



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2022

Thèse N°: 33

REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'IMMUNOGÉNÉCITÉ, L'INNOCUITÉ ET L'EFFICACITÉ DES DIFFÉRENTS VACCINS CONTRE LA COVID-19

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Madame Sofia FELLAH

Née le 19 Octobre 1996 à M'irt (Khenifra)

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Covid-19; Vaccins; Efficacité; Innocuité; Revue systémique

Membres du Jury :

Monsieur Abdelhamid ZRARA

Professeur d'Immunologie

Monsieur El arbi BOUAI

Professeur de Biostatistique et de Santé Publique

Monsieur Yasser BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Madame Reda TAGAJDID

Professeur de Virologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

"والعلم مال المعدمين إذا همّوا

وأخوال جهالة في الحياة كأنه

والجهل يخفض أمة ويذلها

انظر إلى الأقوام كيف سمت بهم

خرجوا إلى الدنيا بغير حطام

ساع إلى حرب بغير حسام

والعلم يرفعها أجل مقام

تلك العلوم إلى المحل السامي"

الشاعر محمد الهراوي



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmadjid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –[Doyen de la FMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. [Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezhia *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr.BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique [Vice-Doyen à la Pharmacie](#)
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

| | |
|-----------------------|--------------------|
| Pr. BENKABBOU Amine | Chirurgie Générale |
| Pr. EL ASRI Fouad* | Ophthalmologie |
| Pr. ERRAMI Nouredine* | O.R.L |
| Pr. NITASSI Sophia | O.R.L |

Juin 2017

| | |
|--------------------------|---|
| Pr. ABI Rachid* | Microbiologie |
| Pr. ASFALOU Ilyasse* | Cardiologie |
| Pr. BOUAITI El Arbi* | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. BOUTAYEB Saber | Oncologie Médicale |
| Pr. EL GHISSASSI Ibrahim | Oncologie Médicale |
| Pr. HAFIDI Jawad | Anatomie |
| Pr. MAJBAR Mohammed Anas | Chirurgie Générale |
| Pr. OURAINI Saloua* | O.R.L |
| Pr. RAZINE Rachid | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. SOUADKA Amine | Chirurgie Générale |
| Pr. ZRARA Abdelhamid* | Immunologie |

Mai 2018

| | |
|----------------------------|---|
| Pr. AMMOURI Wafa | Médecine interne |
| Pr. BENTALHA Aziza | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL AHMADI Brahim | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EL HARRECH Youness* | Urologie |
| Pr. EL KACEMI Hanan | Radiothérapie |
| Pr. EL MAJJAOUI Sanaa | Radiothérapie |
| Pr. FATIHI Jamal* | Médecine Interne |
| Pr. GHANNAM Abdel-Ilah | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. JROUNDI Imane | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil | Radiologie |
| Pr. TADILI Sidi Jawad | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. TANZ Rachid* | Oncologie Médicale |

Novembre 2018

| | |
|------------------|--------------------------------------|
| Pr. AMELLAL Mina | Anatomie |
| Pr. SOULY Karim | Microbiologie |
| Pr. TAHRI Rajae | Histologie-Embryologie-Cytogénétique |

Novembre 2019

| | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| Pr. AATIF Taoufiq* | Néphrologie |
| Pr. ACHBOUK Abdelhafid * | Chirurgie réparatrice et plastique |
| Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid | Radiothérapie |
| Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. BASSIR RIDA ALLAH | Anatomie |
| Pr. BOUATTAR TARIK | Néphrologie |
| Pr. BOUFETTAL MONSEF | Anatomie |
| Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed * | Chirurgie-Générale |
| Pr. BOUZELMAT HICHAM * | Cardiologie |
| Pr. BOUKHRIS JALAL * | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAFRY BOUCHAIB * | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. CHAHDI HAFSA* | Anatomie pathologique |
| Pr. CHERIF EL ASRI ABAD * | Neuro-chirurgie |
| Pr. DAMIRI AMAL * | Anatomie Pathologique |

**Enseignant militaire*

| | |
|---------------------------------|---|
| Pr. DOGHMI NAWFAL * | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR | Pharmacie-Galénique |
| Pr. EL ANNAZ HICHAM* | Virologie |
| Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI* | Gynécologie-Obstétrique |
| Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN * | Chirurgie Générale |
| Pr. EL KAOUI HAKIM * | Chirurgie Générale |
| Pr. EL WALI ABDERRAHMAN* | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. EN-NAFAA ISSAM * | Radiologie |
| Pr. HAMAMA JALAL * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB* | O.R.L |
| Pr. HJIRA NAOUFAL * | Dermatologie |
| Pr. JIRA MOHAMED * | Médecine interne |
| Pr. JNIENE ASMAA | Physiologie |
| Pr. LARAQUI HICHAM * | Chirurgie-Générale |
| Pr. MAHFOUD TARIK * | Oncologie Médicale |
| Pr. MEZIANE MOHAMMED * | Anesthésie-Réanimation |
| Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES * | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| Pr. MOUZARI YASSINE * | Ophtalmologie |
| Pr. NAOUI HAFIDA * | Parasitologie-Mycologie |
| Pr. OBTEL MAJDOULINE | Médecine préventive, santé publique et Hyg. |
| Pr. OURRAI ABDELHAKIM * | Pédiatrie |
| Pr. SAOUAB RACHIDA * | Radiologie |
| Pr. SBITTI YASSIR * | Oncologie Médicale |
| Pr. ZADDOUG OMAR* | Traumatologie-Orthopédie |
| Pr. ZIDOUH SAAD * | Anesthésie-Réanimation |

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

| | |
|--------------------------------|---|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie-chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BARKIYOU Malika | Histologie-Embryologie |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire/Biotechnologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. RIDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |

PROFESSEURS HABILITES :

| | |
|---------------------------------|---------------------------|
| Pr. BENZEID Hanane | Chimie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie-chimie |
| Pr. DOUKKALI Anass | Chimie Analytique |
| Pr. EL JASTIMI Jamila | Chimie |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Histologie-Embryologie |
| Pr. LYAHYAI Jaber | Génétique |
| Pr. OUADGHIRI Mouna | Microbiologie et Biologie |
| Pr. RAMLI Youssef | Chimie |
| Pr. SERRAGUI Samira | Pharmacologie |
| Pr. TAZI Ahnini | Génétique |
| Pr. YAGOUBI Maamar | Eau, Environnement |

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A l'âme de mon Père, feu Dr FELLAH Ali

Cette œuvre est un hommage à mon cher papa, tu as été et tu seras toujours mon inspiration et ma source de motivation.

Le jour de nos adieux, je t'avais fait une promesse, celle de toujours faire de mon mieux pour te rendre fier, où que tu sois. Je tiendrai cette promesse dans mon cœur jusqu'au dernier jour de ma vie.

J'espère que, depuis le monde qui est le sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme gage de gratitude de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme.

Puisse Dieu, le Tout-Puissant, lui accorder sa sainte miséricorde.





A ma très chère mère, Hafid Mona

Si nombreuses que soient les phrases, même les plus expressives, elles ne peuvent témoigner du degré de respect et d'amour que je te porte.

Tu m'as comblée de tendresse et de soutien depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours.

En ce jour mémorable, pour moi comme pour toi, reçois ce travail en signe de ma profonde gratitude et de ma profonde estime.

Que le Tout-Puissant te donne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.





À mes chers frères Hicham et Fayçal

*À tous les souvenirs d'enfance passés avec vous, mes chers, en signe de ma
profonde reconnaissance pour le soutien que vous m'avez apporté. J'espère vous
avoir rendus fiers à travers ce modeste travail.*





*A mes Tantes Naima et Mariam, Mon oncle Kamal, son épouse Rajae et mes
petites cousines Zineb et Sara*

*Je ne saurais jamais vous remercier assez d'avoir renforcé ma motivation et de
m'avoir toujours poussée à poursuivre mes rêves.*

*Vous ne cessez d'exprimer votre fierté à mon égard, j'espère toujours être à la
hauteur de cet honneur.*


A toute la famille FELLAH

Je vous remercie tous de votre soutien de près ou de loin.

*Je tiens à remercier particulièrement ma cousine Sabah Fellah, plutôt ma
marraine.*

J'ai ouvert les yeux sur toi et tu m'as aimé comme si j'étais ton propre enfant.

Qu'aurais-je pu demander de plus que l'amour inconditionnel de deux mères ?





Mes pensées vont également à mes amis

Jihane, Salma, Chaimae ainsi que Alae et Omar.

On a ri et pleuré ensemble, on s'est entraidé et on s'est accepté mutuellement.

De vous voir prospérer et réussir dans tous les aspects de votre vie est l'objet de mes prières quotidiennes.

Je suis reconnaissante de vous avoir dans ma vie et je chérirai toujours le lien qui nous rassemble.

À chaque personne ayant contribué à mon développement, ce modeste travail est en votre honneur.

Louanges à Dieu le Clément le Tout-Puissant pour qu'il vous accorde tous santé et longue vie.



Remerciements





Je remercie Dieu le Tout-Puissant et le Miséricordieux, de m'avoir donné le courage et la force de terminer ce travail, mais aussi tout ce que j'ai pu accomplir à ce jour.





A mon maitre, président de thèse

Monsieur Professeur ZRARA ABDELHAMID

Professeur d'Immunologie

*Nous vous remercions sincèrement pour le temps et l'effort que vous m'avez
consacré en ces temps particuliers.*

*Vos qualités professionnelles et humaines imposeront toujours mon respect et
mon admiration.*





A mon maitre et directeur de thèse

Monsieur Professeur BOUAI TI EL ARBI

Professeur de Bio-statistique et de santé publique

Merci pour le privilège que vous m'avez fait en me confiant ce travail, pour votre acharnement, vos conseils et vos encouragements tout au long de la concrétisation de cette thèse.

Votre implication et vos compétences me serviront toujours de modèle. Veuillez accueillir l'expression de ma plus profonde gratitude et de mon immense considération.





A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Professeur BOUSLIMAN YASSIR

Professeur de Toxicologie

*Nous tenons à vous remercier chaleureusement d'avoir bien voulu juger ce
travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous adresser notre reconnaissance et
notre appréciation pour votre volonté d'enseigner et votre gentillesse.*

Notre sincère respect et notre profonde gratitude.





A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Professeur TAGAJDID REDA

Professeur de Virologie

*L'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse
nous tient à cœur.*

*Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude pour la bonté et la
simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre vive considération et de
notre sincère gratitude.*





A mon co-encadrant

Dr CHEMITAH TARJK

Médecin résident en biologie médicale

*Merci infiniment de m'avoir accompagné tout au long de ce travail.
Vous avez toujours été disponible pour répondre à mes questions sans la moindre
hésitation.*

*Sans votre appui et vos conseils constants, il m'aurait été difficile de mener à
bien cette thèse.*





*Liste des
abréviations*

Abréviations

| | |
|--------------------------------|--|
| AcNt | : Anticorps neutralisants |
| BPCO | : Bronchopneumopathie chronique obstructive |
| CDC | : Centers for disease control and prevention |
| CFT | : Cellule faisant tache |
| COVID-19 | : Coronavirus disease of 2019 |
| ECA2 | : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 |
| EI | : Effet Indésirable |
| EMA | : European Medicines Agency |
| EUL | : Emergency use list |
| EV | : Efficacité vaccinale |
| FDA | : Food and Drug Administration |
| GMT | : Geometric mean titer |
| GSAID | : Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data |
| HCP | : haut-commissariat au plan |
| HEPA | : High-Efficiency Particulate Air |
| IC | : Intervalle de confiance |
| INFγ | : Interféron gamma |
| MERS-COV | : Middle East respiratory syndrome coronavirus |
| NF-κB | : Nuclear factor-kappa B |
| NR | : Non rapporté |
| PBMC | : Cellules mononuclées du sang périphérique |
| PIB | : Produit intérieur brut |
| PNL | : Particule nanolipidique |
| PRISMA | : The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement |

| | |
|-------------------------------|---|
| PRRs | : Pattern Recognition Receptors |
| PV | : Particule virale |
| RBD | : Receptor binding domain |
| SDRA | : Syndrome de détresse respiratoire |
| SFC | : Syndrome de fuite capillaire |
| SGB | : Syndrome de Guillain-Barré |
| SRAS-CoV-2 | : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |
| TAAN | : Test d'amplification de l'acide nucléique |
| TGF-β | : Transforming growth factor |
| Th | : Lymphocytes T helper ou auxiliaire |
| TNFα | : Facteur de nécrose tumorale alfa |
| TTS | : Syndrome thrombotique thrombocytopénique |
| USI | : Unité de soins intensifs |
| VLP | : VIRUS like particles |
| VOC | : Variant of concern |
| VOI | : Variant of interest |



*Liste des
Illustrations*

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1: Chronologie du développement de la phase initiale de COVID-19..... | 2 |
| Figure 2: Chronologie des événements et application des mesures d'atténuation du risque COVID-19..... | 3 |
| Figure 3: Arbre phylogénétique construit à partir de 51 génomes complets de coronavirus par la méthode de Neighbour-joining..... | 8 |
| Figure 4: Structure de SARS –CoV 2..... | 11 |
| Figure 5: Représentation schématique du génome de nCoV-2019 et des principales protéines structurelles et non structurelles codées..... | 12 |
| Figure 6: Les mutations de la protéine S du SRAS-CoV-2 ont généré différents variants(20)...... | 18 |
| Figure 7: Catégories et exemples de facteurs pouvant affecter le risque de transmission du SRAS-CoV-2 lors de l'interaction entre un cas de COVID-19 et un contact..... | 24 |
| Figure 8: Mécanismes de l'âge, du sexe et de l'hypertension sur la sévérité de COVID-19..... | 30 |
| Figure 9: Prévalence des conditions médicales sous-jacentes chez les adultes vivant dans la communauté et hospitalisés pour cause de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)..... | 33 |
| Figure 10: Stades cliniques de COVID19..... | 35 |
| Figure 11: Modes de transmission du COVID-19..... | 36 |
| Figure 12: Le degré d'infectiosité d'une personne atteinte de COVID-19..... | 36 |
| Figure 13: Gradient d'expression de l'ECA2 avec une plus grande expression dans les voies respiratoires supérieures que dans les voies respiratoires inférieures..... | 37 |
| Figure 14: La période d'incubation du SARS-CoV-2..... | 38 |
| Figure 15: Réponse immunitaire aux infections virales..... | 39 |
| Figure 16: Fonctions des cellules T CD4+ observées chez COVID-19..... | 42 |
| Figure 17: Mécanisme pathogénique de la maladie grave du COVID-19..... | 45 |
| Figure 18: Stade II d'une infection à COVID-19, la phase pulmonaire..... | 46 |
| Figure 19: Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins ARNm contre le SRAS-CoV-2..... | 56 |

| | |
|--|----|
| Figure 20: vue schématique de la conception et du développement de vaccins inactivés contre le SRAS-CoV-2..... | 57 |
| Figure 21: Vue schématique de la conception et du développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2 vectorisés par des adénovirus..... | 58 |
| Figure 22: Vue schématique de la conception et du développement du vaccin Novavax COVID-19. | 59 |
| Figure 23: Diagramme de flux - PRISMA 2020 | 65 |
| Figure 24: Efficacité du vaccin contre l'hospitalisation ou le décès lié au SRAS-CoV-2 d'après les études en temps réel (en % et IC 95%) en fonction du nombre de doses. (Les intervalles de confiance sont délimités par la zone rectangulaire grise) | 86 |
| Figure 25: Efficacité du vaccin contre l'infection par le SRAS-CoV-2 d'après des études en conditions réelles (en % et IC95%) en fonction du nombre de doses. Les intervalles de confiance sont délimités par la zone rectangulaire grise. Les couleurs bleu, orange, rouge, bleu pâle et vert désignent respectivement les souches Alpha, Beta, Delta, Gamma et les non séquencées | 87 |

Liste des tableaux

| | |
|--|----|
| Tableau I: Classification des coronaviridae selon le comité international de taxonomie des virus (ICTV)(8)..... | 9 |
| Tableau II: Principales caractérisations des variants du SRAS-CoV-2 avec la protéine Spike mutée. | 17 |
| Tableau III: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à ARNm | 66 |
| Tableau IV: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à virus inactivé : | 69 |
| Tableau V: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à virus adénovirus..... | 73 |
| Tableau VI: Résumé des essais cliniques sur vaccin à sous-unité protéique | 78 |



Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction | 1 |
| Chapitre 1 : Généralités | 6 |
| 1 Agent pathogène | 7 |
| 1.1 Taxonomie et classification | 7 |
| 1.2 Composition du virus | 10 |
| 1.2.1 Structure | 10 |
| 1.2.2 Génome du virus | 11 |
| 1.3 Propriétés physicochimiques du virus | 12 |
| 1.4 Entrée et réplication du virus | 13 |
| 1.5 Les variants du SARS-CoV-2 | 15 |
| 1.5.1 Dénominations des différentes variants | 15 |
| 1.5.2 Les variants préoccupants ou VOC (variants of concern) | 16 |
| 2 Epidémiologie | 20 |
| 2.1 Réservoir | 20 |
| 2.2 Modes de transmission | 21 |
| 2.2.1 Transmission Directe | 21 |
| 2.2.1.1 Transmission aérienne | 21 |
| 2.2.1.2 Transmission oro-fécal | 21 |
| 2.2.1.3 Transmission oculaire | 22 |
| 2.2.1.4 Transmission verticale | 22 |
| 2.2.1.5 Autres voies de transmission | 23 |
| 2.2.2 Transmission indirecte | 23 |
| 2.3 Facteurs favorisants | 24 |
| 2.3.1 Facteurs favorisants la transmission | 24 |

| | |
|---|----|
| 2.3.1.1 Les caractéristiques de l'agent | 25 |
| 2.3.1.2 Les caractéristiques du cas | 25 |
| 2.3.1.3 Le contexte de l'interaction entre le cas et le contact | 26 |
| 2.3.1.4 Les éléments de prévention et de protection | 28 |
| 2.3.2 Facteurs favorisant la maladie grave | 29 |
| 2.3.2.1 Âge avancé et sexe masculin | 29 |
| 2.3.2.2 Conditions médicales sous-jacentes | 31 |
| 2.4 Physiopathologie | 34 |
| 2.4.1 Phase précoce | 35 |
| 2.4.2 Infection | 37 |
| 2.4.3 Incubation | 38 |
| 2.4.4 Réponse immunitaire de l'hôte | 39 |
| 2.4.4.1 La Réponse immunitaire innée | 39 |
| 2.4.4.2 Réponse immunitaire adaptative | 41 |
| 2.4.4.2.1 Les lymphocytes T CD4+ | 41 |
| 2.4.4.2.2 Les lymphocytes CD8+ | 43 |
| 2.4.4.2.3 L'immunité humorale | 43 |
| 2.4.5 Phase pulmonaire | 44 |
| 2.4.6 Phase d'hyperinflammation | 46 |
| 3 Lutte contre COVID 19 | 48 |
| 3.1 Contrôle de l'infection dans le cadre des structures sanitaires | 48 |
| 3.1.1 Type de chambre | 48 |
| 3.1.2 Type d'EPI (équipement de protection individuelle) | 48 |
| 3.1.3 Transport des patients en dehors de la chambre | 49 |
| 3.2 Prévention individuelle | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3 Prévention collective | 50 |
| 3.3.1 Distanciation sociale/physique | 50 |
| 3.3.2 Dépistage dans les milieux à haut risque | 51 |
| 3.3.2.1 Dépistage sériel dans les établissements collectifs | 51 |
| 3.3.2.2 Dépistage avant les événements collectifs | 51 |
| 3.3.3 Autres mesures de santé publique | 52 |
| 3.3.4 Vaccination | 53 |
| 3.3.4.1 Aperçu du développement du vaccin | 53 |
| 3.3.4.2 Cible antigénique | 54 |
| 3.3.4.3 Plateformes vaccinales | 54 |
| 3.3.4.3.1 Vaccins à ARN | 55 |
| 3.3.4.3.2 Vaccins inactivés | 56 |
| 3.3.4.3.3 Vaccins à vecteur adénovirus | 57 |
| 3.3.4.3.4 Vaccins protéiques recombinants | 58 |
| 3.3.4.4 Vaccins approuvés par l'OMS | 59 |
| Chapitre 2 : Partie pratique | 61 |
| 4 Matériels et Méthode | 62 |
| 4.1 Stratégie de recherche | 62 |
| 4.2 La sélection des études | 63 |
| 4.2.1 Critères d'inclusion | 63 |
| 4.2.2 Critères d'exclusion | 63 |
| 5 Résultats | 64 |
| 5.1 Résumé des résultats | 66 |
| 5.1.1 Vaccins à ARNm | 66 |
| 5.1.2 Vaccins à virus inactivé | 69 |

| | |
|--|------------|
| 5.1.3 Vaccins à vecteur adénovirus | 73 |
| 5.1.4 Vaccins à sous-unité protéique | 78 |
| 6 Discussion | 80 |
| 6.1 Immunogénicité | 81 |
| 6.1.1 Anticorps neutralisants | 81 |
| 6.1.2 L'immunité cellulaire | 82 |
| 6.1.3 Déclin de l'immunité | 82 |
| 6.2 L'efficacité | 83 |
| 6.2.1 Efficacité contre infection symptomatique COVID-19 | 83 |
| 6.2.2 Efficacité contre le décès et l'hospitalisation liés au COVID-19 | 83 |
| 6.2.3 Efficacité contre l'infection SRAS-CoV-2 asymptomatique | 84 |
| 6.2.4 Variant omicron et vaccins covid-19 actuels | 84 |
| 6.3 Innocuité des vaccins COVID-19 | 88 |
| 6.4 Approche vaccinale | 89 |
| 6.4.1 Déviations des délais d'administration recommandés | 89 |
| 6.4.2 Rappels homologues et hétérologues du vaccin Covid-19 | 90 |
| 6.4.2.1 Primo-vaccination | 90 |
| 6.4.2.2 Pour les rappels | 91 |
| 6.4.3 Vaccination des personnes déjà infectées | 92 |
| Conclusion | 93 |
| Résumé | 96 |
| Bibliographie | 100 |



Introduction

Le coronavirus infectieux nouvellement identifié (SRAS-CoV-2) a été découvert à Wuhan et s'est rapidement propagé depuis décembre 2019 en Chine et vers d'autres pays du globe. **La figure 1** illustre la chronologie initiale du développement du SRAS-CoV-2. Le 31 janvier 2020, l'Organisation mondiale de la santé (OMS), en raison des inquiétudes croissantes concernant la propagation rapide du coronavirus, a annoncé une épidémie mondiale et le 11 mars, la maladie a été reconnue comme étant une pandémie.

Timeline

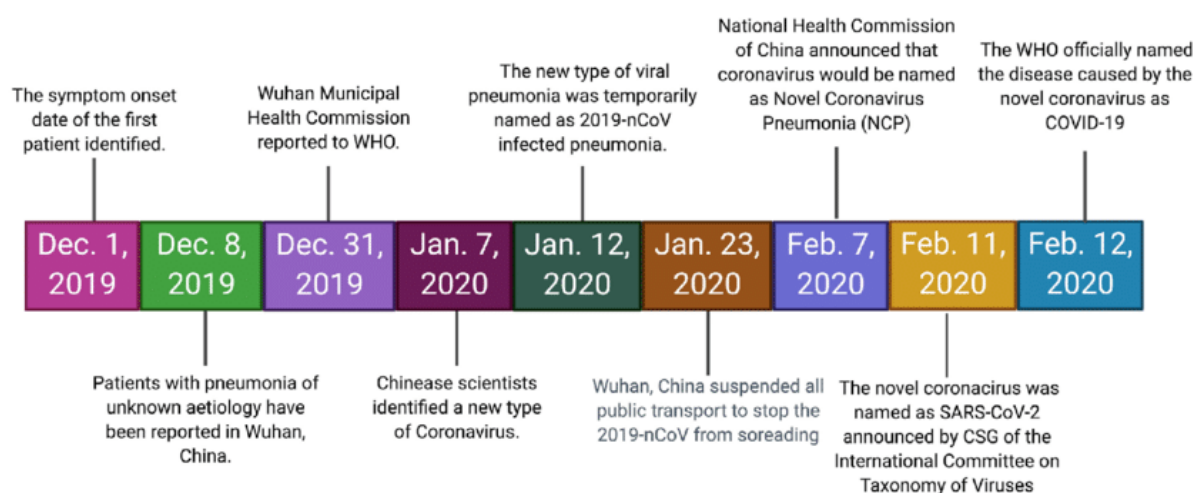


Figure 1: Chronologie du développement de la phase initiale de COVID-19(1)

À l'heure où nous écrivons ces lignes, le virus a infecté plus de 200 millions de personnes et en a tué plus de 4 millions dans le monde(2).

La crise du COVID-19 s'étend aux systèmes de santé déjà défailants et à l'économie fragile des pays à ressources limitées. La pratique dans différents pays a mis en évidence le stress profond que l'épidémie de COVID-19 fait peser sur les systèmes de santé nationaux, notamment en augmentant les besoins en unités de soins intensifs, en lits d'hôpitaux et en professionnels de la santé, ainsi que la dépendance à l'égard des médicaments et des produits pharmaceutiques importés.

Afin d'isoler les cas et de limiter le taux de transmission du virus, tout en atténuant la pandémie, les pays du monde entier ont mis en œuvre des mesures strictes telles que le confinement national obligatoire et la fermeture des frontières. Aussi, la plupart des industries ont été fermées pour réduire la mobilité. **La figure 2** montre les réponses globales pour réduire l'impact de l'épidémie de COVID-19.



Figure 2: Chronologie des événements et application des mesures d'atténuation du risque COVID-19(3)

Ces mesures ont bouleversé les principaux piliers de soutien des économies du monde moderne. La pandémie s'est infiltrée dans les nations, affectant la production, perturbant les chaînes d'approvisionnement et déstabilisant les marchés financiers.

En ce qui concerne le Maroc, l'activité économique sur l'ensemble de l'année 2020 a connu une récession, la première depuis plus de deux décennies, sous l'effet combiné de la sécheresse et de la pandémie. En effet, selon les prévisions annuelles du HCP, le PIB a connu une baisse de 5,5%(4).

D'après une nouvelle recherche par UNU-WIDER (Institut mondial de recherche sur l'économie du développement), la contraction économique causée par Covid-19 pourrait plonger 500 millions de personnes dans la pauvreté, ce serait la première fois que la pauvreté augmente au niveau mondial en trente ans, depuis 1990(5).

Les pertes économiques et l'insécurité financière résultant de la pandémie de COVID-19 peuvent avoir de graves répercussions sur la santé mentale(6). Bien qu'il existe actuellement peu de preuves sur l'impact direct de COVID-19 sur la santé mentale, il existe des signes que les niveaux du syndrome de stress post-traumatique (SSPT) et de dépression augmentent après avoir été infectés par COVID-19(7).

En ce qui concerne les effets indirects du COVID-19 sur la santé mentale, il semble y avoir des preuves d'une augmentation des symptômes de dépression et d'anxiété et d'effets négatifs sur la santé mentale en général, en particulier pour les agents de santé(7).

Pour mettre fin à la pandémie et à l'évolution de ses impacts, nous devons atteindre le seuil d'immunité collective. Ce seuil n'est généralement atteignable qu'avec des taux de vaccination élevés. Mais selon de nombreux épidémiologistes, atteindre un seuil d'immunité collective semblait peu probable en raison de facteurs tels que, l'émergence de nouvelles variantes, l'arrivée tardive des vaccins pour les enfants et l'hésitation à se faire vacciner.

L'hésitation envers le vaccin est une menace imminente dans la lutte contre le COVID-19 car l'obtention d'une immunité collective dépend de l'efficacité du vaccin lui-même mais aussi de la volonté des populations de l'accepter. Les facteurs susceptibles d'influencer l'acceptation du vaccin sont principalement son efficacité et la perception de sa sécurité par la population générale.

Une évaluation complète de l'efficacité et de la sécurité du vaccin est donc essentielle pour planifier une communication sanitaire efficace afin d'encourager la prise du vaccin et pour réussir la mise en œuvre de la vaccination de groupe.

Les objectifs de cette revue systématique sont d'évaluer et de comparer, l'immunogénicité, l'efficacité clinique et la sécurité des vaccins contre le COVID-19 dans la population générale.



*Chapitre 1 :
Généralités*

1 Agent pathogène :

1.1 Taxonomie et classification :

Les coronavirus sont des virus à enveloppe sphérique, mesurant environ 80 à 220 nm de diamètre, composés d'un génome à ARN, monocaténaire, à sens positif mesurant environ 26 à 32 kb(8).

La famille des *Coronaviridae* est classée dans le domaine des *Riboviria*, qui comprend tous les virus et viroïdes à ARN.

Les coronavirus sont l'un des plus grands groupes appartenant à l'ordre nidovirale, sous ordre des *Cornidovirineae* et famille des *Coronaviridae*.

Les *Coronaviridae* sont classés en deux sous familles, *Letovirinae* et *Orthocoronavirinae*.

Letovirinae comprend le genre *Alphacoronavirus*, alors que les *Orthocoronavirinae* sont classés en fonction de leurs relations phylogéniques de leur structure génomique en quatre genres : *Alphacoronavirus* (α CoV), *Betacoronavirus* (β CoV), *Gammacoronavirus* (γ CoV) et *Deltacoronavirus* (δ CoV) qui contiennent respectivement 17, 12, 2 et 7 espèces uniques (ICTV 2018).

Les alphacoronavirus et les betacoronavirus n'infectent que les mammifères. Les gammacoronavirus et les deltacoronavirus infectent principalement les oiseaux(8,9).

Jusqu'en 2019, six coronavirus ont été identifiés comme responsables d'infection chez l'homme. Deux entre eux (SARS-CoV et MERS-CoV), provoquent un syndrome respiratoire grave chez l'homme, et les quatre autres (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 et HKU1) n'induisent que des infections bénignes des voies respiratoires supérieures chez des hôtes immunocompétents(9). Le **tableau I** illustre la classification la plus récente des coronavirus.

En Janvier 2020, un nouveau coronavirus responsable d'infection chez l'homme a été identifié dans la région de Wuhan en chine, ce nouveau coronavirus appelé SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) appartient au genre beta coronavirus(9).

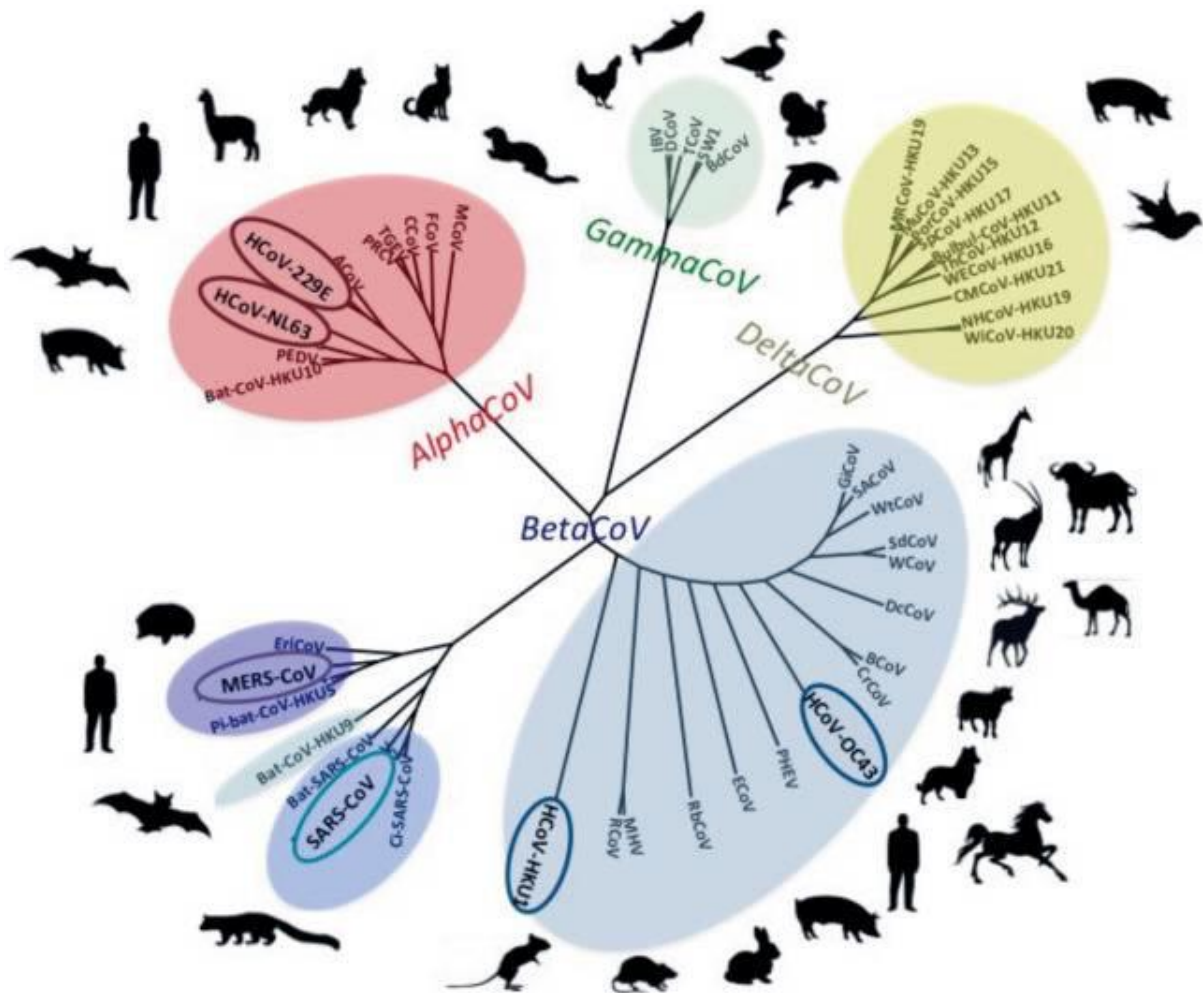


Figure 3: Arbre phylogénétique construit à partir de 51 génomes complets de coronavirus par la méthode de Neighbour-joining(9).

