture, 5 μL de probe mixture. Donc le nombre total du Master Mix : N échantillon + 1CP + 1CN +1 supplémentaire.

NB :

- Après l'extraction, l'ARN extrait est déposé dans les colonnes 5 et 11 de plaque.

3 – Amplification :

- Placer 15 μL de Master Mix du RT-PCR dans chaque tube ou plaque à 96 puits.
- Ajouter 5 μL d'échantillon d'ARN dans les tubes ou la plaque pour l'amplification et mélanger avec pipetage.
- Placer 5 μL de contrôle positif et de contrôle négatif dans chaque tube PCR ou plaque à puits de la même manière. Le volume total de réaction est de 20 μL par échantillon.
- Programmer le cyclé PCR en temps réel pour les quatre phases.
- Sélectionner les canaux de détection d'amplification.

References

- [1] S. Plotkin, "History of vaccination," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 111, no. 34. National Academy of Sciences, pp. 12283–12287, Aug. 26, **2014**. doi: 10.1073/pnas.1400472111.
- [2] Stanley A. Plotkin, "History of Vaccine Development," pp. 1-19, **2011**.
- [3] E. Canouï and O. Launay, "Histoire et principes de la vaccination," *Revue des maladies Respiratoires, Elsevier Masson*, pp. 1-6, **2018**, 10.1016/j.rmr.2018.02.015i.
- [4] E. Canouï and O. Launay, "Histoire et principes de la vaccination," *Revue des maladies Respiratoires, Elsevier Masson*, pp. 1-6, **2018**, doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.015i.
- [5] "Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed," *The New Journal of Medicine*, pp. 1-5, **2020**.
- [6] A. Nagy and B. Alhatlani, "An overview of current COVID-19 vaccine platforms," *Computational and Structural Biotechnology Journal*, vol. 19, pp. 2508–2517, **2021**, doi: 10.1016/J.CSBj.2021.04.061.
- [7] Michel Georget, "L'apport des vaccinations à la santé publique," pp. 8-33, **2014**.
- [8] Q. Zhou, R. Zhou, H. Yang, and H. Yang, "To Be or Not To Be Vaccinated: That Is a Question in Myasthenia Gravis," *Frontiers in Immunology*, vol. 12, **2021**, doi: 10.3389/fimmu.2021.733418.
- [9] F. P. Polack *et al.*, "Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine," *New England Journal of Medicine*, vol. 383, no. 27, pp. 2603–2615, **2020**, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [10] "Comment les vaccins sont-ils développés ?" <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed> (accessed May 16, **2022**).
- [11] T. G. Kimman, R. J. Vandebriel, and B. Hoebee, "Genetic variation in the response to vaccination," *Community Genetics*, vol. 10, no. 4. pp. 201–217, Sep. **2007**. doi: 10.1159/000106559.
- [12] D. Frasca, B. B. Blomberg, D. Garcia, S. R. Keilich, and L. Haynes, "AGE-RELATED FACTORS THAT AFFECT B CELL RESPONSES TO VACCINATION IN MICE AND HUMANS The impact of aging on humoral immunity to vaccination 1.1. Aging and influenza infection Aging induces a progressive reduction of immune function (immunosenescence). Humoral immune

- responses are impaired by aging, and elderly individuals become more prone to viral and bacterial infections 1,2. Hospitalization following infection with the influenza virus,” *Immunol Rev*, vol. 296, no. 1, pp. 142–154, **2020**, doi: 10.1111/imr.12864.
- [13] A. Pezeshki, I. G. Ovsyannikova, B. A. Mckinney, G. A. Poland, R. B. Kennedy, and R. Kennedy, “The Role of Systems Biology Approaches in Determining Molecular Signatures for the Development of More Effective Vaccines HHS Public Access,” *Expert Rev Vaccines*, vol. 18, no. 3, pp. 253–267, **2019**, doi: 10.1080/14760584.2019.1575208.
- [14] R. de Tunisienne Ministère La Santé -----, “Comité de Veille Scientifique et suivi des vaccins anti-COVID-19 Fiche technique sur les caractéristiques des vaccins.” pp.1-13, **2021**.
- [15] “Préparation des pays à l’introduction des vaccins anti-COVID-19.” <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/country-readiness-for-covid-19-vaccines> (accessed May 17, **2022**).
- [16] I. Com, “Orientations sur l’élaboration d’un plan national de déploiement et de vaccination applicable aux vaccins contre ka COVID-19,” pp.12-14 **2020**.
- [17] “coopération Internationale en santé,” pp. 17-21, **2020**.
- [18] E. Canouï and O. Launay, “Histoire et principes de la vaccination,” pp. 7-10, **2018**, doi: 10.1016/j.rmr.2018.02.015i.
- [19] C. Miot, C. Poli, E. Vinatier, P. Jeannin, and C. Beauvillain, “Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques,” *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2019, no. 512, pp. 42–51, May **2019**, doi: 10.1016/s1773-035x(19)30257-6.
- [20] H. E. Randolph and L. B. Barreiro, “Herd Immunity: Understanding COVID-19,” *Immunity*, vol. 52, no. 5. Cell Press, pp. 737–741, May 19, **2020**. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.012.
- [21] Roy M. Anderson & Robert M. May, “Vaccination herd immunity to infectious diseases ,” *Nature*, vol. 318 28 November **1985**.
- [22] “coopération Internationale en santé,” pp. 20-21, **2020**.
- [23] C. Miot, C. Poli, E. Vinatier, P. Jeannin, and C. Beauvillain, “Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques,” *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. **2019**, no. 512, pp. 42–51, 2019, doi: 10.1016/s1773-035x(19)30257-6.
- [24] J. Hadfield *et al.*, “Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution,” *Bioinformatics*, vol. 34, no. 23, pp. 4121–4123, **2018**, doi: 10.1093/bioinformatics/bty407.

- [25] B. D. Kevadiya *et al.*, “Diagnostics for SARS-CoV-2 infections,” *Nature Materials*, vol. 20, no. 5. Nature Research, pp. 593–605, May 01, **2021**. doi: 10.1038/s41563-020-00906-z.
- [26] L. T. Medicale, “4 ème congrès de la Société Tunisienne d’Oncologie Radiothérapie,” **2018**.