Tableau I: Classification des coronavirusidae selon le comité international de taxonomie des virus (ICTV)(8).

| Family | Subfamily | Genus | Subgenus | Species | Abbreviations | Accession Numbers | Reservoir Host | Zoonotic [39] |
|---------------|--------------------|-----------------------|--|--------------------------------|---|----------------------------|----------------|---------------|
| Coronaviridae | Orthocoronavirinae | <i>Alphaletovirus</i> | <i>Milecovirus</i> | <i>Microhyla letovirus 1</i> | | | | No |
| | | | <i>Colacovirus</i> | <i>Bat coronavirus CDPHE15</i> | BtCoV-CDPHE15 | NC_022103.1 | Bats | No |
| | | | <i>Decacovirus</i> | <i>Bat coronavirus HKU10</i> | BtCoV-HKU10 | NC_018871.1 | Bats | No |
| | | <i>Duvinacovirus</i> | <i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i> | BtRCoV-HuB13 | KJ473807.1 | Bats | No | |
| | | <i>Luchacovirus</i> | <i>Human coronavirus 229E</i> | HCoV-229E | NC_002645.1 | Human | No | |
| | | <i>Luchacovirus</i> | <i>Lucheng Rn rat coronavirus</i> | LRNV | NC_032730.1 | Rats | No | |
| | | <i>Minacovirus</i> | <i>Ferret coronavirus</i> | FRCoV | NC_030292.1 | Ferrets | No | |
| | | <i>Minacovirus</i> | <i>Mink coronavirus 1</i> | MCoV | NC_023760.1 | Minks | No | |
| | | <i>Minunacovirus</i> | <i>Miniotetrus bat coronavirus 1</i> | BtMiCoV-1 | EU420138.1 | Bats | No | |
| | | <i>Minunacovirus</i> | <i>Miniotetrus bat coronavirus HKU8</i> | BtMiCoV-HKU8 | EU420139.1 | Bats | No | |
| | | <i>Mytacovirus</i> | <i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i> | BtMy-Sax11 | NC_028811.1 | Bats | No | |
| | | <i>Nyctacovirus</i> | <i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i> | BtNy-Sc13 | NC_028833.1 | Bats | No | |
| | | <i>Pedacovirus</i> | <i>Porcine epidemic diarrhoea virus</i> | PEDV | NC_003436.1 | Pigs | No | |
| | | <i>Pedacovirus</i> | <i>Scotophilus bat coronavirus 512</i> | BtScCoV-512 | NC_009657.1 | Bats | No | |
| | | <i>Rhinacovirus</i> | <i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i> | BtRhCoV-HKU2 (SADS) | NC_009988.1 | Bats and pigs | Yes | |
| | | <i>Setracovirus</i> | <i>Human coronavirus NL63</i> | HCoV-NL63 | NC_005831.2 | Human | No | |
| | | <i>Setracovirus</i> | <i>NL63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i> | BtKYNL63 | NC_032107.1 | Bats | No | |
| | | <i>Tegacovirus</i> | <i>Alphacoronavirus 1</i> | TGEV CCoV FeCoV | NC_038861.1 KP_849472.1 JQ_408980.1 | Porcines, canines, felines | No No No | |

| Family | Subfamily | Genus | Subgenus | Species | Abbreviations | Accession Numbers | Reservoir Host | Zoonotic [39] |
|--------|-----------|------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------|---|------------------------------|----------------|
| | | <i>Betacoronavirus</i> | <i>Embecovirus</i> | <i>Betacoronavirus 1</i> | HCoV-OC43 BCoV ECoV | NC_006213.1 NC_003045.1 EF_446615.1 | Human Bovines Equines | No No No |
| | | | | <i>China Rattus coronavirus HKU24</i> | RtCoV-HKU24 | NC_026011.1 | Rats | No |
| | | | | <i>Human coronavirus HKU1</i> | HCoV-HKU1 | NC_006577.2 | Human | No |
| | | | <i>Murine coronavirus</i> | MHV | NC_001846.1 | Mouse | No | |
| | | | <i>Rabbit coronavirus HKU14</i> | RbCoV HKU14 | JN_874559 | Rabbits | No | |
| | | | <i>Hibecovirus</i> | <i>Bat Hp-beta coronavirus Zhejiang2013</i> | BtHpCoV-ZJ13 | NC_025217.1 | Bats | No |
| | | | <i>Hibecovirus</i> | <i>Hedgehog coronavirus 1</i> | ErCoV-1 | NC_039207.1 | Hedgehog | No |
| | | | <i>Merbecovirus</i> | <i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i> | MERSr-CoV | NC_019843.3 | Human, camels, and bats | Yes |
| | | | <i>Merbecovirus</i> | <i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i> | BtPiCoV-HKU5 | NC_009020.1 | Bats | No |
| | | | <i>Merbecovirus</i> | <i>Tylosycteris bat coronavirus HKU4</i> | BtTyCoV-HKU4 | NC_009019.1 | Bats | No |
| | | | <i>Nobecovirus</i> | <i>Roussetus bat coronavirus GCCDC1</i> | BtEoCoV-GCCDC1 | NC_030886.1 | Bats | No |
| | | | <i>Nobecovirus</i> | <i>Roussetus bat coronavirus HKU9</i> | BtRoCoV-HKU9 | MG762674.1 | Bats | No |
| | | | <i>Sarbecovirus</i> | <i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i> | SARSr-CoV | NC_004718.3 | Human, palm civets, and bats | Yes |
| | | | <i>Unclassified Betacoronavirus</i> | <i>Pangolin coronavirus</i> | Pangolin-CoV | NA_606875.1 | Pangolins | No |

| Family | Subfamily | Genus | Subgenus | Species | Abbreviations | Accession Numbers | Reservoir Host | Zoonotic [39] |
|--------|-----------|-------------------------|---|-------------------------------------|---------------|-------------------|----------------|---------------|
| | | <i>Gammacoronavirus</i> | <i>Cegacovirus</i> | <i>Beluga whale coronavirus SW1</i> | BWCoV-SW1 | NC_010646.1 | Whale | No |
| | | | <i>Igacovirus</i> | <i>Avian coronavirus</i> | IBV | NC_001451.1 | Birds | No |
| | | <i>Andecovirus</i> | <i>Wigeon coronavirus HKU20</i> | WiCoV-HKU20 | NC_016995.1 | Birds | No | |
| | | <i>Deltacoronavirus</i> | <i>Buldecovirus</i> | <i>Bulbul coronavirus HKU11</i> | BuCoV-HKU11 | NC_011547.1 | Birds | No |
| | | | <i>Buldecovirus</i> | <i>Coronavirus HKU15</i> | PoCoV-HKU15 | NC_039208.1 | Pigs | No |
| | | | <i>Buldecovirus</i> | <i>Munia coronavirus HKU13</i> | MuCoV-HKU13 | NC_011550.1 | Birds | No |
| | | | <i>Buldecovirus</i> | <i>White-eye coronavirus HKU16</i> | WECoV-HKU13 | NC_016991.1 | Birds | No |
| | | <i>Herdecovirus</i> | <i>Night heron coronavirus HKU19</i> | NHCoV-HKU19 | NC_016994.1 | Birds | No | |
| | | <i>Moordecovirus</i> | <i>Common moorhen coronavirus HKU21</i> | CMCoV-HKU21 | NC_016996.1 | Birds | No | |

Human coronaviruses (HCoVs) are in bold, while major epidemic-causing mammalian and avian viruses are in red.

1.2 Composition du virus :

1.2.1 Structure :

Le coronavirus est un virus sphérique enveloppé d'un diamètre de 60 à 140 nm, et contenant une nucléocapside de symétrie hélicoïdale constituée de la protéine de capsid (protéine N) complexée à l'ARN viral monocaténaire, non segmenté(10).

L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche phospholipidique dans laquelle sont enchâssés 4 glycoprotéines de surface (M, S, HE et E)(11).

La glycoprotéine M ou protéine membranaire est abondante à la surface du virus, elle semble être au cœur de l'assemblage des coronavirus(12).

La protéine S (spike) existe dans tous les coronavirus et est à l'origine de leur dénomination grâce à son aspect en couronne à la microscopie électronique. Elle se compose de 2 sous-unités : S1 qui lie le virus aux récepteurs de surface de la cellule hôte, et S2 responsable de l'interaction entre le virus et la membrane cellulaire.

La protéine E, petite protéine membranaire composée d'environ 76 à 109 acides aminés, elle représente un composant mineur du virus, et joue un rôle important dans l'assemblage du virus, la perméabilité membranaire à la cellule hôte et la fusion virus-cellule hôte.

La protéine HE ou hémagglutinine estérase, est présente à la surface de certains bêtacoronavirus. Il s'agit d'une hémagglutinine similaire à celle du virus de la grippe (lie l'acide sialique sur les glycoprotéines de la surface des cellules hôtes) et possède une activité acétyl-estérase, elle n'est pas nécessaire dans la réplication virale mais ses caractéristiques peuvent favoriser l'entrée et la pathogénèse des coronavirus qui contiennent cette protéine dans leur structure virale(13).

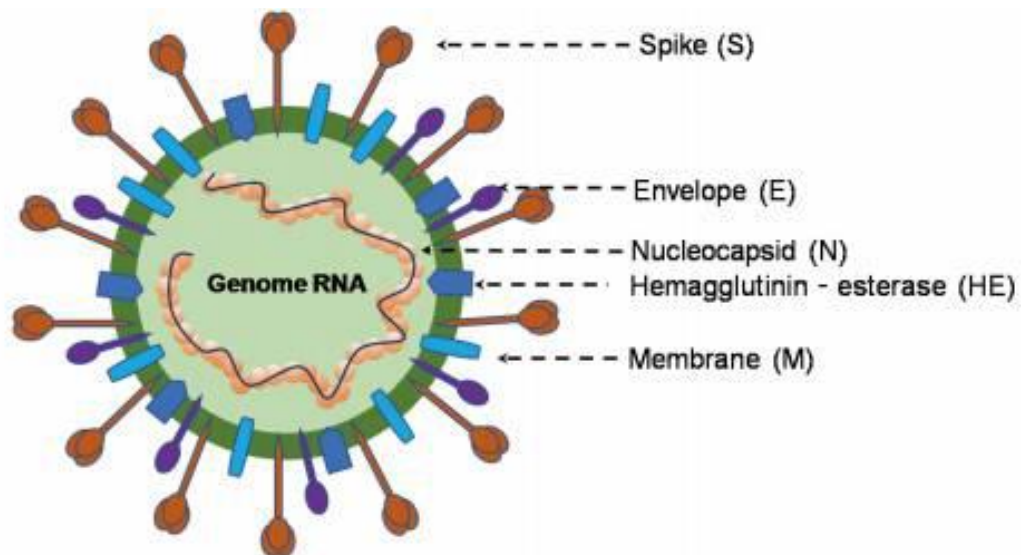


Figure 4: Structure de SARS –CoV 2

(S) : Spike protéine. La protéine d'enveloppe (E) et la protéine de membrane (M) constituent l'enveloppe virale. La protéine nucléocapsid (N) est liée au génome ARN du virus pour former la nucléocapside.

1.2.2 Génome du virus

Le génome du SRAS-CoV-2 est un ARN simple brin de polarité positive, sa taille est d'environ 29,9 kb ce qui en fait le deuxième plus grand génome de tous les autres virus à ARN.

Il se compose de deux régions non traduites (UTRs ou untranslated regions) aux extrémités 5' et 3' et de 14 cadres de lecture ouverts (ORFs ou open reading frames) qui codent pour 27 protéines.

L'extrémité 5' du génome contient les gènes orflab et orfla codant respectivement pour les poly-protéines de la réplicase pp1ab et pp1a, qui sont collectivement constituées de 16 protéines non structurales (NSPS) impliqués dans la transcription et la réplication du génome, tandis que l'extrémité 3'-terminale code pour 4 protéines structurales, à savoir la glycoprotéine de pointe (S), la protéine de

membrane (M), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine de nucléocapside (N), ainsi que 8 protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b, et orf14)(10).

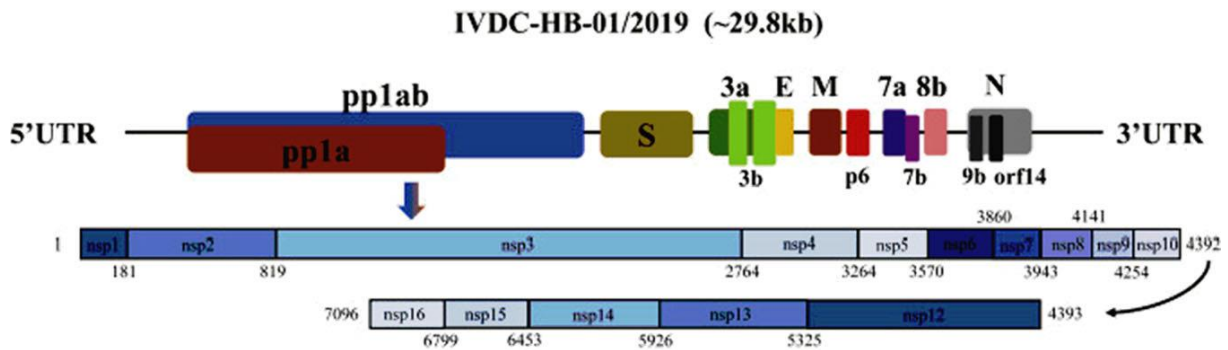


Figure 5: Représentation schématique du génome de nCoV-2019 et des principales protéines structurelles et non structurelles codées(10).

1.3 Propriétés physicochimiques du virus :

La plupart des connaissances sur les propriétés physiques et chimiques des coronavirus proviennent de la recherche sur le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV.

➤ **Inactivation physique :** Le virus est sensible à la lumière ultraviolette et à la chaleur. Une exposition à 56°C pendant 30 minutes peut inactiver efficacement le virus(14).

➤ **Sensibilité aux désinfectants :** Les coronavirus sont sensibles aux désinfectants usuels virucides, y compris les solvants lipidiques tels que l'éther, l'éthanol à 75 %, les désinfectants contenant du chlore, l'acide peracétique et le chloroforme, le glutaraldéhyde à 2 %. Ils sont résistants aux composés d'ammonium quaternaire à 0,04 % et aux dérivés phénoliques(14,15).

➤ **Stabilité dans le milieu extérieur :** Une étude expérimentale a analysé la stabilité du SARS-CoV-2 dans les aérosols et sur 5 différentes surfaces (aérosols, plastique, acier inoxydable, cuivre et carton)(16).

Cette étude a abouti à ce que le virus est viable dans les aérosols pendant 3 heures, avec une réduction progressive du risque infectieux.

Le virus survie plus sur le plastique et l'acier inoxydable que sur le cuivre et le carton, il a été détecté jusqu'à 72 heures sur ces surfaces bien que le risque infectieux soit considérablement réduit après 72 heures sur le plastique et après 48 heures sur l'acier inoxydable.

Le SARS-CoV-2 est détectable sur une surface en cuivre jusqu'à 4 heures et sur du carton jusqu'à 24 heures.

18 études ont montré que la plus longue durée de survie du coronavirus est de 28 jours à température ambiante sur des billets de banque en polymère et des billets de banque en papier (17).

1.4 Entrée et réplication du virus :

La protéine S du coronavirus se fixe aux récepteurs de l'ECA2 présents à la surface de nombreuses cellules humaines, y compris celles de l'appareil respiratoire supérieur, permettant ainsi l'entrée du virus.

La protéine S est soumise à des clivages protéolytiques par les protéases de l'hôte (la trypsine et la furine), en deux sites situés à la limite entre les sous-unités S1 et S2. Dans une étape ultérieure se produit le clivage du domaine S2 afin de libérer le peptide de fusion.

Cet événement va déclencher l'activation de la fusion membranaire. Deux mécanismes ont été suggérés(12).

Le mécanisme le plus probable se fait en trois étapes impliquant (1) la liaison au récepteur et les changements de conformation induits dans la glycoprotéine Spike (S), suivis (2) d'une protéolyse par la cathepsine L via des protéases intracellulaires et (3) d'une nouvelle activation du mécanisme de fusion membranaire dans les endosomes.

Ensuite, l'endosome s'ouvre pour libérer le virus dans le cytoplasme, et la nucléocapside virale (N) se détache.

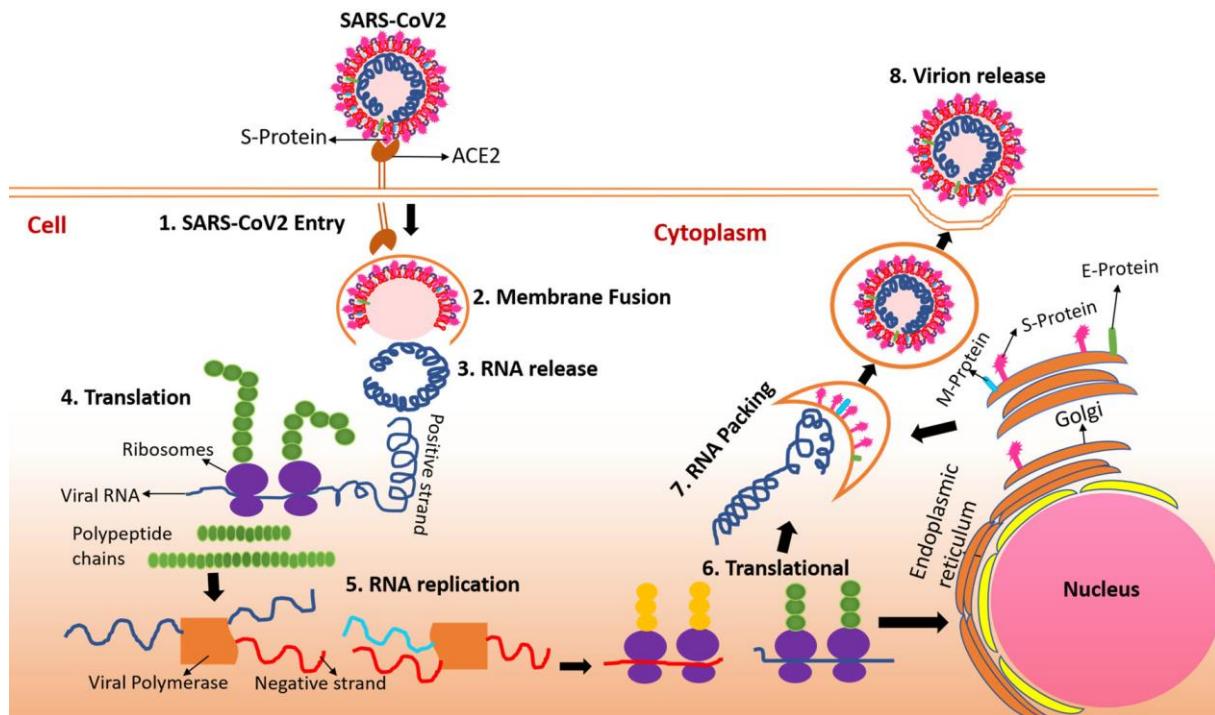
C'est là qu'ont lieu les processus de réplication et de transcription, qui sont gérés par le complexe de réplication/transcription (RTC). Ce complexe est codé dans le génome viral et est composé de protéines non structurales.

Ensuite, le génome à ARN positif est traduit pour générer des protéines répliques à partir du ORF 1ab. Ces protéines utilisent le génome comme un modèle pour générer des ARN de sens négatif complets, qui servent ensuite de modèles pour générer d'autres génomes complets.

Les protéines virales structurales, M, S et E, sont synthétisées dans le cytoplasme, puis insérées dans le réticulum endoplasmique (RE), puis transférées dans le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi (ERGIC).

De même, dans le cytoplasme les nucléocapsides sont formées à partir de l'encapsulation de génomes répliqués par la protéine N, et par conséquent ils coalescent à l'intérieur de la membrane ERGIC afin de s'auto-assembler en de nouveaux virions.

Enfin, les nouveaux virions sont exportés des cellules infectées par transport vers la membrane cellulaire dans des vésicules à parois lisses, puis sécrétés par un processus appelé exocytose, afin qu'ils puissent infecter d'autres cellules. Entre-temps, le stress de la production virale sur le réticulum endoplasmique conduit finalement à la lyse cellulaire.



1.5 Les variants du SARS-CoV-2 :

Les virus mutent ou modifient leur matériel génétique à chaque fois qu'ils se répliquent, créant ainsi des variants. Contrairement aux virus à ADN, la fréquence des mutations est plus élevée chez les virus à ARN tels que les coronavirus(8).

Dans le cas du SRAS-CoV-2, il a été mis en évidence que les variants portent des mutations dans la protéine spike, principale cible des anticorps neutralisants générés par la vaccination ou l'immunité de groupe. La même mutation est apparue indépendamment dans différents pays, ce qui indique son effet bénéfique sur la capacité répliquative du virus(18).

1.5.1 Dénominations des différentes variants :

Pour faciliter les débats publics sur les variantes, l'OMS a réuni un groupe de scientifiques du groupe de travail de l'OMS sur l'évolution des virus (désormais appelé groupe consultatif technique sur l'évolution des virus), le réseau de laboratoires de

référence COVID-19 de l'OMS, des représentants du GISAID, de Nextstrain et de Pango, ainsi que d'autres experts en virologie, en nomenclature microbienne et en communication de plusieurs pays et organismes, afin d'envisager des appellations faciles à prononcer et non stigmatisantes aux variants. À l'heure actuelle, ce groupe d'experts réuni par l'OMS a recommandé d'utiliser les lettres de l'alphabet grec, c'est-à-dire Alpha, Beta, Gamma, Delta, qui seront plus faciles et plus pratiques à discuter par une audience non scientifique(19).

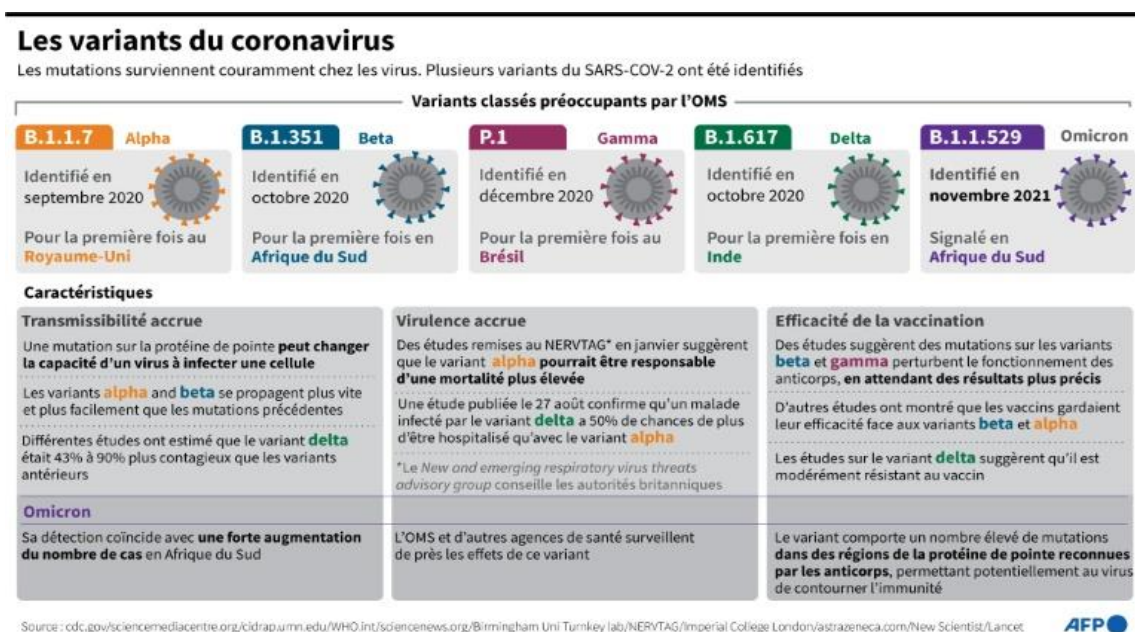
1.5.2 Les variants préoccupants ou VOC (variants of concern) :

Un variant du SRAS-CoV-2 qui répond à la définition d'un VOI et dont il a été établi, par une évaluation comparative, qu'il est en lien avec un ou plusieurs des changements suivants à un degré d'importance pour la santé publique mondiale :

- Augmentation de la transmissibilité ou modification préjudiciable de l'épidémiologie du COVID-19 ;
- Augmentation de la virulence ou modification de la présentation clinique de la maladie ;
- Diminution de l'efficacité des mesures sociales et de santé publique ou des diagnostics, vaccins et thérapeutiques disponibles.

Cinq variants sont considérés par l'OMS comme "préoccupants" (**Tableau II**)

Tableau II: Principales caractérisations des variants du SRAS-CoV-2 avec la protéine Spike mutée.



B.1.1.7 (Alpha) ou le variant britannique, est apparu pour la première fois en septembre 2020, présente 23 mutations. 8 des 23 mutations semblent avoir augmenté l'affinité de la protéine spike envers l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2), permettant une liaison plus étroite, une entrée plus facile du virus et sa propagation. B.1.1.7 a montré une résistance aux anticorps monoclonaux dirigés contre le domaine N-terminal de la protéine spike et quelques-uns qui ciblent le domaine de liaison du récepteur (RBD). Ce variant peut augmenter le risque de décès de 61% et également la gravité de la maladie.

La souche **B.1.351 (Beta)** est apparue en octobre 2020 en Afrique du Sud, et on a découvert qu'elle présentait 21 mutations. La mutation E484K a conféré à B.1.351 des capacités d'évasion immunitaire en échappant à la neutralisation des anticorps par le plasma des convalescents et les vaccins. La réponse des anticorps dirigée vers les domaines N-terminal et de liaison aux récepteurs de la protéine spike a été affaiblie. Il existe une possibilité réaliste de réinfection chez les personnes qui ont déjà eu le COVID-19 ou qui ont été vaccinées. Cependant, l'impact de la mutation sur la gravité de la maladie reste inconnu.

Le variant **P.1 (Gamma)**, apparu en décembre 2020 au Brésil, avait accumulé 17 mutations au moment où il a été identifié dans la population. Trois de ces 17 mutations le rendent résistant aux anticorps neutralisants. Les données suggèrent également que le P.1 est deux fois plus transmissible que le virus de type sauvage, l'étude prévient que ces résultats ne s'appliquent qu'à la cohorte spécifique de Manaus et ne peuvent être généralisés à aucune autre population.

Le **B.1.617.2 (Delta)**, détecté pour la première fois en Inde en octobre 2020, il présente 13 mutations, dont quatre entraînant des substitutions dans le gène codant pour la protéine spike du virus. Ces mutations sont responsables d'une transmissibilité élevée, d'une affinité plus forte de la protéine S pour le récepteur ACE2 et d'une diminution de la capacité de reconnaissance du système immunitaire et d'une augmentation de l'infectivité au niveau cellulaire du variant.

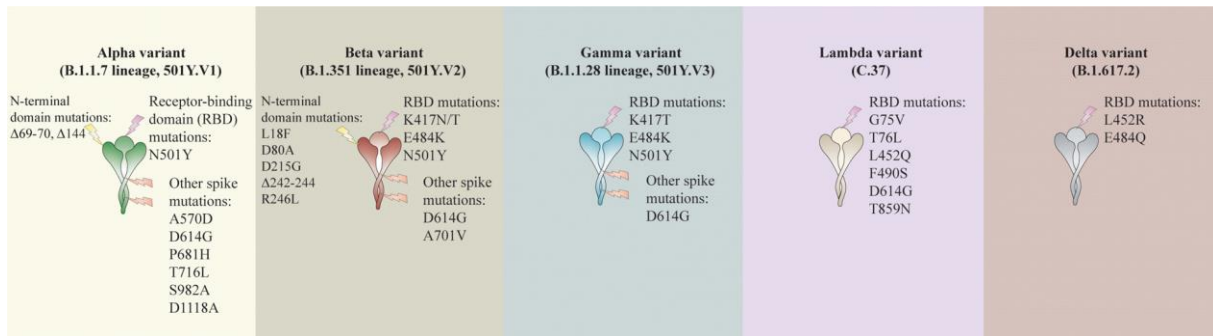


Figure 6: Les mutations de la protéine S du SRAS-CoV-2 ont généré différents variants(20).

La lignée **B.1.1.529 (Omicron)** a été signalé pour la première fois au Botswana, puis peu après en Afrique du Sud en novembre 2021, où il a été associé à une augmentation du nombre de cas et il a été rapidement identifié dans de multiples autres pays (21–24). À la mi-décembre 2021, Omicron représentait la majorité des nouveaux cas d'infection aux États-Unis (25). Le variant contient plus de 30 mutations dans la protéine S, y compris des mutations qui ont été trouvées dans d'autres variants préoccupants et qui ont été associées à une transmissibilité accrue et à une sensibilité réduite aux anticorps neutralisants (y compris les anticorps monoclonaux thérapeutiques).

L'avantage de la réplication - Omicron semble avoir un taux de réplication plus élevé que Delta. Au Royaume-Uni, Omicron a été identifié pour la première fois à un moment où les cas causés par la variante Delta étaient prédominants ; cependant, dans une analyse de l'Agence de sécurité sanitaire du Royaume-Uni, l'augmentation ultérieure des cas causés par Omicron a dépassé celle des cas causés par Delta (23).

L'analyse a également fait état d'un taux d'attaque secondaire des ménages plus élevé avec Omicron qu'avec Delta (19 % contre 8 %) ; toutefois, le taux d'attaque précis pour Omicron est incertain car l'estimation était basée sur un petit nombre de cas index. L'avantage de la réplication peut être lié à l'échappement immunitaire avec la variante Omicron, comme nous le verrons plus loin ; on ne sait pas si la variante est intrinsèquement plus transmissible.

Évasion immunitaire - Selon des données limitées, Omicron semble échapper à l'immunité humorale et être associé à un risque plus élevé de réinfection chez les personnes précédemment infectées par une souche différente.

Dans une étude non publiée évaluant les données de surveillance nationale de l'Afrique du Sud, le rapport entre les réinfections (test positif répété au moins 90 jours après un test positif antérieur) et les infections primaires était plus élevé au début de la vague de cas associée à la variante Omicron par rapport aux vagues associées aux variantes Beta et Delta (0,25 contre 0,12 et 0,09) (26). Ces données ne tiennent pas compte de la possibilité que des changements dans les habitudes de dépistage ou des risques variables d'exposition puissent contribuer aux différences observées.

Néanmoins, la possibilité d'un risque accru de réinfection par Omicron est étayée par des résultats préliminaires non publiés de plusieurs laboratoires, dans lesquels les sérums de personnes ayant déjà été infectées ne neutralisaient pas Omicron aussi bien que d'autres variantes ; dans certains cas, l'activité neutralisante contre Omicron était indétectable dans les sérums de convalescence (27–29).

Gravité de la maladie - Certaines données ont été interprétées comme suggérant que le risque de maladie grave avec l'infection Omicron pourrait être moindre qu'avec les autres variantes. Un rapport informel d'un hôpital sud-africain situé au centre de la vague indique que seuls 33 % des 42 patients de leur service COVID-19 ont eu besoin d'oxygène supplémentaire, ce qui est une proportion plus faible que celle observée au début des vagues précédentes, et que 8 des 9 personnes atteintes de pneumonie COVID-19 n'étaient pas vaccinées (30).

Les rapports sur les premières centaines de cas dans d'autres pays suggèrent également que l'infection est principalement légère ou asymptomatique (23,31). Cependant, il est prématuré de tirer des conclusions sur la base de ces rapports précoces et de petite taille.

La relative légèreté de la maladie peut refléter le jeune âge des personnes touchées à ce stade de l'épidémie (ou une proportion plus élevée de réinfections), et comme il y a souvent un délai entre l'apparition des symptômes et les complications respiratoires, l'ampleur de la gravité clinique peut ne pas être évidente avant plusieurs semaines.

2 Epidémiologie :

2.1 Réservoir :

Comme pour les précédents coronavirus invasifs, tels que le SRAS ou le MERS-Cov, on pense que le SARS-CoV-2 a une origine zoonotique et résulte d'une transmission inter-espèces.

Le séquençage du génome entier a montré que le SARS-CoV-2 est identique à 96,2 % à un coronavirus de chauve-souris (Bat CoV RaTG13). Cela suggère que le coronavirus de la chauve-souris et le SARS-CoV-2 humain pourraient avoir le même ancêtre et que les chauves-souris constituent un réservoir possible du virus(32). Des études phylogéniques supplémentaires sont en faveur de cette hypothèse(9,33).

Néanmoins, le lien épidémiologique commun au cluster humain initial de COVID-19 dans la ville de Wuhan (Hubei, Chine) était un marché de gros de poissons et d'animaux vivants, dans lequel les chauves-souris n'étaient apparemment pas disponibles à la vente(34).

Des recherches sont donc en cours pour identifier les réservoirs animaux alternatifs et les hôtes intermédiaires potentiels du SRAS-CoV-2. Le pangolin, les serpents et les tortues ont été identifiés comme hôtes intermédiaires possibles sur la base de l'interaction prévue entre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 et l'ACE2 de l'hôte(35). Divers mammifères sauvages, ainsi que des chats et des chiens, présentent également une configuration ACE2 dont on prédit la liaison avec la protéine S du SRAS-CoV-2(36).

Une préoccupation majeure est la formation potentielle d'un réservoir non humain à partir duquel les virus pourraient être réintroduits une fois que la circulation du SRAS-CoV-2 chez l'homme sera supprimée ou même arrêtée. Les élevages de visons constituent un tel réservoir potentiel. La propagation du SRAS-CoV-2 de l'homme au vison et du vison à l'homme a été signalée pour la première fois aux Pays-Bas, puis en Espagne, en Italie, aux États-Unis, en Suède et en Grèce(37).

Au Danemark, l'Institut national danois de la santé publique a découvert que des virus s'étaient répandus dans la communauté à partir d'élevages de visons et que, lors de ce passage, le virus avait accumulé des mutations dans le gène de la protéine spike(38).

Certaines des mutations observées dans les séquences du génome viral prélevées dans des élevages de visons danois et néerlandais suggèrent une adaptation du virus à ce nouvel hôte(39). En réponse, les Pays-Bas et le Danemark ont abattu tous les visons du pays.

2.2 Modes de transmission :

Semblable au SARS-CoV et au MERS-CoV, le SARS-CoV-2 se transmet d'un sujet infecté à un sujet non infecté, par transmission directe ou indirecte.

2.2.1 Transmission Directe :

2.2.1.1 Transmission aérienne :

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct à moins de 1m avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées, telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires, qui sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, parle ou chante et qui peuvent atteindre la bouche, le nez ou les yeux d'une personne sensible et entraînent une infection.

On considère classiquement que les gouttelettes sont des particules de plus de 5 μm qui tombent au sol dans un rayon de 1,5 m et que les aérosols sont des particules de moins de 5 μm qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant des périodes prolongées (40,41).

2.2.1.2 Transmission oro-fécal :

Le tractus gastro-intestinal pourrait être considéré comme une autre voie potentielle de transmission. De nombreuses études ont fait état de prélèvements anaux

positifs pour le SRAS-CoV-2 et d'excrétion virale dans les selles de patients atteints de COVID-19.

Huang et al. ont signalé un groupe familial positif pour le COVID-19, dans lequel les écouvillons anaux prélevés sur les deux cas étaient positifs de manière persistante pour le SRAS-CoV-2. (42).

Xing et al. ont étudié 3 patients pour une excrétion fécale persistante du virus dans les selles. Ils ont constaté que l'excrétion du virus dans les selles se produisait malgré la résolution des symptômes et des résultats radiologiques, tandis que les échantillons nasopharyngés et/ou de l'oropharyngés étaient également négatifs pour l'acide nucléique viral (43).

2.2.1.3 Transmission oculaire :

Les sécrétions conjonctivales sont un autre mode possible de transmission virale. Une étude a identifié des écouvillons conjonctivaux de trois parmi 27 patients, avec des manifestations oculaires, testés positifs pour le COVID-19, une autre a identifié un seul patient avec la présence d'ARN viral dans les larmes (44,45). Malgré la faible prévalence et la régression rapide de la présence virale dans la conjonctive, la transmission du SRAS-CoV-2 par les larmes peut être possible, même chez les patients sans atteinte oculaire apparente.

2.2.1.4 Transmission verticale :

Un autre facteur discutable concernant la transmission du SRAS-CoV-2 est la transmission verticale du virus de la mère au fœtus ou au nouveau-né.

Une étude a signalé des taux d'anticorps plus élevés et des taux de cytokines anormaux chez un nouveau-né d'une mère atteinte de COVID-19. Les tests effectués 2 heures après la naissance, ont révélé que l'infection a été transmise au nouveau-né alors qu'il était in utero et non à travers le placenta (46).

De plus, les rapports de laboratoire d'un nouveau-né présentant une inflammation et des lésions hépatiques soutiennent indirectement la transmission verticale. Cao et al. présumant qu'un nouveau-né né d'une mère confirmée COVID-19 par accouchement vaginal peut provoquer une infection périnatale (47), car la transmission de l'infection pendant l'accouchement par césarienne ne s'est pas avérée substantielle parmi neuf nouveau-nés nés de mères confirmées COVID-19 (48).

Une étude récente a également détecté l'excrétion de l'ARN viral dans le lait maternel des mères allaitantes, mais la taille de l'échantillon était petite et, par conséquent, des recherches supplémentaires avec un grand échantillon seraient utiles pour détecter rapidement ce mode particulier de transmission (49).

Bien que la littérature aie rapporté de faibles résultats sur la transmission verticale de mère au fœtus ainsi que la morbi-mortalité périnatale, les cas suggérant ce mode de transmission sont limités (50), ce qui justifie la poursuite de recherches approfondies dans ce domaine.

2.2.1.5 Autres voies de transmission :

-A ce jour, l'isolement d'ARN viral dans l'urine est très mal décrit.

-Le rôle de la transmission par voie sanguine demeure incertain et les faibles concentrations virales dans le plasma et le sérum suggèrent que le risque de transmission par cette voie pourrait être faible.

-La possibilité de transmission sexuelle du virus est toujours à l'étude.

2.2.2 Transmission indirecte :

La transmission indirecte implique le contact d'hôtes sensibles avec des objets ou des surfaces contaminées par les sécrétions respiratoires ou les gouttelettes expulsées par des personnes infectées. Il faut rappeler que le virus est viable dans les aérosols jusqu'à 3 heures, sur une surface en cuivre jusqu'à 4 heures, sur du carton jusqu'à 24 heures, sur du plastique et de l'acier inoxydable jusqu'à 2 à 3 jours et jusqu'à 28 jours sur des billets de banque en papier et en polymère.

2.3 Facteurs favorisants :

2.3.1 Facteurs favorisants la transmission :

Il existe plusieurs facteurs qui affectent le risque de propagation du SRAS-CoV-2 d'une personne à l'autre. Ces facteurs peuvent être divisés en plusieurs catégories, comme le montre la **figure 7** ci-dessous. Certains facteurs, dont la durée de l'interaction et la proximité du cas avec le contact, sont plus importants et constituent la base de la définition d'une exposition dangereuse.

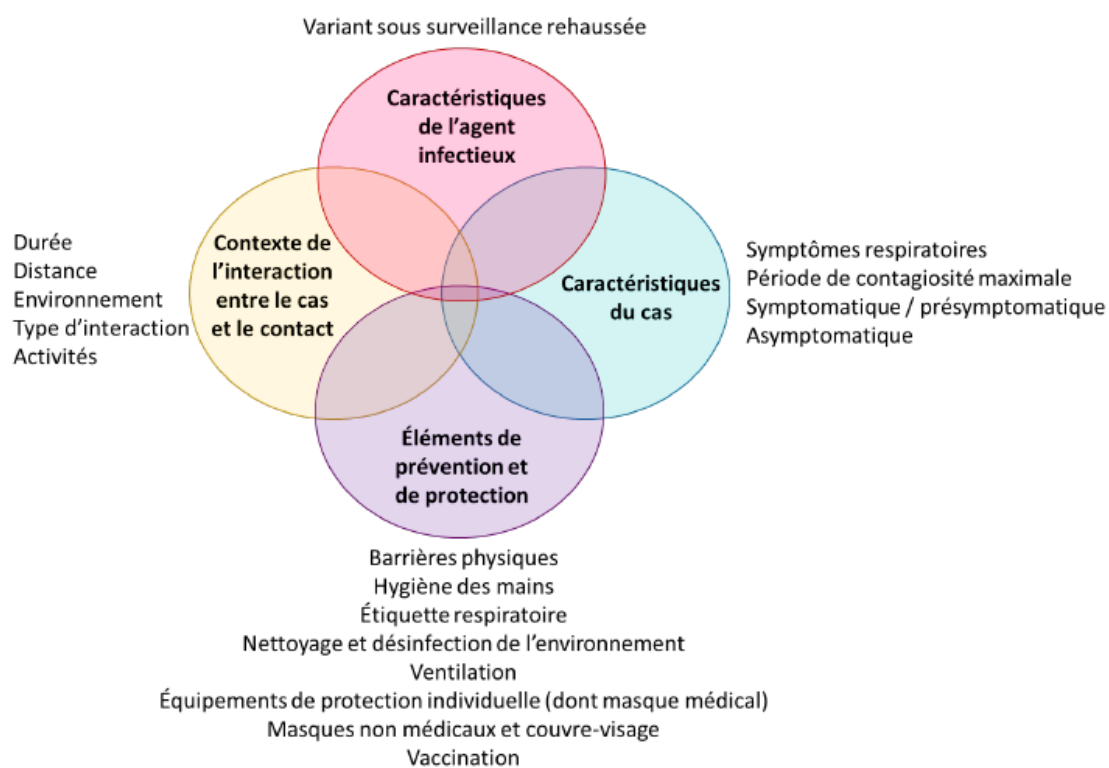


Figure 7: Catégories et exemples de facteurs pouvant affecter le risque de transmission du SRAS-CoV-2 lors de l'interaction entre un cas de COVID-19 et un contact.

2.3.1.1 Les caractéristiques de l'agent :

Certaines caractéristiques de l'agent pathogène (SARS CoV-2) affectent le risque de transmission, notamment certains variants connus pour être plus contagieux. Par exemple, une augmentation marquée de la prévalence du SRAS-CoV-2 portant une mutation D614G a été observée au fil du temps(41). Il a été prouvé que le D614G est associé à une répllication et une transmissibilité élevées(51,52).

C'est le cas du variants préoccupant B.1.617.2 (Delta). Les résultats d'une étude cas-témoins menée en Angleterre confirment les preuves existantes selon lesquelles la variante Delta présente un avantage de transmissibilité considérablement accru par rapport à la variante Alpha, ce qui a contribué à l'augmentation rapide du nombre de cas de la variante Delta au Royaume-Uni au cours de la période d'étude et peut expliquer l'augmentation rapide du nombre de cas observés dans d'autres pays où cette variante a été observée (53).

2.3.1.2 Les caractéristiques du cas :

❖ ÂGE :

Les jeunes semblent être aussi susceptibles de développer cette maladie que les adultes. Des données récentes indiquent que les jeunes d'âge scolaire, en particulier au secondaire, semblent contribuer davantage à la propagation du COVID-19 que ce qui a été décrit précédemment, mais il existe encore une incertitude quant à ce facteur. Pour ces raisons, l'âge ne devrait pas affecter l'évaluation du risque individuel(54).

❖ SYMPTÔMES RESPIRATOIRES :

La présence de symptômes respiratoires, tels que les éternuements et la toux, augmente la projection de particules et accroît encore le risque de transmission du SRAS-CoV-2 par rapport aux individus sans ces symptômes(55).

❖ **ASYMPTOMATIQUES ET PRÉSYMPTOMATIQUES :**

Bien qu'une proportion importante de la transmission du SRAS-CoV-2 soit attribuable aux personnes présymptomatiques, les personnes asymptomatiques ne constitueraient qu'une faible proportion de la transmission du SRAS-CoV-2 en comparaison des personnes présymptomatiques et symptomatiques(56,57).

❖ **PÉRIODE DE CONTAGIOSITÉ MAXIMALE :**

Pour les cas qui présentent une maladie légère à modérée, la période de contagiosité, pour les variantes qui ne font pas l'objet d'une surveillance renforcée, s'étend jusqu'à 10 jours après l'apparition des symptômes.

Néanmoins, la contagiosité est maximale à partir de 48 heures avant la manifestation des symptômes jusqu'à environ cinq jours après leur apparition, alors qu'elle peut être prolongée pour les cas graves ou immunodéprimés(58–60).

2.3.1.3 Le contexte de l'interaction entre le cas et le contact :

❖ **DURÉE DE L'EXPOSITION :**

De manière générale, plus la durée d'interaction entre un cas et ses contacts est longue, plus le risque de transmission du SRAS-CoV-2 est accru. Des études ont révélé un risque de transmission plus important après des durées d'exposition de 30 ou 60 minutes. Cependant, des interactions courtes peuvent également aboutir à la transmission du virus et on ne sait pas exactement à partir de quel seuil ce risque augmente de manière significative(61).

Au Maroc, comme dans d'autres juridictions, le seuil à partir duquel l'exposition est considérée significative a été fixé à 15 minutes(62).

❖ **DISTANCE ENTRE LE CAS ET LE CONTACT :**

Comme la transmission du SRAS-CoV-2 se fait essentiellement par les aérosols à proximité, les interactions étroites sont plus à risque(63). Les données globales

suggèrent que le risque de transmission diminue de façon exponentielle avec la distance, la majorité des transmissions se produisant à moins de 2 mètres(61).

Le seuil permettant de déterminer la distance de sécurité à maintenir lors des interactions entre le cas et le contact pour minimiser le risque de transmission du virus n'est pas clairement défini. Toutefois, le risque de transmission diminue sensiblement après un ou deux mètres de distance entre les individus, selon plusieurs organismes de référence en matière de santé publique. Au Maroc, le contact direct à moins d'un mètre est classé parmi les expositions à risque élevé(62).

❖ ENVIRONNEMENT :

Les interactions qui ont lieu à l'extérieur sont considérées comme moins à risque de transmettre l'infection du fait de la plus grande dispersion des particules dans l'environnement. Les espaces intérieurs, plus confinés et mal ventilés, sont plus susceptibles de transmettre le SRAS-CoV-2, notamment lorsque la densité d'occupation est élevée ne permettant pas de maintenir une distanciation physique, entre autres. Parallèlement, à l'extérieur, le risque de transmission est plus faible, mais toujours présent, notamment lorsque la distanciation ne peut être maintenue(61).

❖ ACTIVITÉS PRATIQUÉES PAR LE CAS ET TYPE D'INTERACTION CAS-CONTACT :

➤ Activité génératrice de particules en grande quantité, comme le chant, les conversations à voix haute et l'activité physique d'intensité modérée à élevée, génèrent davantage de particules de différentes tailles, ainsi qu'une projection plus importante, ce qui pourrait théoriquement augmenter le risque que ces particules parcourent de plus longues distances, augmentant ainsi le risque de transmission(64,65).

➤ Interaction face à face serait en théorie plus à risque d'entraîner la transmission du SRAS-CoV-2 qu'une interaction où le cas et le contact sont côte à côte ou dos à dos(61).

➤ L'interaction physique directe (par exemple, l'accolade, la poignée de main) augmente le risque de transmission du SRAS-CoV-2 puisque le contact est plus susceptible d'être exposé aux particules émises par le cas(66), en plus d'augmenter le risque de transmission indirecte.

➤ Le partage d'objets contaminés ne peut être exclu comme source potentielle de transmission du SRAS-CoV-2. En effet, cette pratique pourrait contribuer à augmenter le risque, bien que cela ne puisse être quantifié avec précision. Les situations d'échange d'objets peuvent également être le signe d'une plus grande proximité physique. Cependant, l'échange de fluides corporels par le partage d'objets, tels que des cigarettes, des lunettes et des vaporisateurs, est considéré comme un risque élevé (49).

Il convient de noter que les facteurs décrits ci-dessus agissent souvent en combinaison et peuvent, en outre, être influencés par l'environnement, la distance et la durée de l'interaction.

2.3.1.4 Les éléments de prévention et de protection :

HYGIÈNE ET SALUBRITÉ : L'hygiène des mains, l'étiquette respiratoire, le nettoyage et la désinfection de l'environnement et un système de ventilation adéquat sont des mesures importantes de contrôle de l'infection.

BARRIÈRES PHYSIQUES : comme les panneaux en plastique, pouvant offrir un degré de protection à condition d'être installés et utilisés correctement. C'est le cas en milieu professionnel, où ils font partie des mesures de prévention à appliquer pour assurer la protection des travailleurs.

ÉQUIPEMENTS DE PROTECTION INDIVIDUELLE : tels que blouse, visière, lunette de protection, gants exigés en milieux de travail.

D'autres mesures barrières sont plus ou moins efficaces lorsqu'elles sont utilisées correctement. Il en est ainsi des masques et des couvre-visages.

VACCINATION : la protection conférée par la vaccination ou une infection antérieure et le contexte épidémiologique (p. ex. : éclosion, émergence de variants préoccupants) font aussi partie des facteurs de risque de transmission.

2.3.2 Facteurs favorisant la maladie grave :

Certaines personnes sont plus susceptibles que d'autres de contracter une maladie grave. Une maladie grave signifie qu'une personne atteinte du COVID-19 peut nécessiter : une hospitalisation, des soins intensifs, un ventilateur pour l'aider à respirer ou elle peut même décéder. Les personnes présentant un risque accru, ainsi que celles qui les côtoient, doivent prendre des précautions pour se protéger contre l'infection par le COVID-19.

2.3.2.1 Âge avancé et sexe masculin :

On a constaté que la gravité de la maladie était associée à des facteurs démographiques, tels que l'âge avancé et le sexe masculin.

L'ampleur du risque d'hospitalisation était plus importante chez les adultes de 65 ans et plus. L'âge médian des patients recevant des soins intensifs était plus élevé que celui des patients non admis en USI (66 ans contre 51 ans). Chez les patients hospitalisés, le pourcentage de cas graves et de malades en état critique variait de 19,8 % à 49,0 % dans les cohortes d'adultes, et seulement 2,2 % dans une cohorte d'enfants(67,68).

On sait que l'âge avancé est associé à une fonction immunitaire affaiblie et à un plus grand nombre de comorbidités sous-jacentes, ce qui peut conduire à un pronostic défavorable pour ces patients(69).

Plusieurs études ont montré que les hommes sont plus susceptibles d'être hospitalisés que les femmes(69–73). Dans une étude monocentrique américaine, 83,8% des patients ayant reçu une ventilation mécanique invasive étaient des hommes(74).

Des facteurs non biologiques peuvent expliquer qu'une plus grande proportion d'hommes soient hospitalisés (par exemple, une exposition accrue ou des retards dans la prise en charge).

Les facteurs biologiques pourraient inclure la suppression de la fonction immunitaire par la testostérone par rapport aux œstrogènes (75) ou une plus faible expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 -un récepteur qui permet l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes-, en raison des œstrogènes, ce qui pourrait inhiber la progression clinique grave chez les femmes par rapport aux hommes(76).

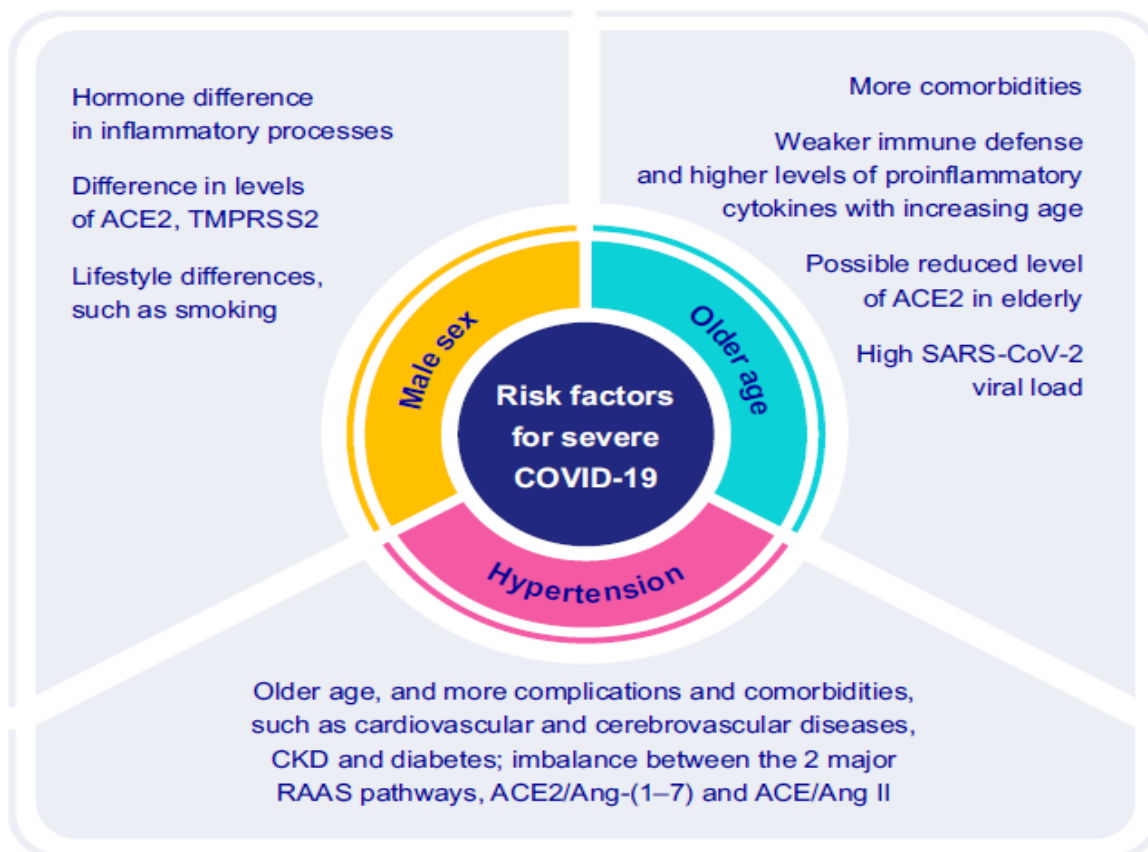


Figure 8: Mécanismes de l'âge, du sexe et de l'hypertension sur la sévérité de COVID-19

2.3.2.2 Conditions médicales sous-jacentes :

Les données sur les facteurs de risque d'hospitalisation associés au COVID-19 ont été recueillies auprès de 5416 adultes vivant dans la communauté. Dans l'ensemble, 55% d'entre eux souffraient d'obésité, 49% d'hypertension, 33% de diabète, 16% d'obésité sévère, 13% d'asthme, 12% de maladie rénale chronique, 9% d'antécédents de coronaropathie, 6% de BPCO et 4% d'antécédents d'accident vasculaire cérébral (**Figure 8**).

Hypertension :

L'hypertension artérielle (HTA) était plus fréquemment observée chez les patients atteints de COVID-19 sévère par rapport aux non sévères(77,78).

Wang et al ont rapporté que la prévalence de l'hypertension était significativement plus élevée chez les patients COVID-19 nécessitant des soins en USI que chez ceux qui n'y étaient pas admis (58,3 % contre 21,6 % ; $P < 0,001$)(79). Cependant, la prévalence de l'hypertension étant élevée chez les personnes âgées(67,79), ce facteur de confusion doit être exclu.

Un mauvais contrôle de la pression artérielle est un risque majeur pour tous les décès cardiovasculaires et devient un facteur de confusion pour les décès de COVID-19(80).

Une autre étude a montré que les patients auxquels on avait prescrit un ARA2/IEC pendant au moins 6 mois avant l'infection par le SRAS-CoV-2 n'étaient pas associés à une susceptibilité et à une mortalité plus élevée du COVID-19(81).

Diabète :

Le diabète est une comorbidité courante chez les patients atteints de COVID-19 et il a été suggéré qu'il était un facteur de risque de cas graves et mortels de COVID-19(82,83).

Une méta-analyse a montré que les patients diabétiques du COVID-19 présentaient un risque plus élevé (rapport de risque [RR] : 2,96 ; IC 95 % : 2,31-3,79) de maladie grave ou de décès(84), et un taux plus élevé d'admissions en soins intensifs(85). En outre, les patients diabétiques infectés par le SRAS-CoV-2 avaient un risque de décès plus élevé chez ceux dont la glycémie était mal contrôlée (HbA1c plus élevée) avant l'admission à l'hôpital(86,87).

Du point de vue mécanique, l'expression de l'ACE2, le récepteur d'entrée du SRAS-CoV-2, est accrue chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 dans les poumons et d'autres tissus(88). Cette régulation à la hausse est associée à une inflammation chronique, à l'activation des cellules endothéliales et à la résistance à l'insuline, ce qui aggrave la réponse inflammatoire et entraîne un dysfonctionnement de la barrière capillaire alvéolaire(89).

En résumé, l'évolution clinique et le pronostic du COVID-19 chez les patients diabétiques étaient significativement plus sévères.

Obésité :

Dans une large étude de cohorte portant sur 433 995 patients de l'étude COVID-19, les patients obèses présentaient un risque accru d'hospitalisation (risque relatif ajusté [RRa] : 2,20) et de gravité (RRa : 2,30). Ce phénomène n'a pas été observé chez les patients âgés de 65 à 79 ans mais était notable dans la population âgée de moins de 50 ans(90).

Les patients obèses avec un IMC ≥ 35 kg/m² présentaient un risque accru d'admission en USI (OR : 3,6) chez les patients COVID-19 de moins de 60 ans(91). Les patients COVID-19 obèses de sexe masculin présentaient un risque plus élevé d'issue grave (OR : 5,66)(92).

L'altération de l'élastance de la paroi thoracique et la réduction de la compli-ance du système respiratoire entraînant une dégradation de la fonction pulmonaire, des niveaux plus élevés d'état pro-inflammatoire et d'interleukine (IL)-6, ainsi qu'un risque plus élevé de thrombose contribuent tous à accroître le risque de COVID-19 grave chez les patients obèses(93,94).

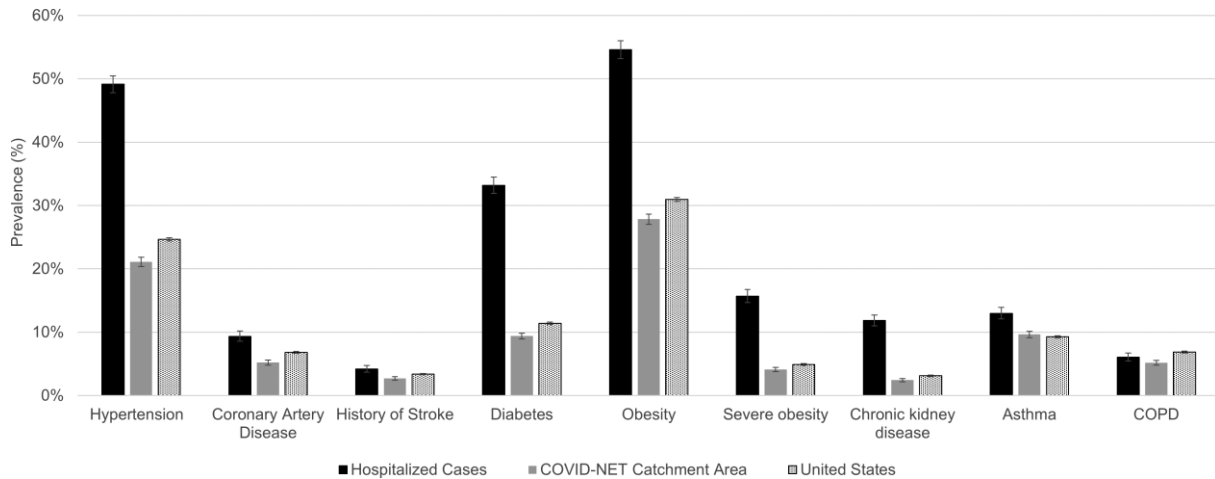


Figure 9: Prévalence des conditions médicales sous-jacentes chez les adultes vivant dans la communauté et hospitalisés pour cause de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)(67).

Grossesse :

Des modifications physiologiques du système immunitaire et respiratoire peuvent rendre les femmes enceintes plus sensibles à l'infection par le COVID-19(95).

Un rapport du CDC) américain a démontré que la prévalence du COVID-19 chez les femmes enceintes était de 9,0% (8207/91412). Les femmes enceintes atteintes de COVID-19 avaient un taux d'admission en soins intensifs plus élevé que les femmes non enceintes atteintes de COVID-19 (1,5 % contre 0,9 %) ; 0,5 % des femmes enceintes ont eu besoin d'une ventilation mécanique contre 0,3 % des femmes non enceintes, avec des taux de mortalité comparables(96).

Dans l'ensemble, les données actuellement disponibles ont montré un risque plus élevé d'admission en soins intensifs chez les femmes enceintes atteintes de COVID-19.

Autres maladies sous-jacentes :

- Maladie pulmonaire interstitielle
- Maladies chroniques du foie
- Maladies rénales chroniques
- Cancer et chimiothérapie
- Immunodéficience

2.4 Physiopathologie :

L'infection par le SRAS-CoV-2 peut être classée en trois stades de gravité croissante(97) :

Stade I : La phase précoce de l'infection ou phase de réponse virale au cours de laquelle les symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures dominent.

Stade II : La phase pulmonaire, au cours de laquelle les patients développent une véritable pneumonie avec tous les symptômes qui y sont associés.

Stade III : La phase d'hyperinflammation au cours de laquelle les patients développent un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une septicémie et des défaillances rénales et d'autres organes.

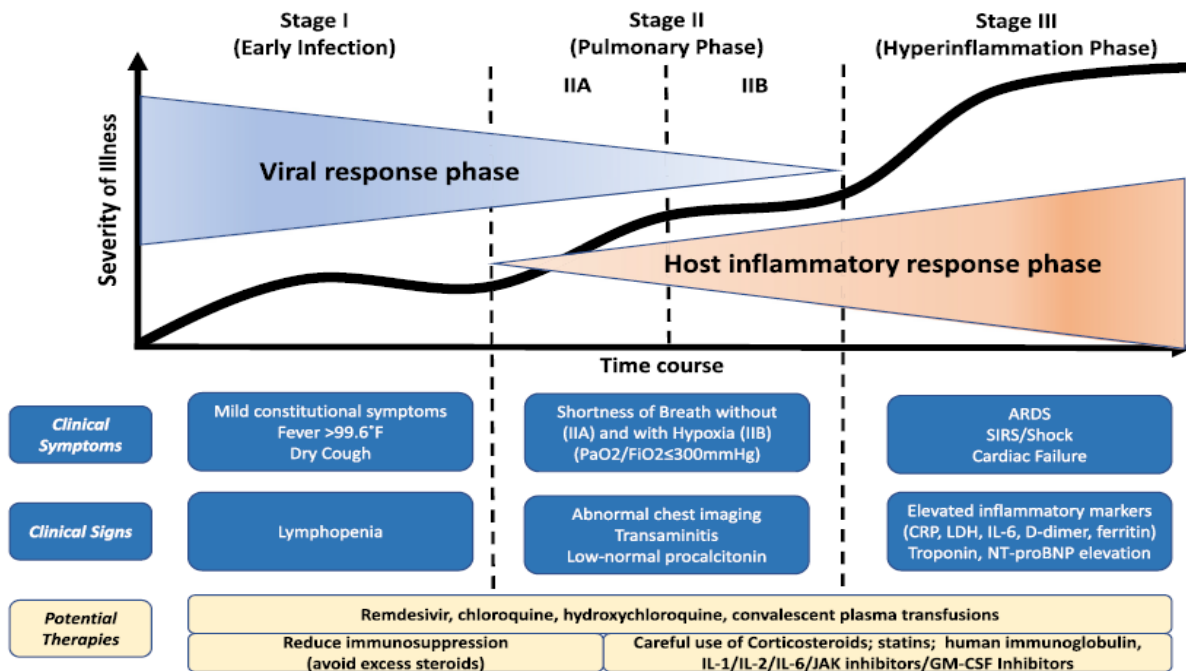


Figure 10: Stades cliniques de COVID19(97)

2.4.1 Phase précoce :

Contagiosité :

La plupart du temps, l'infection commence lorsqu'une personne non infectée inhale des gouttelettes ou des aérosols chargés de virus dans son nez et sa gorge :

Dans 47 % des cas, la transmission provient d'une personne présymptomatique, par transmission d'aérosols ou inhalation de gouttelettes, tandis que dans 38 % des cas, elle se produit à partir d'une personne symptomatique, par transmission d'aérosols ou inhalation de gouttelettes. Chez 10 % des patients, l'infection peut également se produire lorsqu'une personne touche une surface contaminée, puis se touche le visage avec ses mains qui contiennent le virus. Et dans 6 % des cas, une personne asymptomatique peut être responsable de la transmission, probablement aussi par transmission d'aérosol ou inhalation de gouttelettes(98).

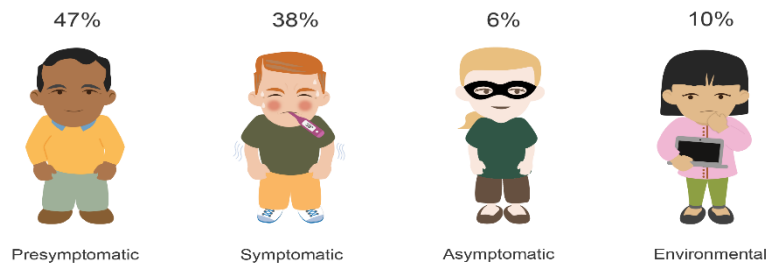


Figure 11: Modes de transmission du COVID-19

Quand est-ce que les personnes atteintes de COVID-19 sont le plus contagieuses?

Il semble que l'infectiosité soit maximale dans les 1 à 2 jours précédant l'apparition des symptômes (ce qui coïncide avec un taux élevé de transmission présymptomatique), et que 7 jours après l'apparition des symptômes, il y ait très peu de chances que les infections soient transmises(72).

À la différence du SRAS-CoV et du virus respiratoire du Moyen-Orient (MERS), les patients infectés par le SRAS-CoV-2 sont plus infectieux à la fin de la phase d'incubation/phase présymptomatique en raison de la charge virale la plus élevée(99).

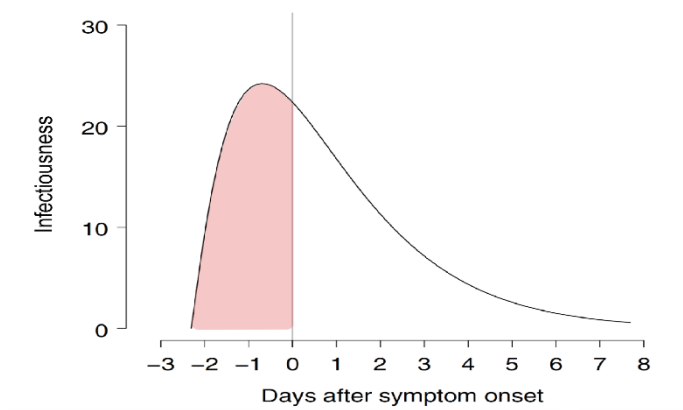


Figure 12: Le degré d'infectiosité d'une personne atteinte de COVID-19(100).

2.4.2 Infection :

Conformément à ce qui a déjà été mentionné, le SRAS-CoV-2 infecte les cellules humaines en se liant aux récepteurs ACE2 par l'intermédiaire du domaine de liaison au récepteur (RBD) de sa protéine de pointe.

L'expression de ce récepteur est plus importante dans l'épithélium cilié du nasopharynx et les voies respiratoires supérieures que dans les voies respiratoires inférieures(99). Étant donné que le virus est inhalé par le nez, c'est là qu'il risque de se fixer en premier.

Une fois lié aux récepteur ECA2, le virus SRAS-CoV-2 est capable de pénétrer dans les cellules. Et une fois à l'intérieur, le virus utilise la machinerie de la cellule pour fabriquer de nombreuses copies de lui-même afin d'envahir encore plus de cellules.

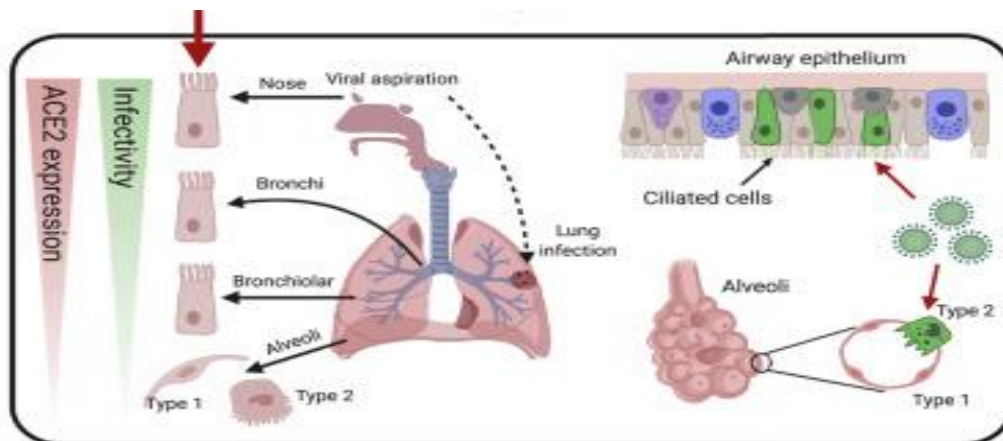


Figure 13: Gradient d'expression de l'ECA2 avec une plus grande expression dans les voies respiratoires supérieures que dans les voies respiratoires inférieures.

2.4.3 Incubation :

La période d'incubation médiane, qui correspond au délai entre l'infection et l'apparition des symptômes, est de 5,2 jours, mais elle peut atteindre 14 jours dans certains cas(100).

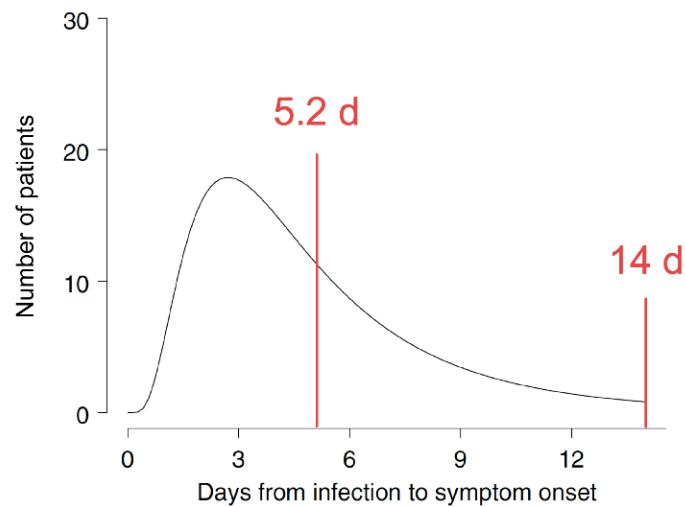


Figure 14: La période d'incubation du SARS-CoV-2(100)

Si un patient reste asymptomatique 14 jours après l'exposition, il est peu probable qu'il développe des symptômes. Pour cette raison, on conseille aux gens de s'isoler ou de se mettre en quarantaine pendant 14 jours.

2.4.4 Réponse immunitaire de l'hôte :

Lors d'une infection par le SRAS-CoV-2, le système immunitaire active la première ligne de défense. Il s'agit de l'immunité innée qui fait intervenir des cellules immunitaires en mesure de détruire le virus de manière non spécifique. L'immunité adaptative est ensuite mise en place.

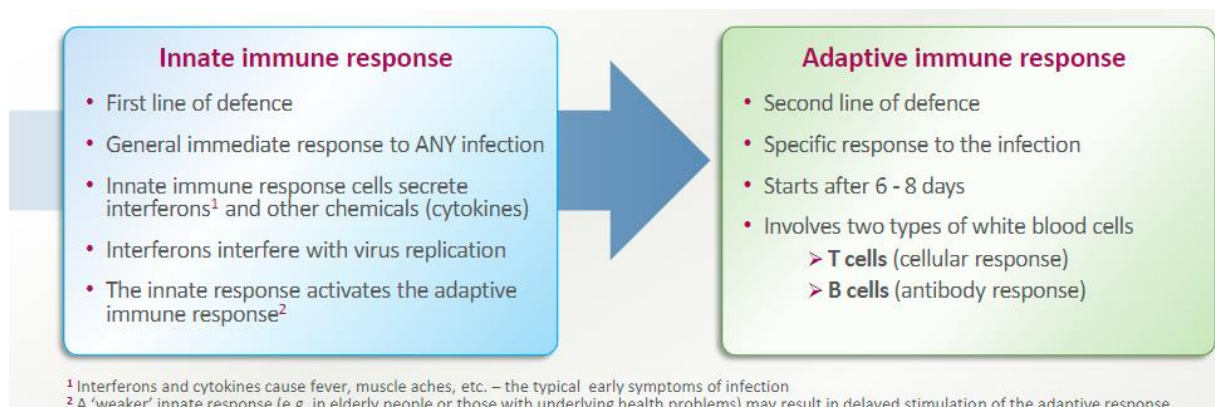


Figure 15: Réponse immunitaire aux infections virales (101)

2.4.4.1 La Réponse immunitaire innée:

Pendant l'incubation et la phase symptomatique, le contrôle de la propagation virale dépend des interactions entre les cellules épithéliales et les cellules immunitaires, médiées par la signalisation des cytokines et les contacts entre cellules.

Après l'entrée du virus, les cellules infectées détectent la présence de structures d'ARN aberrantes par l'intermédiaire de différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) spécialisés dans la reconnaissance d'éléments moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs) et qui comprennent les récepteurs de la lectine de type C, les récepteurs Nod-like (NLRs), les récepteurs RIG-I-like (RLRs) et les récepteurs Toll-like (TLRs). Les virus à ARN, tels que le coronavirus, sont reconnus par des récepteurs d'ARN cytosoliques et endosomaux, notamment le RIG-I et les TLR (TLR2, TLR3 et TLR7), respectivement. (102,103).

Lors de l'activation des PRRs, des cascades de signalisation en aval déclenchent la sécrétion de facteurs de transcription, dont les plus importants sont les facteurs de régulation des interférons (IRF) et le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) (104,105). Les IRFs entraînent l'induction d'interférons de type I et III (IFN), qui orchestrent la défense antivirale primaire de l'hôte (106). Le NF- κ B entraîne l'expression de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires qui coordonnent le recrutement de sous-ensembles spécifiques de leucocytes. En outre, les virus sont également capables d'induire l'activation des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 en déclenchant des complexes multiprotéiques appelés inflammasomes (105).

Le SRAS-CoV-2 inhibe la synthèse des interférons de type I et III (107,108). Les produits génétiques du SRAS-CoV-2, notamment la protéine non structurale 1 (NSP1), les protéines accessoires ORF6 et ORF3B ainsi que les produits génétiques de la nucléocapside (N), induisent un dysfonctionnement du transducteur de signal et de l'activateur de transcription 1 (STAT1), ce qui entraîne une diminution de la synthèse des interférons (107,109).

Les patients qui développent une réponse rapide à l'interféron avec une réponse immunitaire innée efficace éliminent probablement rapidement le virus. Cependant, une réplication virale rapide conduisant à des concentrations virales élevées dans les voies aériennes supérieures se produit chez ceux qui sont infectés par un inoculum viral important - comme c'est le cas avec le variant Delta - et ceux qui ont une réponse IRF faible ou retardée (106). Les cellules épithéliales infectées au site de l'infection sécrètent des chimiokines qui recrutent et activent diverses populations de cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes T et mastocytes) (110).

Le passage de l'inoculum viral de l'oropharynx au poumon se produit probablement chez les patients dont la charge virale est élevée et qui infectent les pneumocytes de type II et les macrophages alvéolaires. Cela ouvre la voie à la progression vers la phase pulmonaire de la maladie.

2.4.4.2 Réponse immunitaire adaptative :

La réponse immunitaire adaptative se base généralement sur l'immunité humorale essentiellement des anticorps produits par les lymphocytes B et une immunité cellulaire dont font partie les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et les cellules NK.

2.4.4.2.1 Les lymphocytes T CD4⁺ :

Des réponses des cellules T sont détectées suite à presque toutes les infections par le SRAS-CoV-2. Les réponses des cellules T CD4⁺ au SRAS-CoV-2 sont plus importantes que celles des cellules T CD8⁺ et ont été associées au contrôle de l'infection primaire par le SRAS-CoV-2 (111–114).

Les lymphocytes T spécifiques à toute protéine virale peuvent jouer un rôle dans l'immunité protectrice. Néanmoins, les réponses des cellules T contre la protéine Spike du SRAS-CoV-2 présentent un intérêt particulier, car presque tous les vaccins candidats COVID-19 contiennent exclusivement la protéine Spike (115). De plus, l'induction d'anticorps anti-Spike dépend des cellules T CD4⁺ spécifiques de Spike, avec une contribution possible des cellules T CD4⁺ spécifiques d'autres protéines structurales du virion (116,117).

Dans une étude portant sur les réponses des lymphocytes T CD4⁺ à toutes les protéines du SRAS-CoV-2 chez les convalescents du COVID-19, des réponses ont été détectées contre presque toutes les protéines du SRAS-CoV-2 (21/24) dans la cohorte de sujets, les réponses des lymphocytes T CD4⁺ n'étant indétectables que pour la plus petite des protéines (111).

La prévalence et l'ampleur des réponses des cellules T CD4⁺ du SRAS-CoV-2 sont en corrélation avec le niveau d'expression de chaque protéine du SRAS-CoV-2. Les protéines Spike, M et la nucléocapside sont les cibles les plus importantes des cellules T CD4⁺ spécifiques du SRAS-CoV-2, avec des réponses significatives également contre ORF3a et nsp3 (111,118–120).

Il convient de noter que les lymphocytes T CD4+ spécifiques du SRAS-CoV-2 présentaient une corrélation plus forte avec la réduction de la gravité de la maladie dans le cadre du COVID-19, par rapport aux anticorps et aux lymphocytes T CD8+. L'induction rapide de lymphocytes T CD4+ spécifiques du SRAS-CoV-2 dans la COVID-19 aiguë a été associée à une maladie bénigne et à une clairance virale accélérée. En revanche, l'absence prolongée et frappante de cellules T CD4+ spécifiques du SRAS-CoV-2 a été associée à un COVID-19 sévère ou fatal (>22ème jour d'apparition de symptômes chez certains patients) (112,121,122).

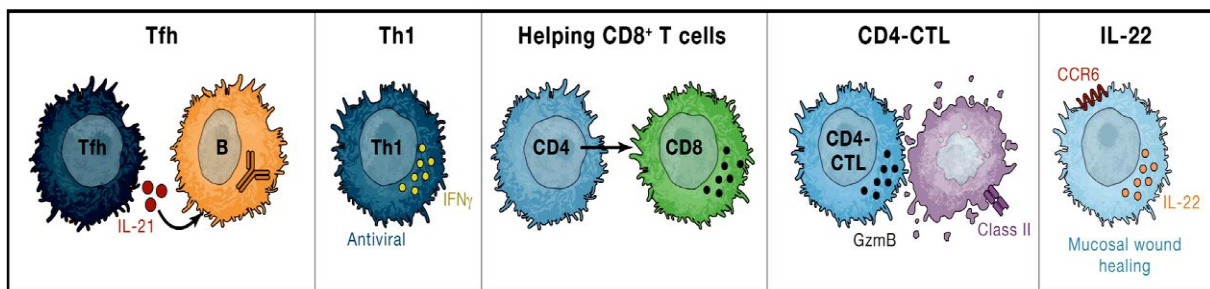


Figure 16: Fonctions des cellules T CD4+ observées chez COVID-19

Les cellules T CD4+ spécifiques du virus peuvent se différencier en plusieurs types cellulaires distincts en réponse au SRAS-CoV-2, et présentent une série de fonctions auxiliaires et effectrices. Il s'agit notamment des cellules Tfh (T folliculaires helper), qui aident les cellules B à maturer leur affinité et à produire des anticorps ; des cellules Th1, qui peuvent avoir des fonctions antivirales directes grâce à la sécrétion de cytokines et au recrutement de cellules innées.

Les cellules Th1, qui peuvent avoir des fonctions antivirales directes par la sécrétion de cytokines et le recrutement de cellules innées ; les cellules T CD4, qui aident les cellules T CD8 à proliférer et à se différencier ; les CD4-CTL, qui peuvent avoir une activité cytotoxique directe contre les cellules infectées par le virus d'une manière restreinte à la présentation de l'antigène de classe II ; et les cellules T CD4 qui produisent l'IL-22, qui joue un rôle dans la cicatrisation des plaies (voir Figure 16).

2.4.4.2.2 Les lymphocytes CD8+ :

Les cellules T CD8+ sont essentielles à la clairance de nombreuses infections virales, en raison de leur capacité à tuer les cellules infectées. Dans les infections par le SRAS-CoV-2, la présence de cellules T CD8+ spécifiques du virus a été associée à de meilleurs résultats en matière de COVID-19 (112,113).

Dans l'ensemble, les cellules T CD8+ circulantes spécifiques du SRAS-CoV-2 sont observées de manière moins constante que les cellules T CD4+. Les cellules T CD8+ sont spécifiques d'une gamme d'antigènes du SARSCoV-2, le Spike, la nucléocapside, le M et l'ORF3a étant bien représentés(111,112,114).

Tout comme les réponses des cellules T CD4+ spécifiques du SARS-CoV-2, les réponses des cellules T CD8+ spécifiques du SRAS-CoV-2 peuvent se développer rapidement au cours d'un COVID-19 aigu, avec un rapport de cellules T CD8+ spécifiques du virus dès le premier jour après l'apparition des symptômes. Dans les cas de COVID-19 aigus, les cellules T CD8+ spécifiques du SRAS-CoV-2 exhibent des niveaux élevés de molécules associées à de puissantes fonctions effectrices cytotoxiques, telles que l'IFN γ , le granzyme B, la perforine et le CD107a. Les cellules T CD8+ de mémoire du SRAS-CoV-2 présentent des profils d'expression similaires (112–114).

2.4.4.2.3 L'immunité humorale :

Une réponse humorale contre le SRAS-CoV2 peut être suscitée par plusieurs protéines virales. La plupart des études se concentrent sur la protéine S et la protéine N du virus. Une étude portant sur neuf patients infectés a montré que les anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S apparaissaient en moyenne au bout de sept jours, atteignaient un pic au bout de 14 jours et présentaient des réactions croisées avec d'autres coronavirus humains (123).

Dans une autre étude, les IgM sont apparus le 11e jour de l'infection et les IgG le 12e jour (124). Cependant, les anticorps de la nucléocapside sont apparus plus tard (125). Ils sont apparus après 14 jours de suivi chez la majorité des patients dans l'étude de Guo (126). Ces constats sont les mêmes que ceux signalés dans une grande étude française (127).

Dans l'étude de Wölfel, l'apparition d'anticorps neutralisants au 14e jour a été signalée chez 9/9 patients. En revanche, dans l'étude de Grzelak, ils sont apparus entre le 14e et le 21e jour après le début de l'infection et il s'agissait d'anticorps anti-S et anti-N spécifiques. L'amélioration clinique chez certains patients atteints de la forme sévère a été marquée après l'administration d'un traitement à base de sérum de sujets guéris (128).

Cependant, il a été signalé dans l'étude de Zhao que l'apparition d'anticorps spécifiques peut aggraver l'infection, compte tenu d'un taux de mortalité élevé chez les patients présentant des taux élevés d'anticorps neutralisants. Ce phénomène est déjà été démontré dans un modèle simien du SRAS-CoV1, et dans d'autres espèces virales comme la dengue et le virus Zika (124,129). L'infection peut également induire une réponse lymphocytaire B mémoire (130).

2.4.5 Phase pulmonaire :

L'incapacité à développer une réponse IFN-I et -III robuste, tout en induisant simultanément des niveaux élevés de chimiokines, entraîne le recrutement de monocytes sanguins dans le tissu pulmonaire infecté(131). Les macrophages expriment le récepteur ACE-2, ainsi que la furine et la TMPRSS2, deux enzymes nécessaires à l'exposition du site de liaison du SRAS-CoV-2 et à sa fusion avec la membrane cellulaire(132).

Dans la phase pulmonaire du COVID-19, " les macrophages peuvent servir de cheval de Troie ", permettant l'ancrage viral spécifiquement dans le parenchyme pulmonaire(132). En outre, l'expression diverse de l'ACE2 dans les macrophages selon

les individus pourrait régir la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les macrophages des voies respiratoires inférieures exprimeraient davantage les gènes codant pour les chimiokines et les cytokines inflammatoires que ceux des voies respiratoires supérieures(110).

Ces macrophages expriment des cytokines pro-inflammatoires à l'origine du dit « **orage cytokinique** », notamment l'IL-8, l'IL-1 β et le TNF- α , ainsi que diverses chimiokines, notamment CCL2, CCL3, CCL5 (RANTES), CXCL1, CXCL3 et CXCL10(110). Cette sous-population de macrophages contribue probablement à une inflammation pulmonaire excessive en favorisant le recrutement de monocytes et la différenciation des macrophages. Les plaquettes activées interagissent avec les monocytes circulants et produisent des agrégats plaquettes-monocytes qui potentialisent probablement le recrutement et l'activation des monocytes pulmonaires(133).

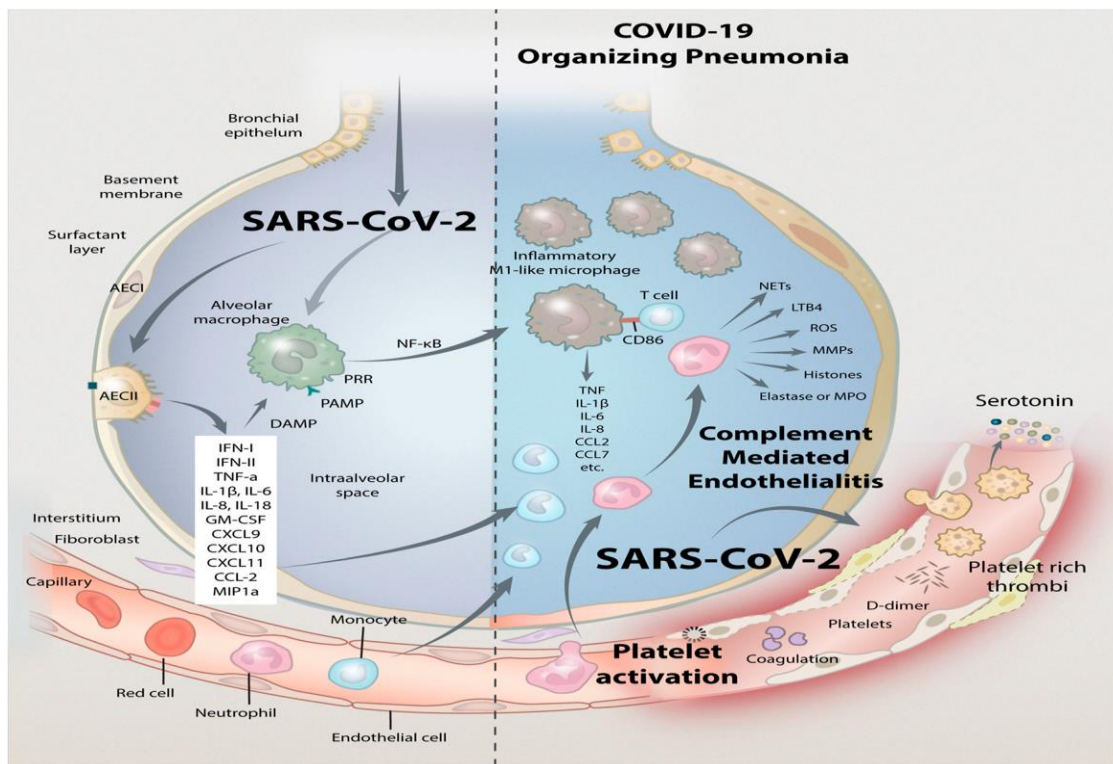


Figure 17: Mécanisme pathogénique de la maladie grave du COVID-19.

Cette phase pulmonaire est divisée en deux parties distinctes. Le stade IIA est celui du patient atteint de pneumonie sans hypoxie et le stade IIB est celui du patient atteint de pneumonie avec hypoxie qui nécessitera probablement une hospitalisation et une supplémentation en oxygène.

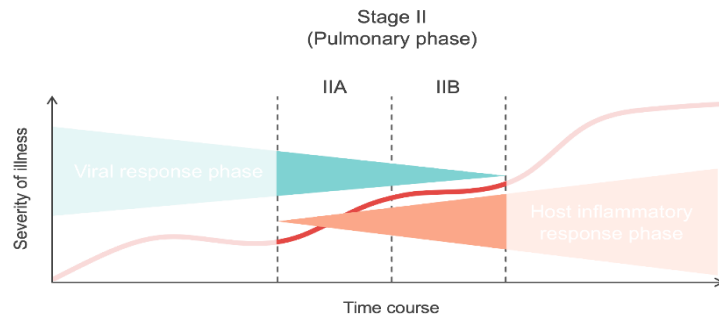


Figure 18: Stade II d'une infection à COVID-19, la phase pulmonaire(97).

2.4.6 Phase d'hyperinflammation :

Les patients en phase pulmonaire de la maladie peuvent rapidement passer à la phase hyperinflammatoire où l'infection se déchaîne. L'état de ces patients se détériore souvent de façon soudaine et ils développent généralement un SDRA :

Suite à l'orage cytokinique témoigné dans la phase pulmonaire, des lésions tissulaires des structures endothéliales et épithéliales peuvent se produire, ce qui entraîne une augmentation de la perméabilité et une accumulation alvéolaire et interstitielle (œdème) de fluides riches en protéines(134).

Dans cette phase exsudative précoce, l'inactivation du surfactant, le dépôt de fibrine et la production de membranes hyalines, une inflammation tissulaire étendue et la perturbation de l'homéostasie cellulaire, y compris l'apoptose et la nécrose, sont observés (par exemple, dans les pneumocytes de type II, ce qui entraîne souvent des

"dommages alvéolaires diffus" (DAD). En outre, la prolifération est souvent déclenchée, avec une prolifération exacerbée des fibroblastes et des myofibroblastes, qui peut conduire à une pneumonie organisée(135).

Cependant, en plus de l'exsudation, de la prolifération et de la vasculopathie pulmonaire (due à l'endothélite, la microangiopathie et la thrombose induites par le virus)(136), une fibrose pulmonaire avec la destruction irréversible de l'architecture pulmonaire peut se développer, ce qui est considéré comme une réaction aux cytokines, par exemple au facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et à l'interleukine (IL)-1 β (137,138).

En même temps que les phases physiopathologiques typiques respectives du SDRA (exsudation-prolifération-fibrose), l'invasion et l'activation des cellules immunitaires (par exemple, neutrophiles et/ou monocytes) se produisent, ce qui augmente la libération de médiateurs et/ou de cytokines pro- et anti-inflammatoires(135).

3 Lutte contre COVID 19 :

Depuis la déclaration de la pandémie, de nombreux pays ont pris de strictes mesures d'atténuation des risques pour lutter contre le SRAS-CoV-2.

La combinaison de ces mesures -individuelles et collectives- est la meilleure pratique pour gagner le plus de temps dans la diminution du taux de nouvelles infections(3).

3.1 Contrôle de l'infection dans le cadre des structures sanitaires :

Dans les endroits où la transmission communautaire est répandue, des stratégies de prévention pour tous les individus dans un établissement de soins sont justifiées pour réduire les expositions potentielles.

3.1.1 Type de chambre :

Les patients doivent être placés dans une chambre individuelle bien ventilée, avec une porte fermée et une salle de bain dédiée(139,140). Lorsque cela n'est pas possible, les patients dont le COVID-19 est confirmé peuvent être logés ensemble.

Une chambre d'isolement pour infections à transmission aérienne (Aireborne Infection Isolation ; AII) - c'est-à-dire une chambre à pression négative pour un seul patient, avec évacuation directe de l'air, >6 à 12 renouvellements d'air par heure - doit être privilégiée pour les patients subissant des procédures générant des aérosols (par ex. Bronchoscopie ou Réanimation cardio-pulmonaire).

3.1.2 Type d'EPI (équipement de protection individuelle) :

L'EPI standard pour les patients dont la présence de COVID-19 est suspectée ou confirmée comprend l'utilisation d'une blouse, de gants, idéalement d'un appareil respiratoire (au minimum, un masque médical) et d'une protection des yeux ou du visage :

3.1.3 Transport des patients en dehors de la chambre :

Les patients présentant une infection confirmée ou suspectée par le COVID-19 doivent porter un masque médical s'ils sont transportés hors de la chambre (par exemple, pour des examens qui ne peuvent être réalisés dans la chambre). Si un système de tente portable avec filtration (HEPA ; High-Efficiency Particulate Air) est utilisé pour transporter les patients atteints de COVID-19, le patient n'a pas besoin de porter un masque, mais le personnel soignant transportant le patient doit porter une EPI en cas de défaillance de la filtration HEPA.

3.2 Prévention individuelle :

En cas de transmission communautaire du SRAS-CoV-2, les individus sont généralement encouragés à pratiquer la distanciation sociale en évitant les foules et en maintenant une distance de six pieds (deux mètres) avec les autres lorsqu'ils sont en public(141). En particulier, les personnes doivent éviter les contacts étroits avec les personnes malades. Les personnes sont également encouragées à porter des masques lorsqu'elles sont en public.

Les mesures générales suivantes sont en outre recommandées pour réduire la transmission de l'infection :

- Se laver les mains avec diligence, en particulier après avoir touché des surfaces dans les endroits publics. L'utilisation d'un désinfectant pour les mains contenant au moins 60 % d'alcool est une alternative raisonnable. L'importance de l'hygiène des mains a été illustrée par une étude dans laquelle des échantillons de mucus inoculés avec le virus SRAS-CoV-2 cultivé ont été appliqués sur de la peau humaine prélevée lors d'une autopsie(142). Le SARS-CoV-2 est resté viable sur la peau pendant environ 9 heures, mais a été complètement inactivé dans les 15 secondes suivant son exposition à de l'alcool à 80 %.

- Hygiène respiratoire (par exemple, en se couvrant le nez et la bouche de lors de la toux ou de l'éternuement).
- Éviter de se toucher le visage (en particulier les yeux, le nez et la bouche). L'Académie américaine d'ophtalmologie suggère de ne pas porter de lentilles de contact, car elles incitent les gens à se toucher les yeux plus fréquemment(142).
- Assurez une ventilation adéquate des espaces intérieurs. Cela implique d'ouvrir les fenêtres et les portes, de placer des ventilateurs devant les fenêtres pour évacuer l'air vers l'extérieur, de faire fonctionner les ventilateurs de chauffage/climatisation en continu et d'utiliser des systèmes de filtration HEPA portables.
- Nettoyer et désinfecter les objets et les surfaces qui sont fréquemment touchés. Le CDC a publié des conseils sur la désinfection à domicile(143).

Ces mesures doivent être suivies par tous les individus lorsqu'il y a une transmission communautaire du SRAS-CoV-2, mais elles doivent être renforcées, en particulier pour les personnes âgées et les personnes souffrant de maladies chroniques.

3.3 Prévention collective :

3.3.1 Distanciation sociale/physique :

Il est conseillé aux individus de pratiquer la distanciation sociale ou physique dans les espaces intérieurs et extérieurs en maintenant une distance minimale avec les autres personnes extérieures à leur foyer. La distance optimale est incertaine ; aux États-Unis, le CDC recommande une distance minimale de deux mètres(143), tandis que l'OMS recommande une distance minimale d'un mètre(144). L'objectif est de minimiser le contact rapproché avec une personne infectée, ce qui est considéré comme le principal risque d'exposition au SRAS-CoV-2.

3.3.2 Dépistage dans les milieux à haut risque :

3.3.2.1 Dépistage sériel dans les établissements collectifs :

Le dépistage de l'infection par le SRAS-CoV-2 au moyen de tests viraux en série est recommandé dans les établissements de soins de longue durée afin d'identifier rapidement les cas et d'isoler les personnes infectées, de mettre les contacts en quarantaine et de prévenir les épidémies (140,145). Des stratégies similaires ont été employées dans d'autres environnements collectifs, comme les cités universitaires (146). Certains ont proposé une utilisation plus généralisée des tests en série comme mesure pour ralentir la transmission communautaire (147,148).

Les tests d'amplification de l'acide nucléique (TAAN) et les tests antigéniques ont tous deux été utilisés pour le dépistage en série. Bien que les tests antigéniques soient généralement moins sensibles que les TAAN, des études de modélisation ont suggéré que si la fréquence des tests est suffisamment élevée, des tests de moindre sensibilité peuvent être utilisés avec succès pour réduire les taux d'infection cumulatifs (149,150). L'accessibilité et la rapidité d'exécution sont également des caractéristiques importantes d'un test de dépistage utile.

3.3.2.2 Dépistage avant les événements collectifs :

Le dépistage rapide avant les événements au moyen de tests antigéniques (et le fait de ne laisser entrer que les personnes dont le test est négatif) a été proposé comme stratégie pour réduire le risque d'épidémies.

Cette stratégie a été testée lors d'un essai randomisé en Espagne, au cours duquel 1 000 adultes ont été invités à assister à un événement musical en salle, ont été dépistés à l'aide de tests antigéniques et moléculaires et, en fonction du résultat, ont été répartis au hasard pour entrer dans la salle ou rentrer chez eux (151). Bien qu'il n'y ait eu aucun cas au 8ème jour parmi les participants, contre 2 dans le groupe témoin, l'impact du test antigénique seul est incertain puisque l'événement était bien ventilé et que tous les participants portaient des masques N95.

Les stratégies de dépistage basées sur les tests ont l'avantage d'identifier les infections asymptomatiques ou présymptomatiques. Plusieurs études ont souligné les limites des méthodes de dépistage basées sur les symptômes en raison de la proportion élevée de cas asymptomatiques (152,153).

3.3.3 Autres mesures de santé publique :

Dans le monde entier, les pays ont eu recours à diverses interventions non pharmaceutiques pour réduire la transmission. Outre les mesures de prévention personnelle (par exemple, les masques, l'hygiène des mains, l'étiquette respiratoire et la désinfection de l'environnement), les stratégies de réduction de la transmission comprennent :

- Les ordres de distanciation sociale/physique.
- L'ordre de rester à la maison
- La fermeture des écoles, des sites de réunion et des entreprises non essentielles.
- Les interdictions de rassemblements publics.
- La restriction des déplacements avec un contrôle à la sortie et/ou à l'entrée.
- Identification agressive des cas et isolement (séparer les personnes infectées des autres).
- Traçage des contacts et mise en quarantaine (séparer les individus qui ont été exposés des autres).

Ces mesures ont été associées à des réductions de l'incidence de l'infection par le SRAS-CoV-2 au fil du temps, les études épidémiologiques montrant des réductions des cas et, dans certaines situations, des décès liés au COVID-19 après la mise en œuvre de ces mesures d'atténuation (154–156).

La mise en œuvre de ces mesures varie considérablement d'un pays à l'autre ainsi qu'au fil du temps, en fonction des taux d'infection régionaux.

3.3.4 Vaccination :

Les vaccins destinés à prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 sont considérés comme l'approche la plus prometteuse pour enrayer la pandémie.

La vaccination a pour objectif de protéger la population en réduisant la mortalité et l'impact sociétal et économique du COVID-19. Cet objectif ne peut être atteint que si l'utilisation de vaccins sûrs et efficaces est garantie, afin de couvrir au moins 80% de la population marocaine âgée de plus de 17 ans (estimée à 25 millions).

3.3.4.1 Aperçu du développement du vaccin :

Comme pour les produits pharmaceutiques, le développement d'un vaccin passe par une évaluation préclinique et quatre étapes cliniques distinctes (157):

Essais de phase I - Ils sont conçus pour tester l'innocuité du vaccin, bien que l'immunogénicité soit également mesurée ; des études de détermination de la dose sont également souvent incluses.

Essais de phase II - Ils élargissent le profil d'innocuité et l'évaluation de la réponse immunitaire chez un plus grand nombre de participants.

Essais de phase III - Ils sont conçus pour déterminer l'efficacité dans la prévention d'un critère d'évaluation prédéfini, généralement une maladie confirmée en laboratoire. L'efficacité du vaccin en pourcentage est la réduction de l'incidence de la maladie chez ceux qui ont reçu le vaccin par rapport à ceux qui ont reçu le produit témoin et est calculée avec la formule suivante :
$$\frac{[(\text{taux d'attaque chez les non-vaccinés}) - (\text{taux d'attaque chez les vaccinés})]}{(\text{taux d'attaque chez les non-vaccinés})} \times 100$$

Essais de phase IV – (surveillance post-commercialisation) Etudes en cours après l'approbation et l'homologation du vaccin, afin de surveiller les effets indésirables et d'étudier les effets à long terme du vaccin dans la population.

En règle générale, ces étapes se déroulent de manière séquentielle, et chacune d'entre elles prend plusieurs années pour être achevée. Le développement du vaccin COVID-19 s'est accéléré à un rythme sans précédent, chaque étape se déroulant sur plusieurs mois. De plus, dans le cadre de l'initiative du vaccin COVID-19, les études de phase I et II et de phase II et III ont souvent été combinées, avec une transition transparente d'une phase à l'autre. Néanmoins, les critères de sécurité restent stricts ; les comités de surveillance et de sécurité des données (Data Safety And Monitoring Committees-DSMC), composés d'experts indépendants en matière de vaccins et de promoteurs d'études, évaluent les événements indésirables signalés dans chaque phase de l'étude clinique et approuvent le passage à la phase suivante.

3.3.4.2 Cible antigénique :

Sur la base des données issues des études sur les vaccins contre le SRAS-CoV-1 et le MERS-CoV, ainsi que des observations selon lesquelles les anticorps se liant au domaine de liaison au récepteur RBD de la protéine spike du SRAS-CoV-2 peuvent empêcher l'attachement à la cellule hôte et neutraliser le virus, la protéine spike est devenue la cible antigénique prédominante pour le développement du vaccin COVID-19 (115).

3.3.4.3 Plateformes vaccinales :

Les vaccins COVID-19 sont développés à l'aide de différentes plateformes. Certaines d'entre elles sont des approches traditionnelles, comme les virus inactivés ou les virus vivants atténués, qui ont été utilisés pour les vaccins contre la grippe et la rougeole, respectivement. D'autres approches font appel à des plateformes plus récentes, comme les protéines recombinantes (utilisées pour les vaccins contre le papillomavirus humain) et les vecteurs (employés pour les vaccins contre le virus Ebola). Certaines plateformes, comme les vaccins à ARN et à ADN, n'avaient jamais été utilisées dans un vaccin homologué.

3.3.4.3.1 Vaccins à ARN :

Les vaccins à ARN ont été les premiers vaccins contre le SRAS-CoV-2 à être produits et représentent une approche vaccinale entièrement nouvelle. Une fois administré, l'ARN est traduit en la protéine cible, qui est censée déclencher une réponse immunitaire (**Figure 17**). L'ARNm reste dans le cytoplasme de la cellule et ne pénètre pas dans le noyau ; les vaccins à ARNm n'interagissent pas avec l'ADN du receveur et ne s'y intègrent pas. Ces vaccins sont entièrement produits in vitro, ce qui facilite la production.

Cependant, certains de ces vaccins doivent être maintenus à des températures très basses, ce qui complique leur conservation. Les vaccins Moderna et Pfizer/BioNTech sont les premières formulations à avoir obtenu l'autorisation d'utilisation en urgence (EUA) de la FDA et l'approbation conditionnelle de l'EMA. Le mRNA-1273 développé par Moderna (US) est un ARNm encapsulé dans des particules nano-lipidiques (PNL) pour exprimer la protéine S complète du SRAS-CoV-2 et est administré par injection IM en deux doses.

De même, Pfizer/BioNTech a développé des vaccins à ARNm encapsulés dans des PNL (BNT162a1, b1, b2, c2). Le BNT162b1 code pour le RBD du SRAS-CoV2, tandis que le vaccin à ARNm BNT162b2 a été conçu pour coder la protéine S dans sa totalité.

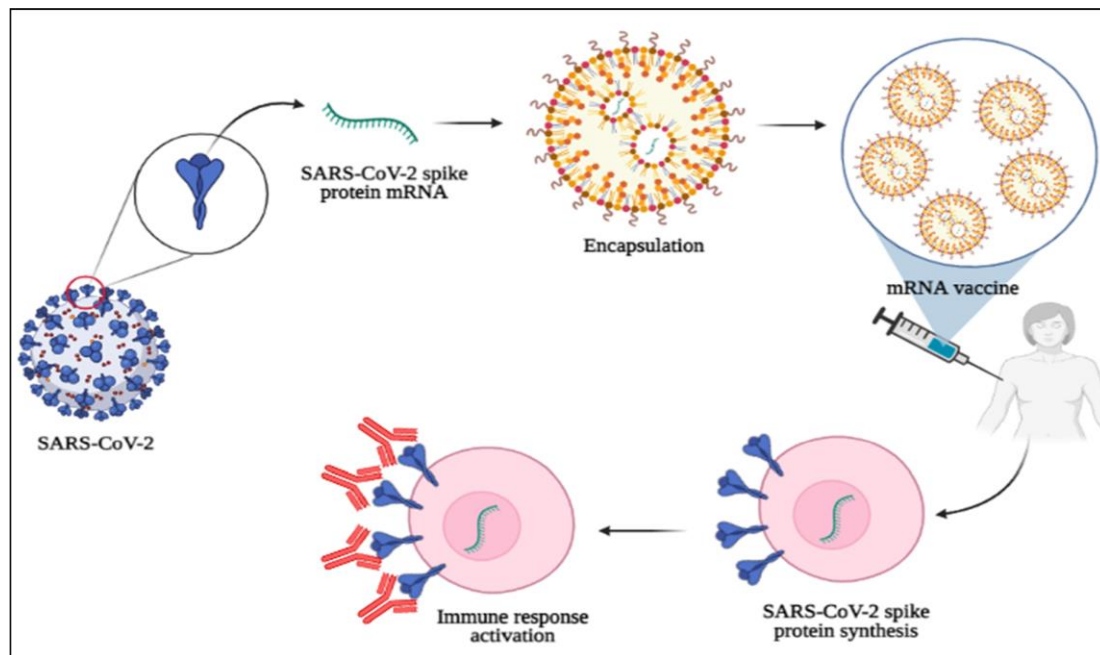


Figure 19: Une vue schématique de la conception et du développement de vaccins ARNm contre le SRAS-CoV-2.

3.3.4.3.2 Vaccins inactivés :

Les vaccins inactivés sont produits en cultivant le SRAS-CoV-2 dans une culture cellulaire, puis en inactivant chimiquement le virus (158,159). Le virus inactivé est souvent associé à de l'aluminium ou à un autre adjuvant dans le vaccin pour stimuler une réponse immunitaire. Les vaccins inactivés sont généralement administrés par voie intramusculaire. Leur production nécessite un laboratoire de biosécurité de niveau 3.

Plusieurs vaccins à base de virus inactivé ont été conçus pour la prévention du SRAS-CoV-2, notamment celui de Bharat Biotech (Covaxin®) en Inde et ceux de Sinovac et Sinopharm en Chine. (Figure 18) présente une illustration schématique du développement d'un vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2.

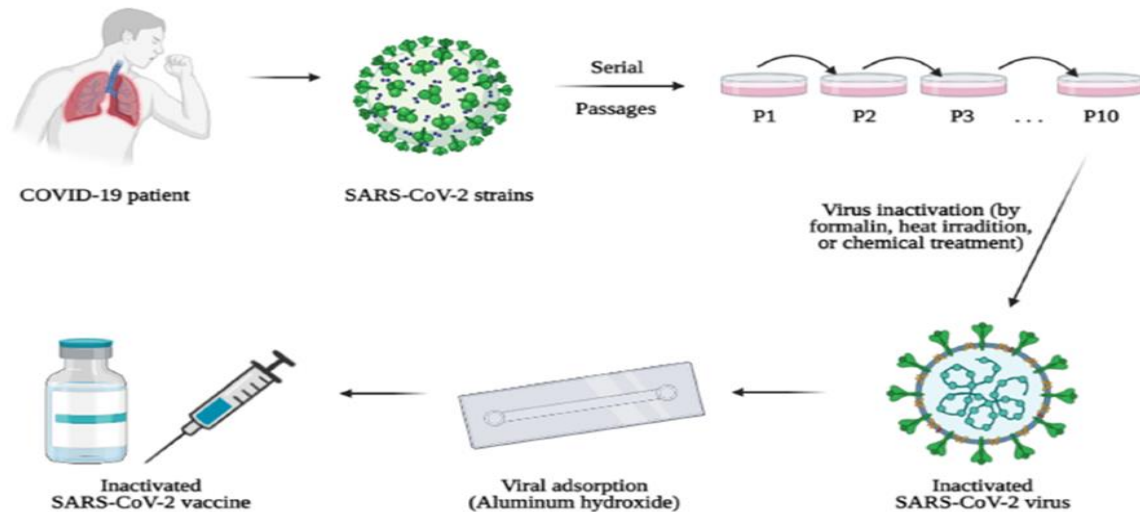


Figure 20: vue schématique de la conception et du développement de vaccins inactivés contre le SRAS-CoV-2.

3.3.4.3.3 Vaccins à vecteur adénovirus :

Les vaccins à vecteur adénovirus sont des stratégies prophylactiques prometteuses contre les infections à COVID-19. Les adénovirus sont des virus à ADN double brin non enveloppés. Ces virus peuvent être considérés comme la cause d'infections humaines non sévères et résolutes, notamment des infections oculaires et des voies respiratoires.

Les vaccins à vecteur adénovirus sont considérés comme des plateformes vaccinales de haute technologie. Ces dernières années, les adénovirus ont été utilisés comme supports appropriés dans le domaine des nanotechnologies pour l'administration de gènes. Afin d'arrêter la réplication virale, les gènes viraux E1 et E3 doivent être omis et remplacés par les antigènes souhaités, notamment les protéines S du SRAS-CoV-2, dans le but de concevoir et de développer un vaccin (**Figure 19**).

L'avantage le plus important de l'utilisation des adénovirus comme vecteurs pour l'administration de médicaments et de gènes et le développement de vaccins est leur incapacité à s'intégrer dans le génome humain, ce qui garantit la sécurité après administration. Ces vaccins ont le potentiel de délivrer des gènes ciblés aux cellules, ce qui entraîne une transduction efficace des gènes et l'induction d'une réponse immunitaire.

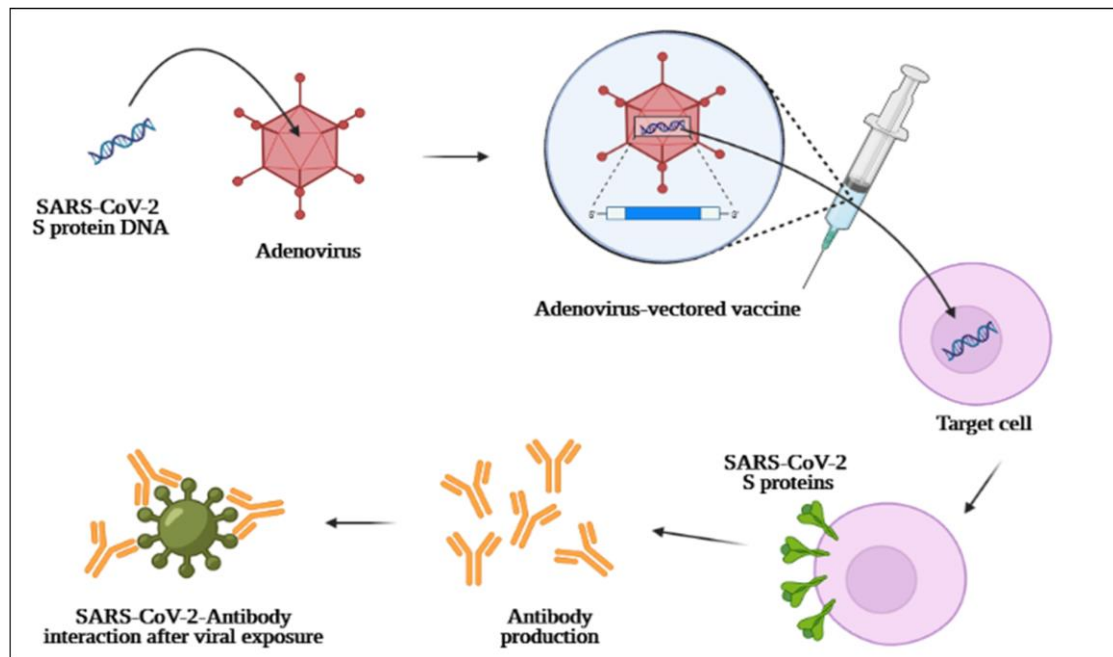


Figure 21: Vue schématique de la conception et du développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2 vectorisés par des adénovirus.

3.3.4.3.4 Vaccins protéiques recombinants :

Les vaccins protéiques recombinants sont composés de protéines virales qui ont été exprimées dans l'un des différents systèmes, notamment dans des cellules d'insectes et de mammifères, des cellules de levure et des plantes. Ces vaccins sont généralement administrés par voie intramusculaire. Ils ne nécessitent pas la réplication du virus vivant, ce qui facilite la production, bien que les rendements de production dépendent de la capacité à exprimer la protéine de pointe, qui est variable (**Figure 20**).

Les vaccins recombinants COVID-19 en cours de développement comprennent des vaccins recombinants à protéine spike, des vaccins recombinants à RBD et des vaccins à particules pseudo-viral (VLP) (160). Un vaccin protéique contre le COVID-19, dont l'utilisation chez l'homme est actuellement autorisée dans 32 pays, est le NVX-CoV2373® (Novavax)(25).

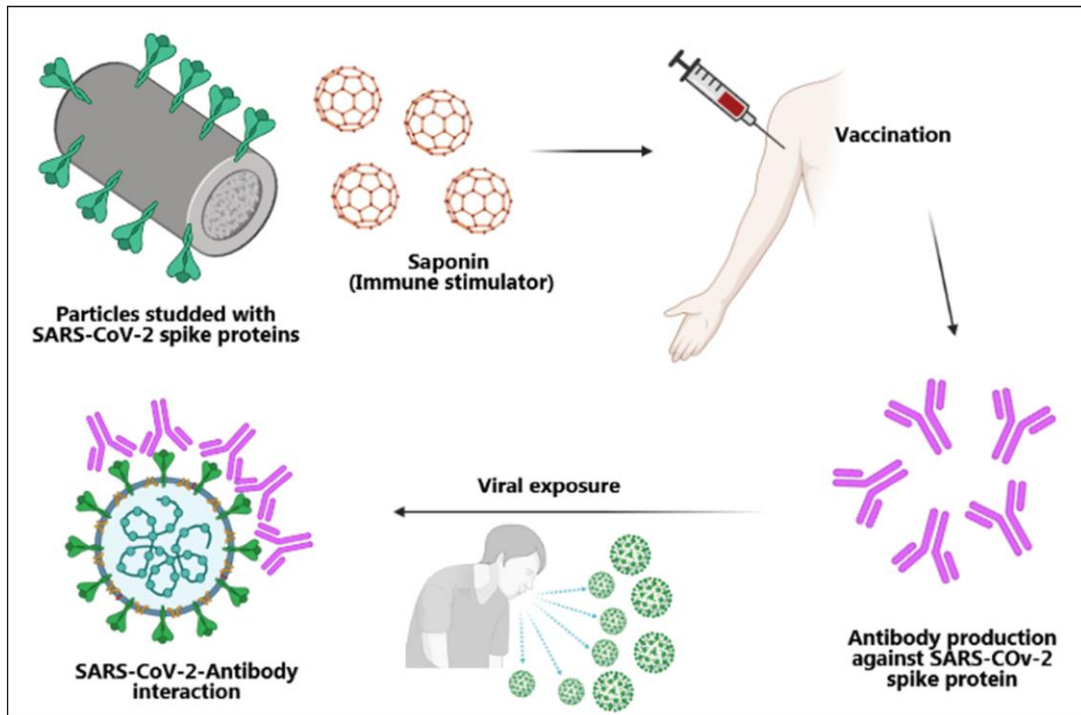


Figure 22: Vue schématique de la conception et du développement du vaccin Novavax COVID-19.

3.3.4.4 Vaccins approuvés par l'OMS :

Il existe plusieurs vaccins COVID-19 dont l'utilisation a été validée par l'OMS. Le premier programme de vaccination de masse a débuté début décembre 2020 et, à la date du 3 janvier 2022, un total de 8 693 832 171 doses de vaccin a été administrées.

Le processus d'inscription sur la liste des utilisations d'urgence (EUL) de l'OMS détermine si l'on peut recommander l'utilisation d'un produit sur la base de toutes les données disponibles en matière de sécurité et d'efficacité et de son adéquation dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Les vaccins sont évalués pour s'assurer qu'ils répondent à des normes acceptables de qualité, d'innocuité et d'efficacité en utilisant les données des essais cliniques et les processus de fabrication et de contrôle de la qualité. L'évaluation met en balance la menace que représente la situation d'urgence et les avantages qui découleraient de l'utilisation du produit avec les risques potentiels.

Au 20 Décembre 2021, les vaccins suivants ont obtenu l'EUL (160) :

- Le **Comirnaty de Pfizer/BioNTech**, le 31 décembre 2020.
- Les vaccins **SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222**, le 16 février 2021.
- Le vaccin **Janssen/Ad26.COV 2.S** développé par **Johnson & Johnson**, 12 mars 2021.
- Le vaccin **Moderna COVID-19 (ARNm 1273)**, le 30 avril 2021.
- Le vaccin **Sinopharm COVID-19**, le 7 mai 2021.
- Le vaccin **Sinovac-CoronaVac**, le 1er juin 2021.
- Le vaccin **Bharat Biotech BBV152 COVAXIN**, le 3 novembre 2021.
- Et plus récemment le vaccin **NVXCoV2373/ Nuvaxovid**, le 20 Décembre 2021(161).



Chapitre 2 :
Partie pratique

4 Matériels et Méthode :

4.1 Stratégie de recherche :

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature suivant la méthode PRISMA (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement).

Tous les essais cliniques publiés en rapport avec les vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont été tirés des bases de données suivantes : PubMed et Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), pour détecter les articles publiés sur l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité des vaccins COVID-19 à partir des années 2020 à 2021

Les bases de données ont été examinées en utilisant les mots MeSH suivants : « COVID 19 vaccine » ou « SARS CoV 2 vaccine », « Immunogenicity », « efficacy » ou « efficiency » et « safety », ainsi que tous les synonymes. Une recherche ultérieure par nom de vaccin a été employée à titre exhaustif.

Requête utiliser sur la base de données PubMed :

```
((("covid 19 vaccines"[MeSH Terms] OR ("covid 19"[MeSH Terms] AND "vaccines"[MeSH Terms]) OR ("covid 19"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields]) OR "covid 19 vaccines"[All Fields] OR "sars cov 2 vaccines"[All Fields]) AND ("immunogenicity"[All Fields] OR "immunogenicity, vaccine"[MeSH Terms]) AND ("effectiveness"[All Fields] OR "efficiency/drug effects"[MeSH Terms] OR "efficacy"[All Fields]) AND ("safety"[All Fields] OR "safety"[MeSH Terms]) AND ("harm"[All Fields] OR "damage"[All Fields] OR "side effects"[All Fields] OR "adverse events"[All Fields])) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])
```

Requête utiliser sur la base de données Cochrane :

The screenshot shows a search query builder interface with the following elements:

- A top right button: "View fewer lines"
- A list of search steps from #1 to #10, each with a minus (-) and plus (+) icon on the left and a "Limits" button on the right.
- Step #1: MeSH descriptor: [COVID-19 Vaccines] explode all trees (MeSH dropdown)
- Step #2: ("COVID-19 NEXT vaccine*"):ti,ab,kw OR (SARS Co-V 2 NEXT vaccine*):ti,ab,kw (S dropdown, Limits button, note: "(Word variations have been searched)")
- Step #3: #1 OR #2 (Limits button)
- Step #4: MeSH descriptor: [Immunogenicity, Vaccine] 1 tree(s) exploded (MeSH dropdown)
- Step #5: ("Immunogenicity"):ti,ab,kw OR (SARS Co-V 2 NEXT vaccine*):ti,ab,kw (S dropdown, Limits button, note: "(Word variations have been searched)")
- Step #6: #4 OR #5 (Limits button)
- Step #7: ("effectiveness" or "efficacy"):ti,ab,kw OR (SARS Co-V 2 NEXT vaccine*):ti,ab,kw (S dropdown, Limits button, note: "(Word variations have been searched)")
- Step #8: ("safety"):ti,ab,kw OR (SARS Co-V 2 NEXT vaccine*):ti,ab,kw (S dropdown, Limits button, note: "(Word variations have been searched)")
- Step #9: #3 AND #6 AND #8 (Limits button)
- Step #10: Type a search term or use the S or MeSH buttons to compose (S dropdown, MeSH dropdown, Limits button)
- A "Clear all" button at the bottom left.
- A "Highlight o" checkbox at the bottom right.

4.2 La sélection des études :

La présente étude a été soumise à une évaluation qualitative et indépendante pour collecter un bon nombre d'articles répondant au sujet de notre recherche.

4.2.1 Critères d'inclusion :

- Articles en anglais, révisés par le comité de lecture
- Population cible : population générale (Adultes sains)
- Essais cliniques de phase I/II/III, randomisés ou non randomisés ainsi que des études observationnelles sur les vaccins contre la COVID 19 autorisés par l'OMS.

4.2.2 Critères d'exclusion :

- Les articles traitant les vaccins en cours d'essai (phase 1 et 2) ;
- Les vaccins non utilisés dans la population générale et les vaccins utilisés chez une population spécifique.

5 Résultats :

Cette étude a permis de trouver 252 articles de recherche sur les vaccins COVID-19 et SARS-CoV-2 en utilisant les termes de recherche mentionnés précédemment. Parmi ces 252 articles, 211 ont été examinés et jugés éligibles pour une analyse de plus près. Après l'analyse des titres et des résumés, seules 47 études ont été retenues. Sur la base des critères d'inclusion, 38 des 47 articles ont finalement été retenus (**Figure 21**). Parmi celles-ci, 24 études ont été analysées pour évaluer la sécurité, 18 études ont été analysées pour évaluer l'immunogénicité et 16 études ont été analysées pour évaluer l'efficacité des vaccins COVID-19.

Cette étude portait sur quatre types différents de vaccins COVID-19. Les articles sur les vaccins à vecteur adénovirus (15 ; 60%) étaient les plus prévalents, suivis par les articles sur les vaccins à ARNm (10 ; 40%), les articles sur les vaccins à virus inactivé (9, 36%) et les articles sur les vaccins à sous-unité recombinante (1 ; 4%).

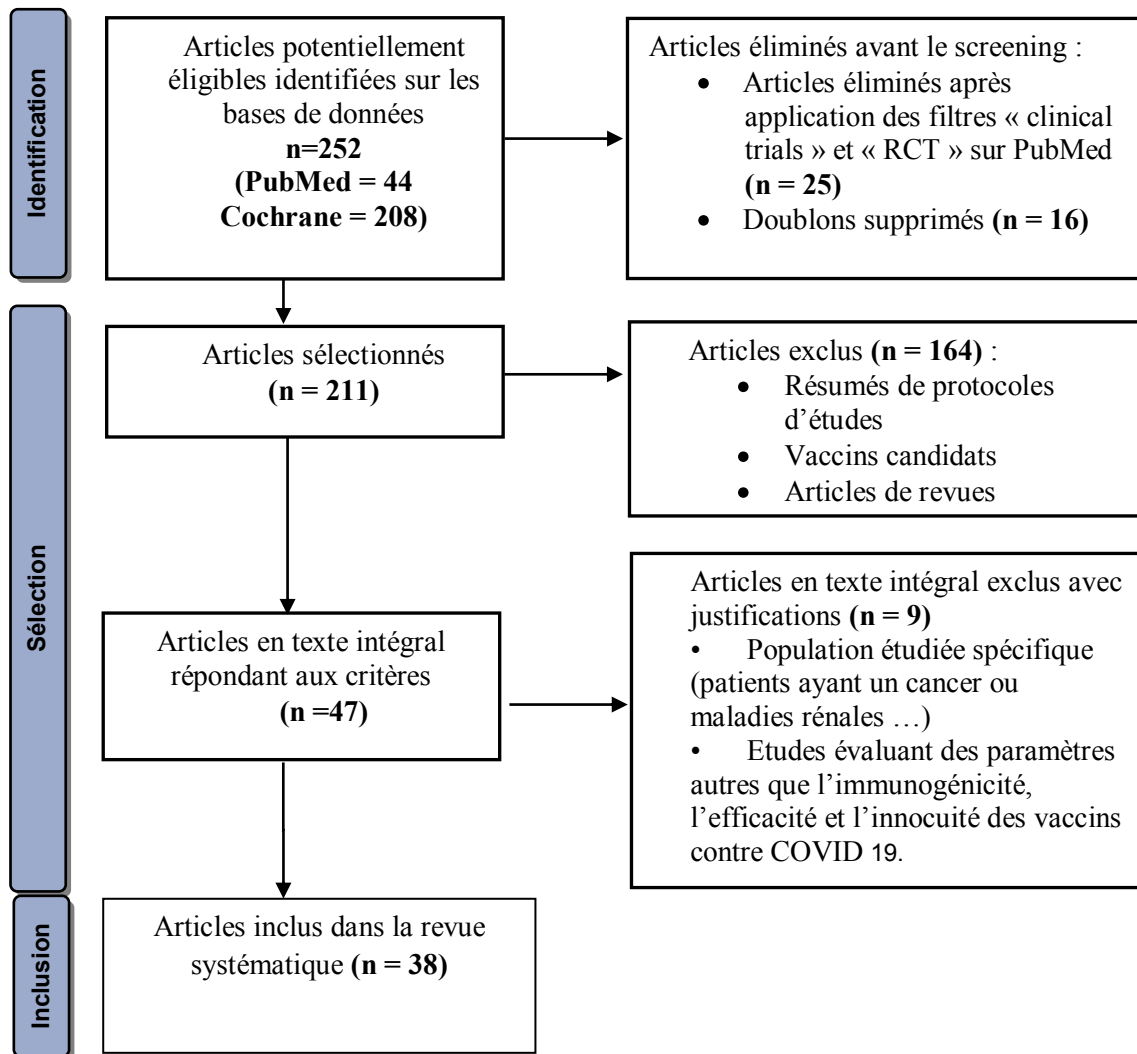


Figure 23: Diagramme de flux - PRISMA 2020

5.1 Résumé des résultats :

5.1.1 Vaccins à ARNm :

Tableau III: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à ARNm

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | |
|----------------|----------------------|---------|------------------------|--------------------|------------------------|---|---|--|
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | Efficacité (% , 95%IC) |
| mRNA-1273 | Jackson et al.(162) | Phase 1 | N= 45 ; 18-55 ans | J0-J28 | 25µg 100µg 250µg | J43 : 339.7 654.3 NR (Séroconversion de 100 % au 15e jour) | Cellules T CD4 élevés ; Cellules T CD8 faibles ; | -Aucun EI de stade 4 n'a été signalé. -EI plus fréquents après la 2ème dose et plus marqués dans le groupe de dose maximale. |
| | Anderson et al.(163) | Phase 1 | N= 40 ; 56-70 ans ; | J0-J28 | 25µg 100 µg | J43 : 878 | Réponse Th 1 élevé Th 2 minimale. | -EI légers ou modérés chez les personnes âgées. -Aucun EI grave n'a été signalé. |
| | USA | | ≥71 ans | J0-J28 | 25µg 100 µg | 317 | | |
| | Chu et al. (164) | Phase 2 | N= 600 ; ≥18-<55ans | J0-J28 | 50 µg 100 µg | J43 : 1733 1909 | NR | EI locaux et systémiques généralement d'une gravité légère à modérée, d'une durée médiane de <4 jours et moins fréquents chez les sujets âgés que chez les jeunes adultes. |
| | USA | | ≥55ans ; | J0-J28 | 50 µg 100 µg | 1827 1686 | | |
| | Baden et al.(165) | Phase 3 | N= 30 420 ; ≥18 ans | J0-J28 | 100 µg | | | Les EI graves ont été rares, et leur incidence était similaire dans les deux groupes. |
| | USA | | | | | | | Symptomatique : 94.1% (89.3-96.8) Sévère : 100% (pas d'IC estimé) Hospitalisation : 3 dans groupe placebo vs 1 dans groupe vaccin |
| | El Sahly et al.(166) | Phase 3 | N= 30,415 ≥18 ans ; | J0-J28 | 100 µg | | | 5,3 mois post-vaccination Asymptomatique : 63,0 % Symptomatique : 93,2% (91- 94.8) Sévère : 98,2 % Hospitalisation : NR |
| | USA | | | | | | | Aucun problème de sécurité n'a été identifié. |

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | | |
|---------------------|----------------------|-----------|------------------------|--------------------|--------------|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Immunogénicité | | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) | |
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | | | |
| BNT162b1 & BNT162b2 | Mulligan et al.(167) | Phase 1/2 | N=45 18-55 ans | J0-J21 | 10µg | J35 180 | NR | Aucun événement indésirable grave | | |
| | Multicentre | | | J0-J21 | 30µg | | | | 437 | |
| | | | | J0 | 100µg | | | | 33 | |
| | Sahin et al.(168) | Phase 1/2 | N=60 18-55 ans ; | J0-J21 | 1µg. | -Le BNT162b1 a induit des réponses robustes des cellules T CD4+ et CD8+ chez presque tous les participants à cet essai, avec une orientation Th1 -Absence d'une réponse immunitaire Th2 potentiellement délétère. | Cependant, en raison d'un profil de tolérance plus favorable, le candidat BNT162b2 a été sélectionné pour les essais de phase 2/3. | | | |
| | Allemand | | | J0-J21 | 10µg | | | | | |
| | | | | J0-J21 | 30µg | | | | | |
| | | | | J0 | 50µg 60µg | | | | | |
| | Walsh et al.(169) | Phase 1 | N= 195 18-55 ans | J0-J21 | 10µg | J35 97 | NR | Le BNT162b2 a été associé à une incidence et une gravité moindre des réactions systémiques que le BNT162b1 , en particulier chez les personnes âgées. | | |
| | USA | | | 20µg | 292 | | | | | |
| | | | | Allemand | 30µg | | | | 163 | |
| BNT162b2 | Polack et al.(170) | Phase 3 | N= 43 448 ; ≥16 ans | J0-J21 | 30µg | 111 | 81 | 206 | Faible incidence d'EI graves. | Durée médiane du suivi : 2 mois Symptomatique : 95% (90.3 à 97.6) Sévère : 75% (152.6% à 99.5%) Hospitalisation : NR |
| | Multicentre | | | | | | | | | |
| | Dagan et al.(171) | Phase 3 | N= 596,618 ≥16 ans | NR | NR | NR | NR | NR | ≥7 jours après la 2ème dose : Symptomatique : 94 % Sévère : 92 % Hospitalisation : 87 %. | |
| BNT162b2 | Thomas et al.(172) | Phase 3 | N= 44,165 ≥16 ans | J0-J21 | 30µg | NR | NR | NR | 6 mois post vaccination Symptomatique : 91.3% (89.0 à 93.2) Sévère : 95.7% (73.9 à 99.9) Hospitalisation : NR B.1.351 (bêta) : 100 % | |
| | Multicentre | | | | | | | | | |

Parmi les études qui ont évalué l'immunogénicité, six concernaient les vaccins à ARNm (voir **Tableau III**). Les essais de phase I/II sur les vaccins à ARNm ont montré des taux d'anticorps de liaison et de neutralisation supérieurs ou égaux à ceux du plasma convalescent, chez les vaccinés âgés de 18 à 55 ans (162,167).

La vaccination avec l'ARNm-1273 chez les adultes de plus de 55 ans a également suscité des réponses immunitaires comparables à celles observées dans les populations âgé de 18 à 55 ans(163) , tandis qu'avec le BNT162b2, les réponses chez les participants ≥ 65 ans étaient généralement plus faibles que chez les sujets plus jeunes(169). L'ARNm-1273 a aussi démontré sa capacité à induire des réponses cellulaires CD4 avec une tendance Th1(163).

L'effet indésirable local le plus fréquent pour les vaccins à ARNm était la douleur au site d'injection ; la fatigue et les maux de tête étaient les effets systémiques les plus fréquemment signalés (163–165,167,169,170,172). La réactogénicité était moins fréquente et plus légère chez les sujets âgés (≥ 55 ans) que chez les jeunes adultes pour le BNT162b2 (170). Les effets indésirables étaient transitoires et plus fréquents après la deuxième dose.

Parmi les cinq études sur l'efficacité des vaccins à ARNm, trois portaient sur le vaccin BNT162b2 et deux sur le vaccin mRNA-1273(165,166,170–172). Les essais cliniques de phase 3 sur les deux vaccins à ARNm ont rapporté une efficacité protectrice globale de 94,1 % à 95 % contre la maladie du covid 19 (165,170), tandis qu'une étude observationnelle sur le vaccin BNT162b2 a révélé une efficacité d'environ 92 % (IC 95 % = 88-95)(171).

Après 6 mois de suivi, Thomas et al. ont constaté un déclin progressif de l'efficacité du BNT162b2 à 91,3% (IC 95%, 89,0 à 93,2)(172). De même, l'efficacité du vaccin mRNA-1273 dans la prévention de la maladie de Covid-19 était de 93,2 % après une durée de suivi moyenne de 5,3 mois (166). BNT162b2 a eu une efficacité vaccinale de 100 % (IC 95 %, 53,5 à 100) en Afrique du Sud, où le variant B.1.351 (ou bêta) était prédominant(172).

5.1.2 Vaccins à virus inactivé :

Tableau IV: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à virus inactivé :

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | | | | | |
|------------------------|-----------------|---------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|---|--|--------|-------------------|--------------------------------------|
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) | | | | |
| BBIBP-CorV (Sinopharm) | Xia et al.(173) | Phase 1 | N= 192 18-59 | J0-J28 | 2µg 4µg 8µg | J42 87,7 211,2 228,7 | NR | La fièvre signalée chez <10 % des participants. Tous les EI étaient légers. Aucun EI grave signalé dans les 28 jours suivant la vaccination dans tous les groupes. | | | | | |
| | | | | | | | | | | ≥60 ans | J0-J28 | 2µg 4µg 8µg | J42 80,7 131,5 170,8 |
| | | | | | | | | | | | | | |
| | | China | | | | | | | | | | | |
| | | | El Kaabi et al.(174) | Phase 3 | N= 40 382 ≥ 18 ans | J0-J21 | WIV04 5µg HB02 4µg | EI graves rares et similaires dans les 3 groupes : -WIV04 : 64 [0,5 %] -HB02 : 59 [0,4 %] -Placébo : 78 [0,6 %] | Symptomatique : -WIV04 : 72,8 % (64.8 à 86.3) -HB02 : 78,1 % Sévère : 100% Hospitalisation : NR | | | | |
| | | | | | | | | | | Bahreïn, Chine, Pakistan, EAU | | | |

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|----------------------|-----------------------|---------|---------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|---|--|--|
| | | | | | | Immunogénicité | | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) |
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | | |
| Corona Vac (Sinovac) | Zhang et al.(175) | Phase 1 | N= 144 18-59 ans | J0-J14 | 3µg | J42 5,4 | Taux de lymphocytes T mesuré par ELISpot faible chez les participants ayant reçu le vaccin, ce qui n'a pas permis de démontrer clairement que le vaccin induisait une immunité cellulaire | EI majoritairement légers (grade 1). L'EI le plus fréquemment rapporté était la douleur au site d'injection. Aucun EI grave n'a été noté dans les 28 jours suivant la vaccination. | |
| | | | | J0-J28 | 6µg 3µg 6µg | 15,2 19,0 29,6 | | | |
| | | Phase 2 | N= 600 18-59 ans | J0-J14 | 3µg | J42 23,8 | | | |
| | | | | J0-J28 | 6µg | 30,1 | | | |
| | Wu et al.(176) | Phase 1 | N= 72 ≥ 60 ans | J0-J28 | 3µg | J28 54,9 | NR | 8 EI graves, considérés comme non liés à la vaccination, ont été rapportés par sept participants. | |
| | | | | | 6µg | 64,4 | | | |
| | Chine | Phase 2 | N= 350 ≥ 60 ans | J0-J28 | 1,5µg | J28 23,4 | | | |
| | | | | | 3µg 6µg | 42,2 49,9 | | | |
| | Tanriover et al.(177) | Phase 3 | N= 10029 ; 18-59 ans ; | J0-J14 | 3µg | - | - | Un EI grave => une réaction allergique systémique de grade 3 est survenue plus de 24 heures après la vaccination et s'est résolue dans les 24 heures suivantes. | Suivi médian 43 jours Symptomatique : 83.5% Sévère : NR Hospitalisation : NR |
| | Fadlyana et al.(178) | Phase 3 | N= 1620 ; 18-59 ans ; | J0-J14 | 3µg | - | - | 9 EI graves, 5 non liés au vaccin et 4 moins susceptibles d'être liés au vaccin. | Symptomatique : 65,30 %. |
| Indonésie | | | | | | | | | |

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|------------------------------------|------------------|---------|---------------------|--------------------|------------|----------------------|---|---|---|
| | | | | | | Immunogénicité | | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) |
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | | |
| BBV152 Covaxin (Bharat Biotech) | Ella et al.(179) | Phase 1 | N= 375 18-55 ans | J0-J14 | 3µg 6µg | J28 | Des lymphocytes T CD4+ et CD8+ ont été détectés dans un sous-ensemble de 16 participants des deux groupes Algel-IMDG. | L'EI le plus fréquent était douleur au site d'injection, suivie des céphalées, de la fatigue et de la fièvre. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin | |
| | Inde | | | | | 61,70 66,4 | | | |
| | Ella et al.(180) | Phase 2 | N= 380 12-65 ans | J0-J28 | 3µg 6µg | J28 | Détectée à J42 est fortement orientée vers les cellules Th1 à J42. La réponse Th2 a été détectée à un niveau minimal. | Profil d'EI locaux et systémiques similaires dans les groupes 3µg et 6µg. Aucun EI grave n'a été signalé. | |
| | Inde | | | | | 60.33 65.96 | | | |
| | Ella et al.(181) | Phase 3 | N=24 419 ≥18 ans | J0-J28 | 6µg | | | Aucun cas d'anaphylaxie ou de décès lié au vaccin n'a été signalé. | - symptomatique : 77,8% (65,2 à 86,4) - sévère : 93,4% (57,1 à 99,8) - asymptomatique : 63,6% (29,0 à 82,4). - B.1.617.2 (Delta) : 65,2% (33,1 à 83,0) |
| | Inde | | | | | | | | |

Cinq des études sur l'immunogénicité portaient sur des vaccins à virus inactivés. Le nombre d'Ac neutralisants induits par les vaccins inactivés est représenté par le titre moyen géométrique (GMT) et les taux de séroconversion (%) étant indiqués comme le résultat primaire. Les taux de séroconversion ont été testés principalement le 14e ou le 28e jour après la 2e dose du vaccin, selon la cohorte de vaccination et la procédure d'immunisation.

Zhang et al. et Wu et al. ont montré que CoronaVac avait des taux de séroconversion supérieurs à 90% après la 2e vaccination (175,176). Il n'y a pas de différence significative entre les résultats des essais cliniques de phase 1 et de phase 2, à l'exception de l'étude de Zhang et al. où la réponse immunitaire dans l'étude de phase 2 était sensiblement plus élevée que dans l'étude de phase 1, ce qui a été attribué à la différence de processus de préparation des lots de vaccins utilisés dans les phases 1 et 2 (175).

Outre CoronaVac, les études menées par Xia et al et Ella et al sur les vaccins inactivés BBV152 et BBIBP-CoV ont montré des taux de séroconversion supérieurs à 90 % après la 2ème dose et ont montré une relation dose-dépendante, avec de meilleurs taux de séroconversion dans la cohorte de vaccination J1-J28(173,179), comme le confirment les études de CoronaVac. Les GMT d'anticorps neutralisants induits par divers vaccins inactivés se situent dans la fourchette de 50 à 300 (173,175,179). BBV152 est le seul vaccin inactivé anti-Covid-19 à avoir induit à la fois une immunité à médiation cellulaire et humorale (179,180).

L'efficacité globale rapportée dans les essais cliniques de phase 3 des vaccins inactivés varie de 65% à 83%(174,177,178,181). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur et la fièvre pour le BBIBP-CoV ; la douleur au site d'injection pour le CoronaVac ; et pour le BBV152, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection, la fièvre, la fatigue, les nausées et les vomissements étant plus fréquents après la première injection(173,175,179).

5.1.3 Vaccins à vecteur adénovirus :

Tableau V: Résumé des essais cliniques sur les vaccins à virus adénovirus

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|----------------------------------|------------------------|-----------|---------------------|--|--|--|--|--|------------------------|
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) |
| Ad26.COV2. S (Janssen Pharma) | Sadoff et al.(182) | Phase 1/2 | N= 405 18-55 ans | J0 | 5×10 ¹⁰ pv 1×10 ¹¹ pv | J29 224 215 | -Réponse plus forte des cellules CD4+ enregistrée chez jeunes adultes : -18-55 ans : 76 à 83 %. - ≥65 ans : 60 à 67 %. | La plupart des EI systémiques sollicités sont légers tant chez les jeunes que chez les sujets âgés, principalement des douleurs au point d'injection, fièvre, céphalées et myalgies. Cinq événements indésirables graves sont survenus, mais non liés au vaccin. | |
| | | | Belgique USA | ≥ 65 ans | J0 | 5×10 ¹⁰ pv 1×10 ¹¹ pv | J29 277 212 | | |
| | | 18-55 ans | J0-J57 | 5×10 ¹⁰ pv 1×10 ¹¹ pv | J71 827 1266 | | | | |
| | Stephenson et al.(183) | Phase 1/2 | N= 25 18-55 ans | J0-J57 | 5×10 ¹⁰ pv | J71 242 | Des réponses IFN-γ ELISPOT observées chez 84 % (16 sur 19) des vaccinées à J71. Aucune réponse IL-4 observée, ce qui indique une réponse immunitaire cellulaire de type Th1. | | |
| | | | | J0 | 5×10 ¹⁰ pv | 375 | | | |
| | | | J0-J57 | 1×10 ¹¹ pv | 449 | NR | | | |
| USA | | | J0 | 1×10 ¹¹ pv | 387 | | | | |

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|--|-----------------------|-----------|---|----------------------------|---|---------------------------------|--|---|--|
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | Sécurité | Efficacité (% , 95% IC) |
| ChAdOx1 nCoV-19 / AZD1222 (AstraZeneca) | Sadoff et al.(184) | Phase 3 | N= 39,321 ≥ 18 ans | J0 | 5×10 ¹⁰ pv | | | -L' incidence des EI graves similaire entre les groupes vaccin et placebo. -3 décès dans le groupe vacciné (aucun n'était lié au Covid-19). -Des événements thromboemboliques enregistrés (11 dans le groupe vacciné VS 3 dans le groupe placebo), des crises convulsives (4 VS1) et des acouphènes (6 VS 0). | - symptomatique : 66,9% (59,0-73,4) - sévère : 68.1% - ≥ 60 ans : 76,3% (61,6-86,0) - Hospitalisation : 93.1% - contre Beta : 52,0 %. |
| | Folegatti et al.(185) | Phase 1/2 | N= 1077 18-55 ans | J0-J28 | 5×10 ¹⁰ pv | J28 218 | Les cellules T anti-spike ont atteint leur pic au 14e jour =>médiane de 856 CFT par million de PBMC, (EI : 493-1802 ; n=43), puis ont diminué à 424 (221-799 ; n = 43) au 56e jour après la vaccination. | Douleur, fièvre, frissons, douleurs musculaires, céphalées et des malaises étaient fréquents dans le groupe ChAdOx1 nCoV-19. | |
| | Ewer et al.(186) | Phase 1/2 | N=88 18-55 ans | J0-J28 | 5×10 ¹⁰ pv | NR | Le vaccin a induit une réponse Th1 déterminée par la sécrétion de cytokines CD4+ (IFN-γ et TNF-α). Une réponse cellulaire T CD8+ polyfonctionnelle et cytotoxique a également été observée lors de la vaccination. | NR | |
| | Ramasamy et al.(187) | Phase 2/3 | N= 560 18-55 ans 56-69 ans ≥70 ans | J0-J28 J0-J28 J0-J28 | 2.2x10 ¹⁰ pv 2.2x10 ¹⁰ pv 2.2x10 ¹⁰ pv | J42 161 143 150 | - Les cellules T ont atteint leur pic au 14e jour après une seule dose standard : - 18-55 ans : 1187 CFT - 56-69 ans : 797 - ≥ 70 ans : 977 | - 13 événements indésirables graves, aucun considéré comme lié au vaccin. - Le vaccin était sûr et bien toléré, avec une réactogénicité réduite chez les adultes plus âgés (≥56 ans). | |
| | | | 18-55 ans 56-69 ans ≥70 ans | J0-J28 J0-J28 J0-J28 | 3,5- 6,5x10 ¹⁰ 3,5- | 193 144 161 | | | |

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|----------------|---|-----------|-----------------------------------|--------------------|--|----------------------|---------------------|---|--|
| | | | | | | Immunogénicité | | Sécurité | Efficacité (% , 95% IC) |
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | | |
| | | | | | 6,5x10 ¹⁰ 3,5- 6,5x10 ¹⁰ | | | | |
| | Voysey et al.(188) Brazil Afrique Sud UK | Phase 3 | N=11 636 ≥ 18ans | J0-J28 | 2,5x10 ¹⁰ pv 5x10 ¹⁰ pv | | | 3 cas de myélite transverse ont été signalés, 2 dans le groupe vacciné et 1 dans le groupe placebo. Un seul d'entre eux a été jugé lié au vaccin et a entraîné une interruption temporaire de l'étude. | Suivi médian 53-90 jours : Symptomatique : 66.7% (57.4% à 74%) Hospitalisation 22 jours après la vaccination : 100% |
| | Emary et al.(189) UK | Phase 2/3 | N= 8534 ≥ 18ans | J0-J28 | 2,5x10 ¹⁰ pv 5x10 ¹⁰ pv | | | NR | Symptomatique : - B.1.1.7 : 70,4 % (43,6-84,5). - non B.1.1.7 : 81,5 % (67,9-89,4). Sévère : NR Hospitalisation : aucun cas d'hospitalisation ou de décès |
| | Falsey et al.(190) USA, Chili, Péru | Phase 3 | N=32,451 18-64 ans ≥ 65 ans | J0-J28 | 5x10 ¹⁰ pv | - | - | - Les EI les plus fréquents, survenant chez au moins 5 % des participants 28 jours suivant l'administration quelle que soit la dose : douleur générale, céphalées, douleur au site d'injection et fatigue. -Les EI grave ont été rares | Symptomatique : 73.7% (65.1 -80.1) Sévère : 100% Hospitalisation : 94.2% (53.3 à 99.3) |
| | Clemens et al.(191) Brazil | Phase 3 | N= 9433 18-55 ans | J0-J28 | 5x10 ¹⁰ pv | - | - | NR | Symptomatique : -B.1.1.28 : 73% (46-86) -Zeta (P.2) : 69% (55-78) -Gamma (P.1) : 64 % (2-87) Hospitalisation : 95% (61-99) |

| Type de vaccin | Auteur | Phase / Pays | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|--|---------------------|--------------|---------------------|--------------------|---|----------------------------------|---|---|---|
| | | | | | | Immunogénicité | | Sécurité | Efficacité (% , 95%IC) |
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | | |
| Ad5-nCoV (CanSino) | Zhu et al.(192) | Phase 1 | N= 108 18-60 ans | J0 | 5x10 ¹⁰ pv 1x10 ¹¹ pv 1,5x10 ¹¹ pv | J28 14,5 16,2 34 | Les cellules T ont atteint leur pic à J14 après la vaccination, avec une légère diminution à J28 dans tous les groupes de dosage. | -Une douleur au point d'injection a été signalée chez 54% des vaccinés. Fièvre, fatigue, céphalées et myalgies étaient fréquents. -La plupart des EI signalés dans tous les groupes de dose étaient de degré léger ou modéré. -Une fièvre sévère accompagnée de fatigue, de dyspnée, de myalgie et de d'arthralgie a été signalée chez moins de 10% des participants. | - |
| | Zhu et al.(193) | Phase 2 | N=508 ≥ 18 ans | J0 | 5x10 ¹⁰ pv 1x10 ¹¹ pv | J28 19,5 18,3 | Environ 90 % des participants pour les deux dosages ont présenté un résultat positif à l'IFN γ ELISpot T-cell. | 25 EI de grade 3 avec la dose 1x10¹¹ , tous résolus dans les 3 à 4 jours sans médicaments | - |
| Sputnik V (Gamaleya research institute) | Logunov et al.(194) | Phase 1 | N=38 18-60 ans | J0 | 1x10 ¹¹ pv | NR | Augmentation des cellules T CD4+, T CD8+ et de la sécrétion d'IFN- γ ont été observées chez 100% des vaccinés à J28. | Aucun EI de grade 4 n'a été signalé. La plupart des EI signalés étaient de grade 1. Les EI graves les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection, la fièvre, la fatigue et les céphalées. 4 décès ont été signalés au cours de l'étude, mais aucun n'était lié au vaccin. | Durée de suivi médiane pose dose 1 : 48 jours -Symptomatique : 91.6% (85.6 à 95.2) -sévère : 100% (94.4 à 100) -Hospitalisation : NR |
| | Russie | Phase 2 | N=38 18-60 ans | J0-J21 | 1x10 ¹¹ pv | J42 49.25 | | | |
| | Logunov et al.(195) | Phase 3 | N=21 977 ≥ 18 | J0-J21 | 1x10 ¹¹ pv | NR | | | |

Parmi les articles évaluant l'immunogénicité six portaient sur les vaccins à vecteur adénovirus (voir **Tableau V**). Les essais sur les vaccins à vecteur adénovirus ont rapporté qu'environ 10^{10} à 10^{11} particules virales stimulaient avec succès la production d'anticorps neutralisants anti-RBDs dans les 28 jours après la vaccination (184,185,193,194).

Les données rapportées par les essais cliniques montrent que le taux d'anticorps neutralisants varie de 18,3 à 827 pour ces vaccins (182,187,193,194). L'immunité cellulaire a été induites par tous les vaccins adénoviraux, avec une augmentation des cellules T CD4+ sécrétant le TNF α et l'INF γ après la 1ère et la 2ème dose pour AZD1222 et une augmentation des cellules T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène sécrétant l'INF γ et l'IL-2 après une dose unique pour Ad26.COV2.S .

Les vaccins à vecteur adénovirus ont montré une efficacité vaccinale (EV) variant de 65,7 % à 91 %. Curieusement, AstraZeneca a fait état d'une EV de 90 % lorsque le schéma faible dose/dose standard était utilisé, ce chiffre passant à 62,1 % pour un schéma dose standard/dose standard.

La douleur au site d'injection était l'EI local le plus fréquent et les EI systémiques les plus fréquents étaient la fièvre, la fatigue et les céphalées chez les personnes ayant reçu les vaccins à vecteur adénoviral. Des événements thromboemboliques ont été observés avec l'AZD1222 et le Ad26.COV2.S(190,196).

5.1.4 Vaccins à sous-unité protéique :

Tableau VI: Résumé des essais cliniques sur vaccin à sous-unité protéique

| Type de vaccin | Auteur / Pays | Phase | Echantillon | Calendrier (jours) | Dose | Principaux résultats | | | |
|-----------------------|---------------------|----------------------|------------------------|--------------------|-------------------|----------------------|--|---|--|
| | | | | | | AcNt | Immunité cellulaire | Sécurité | Efficacité (% , 95% IC) |
| NVX-CoV2373 (NOVAVAX) | Keech et al.(197) | Phase 1/2 | N= 131 18-59 ans | J0-J21 | 5 µg + Matrix M1 | J35 3906 | -L'ajout d'un adjuvant a permis d'améliorer les réponses immunitaires et d'induire une réponse T helper 1 (Th1) avec augmentation de l'IFN-γ, IL-2 et TNF-α -Réponses Th2 minimales, mesurées par les cytokines IL-5 et IL-13. | Les EI et la réactogénicité ont été légers chez la majorité des participants. Les EI systémiques les plus fréquents étaient des arthralgies et la fatigue. 8 des 131 participants ont présenté des effets systémiques graves | |
| | | | | | 25 µg + Matrix M1 | 3305 | | | |
| | Formica et al.(198) | Phase 2 | N=1288 18-59 ans | J0-J21 | 5 µg + Matrix M1 | J35 2200,8 | NR | -EI principalement d'intensité légère à modérée et de courte durée (médiane <3 jours) après la 1 ^{ère} et 2 ^{ème} dose, avec une fréquence et une intensité plus élevée après la 2 ^{ème} dose. -La réactogénicité était moins fréquente et d'intensité plus faible chez les plus âgés | |
| | | | | | 25 µg + Matrix M1 | 1783,1 | | | |
| | USA | | | 60-84 ans | J0-J21 | 5 µg + Matrix M1 | 980,5 | | |
| | | | | | | 25 µg + Matrix M1 | 1034,2 | | |
| | Heath et al.(199) | Phase 3 | N= 14,039 18-84 ans | J0-J21 | 5 µg + Matrix M1 | - | - | - La réactogénicité était généralement légère et transitoire. -L'incidence des EI graves était faible. | Durée de suivi médiane post dose 2 : 45 jours Symptomatique : 89.7% (80.2 à 94.6) Alpha : 86.3% (71.3 à 93.5) Sévère : 1 cas dans le groupe vaccin Hospitalisation : NR |
| Dunkle et al.(200) | Phase 3 | N=29,949 ≥ 18 ans | J0-J21 | 5 µg + Matrix M1 | - | - | La réactogénicité était principalement légère à modérée et transitoire mais était plus fréquente chez les vaccinés que chez les placebos et était plus fréquente après la 2 ^{ème} dose qu'après la 1 ^{ère} dose. | | |

Bien que les résultats de la phase I soient en faveur des deux doses (5 et 25µg) du vaccin adjuvanté NVX-CoV2373/M1 en ce qui concerne l'innocuité et l'immunologie, la dose la plus faible (5 µg) offre l'avantage de l'économie de dose avec un taux d'anticorps neutralisant de 3906 (197). Augmentation des cellules T CD4+ sécrétant de l'INF γ , du TNF α , et de l'IL-2 après la 2ème dose(198).

Deux essais cliniques de Phase 3 ont évalué l'EV du NVX-CoV2373 et ont montré un efficacité globale de 89,7% à l'Angleterre et de 90,4% dans l'USA et le Mexique(199,200).

Les résultats de la phase 3 indiquent que les EI après l'administration du vaccin Novavax COVID-19 ont été généralement légers à modérés et de courte durée. La douleur et la sensibilité au point d'injection, ainsi que la fatigue, les céphalées et les myalgies ont été les EI les plus fréquemment signalés, en particulier après la 2ème dose. L'incidence des EI graves a été faible et était plus fréquente dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo(199).

6 Discussion :

Cette étude est l'une des premières revues systématiques qualitative sur l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité des vaccins COVID-19. Le principal atout de cette étude est qu'elle a utilisé des essais cliniques contrôlés randomisés publiés dans des revues réputées, qui sont considérés comme le gold standard pour évaluer l'efficacité d'un traitement sur une population.

Toutefois, ces essais cliniques présentent certaines limites : Certaines études présentaient un biais considérable en n'incluant pas un nombre suffisant de participants ou en ne présentant pas une diversité géographique, économique et d'âge assez large. Aucune preuve de l'efficacité et de la sécurité à long terme du vaccin, en raison de l'urgence de la mise au point du vaccin, la plupart des essais n'ont permis d'effectuer un suivi que jusqu'à 28 jours après la vaccination. Par conséquent, tous les rapports sont liés aux effets à court terme du vaccin. Les données rapportées dans les essais cliniques sur les variants circulants du covid 19 sont limitées. Par conséquent, des études observationnelles et cas-témoins ont été incluses plus loin dans la discussion à titre de comparaison pour obtenir une vision claire de l'efficacité et de la sécurité du vaccin en temps réel.

Par ailleurs cette étude a évalué l'efficacité et l'innocuité des vaccins COVID-19 chez la population générale, les populations spécifiques (femmes enceintes, immunodéprimés et enfants) ont été exclues. Finalement les résultats analysés pourraient être peu fiables et incomparables du fait que, dans certains cas, aucune norme pouvant servir de point de référence n'a été incorporée dans les études et que différentes méthodes ont été utilisées pour estimer l'immunogénicité.

6.1 Immunogénicité :

6.1.1 Anticorps neutralisants

Les niveaux d'anticorps neutralisants (AcNt) sont hautement prédictifs de la protection immunitaire contre l'infection symptomatique par le SRAS-CoV-2 (201). Le vaccin à base de protéine recombinante développé par Novavax a induit les GMT d'anticorps neutralisants les plus élevés, soit 3906 (197). En comparaison, les GMT des vaccins à ARNm comme ceux de Moderna et Pfizer sont respectivement de 361 et 654,3 (162,169). Les taux d'anticorps neutralisants (GMT) induit par les vaccins inactivés se situe dans une fourchette de 50-300 (173,175,181).

Les différences dans le type de souches virales et les méthodes utilisées pour la mesure des AcNt empêchent la comparaison directe des résultats obtenus par différents laboratoires et introduisent un biais dans les données réelles d'immunogénicité des candidats vaccins COVID-19. La comparaison des AcNt induits par le vaccin avec les sérums de convalescents peut éliminer dans une certaine mesure les écarts dus aux différents matériaux et méthodes utilisés.

En conséquence, les ratios des GMT AcNt des sérums vaccinés par rapport aux sérums convalescents ont été calculés. L'ordre décroissant des vaccins en fonction des ratios obtenus, du plus élevé au plus bas, est le suivant : mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COV2.S, Sputnik V, BBV152, BBIBP-CoV et CoronaVac. Les chiffres concernant les sérums de convalescence pour le vaccin vecteur adénovirus de Ad5-nCoV (Cansino) n'étaient pas disponibles au moment du calcul des ratios.

Nous avons constaté que les vaccins ARNm, adénovirus et inactivés disponibles étaient capables de produire une réaction immunitaire significative contre les RBD du SRAS-CoV-2 chez les personnes vaccinées. Les participants ont produit des anticorps contre les RBD dans les 30 jours suivant la vaccination, tant après la première que la deuxième dose.

6.1.2 L'immunité cellulaire :

L'immunité cellulaire est nécessaire à la production d'anticorps neutralisants et joue un rôle important dans le contrôle de l'infection par le SRAS-CoV-2(202). La réponse immunitaire Th1 est considérée comme l'un des points clés de l'évaluation des vaccins par le groupe de travail de l'OMS sur la priorisation des vaccins candidats(203).

Nous avons comparé la capacité de plusieurs vaccins à induire une réponse des cellules T sécrétant l'IFN- γ , et les résultats ont montré que les vaccins à vecteur adénovirus et les vaccins à ARNm induisaient des réponses immunitaires cellulaires relativement fortes (CFT :100-1187) (voir **TABLEAU III**), plus élevés que ceux d'autres types de vaccins. En comparaison, les deux vaccins inactivés ont présenté des réponses des cellules T relativement plus faibles (CFT :55). Il est important de vérifier davantage la corrélation entre l'activation de la réponse des cellules T et l'effet protecteur des vaccins COVID-19.

6.1.3 Déclin de l'immunité :

Plusieurs études ont suggéré que les niveaux d'anticorps après la vaccination par le BNT162b2, le mRNA-1273 et le Ad26.COVS pouvaient durer pendant au moins 6 mois, mais diminuent ensuite au fil du temps (204–207). Pour le mRNA-1273, à 6 mois, l'activité neutralisante était maintenue contre les variants Alpha, Gamma, Delta, Epsilon, tandis que l'activité neutralisante était considérablement réduite contre le Beta pour la moitié des participants (207).

Les études observationnelles stratifiées par le temps écoulé depuis la vaccination ont identifié une efficacité décroissante à 4-6 mois (42 à 57 %) pour les vaccins à ARNm et 47,3 % pour l'AZD1222 contre l'infection Delta (208–211). Aux États-Unis, l'efficacité des vaccins à ARNm contre l'infection symptomatique est passée de 94,3 % en juin à 65,5 % en juillet 2021. L'efficacité vis-à-vis de l'hospitalisation est restée

élevée (>85%) pour les vaccins suivants : mRNA-1273 (92 %), BNT162b2 (77 à 93 %) et AZD-1222 (70,3 %). 4 à 6 mois après la vaccination complète (208,210–212) et 68 % à >28 jours après l'immunisation complète pour Ad26.COVS.2 (212).

Il est difficile de savoir si la réduction de l'efficacité contre l'infection par le Delta est due à une baisse de l'immunité au fil du temps ou/et à des variantes échappant à l'immunité.

6.2 L'efficacité :

Dans les essais de phase III (voir Tableaux III, IV, V et VI), tous les principaux résultats étaient sur l'efficacité contre l'infection symptomatique après la deuxième dose. Dans la plupart des essais, la souche n'a pas été séquencée.

6.2.1 Efficacité contre infection symptomatique COVID-19 :

Après une immunisation complète, l'efficacité du vaccin BNT162b2 contre la maladie était de 88 à 100 % contre le variant Alpha (213,214), 76 à 100% contre Beta/Gamma (215–217), 47.3- 88% contre Delta (208,216,218–220), et 89 à 100% lorsque la souche SRAS-CoV-2 n'a pas été séquencée (171,221–224). L'efficacité de l'AZD1222 contre la maladie était de 74,5% contre l'Alpha et de 67% contre le Delta au Royaume-Uni (208,218,219). L'efficacité de CoronaVac était de 36,8 à 73,8 % contre la souche Alpha/Gamma/D614G au Chili et au Brésil (225–227). L'administration de CoronaVac ou de BBIBP-CorV a été associée à une efficacité de 59 % en Chine (228).

6.2.2 Efficacité contre le décès et l'hospitalisation liés au COVID-19 :

Après une immunisation complète, l'efficacité des deux vaccins à ARNm et le vaccin vecteur AZD1222 contre l'hospitalisation ou le décès était de 87 à 94 % lorsque la souche n'était pas séquencée (171,213), 89 à 95 % contre Alpha(213,216,229) 95%

contre Beta/Gamma (216) et 80 à 95% contre Delta (230,231). CoronaVac a été très efficace contre l'hospitalisation 87,5 % et la mortalité 86,3 % après une immunisation complète (226). Ad26.COVI.S a eu une efficacité de 60 à 85% contre Delta (230,232) **(Figure 22)**.

Dans l'ensemble, l'efficacité des vaccins ARNm et CoronaVac était réduite pour l'infection Delta, mais ils offraient toujours un niveau de protection élevé contre le COVID-19 sévère et l'hospitalisation pour tous les variants après une immunisation complète.

6.2.3 Efficacité contre l'infection SRAS-CoV-2 asymptomatique :

Après vaccination complète, l'efficacité était de 90 à 92 % pour l'AZD1222 et le BNT162b2 contre des souches non spécifiées (233,234). En ce qui concerne les vaccins à ARNm, l'efficacité contre l'infection était de 89,5 à 99,2 % contre l'alpha (171,213,215,235,236), de 75 à 96,4 % contre le bêta (215,235) et de 42 à 84,4 % contre le delta (209,210,218,236,237). L'efficacité de l'AZD1222 était de 49 à 67% au Royaume-Uni (218,236,238). Les vaccins à ARNm et les vaccins Ad26.COVI.S aux États-Unis avaient une efficacité de 47 à 80 % contre Delta (211,231,239). **(Figure 23)**

6.2.4 Variant omicron et vaccins covid-19 actuels :

Le variant Omicron du SRAS-CoV-2 a été identifié chez les patients COVID-19 vaccinés, ce qui suggère l'invasion immunitaire du nouveau variant et exige des vaccins actualisés. Les 2 doses du vaccin BNT162b2, qui peuvent offrir une protection de plus de 90 % contre la maladie grave en cas d'infection par la variante Delta, pourraient être nettement moins efficaces contre le type Omicron du SRAS-CoV-2 (240). En revanche, les investigations menées sur les vaccins Pfizer-BioNTech montrent un niveau élevé de protection de la variante Omicron avec 3 doses (241). Les vaccins à ARNm contre le SRAS-CoV-2 entraînent une forte réponse des lymphocytes T CD4 +. On suppose donc que ces vaccins permettront de réduire la gravité de la

maladie chez les personnes vaccinées, car la majorité des épitopes ciblés par les cellules T induites par le vaccin ne sont pas mutés dans la variante Omicron (242). Cependant, les différentes institutions ont déjà commencé à développer des vaccins COVID-19 spécifiques au variant Omicron et sont suffisamment confiantes pour fournir le vaccin sur le marché d'ici mars 2022.

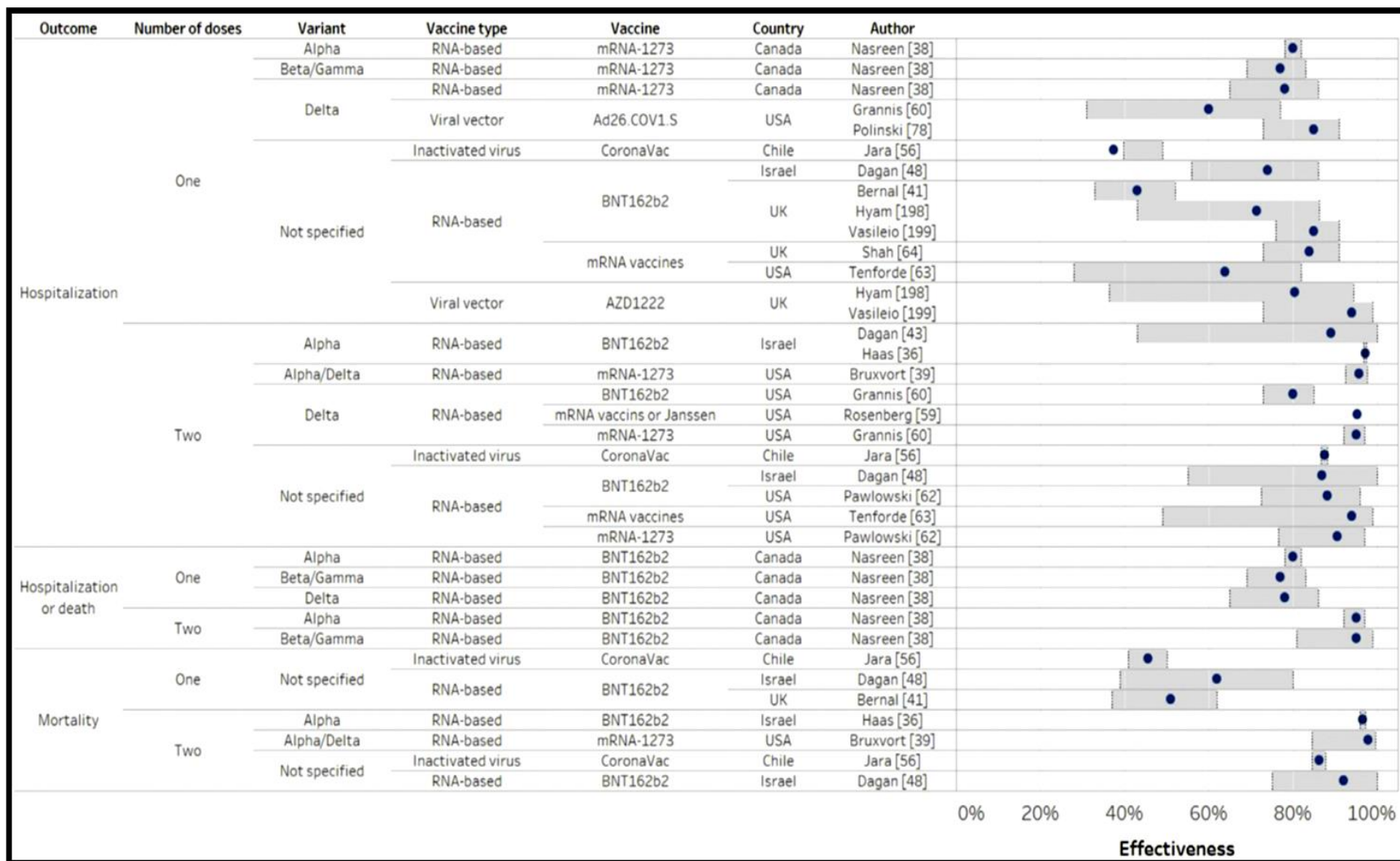


Figure 24: Efficacité du vaccin contre l'hospitalisation ou le décès lié au SRAS-CoV-2 d'après les études en temps réel (en % et IC 95%) en fonction du nombre de doses. (Les intervalles de confiance sont délimités par la zone rectangulaire grise) (243).

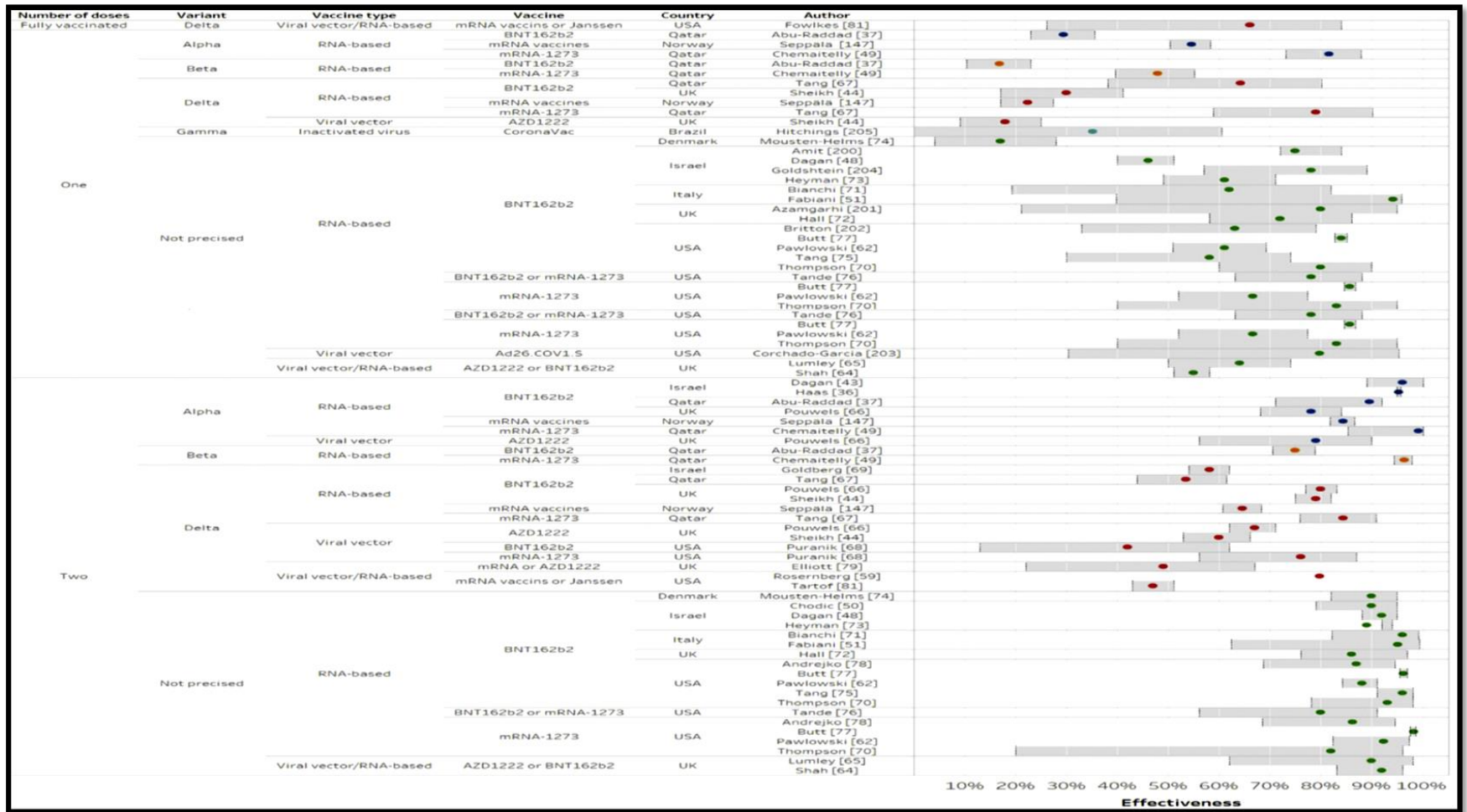


Figure 25: Efficacité du vaccin contre l'infection par le SRAS-CoV-2 d'après des études en conditions réelles (en % et IC95%) en fonction du nombre de doses. Les intervalles de confiance sont délimités par la zone rectangulaire grise. Les couleurs bleu, orange, rouge, bleu pâle et vert désignent respectivement les souches Alpha, Beta, Delta, Gamma et les non séquencées (243).

6.3 Innocuité des vaccins COVID-19 :

Les essais cliniques publiés sur la sécurité des vaccins COVID-19 chez des participants âgés de plus de 18 ans ont révélé que les effets indésirables (EI) locaux et systémiques étaient suscités à une fréquence acceptable. La gravité des manifestations locales et systémiques variait considérablement d'un vaccin à l'autre. Pour tous les vaccins autorisés, les événements locaux et systémiques de grade 1 étaient les plus fréquents, suivis des grades 2 et 3.

La douleur au site d'injection était l'EI local le plus courant chez les participants quel que soit le type de vaccin COVID-19 reçu, tandis que la fièvre, la fatigue et les céphalées étaient les effets systémiques les plus courants chez ceux qui avaient reçu les vaccins ARNm, les vecteurs adénoviraux ou les vaccins à sous-unité protéique. Aussi bien la première que la deuxième dose du vaccin ont entraîné des EI observés dans les 0 à 7 jours. Après la 2ème dose des vaccins à ARNm et à vecteur adénovirus, la fréquence des EI a augmenté (165,170,184,186,188,195).

À titre comparatif, nous avons résumé les principaux événements indésirables graves documentés dans les systèmes de pharmacovigilance et les études post-autorisation. Chez les adultes, les principaux EI graves signalés étaient très rares : anaphylaxie (2,5 à 4,8 cas par million de doses chez les adultes) et myocardite (6 à 27 cas par million) pour les vaccins à ARNm (244–246) ; syndrome thrombotique thrombocytopénique (TTS) pour le vaccin Janssen (3 cas par million) et le vaccin AstraZeneca (2 cas par million), et syndrome de Guillain-Barré (SGB) (7,8 cas par million) pour le vaccin Janssen (247,248). Pour l'AZD1222, le syndrome de fuite capillaire (SFC) a également été identifié comme un effet indésirable possible, et le syndrome inflammatoire multi-systémique est en cours d'investigation. L'EMA a exclu une association entre l'AZD1222 et les troubles menstruels (248).

La fréquence des EI varie avec l'âge. La myocardite associée à la vaccination par ARNm a été identifiée principalement chez les hommes âgés de moins de 30 ans, avec 39 à 47 cas par million de doses de vaccin aux Etats-Unis, contre 3 à 4 cas de myocardite attendus chez les hommes âgés de 30 ans) (249). Le 23 avril, l'EMA a estimé que 2 cas de TTS associés à l'AZD1222 pour 100 000 doses chez les personnes âgées de 20 à 49 ans, 1 cas/100 000 doses chez les personnes âgées de 50 à 69 ans, et des incidences encore plus faibles (<1/100 000 doses) chez les personnes plus âgées. De même, le taux de cas de TTS était plus élevé pour le vaccin Janssen chez les jeunes femmes.

Des enquêtes de surveillance ont révélé des cas rares de paralysie de Bell (3,8 cas pour 100 000), d'anaphylaxie (2 cas par million), d'événement thromboembolique (1,2 cas par million), de SGB (0,29 cas par million) associés à CoronaVac (250). Plusieurs études observationnelles et d'enquête avec des échantillons de faible taille n'ont pas trouvé d'EI graves spécifiques pour Sputnik V, BBIBP-COrV ou Covaxin (251–255).

Les campagnes de vaccination ont été poursuivies en utilisant les vaccins disponibles car ces incidents graves sont rarement signalés et ne sont pas encore bien documentés. Les données recueillies suggèrent qu'il est nécessaire de disposer d'une surveillance continue et de réaliser des études cliniques randomisées impliquant un large échantillon d'individus dans différents pays sur les vaccins existants contre les variants émergents.

6.4 Approche vaccinale :

6.4.1 Déviations des délais d'administration recommandés :

Pour les vaccins à ARNm, qui sont administrés en deux doses dans la plupart des cas, la 2ème dose doit être administrée le plus près possible de l'intervalle recommandé, mais pas avant (256). Si nécessaire, la deuxième dose peut être programmée jusqu'à six semaines (42 jours) après la première. Si la seconde dose n'est pas administrée dans ce délai, elle doit l'être dès que possible.

L'efficacité de l'administration des vaccins en dehors des délais recommandés est incertaine. Cependant, avec certains vaccins COVID-19, y compris les vaccins à ARNm, des études ont suggéré que l'augmentation de l'intervalle entre les deux doses de la première série (par exemple, en les séparant de 6 à 14 semaines plutôt que de 3 à 4 semaines) est associée à des titres d'anticorps plus élevés (257,258).

6.4.2 Rappels homologues et hétérologues du vaccin Covid-19 :

6.4.2.1 Primo-vaccination :

Pour les vaccins à ARNm, la CDC suggère que la primo-vaccination soit complétée par le même vaccin, si possible (256), les données sont insuffisantes pour juger de l'efficacité et de la sécurité d'un mélange de vaccins à ARNm pour la primo-vaccination. Si, en raison de contraintes particulières, il est nécessaire de compléter la série avec un autre vaccin à ARNm, la CDC recommande que la 2ème dose soit administrée au moins 28 jours après la première. Si deux produits vaccinaux différents sont utilisés pour compléter la série, aucune dose supplémentaire d'un des deux vaccins à ARNm n'est pas recommandée.

Pour les personnes qui ont reçu une 1ère dose d'un vaccin à ARNm mais qui ne peuvent pas recevoir l'un ou l'autre des vaccins à ARNm pour la seconde dose (par exemple, en raison de contre-indications), Ad26.COV2.S peut être administré tant qu'il n'y a pas aussi une contre-indication à Ad26.COV2.S. La CDC suggère d'administrer Ad26.COV2.S au moins 28 jours après la dose de vaccin à ARNm (256). Ces personnes doivent être considérées comme ayant reçu un régime complet de vaccin AD26.COV2.S. Cette vaccination hétérologue semble susciter des effets indésirables plus fréquents et plus marqués, mais qui restent toutefois dans la norme (douleur au site d'injection, fièvre, maux de tête, asthénie). Il semble que la protection après une primovaccination hétérologue ne soit pas plus prolongée qu'après une vaccination homologue, et une dose de rappel après 5 ou 6 mois reste indiquée (259).

6.4.2.2 Pour les rappels :

Après l'observation d'effets indésirables, il a été recommandé aux personnes qui avaient reçu une 1ère dose du vaccin d'AstraZeneca de recevoir une 2ème injection en Avril avec un vaccin à ARNm, BNT16b de Pfizer ou mRNA-1273 de Moderna (260). L'utilisation d'un vaccin différent pour la dose de rappel est justifiée par des études concluant à une immunogénicité robuste avec des doses primaires et de rappel hétérologues.

Dans un essai ouvert, les participants qui ont reçu une primovaccination avec l'un des trois vaccins approuvés ou autorisés aux USA ont reçu une dose de rappel avec le même vaccin ou l'un des deux autres (261). Dans tous les groupes, les titres d'anticorps de liaison et de neutralisation (ciblant le virus de type sauvage et les variants) après la dose de rappel ont été multipliés au moins par 4 par rapport aux niveaux antérieurs au rappel, et le schéma hétérologue a entraîné des réponses en anticorps similaires ou supérieures à celles obtenues avec le même vaccin pour le rappel. Parmi les personnes ayant reçu une primovaccination par Ad26.COV2.S, la réception d'une dose de rappel par un vaccin à ARNm plutôt que par Ad26.COV2.S a été associée à une augmentation plus importante des titres d'anticorps.

Un résultat similaire a été rapporté dans un essai randomisé sur des personnes ayant reçu une primovaccination Ad26.COV2.S, dans lequel un rappel de mRNA-1273 de Moderna a entraîné des niveaux d'anticorps de liaison et de neutralisation plus élevés qu'un rappel de BNT162b2 de Pfizer (262). Certaines études ont montré que chez les sujets primo-vaccinés avec des vaccins inactivés, l'augmentation d'anticorps la plus élevée a été obtenue par des rappels hétérologues par vaccins à ARNm, par rapport aux vaccins vecteurs ou aux vaccins inactivés (259).

Aucun effet indésirable grave n'a été identifié ; la fréquence et la durée des effets systémiques (par exemple, fièvre, frissons, myalgies) pourraient être légèrement plus élevées avec les doses de rappel de mRNA-1273. En ce qui concerne les combinaisons

hétérologues de vaccins ARNm, l'incidence de la myocardite et de la péricardite doit être surveillée en permanence surtout chez la population < 30 ans.

Des études menées dans d'autres pays et utilisant différents vaccins pour compléter une série (par exemple ADZ122 suivi de BNT162b2 ou mRNA-1273) suggèrent une réponse immunitaire plus robuste et plus large avec certaines combinaisons de vaccins hétérologues, bien que dans certains cas il y ait un taux plus élevé de réactions systémiques (fièvre, fatigue, maux de tête, myalgies) par rapport à l'utilisation du même vaccin pour les deux doses (263–266).

6.4.3 Vaccination des personnes déjà infectées :

Plusieurs analyses de neutralisation ont suggéré qu'une dose unique de BNT16b ou d'ARNm-1273 chez des sujets antérieurement infectés pourrait renforcer la réponse de neutralisation croisée contre les variants émergents tels qu'Alpha, Beta ou Gamma (267,268). Ces études ont démontré les avantages potentiels de la vaccination aussi bien des personnes non infectées que des personnes initialement infectées. Enfin, plusieurs études ont suggéré qu'une seule dose de vaccin à ARNm pourrait suffire à stimuler la réponse anticorps chez les sujets déjà infectés et que le bénéfice de la seconde dose pourrait être faible (115,269).

Conclusion

A ce jour, la disponibilité des données varie fortement selon le vaccin concerné. Les vaccins à ARNm, AZD1222, Ad26.COVS, Sputnik V, NVX-CoV2373, Ad5-nCoV, BBIBP-CorV, CoronaVac, COVAXIN ont montré une efficacité contre le COVID-19 dans >50% des études de phase III. Les vaccins COVID-19 à vecteur adénovirus et à ARNm ont montré la plus grande efficacité après la première et la deuxième dose respectivement.

Selon les essais cliniques, l'ordre d'efficacité est le suivant : vaccin à ARNm > vaccin à vecteur adénovirus > vaccin à virus inactivé ; les vaccins à base d'ARNm ont eu davantage d'effets secondaires. Seuls quelques rares receveurs ont présenté des effets indésirables extrêmes et tous ont stimulé des réponses immunitaires robustes. La quasi-totalité des essais cliniques ont permis de suivre les groupes vaccinés et les groupes placebo un mois après la 1ère et la 2ème dose ; par conséquent, tous les rapports concernent les effets à court terme. En raison du temps imparti, tous les vaccins ne font pas l'objet d'évaluations à plus long terme.

La majorité des études observationnelles ont évalué les vaccins à ARNm, CoronaVac et AZD1222, qui semblent être des outils sûrs et très efficaces pour prévenir les hospitalisations et les décès contre toutes les variantes préoccupantes (Alpha, Beta, Gamma et Delta). De larges études observationnelles faisaient défaut pour plusieurs vaccins autorisés : Sputnik V, BBIBP-CorV, COVAXIN.

La protection contre les infections symptomatiques et asymptomatiques était élevée pour Alpha, Beta et Gamma pour les vaccins à ARNm et AZD1222. Les vaccins à ARNm et Ad26.COVS étaient associés à une diminution plus rapide de la charge virale contre plusieurs variantes. L'efficacité a diminué après l'infection par la variante Delta et au fil du temps. La primo-vaccination hétérologue et une 3ème dose de vaccin ont toutes deux induit une forte réponse humorale. La vaccination de personnes précédemment infectées avec une seule dose a fourni une réponse neutralisante équivalente à celle des personnes vaccinées avec deux doses contre tous

les variants. Selon le monitoring de la sécurité, les effets indésirables graves rapportés ont été très rares et les bénéfices de la vaccination COVID-19 l'ont emporté sur les risques potentiels.

Plus de 70% de la population mondiale devrait être vaccinée afin de parvenir à l'immunité communautaire souhaitée. Malgré la disponibilité de plusieurs vaccins aux efficacités différentes, l'accessibilité et le coût abordable des vaccins approuvés par les autorités sanitaires, notamment dans les pays émergents, seraient essentiels afin d'assurer une couverture vaccinale rapide de la population mondiale et prévenir l'émergence de nouveaux variants du virus qui peuvent être résistants aux vaccins développés.



Résumé

Résumé

Titre : Revue de la littérature sur l'Efficacité, l'Immunogénicité et l'innocuité des vaccins contre le COVID 19

Auteur : FELLAH Sofia

Mots clés : COVID-19, vaccins, efficacité, innocuité, revue systématique.

Objectif : évaluer systématiquement la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité protectrice des vaccins COVID-19 dans la population générale.

Méthodes : PubMed et Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ont été consultés pour identifier les essais contrôlés randomisés de phase I/II/III des vaccins COVID-19 publiés jusqu'en novembre 2021, une analyse qualitative a été réalisée sur les résultats des essais cliniques.

Résultats : 38 études répondaient aux critères d'inclusion. Parmi les articles sélectionnés, 35 essais cliniques randomisés, 2 essais cliniques non randomisés et 1 étude observationnelle ont été analysés.

L'ordre décroissant des vaccins en fonction des ratios des taux d'anticorps neutralisants le SARS-CoV2 « sérums vaccinés / sérums convalescents » a été le suivant : mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COV2. S, Sputnik V, BBV152, BBIBP-CorV et CoronaVac. La production d'anticorps neutralisants contre les domaines de liaison aux récepteurs (RBD) du SRAS-CoV-2 dans >90% des sujets vaccinés a été signalée dans les 30 jours suivant la 1ère ou la 2ème dose du vaccin.

BNT162b2, mRNA-1273, Sputnik V et CoronaVac après deux doses ont eu la meilleure efficacité (>80%) dans la prévention des cas symptomatiques dans les essais de phase III. Les vaccins à ARNm, AZD1222, et CoronaVac ont été efficaces dans la prévention des infections symptomatiques COVID-19 et des infections graves contre les variants Alpha, Beta, Gamma ou Delta.

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés et transitoires. La douleur au point d'injection est l'EI local le plus courant chez les participants quel que soit le type de vaccin COVID-19 administré alors que la fièvre, la fatigue et les céphalées étaient les effets systémiques les plus courants chez ceux qui avaient reçu les vaccins ARNm, vaccins à vecteur adénovirus ou le vaccin à sous-unité protéique. De rares EI graves ont été observés avec les vaccins AZD1222 et Ad26.COV2.S.

Conclusion : La plupart des vaccins COVID-19 semblent être efficaces et sûrs. Les données des essais cliniques sur la protection à long terme des vaccins et contre les multiples variants de COVID-19 sont limitées. Des recherches plus poussées sont nécessaires pour étudier l'efficacité et la sécurité à long terme des vaccins et l'influence de la dose, de l'âge et du processus de production sur l'efficacité de la protection.

Abstract

Title : Literature review on the efficacy, immunogenicity and safety of COVID 19 vaccines

Author : FELLAH Sofia

Keywords : COVID-19, vaccines, efficacy, safety, systematic review.

Objective: To systematically evaluate the safety, immunogenicity, and protective efficacy of COVID-19 vaccines in the general population.

Methods: PubMed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) were searched to identify phase I/II/III randomized controlled trials of COVID-19 vaccines published up to November 2021.

Results: 38 studies met the inclusion criteria. Of the selected articles, 35 randomized clinical trials, 2 nonrandomized clinical trials, and 1 observational study were analyzed.

The descending order of vaccines according to the ratios of SARS-CoV2 neutralizing antibody levels "vaccinated sera/convalescent sera" was as follows: mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, AZD1222, Ad26.COV2. S, Sputnik V, BBV152, BBIBP-CorV and CoronaVac. Production of neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 receptor binding domains (RBDs) in >90% of vaccinees was reported within 30 days of the 1st or 2nd dose of vaccine.

BNT162b2, mRNA-1273, Sputnik V, and CoronaVac after two doses had the best efficacy (>80%) in preventing symptomatic cases in Phase III trials. The mRNA vaccines, AZD1222, and CoronaVac were effective in preventing symptomatic COVID-19 infections and severe infections against the Alpha, Beta or Gamma.

Most adverse events are mild to moderate and transient. Injection site pain was the most common local AE in participants regardless of the type of COVID-19 vaccine administered, whereas fever, fatigue, and headache were the most common systemic events in those who received the mRNA, adenovirus vector, or protein subunit vaccines. Rare serious AEs were observed with AZD1222 and Ad26.COV2.S vaccines.

Conclusion: Most COVID-19 vaccines appear to be effective and safe. Clinical trial data on long-term protection of the vaccines and against multiple COVID-19 variants are limited. Further research is needed to investigate the long-term efficacy and safety of the vaccines and the influence of dose, age, and production process on protective efficacy.

ملخص

العنوان: مراجعة منهجية للأدبيات حول فعالية اللقاحات ضد كوفيد-19، قدرتها على توليد المناعة وسلامتها

المؤلف: فلاح صوفيا

الكلمات الأساسية: كوفيد-19، اللقاحات، الفعالية، السلامة، المراجعة المنهجية.

الهدف: إجراء تقييم منهجي لسلامة اللقاحات ضد كوفيد-19 وفعاليتها المناعية والوقائية في عموم السكان.

المنهجية المتبعة: تم البحث في PubMed وسجل كوكرين المركزي للتجارب ذات الشواهد (CENTRAL) لتحديد المرحلة الأولى / الثانية / الثالثة من التجارب المعشاة ذات الشواهد للقاحات كوفيد-19 المنشورة حتى نوفمبر 2021، تم إجراء تحليل نوعي على نتائج التجارب السريرية.

النتائج: حققت 38 دراسة معايير الاشتمال. من المقالات المختارة، تم تحليل 35 تجربة سريرية عشوائية، تجربتان سريريتان غير معشاة، ودراسة قائمة على الملاحظة.

كان الترتيب التنازلي للقاحات وفقاً لنسب مستويات الأجسام المضادة المعادلة لـ SARS-CoV2 "مصل الملقحين/مصل الناقلين" على النحو التالي: mRNA-1273، NVX-CoV2373، BNT162b2، AZD1222، Ad26.COV2. S و Sputnik V و BBV152 و BBIBP-CorV و CoronaVac. تم الإبلاغ عن إنتاج أجسام مضادة معادلة لمجالات ارتباط مستقبلات SARS-CoV-2 (RBDs) في أكثر من 90% من اللقاحات خلال 30 يوماً من الجرعة الأولى أو الثانية من اللقاح.

كان لـ BNT162b2 و mRNA-1273 و Sputnik V و CoronaVac بعد جرعتين أفضل فعالية (< 80%) في منع حالات الأعراض في تجارب المرحلة الثالثة. كانت لقاحات mRNA و AZD1222 و CoronaVac فعالة في الوقاية من عدوى COVID-19 المصحوبة بأعراض والالتهابات الشديدة ضد ألفا أو بيتا أو جاما.

معظم الآثار الجانبية خفيفة إلى معتدلة وعابرة. يعد ألم موقع الحقن أكثر الأعراض الموضعية شيوعاً بين المشاركين بغض النظر عن نوع لقاح COVID-19 المعطى بينما كانت الحمى والتعب والصداع هي الآثار الجانبية الجهازية الأكثر شيوعاً لدى أولئك الذين تلقوا لقاحات mRNA أو لقاحات ناقلات الفيروس الغدي أو لقاح البروتين الفرعي. لوحظ وجود أعراض جانبية خطيرة نادرة مع لقاحي AZD1222 و Ad26.COV2.S.

الخلاصة: يبدو أن معظم لقاحات COVID-19 فعالة وآمنة. البيانات المستمدة من التجارب السريرية حول الحماية طويلة الأمد للقاحات و ضد المتحورات العديدة لـ COVID-19 محدودة. هناك حاجة إلى مزيد من البحث للتحقيق في فعالية وسلامة اللقاحات على المدى الطويل وتأثير الجرعة والعمر وعملية الإنتاج على فعالية الحماية.



Bibliographie

- [1] Mofijur M, Fattah IMR, Alam MA, Islam ABMS, Ong HC, Rahman SMA, et al. Impact of COVID-19 on the social, economic, environmental and energy domains: Lessons learnt from a global pandemic. *Sustain Prod Consum* [Internet]. avr 2021 [cité 24 oct 2021];26:343- 59. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7556229/>
- [2] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
- [3] Bruinen de Bruin Y, Lequarre A-S, McCourt J, Clevestig P, Pigazzani F, Zare Jeddi M, et al. Initial impacts of global risk mitigation measures taken during the combatting of the COVID-19 pandemic. *Safety Science* [Internet]. août 2020 [cité 3 nov 2021];128:104773. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925753520301703>
- [4] Maaroufi Y. Situation économique nationale en 2020 [Internet]. Site institutionnel du Haut-Commissariat au Plan du Royaume du Maroc. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: https://www.hcp.ma/Situation-economique-nationale-en-2020_a2710.html
- [5] UNU-WIDER : Press Release: COVID-19 fallout could push half a billion people into poverty in developing countries [Internet]. UNU-WIDER. 2020 [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.wider.unu.edu/news/press-release-covid-19-fallout-could-push-half-billion-people-poverty-developing-countries>
- [6] Gaspar T, Paiva T, Matos MG. Impact of Covid-19 in Global Health and Psychosocial Risks at Work. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* [Internet]. 22 mars 2021 [cité 1 nov 2021];Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/JOM.0000000000002202>

- [7] Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, Behavior, and Immunity* [Internet]. oct 2020 [cité 4 nov 2021];89:531- 42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159120309545>
- [8] Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 24 avr 2020;9(4):E1225.
- [9] Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. mars 2019 [cité 9 nov 2021];17(3):181- 92. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9>
- [10] Singh SP, Pritam M, Pandey B, Yadav TP. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. *J Med Virol*. janv 2021;93(1):275- 99.
- [11] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):E372.
- [12] Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn*. juin 2021;39(9):3409- 18.
- [13] Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 4 mars 2020;9(3):E186.
- [14] Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)*. 5 mai 2020;133(9):1087- 95.

- [15] Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Coronavirus humain [Internet]. 2011 [cité 18 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/coronavirus-humain.html>
- [16] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564- 7.
- [17] Marzoli F, Bortolami A, Pezzuto A, Mazzetto E, Piro R, Terregino C, et al. A systematic review of human coronaviruses survival on environmental surfaces. *Sci Total Environ*. 15 juill 2021;778:146191.
- [18] Jogalekar MP, Veerabathini A, Gangadaran P. SARS-CoV-2 variants: A double-edged sword? *Exp Biol Med* (Maywood). août 2021;246(15):1721- 6.
- [19] Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/what-we-do/tracking-SARS-CoV-2-variants>
- [20] Mohammadi M, Shayestehpour M, Mirzaei H. The impact of spike mutated variants of SARS-CoV2 [Alpha, Beta, Gamma, Delta, and Lambda] on the efficacy of subunit recombinant vaccines. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 1 juill 2021 [cité 16 nov 2021];25(4). Disponible sur: <http://www.bjid.org.br/en-the-impact-spike-mutated-variants-articulo-S1413867021000751>
- [21] Frequently asked questions for the B.1.1.529 mutated SARS-CoV-2 lineage in South Africa [Internet]. NICD. 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nicd.ac.za/frequently-asked-questions-for-the-b-1-1-529-mutated-sars-cov-2-lineage-in-south-africa/>

- [22] Threat Assessment Brief: Implications of the emergence and spread of the SARS-CoV-2 B.1.1. 529 variant of concern (Omicron) for the EU/EEA [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-brief-emergence-sars-cov-2-variant-b.1.1.529>
- [23] Enhancing Readiness for Omicron (B.1.1.529): Technical Brief and Priority Actions for Member States [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-\(b.1.1.529\)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states](https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-(b.1.1.529)-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states)
- [24] HAN Archive - 00459 | Health Alert Network (HAN) [Internet]. 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00459.asp?ACSTrackingID=USCDC_511-DM71221&ACSTrackingLabel=HAN%20459%20-%20General%20Public&deliveryName=USCDC_511-DM71221
- [25] CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
- [26] Pulliam JRC, Schalkwyk C van, Govender N, Gottberg A von, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of the Omicron variant in South Africa [Internet]. 2021 déc [cité 3 janv 2022] p. 2021.11.11.21266068. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.11.21266068v2>
- [27] Rössler A, Riepler L, Bante D, Laer D von, Kimpel J. SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant (Omicron) evades neutralization by sera from vaccinated and convalescent individuals [Internet]. 2021 déc [cité 3 janv 2022] p. 2021.12.08.21267491. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.08.21267491v1>

- [28] Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Silva JD, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma neutralization properties of the SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 déc [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.12.21267646>
- [29] Sheward DJ, Kim C, Pankow A, Dopico XC, Martin D, Dillner J, et al. Preliminary Report - Early release, subject to modification. :3.
- [30] administrator. Tshwane District Omicron Variant Patient Profile - Early Features [Internet]. South African Medical Research Council. 2021 [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.samrc.ac.za/news/tshwane-district-omicron-variant-patient-profile-early-features>
- [31] CDC COVID-19 Response Team. SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant - United States, December 1-8, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 17 déc 2021;70(50):1731- 4.
- [32] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 25 nov 2021];24:91- 8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>
- [33] Ys M, S S, S B, K S, K D, M D, et al. Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments. *The veterinary quarterly* [Internet]. déc 2020 [cité 25 nov 2021];40(1). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036774/>

- [34] Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research* [Internet]. 13 mars 2020 [cité 25 nov 2021];7(1):11. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- [35] Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. juin 2020;92(6):595- 601.
- [36] Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK, et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*. 9 mars 2021;2021.03.07.21252647.
- [37] Koopmans M. SARS-CoV-2 and the human-animal interface: outbreaks on mink farms. *Lancet Infect Dis*. janv 2021;21(1):18- 9.
- [38] Mink-cluster-5-short-report_AFO2.pdf.
- [39] Oude Munnink BB, Sikkema RS, Nieuwenhuijse DF, Molenaar RJ, Munger E, Molenkamp R, et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science* [Internet]. 8 janv 2021 [cité 25 nov 2021];371(6525):172- 7. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/full/10.1126/science.abe5901>
- [40] WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-fre.pdf.
- [41] Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 17 sept 2020 [cité 25 nov 2021];M20-5008. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505025/>

- [42] Huang R, Zhao H, Wang J, Yan X, Shao H, Wu C. A family cluster of COVID-19 involving an asymptomatic case with persistently positive SARS-CoV-2 in anal swabs. *Travel Med Infect Dis.* déc 2020;38:101745.
- [43] Xing Y-H, Ni W, Wu Q, Li W-J, Li G-J, Wang W-D, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect.* juin 2020;53(3):473- 80.
- [44] Valente P, Iarossi G, Federici M, Petroni S, Palma P, Cotugno N, et al. Ocular manifestations and viral shedding in tears of pediatric patients with coronavirus disease 2019: a preliminary report. *J AAPOS.* août 2020;24(4):212- 5.
- [45] Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Arribi-Vilela A, Arriola-Villalobos P, Vidal-Villegas B, Mendez-Fernandez R, et al. SARS-CoV-2 RNA detection in tears and conjunctival secretions of COVID-19 patients with conjunctivitis. *J Infect.* sept 2020;81(3):452- 82.
- [46] Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA [Internet].* 12 mai 2020 [cité 26 nov 2021];323(18):1846- 8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>
- [47] Cao Q, Chen Y-C, Chen C-L, Chiu C-H. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc [Internet].* mars 2020 [cité 26 nov 2021];119(3):670- 3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7126646/>
- [48] Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet.* 7 mars 2020;395(10226):809- 15.

- [49] Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Stenger S, Steinhart K, Kirchhoff F, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 6 juin 2020;395(10239):1757- 8.
- [50] Mukhra R, Krishan K, Kanchan T. Possible modes of transmission of Novel Coronavirus SARS-CoV-2: a review. *Acta Biomed* [Internet]. 2020 [cité 26 nov 2021];91(3):e2020036. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7716952/>
- [51] Zhou B, Thao TTN, Hoffmann D, Taddeo A, Ebert N, Labroussaa F, et al. SARS-CoV-2 spike D614G change enhances replication and transmission. *Nature* [Internet]. avr 2021 [cité 13 déc 2021];592(7852):122- 7. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03361-1>
- [52] Volz E, Hill V, McCrone JT, Price A, Jorgensen D, O’Toole Á, et al. Evaluating the Effects of SARS-CoV-2 Spike Mutation D614G on Transmissibility and Pathogenicity. *Cell* [Internet]. 7 janv 2021 [cité 13 déc 2021];184(1):64-75.e11. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)31537-3](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)31537-3)
- [53] Increased Household Transmission of COVID-19 Cases Associated with SARS-CoV-2 Variant of Concern B.1.617.2: A national case-control study. :21.
- [54] Revue rapide de la littérature et données épidémiologiques provinciales de la COVID-19 parmi les jeunes âgés de moins de 18 ans [Internet]. INSPQ. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3007-enfants-risques-infections-transmission-covid19>
- [55] Dhand R, Li J. Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 14 déc 2021];202(5):651- 9. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.202004-1263PP>

- [56] Revue rapide de la littérature scientifique : proportion de personnes asymptomatiques, leur réponse immunitaire et leur potentiel de transmission de la COVID-19 [Internet]. INSPQ. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2989-asymptomatique-transmission-covid19>
- [57] Canada A de la santé publique du. Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>
- [58] COVID-19 : Fiche épidémiologique et clinique [Internet]. INSPQ. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/publications/2901-caracteristiques-epidemiologiques-cliniques-covid19>
- [59] Canada A de la santé publique du. COVID-19 : Pendant combien de temps les gens sont-ils infectieux, RMTC 46(11/12) [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/rapports-publications/releve-maladies-transmissibles-canada-rmtc/numero-mensuel/2020-46/numero-11-12-5-novembre-2020/covid-19-duree-maladie.html>
- [60] Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 14 déc 2021];180(9):1156- 63. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2020>
- [61] COVID-19 : Facteurs de risque d'exposition des contacts à considérer lors des enquêtes épidémiologiques. :17.

- [62] Guide_gestion_contact.pdf.
- [63] Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
- [64] 2d0d8c76a91e285e4c7fb836d56281a8f1acb08c.pdf.
- [65] Singing and Playing Wind Instruments – Environmental Scan related to COVID-19. :16.
- [66] Doung-ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Daochaeng N, et al. Case-Control Study of Use of Personal Protective Measures and Risk for SARS-CoV 2 Infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* [Internet]. nov 2020 [cité 14 déc 2021];26(11):2607- 16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588529/>
- [67] Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Kirley PD, et al. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis*. 1 juin 2021;72(11):e695- 703.
- [68] Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021 [cité 18 déc 2021];76(2):428- 55. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14657>
- [69] Zhang J-J, Cao Y-Y, Tan G, Dong X, Wang B-C, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy*. févr 2021;76(2):533- 50.

- [70] Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marschollek M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 18 déc 2021];49(1):15- 28. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01509-1>
- [71] Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* juin 2020;26(6):767- 72.
- [72] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 28 mars 2020;395(10229):1054- 62.
- [73] Ebinger JE, Achamallah N, Ji H, Claggett BL, Sun N, Botting P, et al. Pre-existing traits associated with Covid-19 illness severity. *PLoS One* [Internet]. 23 juill 2020 [cité 18 déc 2021];15(7):e0236240. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377468/>
- [74] Mughal MS, Kaur IP, Jaffery AR, Dalmacion DL, Wang C, Koyoda S, et al. COVID-19 patients in a tertiary US hospital: Assessment of clinical course and predictors of the disease severity. *Respir Med.* oct 2020;172:106130.
- [75] Spagnolo PA, Manson JE, Joffe H. Sex and Gender Differences in Health: What the COVID-19 Pandemic Can Teach Us. *Ann Intern Med.* 1 sept 2020;173(5):385- 6.
- [76] La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-Specific SARS-CoV-2 Mortality: Among Hormone-Modulated ACE2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 22 avr 2020;21(8):E2948.

- [77] Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2020;146(1):110- 8.
- [78] Li R, Tian J, Yang F, Lv L, Yu J, Sun G, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol*. juin 2020;127:104363.
- [79] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 mars 2020 [cité 21 déc 2021];323(11):1061- 9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [80] Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J* [Internet]. 7 juin 2020 [cité 21 déc 2021];41(22):2058- 66. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314067/>
- [81] Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. 14 juill 2020;324(2):168- 77.
- [82] Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 12 août 2020 [cité 22 déc 2021];148:e175. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7438625/>

- [83] Du H, Dong X, Zhang J-J, Cao Y-Y, Akdis M, Huang P-Q, et al. Clinical characteristics of 182 pediatric COVID-19 patients with different severities and allergic status. *Allergy*. févr 2021;76(2):510- 32.
- [84] Guo L, Shi Z, Zhang Y, Wang C, Do Vale Moreira NC, Zuo H, et al. Comorbid diabetes and the risk of disease severity or death among 8807 COVID-19 patients in China: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. août 2020 [cité 22 déc 2021];166:108346. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375287/>
- [85] Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. juill 2020;43(7):1382- 91.
- [86] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. août 2020;584(7821):430- 6.
- [87] Holman N, Knighton P, Kar P, O’Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2020;8(10):823- 33.
- [88] Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes* [Internet]. 2020 [cité 22 déc 2021];12(12):895- 908. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1753-0407.13085>
- [89] Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res*. juill 2020;48(7):300060520939746.

- [90] Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity (Silver Spring)*. janv 2021;29(1):29- 37.
- [91] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):896- 7.
- [92] Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care*. juill 2020;43(7):1392- 8.
- [93] Jose RJ, Manuel A. Does Coronavirus Disease 2019 Disprove the Obesity Paradox in Acute Respiratory Distress Syndrome? *Obesity (Silver Spring)*. juin 2020;28(6):1007.
- [94] Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation*. 7 juill 2020;142(1):4- 6.
- [95] Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. juin 2020;222(6):521- 31.
- [96] Ellington S, Strid P, Tong VT, Woodworth K, Galang RR, Zambrano LD, et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 26 juin 2020;69(25):769- 75.

- [97] Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. mai 2020;39(5):405- 7.
- [98] Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science*. 8 mai 2020;368(6491):eabb6936.
- [99] Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. janv 2021 [cité 24 déc 2021];35:205873842110480. Disponible sur: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20587384211048026>
- [100] He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. mai 2020;26(5):672- 5.
- [101] Update 49 – Immune response to SARS-CoV-2 & viral infections [Internet]. [cité 3 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/update-49-immune-response-to-sars-cov-2-viral-infections>
- [102] Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother*. déc 2020;132:110859.
- [103] Bowie AG, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. déc 2008;8(12):911- 22.
- [104] Wilkins C, Gale M. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. *Curr Opin Immunol*. févr 2010;22(1):41- 7.

- [105] Farag NS, Breitinger U, Breitinger HG, El Azizi MA. Viroporins and inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. mai 2020 [cité 26 déc 2021];122:105738. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102644/>
- [106] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 28 mai 2020;181(5):1036-1045.e9.
- [107] Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeffer K, Mak TW. An aberrant STAT pathway is central to COVID-19. *Cell Death Differ* [Internet]. déc 2020 [cité 26 déc 2021];27(12):3209- 25. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41418-020-00633-7>
- [108] Xia H, Cao Z, Xie X, Zhang X, Chen JY-C, Wang H, et al. Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2. *Cell Rep* [Internet]. 6 oct 2020 [cité 26 déc 2021];33(1):108234. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501843/>
- [109] Frieman MB, Chen J, Morrison TE, Whitmore A, Funkhouser W, Ward JM, et al. SARS-CoV pathogenesis is regulated by a STAT1 dependent but a type I, II and III interferon receptor independent mechanism. *PLoS Pathog*. 8 avr 2010;6(4):e1000849.
- [110] Chua RL, Lukassen S, Trump S, Hennig BP, Wendisch D, Pott F, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol* [Internet]. août 2020 [cité 26 déc 2021];38(8):970- 9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0602-4>

- [111] Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 25 juin 2020 [cité 7 mars 2022];181(7):1489-1501.e15. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420306103>
- [112] Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell* [Internet]. 12 nov 2020 [cité 7 mars 2022];183(4):996-1012.e19. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420312356>
- [113] Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* [Internet]. nov 2020 [cité 7 mars 2022];21(11):1336- 45. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41590-020-0782-6>
- [114] Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 7 mars 2022];183(1):158-168.e14. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420310084>
- [115] Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. oct 2020;586(7830):516- 27.
- [116] Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol* [Internet]. mars 2015 [cité 7 mars 2022];15(3):185- 9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nri3803>

- [117] Elsayed H, Nabi G, McKinstry WJ, Khoo KK, Mak J, Salazar AM, et al. Intrastructural Help: Harnessing T Helper Cells Induced by Licensed Vaccines for Improvement of HIV Env Antibody Responses to Virus-Like Particle Vaccines. *J Virol*. 15 juill 2018;92(14):e00141-18.
- [118] Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* [Internet]. août 2020 [cité 7 mars 2022];584(7821):457- 62. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2550-z>
- [119] Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol* [Internet]. janv 2021 [cité 7 mars 2022];22(1):74- 85. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41590-020-00808-x>
- [120] Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, Hogema BM, Nossent EJ, et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T- and B-cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *European Journal of Immunology* [Internet]. 2020 [cité 7 mars 2022];50(12):1998- 2012. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/eji.202048908>
- [121] Tan AT, Linster M, Tan CW, Bert NL, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of SARS-CoV-2 specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [cité 7 mars 2022]. p. 2020.10.15.341958. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.341958v1>

- [122] Braun J, Loyal L, Frentsch M, Wendisch D, Georg P, Kurth F, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* [Internet]. nov 2020 [cité 7 mars 2022];587(7833):270- 4. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2598-9>
- [123] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. mai 2020 [cité 7 mars 2022];581(7809):465- 9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
- [124] Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 28 mars 2020 [cité 7 mars 2022];ciaa344. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184337/>
- [125] To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 7 mars 2022];20(5):565- 74. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30196-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30196-1/fulltext)
- [126] Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):778- 85.
- [127] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel-Benhassine F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors [Internet]. medRxiv; 2020 [cité 7 mars 2022]. p. 2020.04.21.20068858. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.21.20068858v1>

- [128] Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [Internet]. 28 avr 2020 [cité 7 mars 2022];323(16):1582- 9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- [129] Luo F, Liao F-L, Wang H, Tang H-B, Yang Z-Q, Hou W. Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine. *Virol Sin.* avr 2018;33(2):201- 4.
- [130] Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shan S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection [Internet]. *bioRxiv*; 2020 [cité 7 mars 2022]. p. 2020.03.21.990770. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.990770v2>
- [131] Nie W, Yan H, Li S, Zhang Y, Yu F, Zhu W, et al. Angiotensin-(1-7) enhances angiotensin II induced phosphorylation of ERK1/2 in mouse bone marrow-derived dendritic cells. *Mol Immunol.* janv 2009;46(3):355- 61.
- [132] Abassi Z, Knaney Y, Karram T, Heyman SN. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020 [cité 26 déc 2021];11:1312. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01312>
- [133] Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood.* 10 sept 2020;136(11):1330- 41.

- [134] Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 oct 2020 [cité 26 déc 2021];20(10):1135- 40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920304345>
- [135] Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment – A narrative review. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* [Internet]. 1 oct 2021 [cité 26 déc 2021];35(3):351- 68. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152168962030135X>
- [136] Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med.* janv 2021;176:106239.
- [137] Quartuccio L, Semerano L, Benucci M, Boissier M-C, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: Targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 26 déc 2021];87(3):191- 3. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X20300476>
- [138] Kim KK, Sheppard D, Chapman HA. TGF- β 1 Signaling and Tissue Fibrosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 4 janv 2018 [cité 26 déc 2021];10(4):a022293. Disponible sur: <http://cshperspectives.cshlp.org/content/10/4/a022293>
- [139] Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/10665-331495>

- [140] CDC. Healthcare Workers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
- [141] Honein MA, Christie A, Rose DA, Brooks JT, Meaney-Delman D, Cohn A, et al. Summary of Guidance for Public Health Strategies to Address High Levels of Community Transmission of SARS-CoV-2 and Related Deaths, December 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 11 déc 2020;69(49):1860- 7.
- [142] Eye Care During COVID-19: Masks, Vaccines and Procedures [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2021 [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/coronavirus-covid19-eye-infection-pinkeye>
- [143] CDC. COVID-19 and Your Health [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/disinfecting-your-home.html>
- [144] Advice for the public on COVID-19 – World Health Organization [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
- [145] Preventing and managing COVID-19 across long-term care services: Web annex [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Policy_Brief-Long-term_Care-web-annex-2020.1

- [146] Denny TN, Andrews L, Bonsignori M, Cavanaugh K, Datto MB, Deckard A, et al. Implementation of a Pooled Surveillance Testing Program for Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections on a College Campus - Duke University, Durham, North Carolina, August 2-October 11, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 20 nov 2020;69(46):1743- 7.
- [147] J P, Na A, Km G, Ra B, Dj H, E R, et al. Universal weekly testing as the UK COVID-19 lockdown exit strategy. *Lancet (London, England)* [Internet]. 5 févr 2020 [cité 28 déc 2021];395(10234). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325027/>
- [148] Mina MJ, Parker R, Larremore DB. Rethinking Covid-19 Test Sensitivity - A Strategy for Containment. *N Engl J Med.* 26 nov 2020;383(22):e120.
- [149] Paltiel AD, Zheng A, Walensky RP. Assessment of SARS-CoV-2 Screening Strategies to Permit the Safe Reopening of College Campuses in the United States. *JAMA Netw Open.* 1 juill 2020;3(7):e2016818.
- [150] Larremore DB, Wilder B, Lester E, Shehata S, Burke JM, Hay JA, et al. Test sensitivity is secondary to frequency and turnaround time for COVID-19 screening. *Sci Adv.* janv 2021;7(1):eabd5393.
- [151] Revollo B, Blanco I, Soler P, Toro J, Izquierdo-Useros N, Puig J, et al. Same-day SARS-CoV-2 antigen test screening in an indoor mass-gathering live music event: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* oct 2021;21(10):1365- 72.
- [152] Dollard P, Griffin I, Berro A, Cohen NJ, Singler K, Haber Y, et al. Risk Assessment and Management of COVID-19 Among Travelers Arriving at Designated U.S. Airports, January 17-September 13, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 13 nov 2020;69(45):1681- 5.

- [153] Ng OT, Marimuthu K, Koh V, Pang J, Linn KZ, Sun J, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* mars 2021;21(3):333- 43.
- [154] Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 17 nov 2021;375:e068302.
- [155] Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of Public Health Interventions With the Epidemiology of the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 19 mai 2020;323(19):1915- 23.
- [156] Tian H, Liu Y, Li Y, Wu C-H, Chen B, Kraemer MUG, et al. An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science.* 8 mai 2020;368(6491):638- 42.
- [157] Vaccine Development, Testing, and Regulation | History of Vaccines [Internet]. [cité 30 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>
- [158] Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing - An overview. *Vaccine.* 24 juill 2017;35(33):4064- 71.
- [159] Gomez PL, Robinson JM, Rogalewicz JA. Vaccine manufacturing. *Vaccines* [Internet]. 2013 [cité 3 janv 2022];44. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152481/>
- [160] COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

- [161] Novavax: NVX-CoV2373 – COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. [cité 3 janv 2022]. Disponible sur: <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/25/>
- [162] Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 14 juill 2020 [cité 24 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022483>
- [163] Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 29 sept 2020 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028436>
- [164] Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine*. 12 mai 2021;39(20):2791- 9.
- [165] Baden LR, Sahly HME, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 30 déc 2020 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
- [166] El Sahly HM, Baden LR, Essink B, Doblecki-Lewis S, Martin JM, Anderson EJ, et al. Efficacy of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine at Completion of Blinded Phase. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 4 nov 2021 [cité 23 nov 2021];385(19):1774- 85. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113017>

- [167] Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* [Internet]. oct 2020 [cité 23 nov 2021];586(7830):589- 93. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2639-4>
- [168] Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* [Internet]. oct 2020 [cité 23 nov 2021];586(7830):594- 9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2814-7>
- [169] Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 17 déc 2020;383(25):2439- 50.
- [170] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 10 déc 2020 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2034577>
- [171] Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 24 févr 2021 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
- [172] Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 4 nov 2021 [cité 23 nov 2021];385(19):1761- 73. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>

- [173] Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 23 nov 2021];21(1):39- 51. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30831-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30831-8/fulltext)
- [174] Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani M, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: a Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021;326(1):35- 45. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02288033/full>
- [175] Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 févr 2021 [cité 23 nov 2021];21(2):181- 92. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30843-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30843-4/fulltext)
- [176] Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. 1 juin 2021 [cité 23 nov 2021];21(6):803- 12. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30987-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30987-7/fulltext)

- [177] Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, Güner HR, Azap A, Akhan S, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *The Lancet* [Internet]. 17 juill 2021 [cité 23 nov 2021];398(10296):213- 22. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)01429-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)01429-X/fulltext)
- [178] Fadlyana E, Rusmil K, Tarigan R, Rahmadi AR, Prodjosoewojo S, Sofiatin Y, et al. A phase III, observer-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and immunogenicity of SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: An interim analysis in Indonesia. *Vaccine*. 22 oct 2021;39(44):6520- 8.
- [179] Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. mai 2021;21(5):637- 46.
- [180] Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. juill 2021;21(7):950- 61.
- [181] Ella R, Reddy S, Blackwelder W, Potdar V, Yadav P, Sarangi V, et al. Efficacy, safety, and lot-to-lot immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (BBV152): interim results of a randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 11 déc 2021;398(10317):2173- 84.

- [182] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot A, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England journal of medicine* [Internet]. 13 janv 2021;384(19):1824- 1835. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02247685/full>
- [183] Stephenson KE, Le Gars M, Sadoff J, de Groot AM, Heerwegh D, Truyers C, et al. Immunogenicity of the Ad26.COV2.S Vaccine for COVID-19. *JAMA* [Internet]. 20 avr 2021 [cité 23 nov 2021];325(15):1535- 44. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3645>
- [184] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 10 juin 2021 [cité 23 nov 2021];384(23):2187- 201. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101544>
- [185] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 15 août 2020 [cité 23 nov 2021];396(10249):467- 78. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31604-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31604-4/fulltext)
- [186] Ewer K, Barrett J, Belij-Rammerstorfer S, Sharpe H, Makinson R, Morter R, et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature medicine* [Internet]. 2021;27(2):270- 278. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02248744/full>

- [187] Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* [Internet]. 19 déc 2020 [cité 23 nov 2021];396(10267):1979- 93. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32466-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32466-1/fulltext)
- [188] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* [Internet]. 9 janv 2021 [cité 23 nov 2021];397(10269):99- 111. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext)
- [189] Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 10 avr 2021 [cité 23 nov 2021];397(10282):1351- 62. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00628-0/fulltext)
- [190] Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 29 sept 2021 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105290>

- [191] Clemens SAC, Folegatti PM, Emary KRW, Weckx LY, Ratcliff J, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 lineages circulating in Brazil. *Nat Commun* [Internet]. 6 oct 2021 [cité 23 nov 2021];12(1):5861. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25982-w>
- [192] Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *The Lancet* [Internet]. 13 juin 2020 [cité 23 nov 2021];395(10240):1845- 54. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31208-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31208-3/fulltext)
- [193] Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 15 août 2020 [cité 23 nov 2021];396(10249):479- 88. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31605-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31605-6/fulltext)
- [194] Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet* [Internet]. 26 sept 2020 [cité 23 nov 2021];396(10255):887- 97. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31866-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31866-3/fulltext)

- [195] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet* [Internet]. 20 févr 2021 [cité 23 nov 2021];397(10275):671- 81. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext)
- [196] Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 9 avr 2021 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104882>
- [197] Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2 sept 2020 [cité 23 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026920>
- [198] Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med.* oct 2021;18(10):e1003769.
- [199] Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 23 sept 2021;385(13):1172- 83.
- [200] Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 15 déc 2021;

- [201] Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet]. juill 2021 [cité 4 févr 2022];27(7):1205- 11. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01377-8>
- [202] McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* [Internet]. févr 2021 [cité 4 févr 2022];590(7847):630- 4. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-03041-6>
- [203] Criteria for COVID-19 vaccine prioritization [Internet]. [cité 4 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/criteria-for-covid-19-vaccine-prioritization>
- [204] Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2 sept 2021 [cité 5 févr 2022];385(10):951- 3. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108829>
- [205] Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, O'Connell S, McDermott AB, Flach B, et al. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 6 avr 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2103916>
- [206] Naaber P, Tserel L, Kangro K, Sepp E, Jürjenson V, Adamson A, et al. Dynamics of antibody response to BNT162b2 vaccine after six months: a longitudinal prospective study. *The Lancet Regional Health - Europe* [Internet]. 1 nov 2021 [cité 5 févr 2022];10:100208. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266677622100185X>

- [207] Pegu A, O’Connell SE, Schmidt SD, O’Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine–induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* [Internet]. 17 sept 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abj4176>
- [208] Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.09.15.21263583. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.15.21263583v2>
- [209] Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJM, Corchado-Garcia J, O’Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence. medRxiv [Internet]. 21 août 2021 [cité 5 févr 2022];2021.08.06.21261707. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366801/>
- [210] Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, et al. Waning immunity of the BNT162b2 vaccine: A nationwide study from Israel [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.08.24.21262423. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.24.21262423v1>
- [211] Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 16 oct 2021 [cité 5 févr 2022];398(10309):1407- 16. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621021838>

- [212] Self WH. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7038e1.htm>
- [213] Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet* [Internet]. 15 mai 2021 [cité 5 févr 2022];397(10287):1819- 29. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621009478>
- [214] Dagan N, Barda N, Biron-Shental T, Makov-Assif M, Key C, Kohane IS, et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in pregnancy. *Nat Med* [Internet]. oct 2021 [cité 5 févr 2022];27(10):1693- 5. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01490-8>
- [215] Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 Variants. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 5 mai 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2104974>
- [216] Nasreen S, Chung H, He S, Brown KA, Gubbay JB, Buchan SA, et al. Effectiveness of mRNA and ChAdOx1 COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe outcomes with variants of concern in Ontario [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.06.28.21259420. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259420v3>

- [217] Charmet T, Schaeffer L, Grant R, Galmiche S, Chény O, Von Platen C, et al. Impact of original, B.1.1.7, and B.1.351/P.1 SARS-CoV-2 lineages on vaccine effectiveness of two doses of COVID-19 mRNA vaccines: Results from a nationwide case-control study in France. *The Lancet Regional Health - Europe* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 5 févr 2022];8:100171. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666776221001484>
- [218] Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *The Lancet* [Internet]. 26 juin 2021 [cité 5 févr 2022];397(10293):2461- 2. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673621013581>
- [219] Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.05.22.21257658. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.22.21257658v1>
- [220] Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2112981>
- [221] Chodick G, Tene L, Rotem RS, Patalon T, Gazit S, Ben-Tov A, et al. The Effectiveness of the Two-Dose BNT162b2 Vaccine: Analysis of Real-World Data. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 17 mai 2021 [cité 5 févr 2022];ciab438. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab438>

- [222] Fabiani M, Ramigni M, Gobetto V, Mateo-Urdiales A, Pezzotti P, Piovesan C. Effectiveness of the Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer) vaccine in preventing SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, Treviso province, Veneto region, Italy, 27 December 2020 to 24 March 2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 29 avr 2021 [cité 5 févr 2022];26(17):2100420. Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.17.2100420>
- [223] Pilishvili T, Gierke R, Fleming-Dutra KE, Farrar JL, Mohr NM, Talan DA, et al. Effectiveness of mRNA Covid-19 Vaccine among U.S. Health Care Personnel. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 16 déc 2021 [cité 5 févr 2022];385(25):e90. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106599>
- [224] Angel Y, Spitzer A, Henig O, Saiag E, Sprecher E, Padova H, et al. Association Between Vaccination With BNT162b2 and Incidence of Symptomatic and Asymptomatic SARS-CoV-2 Infections Among Health Care Workers. *JAMA* [Internet]. 22 juin 2021 [cité 5 févr 2022];325(24):2457- 65. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7152>
- [225] Faria E de, Guedes AR, Oliveira MS, Moreira MV de G, Maia FL, Barboza A dos S, et al. Performance of vaccination with CoronaVac in a cohort of healthcare workers (HCW) - preliminary report [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.04.12.21255308. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.12.21255308v1>
- [226] Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 7 juill 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107715>

- [227] Hitchings MDT, Ranzani OT, Torres MSS, de Oliveira SB, Almiron M, Said R, et al. Effectiveness of CoronaVac among healthcare workers in the setting of high SARS-CoV-2 Gamma variant transmission in Manaus, Brazil: A test-negative case-control study. *The Lancet Regional Health - Americas* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 5 févr 2022];1:100025. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X2100017X>
- [228] Li X-N, Huang Y, Wang W, Jing Q-L, Zhang C-H, Qin P-Z, et al. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 5 févr 2022];10(1):1751- 9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1969291>
- [229] Bruxvoort K, Sy LS, Qian L, Ackerson BK, Luo Y, Lee GS, et al. Real-World Effectiveness of the mRNA-1273 Vaccine Against COVID-19: Interim Results from a Prospective Observational Cohort Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2021 sept [cité 5 févr 2022]. Report No.: ID 3916094. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3916094>
- [230] Grannis SJ. Interim Estimates of COVID-19 Vaccine Effectiveness Against COVID-19-Associated Emergency Department or Urgent Care Clinic Encounters and Hospitalizations Among Adults During SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Nine States, June–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037e2.htm>
- [231] Rosenberg ES. New COVID-19 Cases and Hospitalizations Among Adults, by Vaccination Status — New York, May 3–July 25, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037a7.htm>

- [232] Polinski JM, Weckstein AR, Batech M, Kabelac C, Kamath T, Harvey R, et al. Effectiveness of the Single-Dose Ad26.COV2.S COVID Vaccine [Internet]. medRxiv; 2021 [cité 5 févr 2022]. p. 2021.09.10.21263385. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.10.21263385v2>
- [233] Shah ASV, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 8 sept 2021 [cité 5 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2106757>
- [234] Lumley SF, Rodger G, Constantinides B, Sanderson N, Chau KK, Street TL, et al. An Observational Cohort Study on the Incidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection and B.1.1.7 Variant Infection in Healthcare Workers by Antibody and Vaccination Status. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 3 juill 2021 [cité 5 févr 2022];ciab608. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/cid/ciab608>
- [235] Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, Tang P, Hasan MR, et al. mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the B.1.1.7 and B.1.351 variants and severe COVID-19 disease in Qatar. *Nat Med* [Internet]. sept 2021 [cité 5 févr 2022];27(9):1614- 21. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01446-y>
- [236] Pouwels KB, Pritchard E, Matthews PC, Stoesser N, Eyre DW, Vihta K-D, et al. Effect of Delta variant on viral burden and vaccine effectiveness against new SARS-CoV-2 infections in the UK. *Nat Med* [Internet]. déc 2021 [cité 5 févr 2022];27(12):2127- 35. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01548-7>

- [237] Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med* [Internet]. déc 2021 [cité 5 févr 2022];27(12):2136- 43. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01583-4>
- [238] Elliott P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021 [Internet]. 2021 août [cité 5 févr 2022]. Disponible sur: <http://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/90800>
- [239] Fowlkes A. Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 5 févr 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7034e4.htm>
- [240] Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, Cossmann A, Rocha C, Kempf A, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 3 févr 2022;185(3):447-456.e11.
- [241] Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant | Pfizer [Internet]. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>

- [242] Araf Y, Akter F, Tang Y, Fatemi R, Parvez MdSA, Zheng C, et al. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of Medical Virology* [Internet]. [cité 6 févr 2022];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.27588>
- [243] Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald C-J, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* févr 2022;28(2):202- 21.
- [244] Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* [Internet]. 12 oct 2021 [cité 6 févr 2022];326(14):1390- 9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>
- [245] Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 25 août 2021 [cité 6 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110475>
- [246] Coronavirus vaccine - weekly summary of Yellow Card reporting [Internet]. GOV.UK. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- [247] CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>
- [248] COVID-19 vaccine safety update VAXZEVRIA AstraZeneca. :10.

- [249] Gargano JW. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2021 [cité 6 févr 2022];70. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm>
- [250] [Safety_Monitoring_of_COVID-19_Vaccines_in_Hong_Kong.pdf](#).
- [251] Rajpurohit P, Suva M, Rajpurohit H, Singh Y, Boda P. A Retrospective observational survey of adverse events following immunization comparing tolerability of covishield and covaxin vaccines in the real world. *Journal of Pharmacovigilance and Drug Research* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 6 févr 2022];2(3):20- 5. Disponible sur: <https://jpadr.com/index.php/jpadr/article/view/43>
- [252] Montalti M, Soldà G, Di Valerio Z, Salussolia A, Lenzi J, Forcellini M, et al. ROCCA observational study: Early results on safety of Sputnik V vaccine (Gam-COVID-Vac) in the Republic of San Marino using active surveillance. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 août 2021 [cité 6 févr 2022];38:101027. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021003072>
- [253] Pagotto V, Ferloni A, Soriano MM, Díaz M, Golde NB, González MI, et al. Active monitoring of early safety of sputnik v vaccine in buenos aires, argentina. *Medicina (Argentina)*. 2021;81(3):408- 14.
- [254] Abu-Hammad O, Alduraidi H, Abu-Hammad S, Alnazzawi A, Babkair H, Abu-Hammad A, et al. Side Effects Reported by Jordanian Healthcare Workers Who Received COVID-19 Vaccines. *Vaccines* [Internet]. juin 2021 [cité 6 févr 2022];9(6):577. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/6/577>

- [255] Almufty HB, Mohammed SA, Abdullah AM, Merza MA. Potential adverse effects of COVID19 vaccines among Iraqi population; a comparison between the three available vaccines in Iraq; a retrospective cross-sectional study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 1 sept 2021 [cité 6 févr 2022];15(5):102207. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402121002277>
- [256] Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines | CDC [Internet]. 2022 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
- [257] Grunau B, Goldfarb DM, Asamoah-Boaheng M, Golding L, Kirkham TL, Demers PA, et al. Immunogenicity of Extended mRNA SARS-CoV-2 Vaccine Dosing Intervals. *JAMA*. 18 janv 2022;327(3):279- 81.
- [258] Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell*. 11 nov 2021;184(23):5699-5714.e11.
- [259] EMA. EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19: ‘mix-and-match’ approach can be used for both initial boosters [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19-mix-match-approach-can-be>
- [260] Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès [Internet]. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. [cité 6 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.mesvaccins.net/>

- [261] Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med*. 26 janv 2022;
- [262] Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, Postma DF, Visser LG, Geers D, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of Vaccine Boosters after Ad26.COV2.S Priming. *N Engl J Med*. 19 janv 2022;
- [263] Borobia AM, Carcas AJ, Pérez-Olmeda M, Castaño L, Bertran MJ, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 10 juill 2021;398(10295):121- 30.
- [264] Shaw RH, Stuart A, Greenland M, Liu X, Nguyen Van-Tam JS, Snape MD, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2043- 6.
- [265] Normark J, Vikström L, Gwon Y-D, Persson I-L, Edin A, Björsell T, et al. Heterologous ChAdOx1 nCoV-19 and mRNA-1273 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 sept 2021;385(11):1049- 51.
- [266] Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MBV, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet*. 21 janv 2022;S0140-6736(22)00094-0.
- [267] Stamatatos L, Czartoski J, Wan Y-H, Homad LJ, Rubin V, Glantz H, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Science* [Internet]. 25 juin 2021 [cité 7 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abg9175>

- [268] Lustig Y, Nemet I, Kliker L, Zuckerman N, Yishai R, Alroy-Preis S, et al. Neutralizing Response against Variants after SARS-CoV-2 Infection and One Dose of BNT162b2. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 7 avr 2021 [cité 7 févr 2022]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2104036>
- [269] Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single Dose Vaccination in Healthcare Workers Previously Infected with SARS-CoV-2 [Internet]. *medRxiv*; 2021 [cité 7 févr 2022]. p. 2021.01.30.21250843. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.30.21250843v2>



Serment de Galien



Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

تقسيم بِلِقَائِهِ كَمُظِيمٍ



- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ





المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2022
أطروحة رقم: 33

مراجعة منهجية للأدبيات حول فعالية اللقاحات ضد كوفيد-19: قدرتها على توليد المناعة وسلامتها

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرف

السيدة صفية فلاح

المزودة في 19 أكتوبر 1996 بميرت (خنيفرة)

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : كوفيد - 19؛ اللقاحات؛ الفعالية؛ السلامة؛ المنهجية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد الحميد زرار

أستاذ في علم المناعة

مشرف

السيد العربي بو عيطي

عضو

أستاذ في علم الإحصاء الحيوي والصحة العامة

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم التسمم

السيد رضا تكجديد

أستاذ في علم الفيروسات