



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



Année: 2023

Thèse N°: 100

VACCINATION ANTI-COVID : ETAT ACTUEL ET PERSPECTIVES D'AVENIR

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Mohammed Hamza BENGUEDDOUR
Né le 21 Juillet 1995 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Covid-19; Vaccin; Perspectives d'avenir; Maroc; Coronavirus

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de Pharmacie Galénique

Monsieur Hamid BENZIANE

Professeur de Pharmacie Clinique

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Madame Aïcha CHAIBI

Professeur Agrégé de Pharmacie Clinique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقُ اللَّهِ الْعَظِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

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 Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

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

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****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

Médecine interne – Doyen de la FMPR

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. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat.

Orangers Rabat

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pharmacologie- Dir. du Centre National

PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen FMPT
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

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

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*

Rabat

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Rabat

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

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*

****Enseignant militaire***

Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Dir. HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Dir. Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)

Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

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

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D.**
Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie

****Enseignant militaire***

Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

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. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

****Enseignant militaire***

Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
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*

****Enseignant militaire***

O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

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

Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir

Rabat

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 Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Mars 2010

Pr. Karim FILALI *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
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

****Enseignant militaire***

Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Dir. Hôp. 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
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation [Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire](#)

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
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 Mahjoub
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

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
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

****Enseignant militaire***

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

Pharmacie

Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
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*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*

****Enseignant militaire***

Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la*

Génétique
Ne Urologie
Ophtalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique

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*
Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Hyg.
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad

Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et

Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et

Chirurgie Générale
Immunologie

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et

Radiologie
Anesthésie-Réanimation

****Enseignant militaire***

Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*
Pr. ATOUF OUFAA
Pr. BAKALI Youness

**Enseignant militaire*

Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et

Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

Chirurgie réparatrice et plastique
Oncologie Médicale
Immunologie
Chirurgie Générale

Pr. BAMOUS Mehdi*
 Pr. BELBACHIR Siham
 Pr. BELKOUCH Ahmed*
 Catastrophes
 Pr. BENNIS Azzelarab*
 Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham
 Pr. DOUMIRI Mouhssine
 Pr. EDDERAI Meryem*
 Pr. EL KTAIBI Abderrahim*
 Pr. EL MAAROUFI Hicham*
 Pr. EL OMRI Noual*
 Pr. ELQATNI Mohamed*
 Pr. FAHRY Aicha*
 Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*
 Pr. IKEN Maryem
 Pr. JAAFARI Abdelhamid*
 Pr. KHALFI Lahcen*
 Faciale
 Pr. KHEYI Jamal*
 Pr. KHIBRI Hajar
 Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
 Pr. LABOUDI Fouad
 Pr. LAHKIM Mohamed*
 Pr. MEKAOUI Nour
 Pr. MOJEMMI Brahim
 Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
 Pr. SATTE AMAL*
 Pr. SOUHI Hicham*
 Pr. TADLAOUI Yasmina*
 Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
 Pr. ZAHID Hafid*
 Pr. ZAJJARI Yassir*
 Pr. ZAKARYA Imane*

CCV
 Psychiatrie
 Médecine des Urgences et des

 Traumatologie-Orthopédie
 Génétique
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Anatomie Pathologique
 Hématologie Clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Pharmacie Galénique
 Néphrologie
 Parasitologie
 Anesthésie-Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-

 Cardiologie
 Médecine interne
 Radiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Chimie Analytique
 Neurochirurgie
 Neurologie
 Pneumo-ptisiologie
 Pharmacie Clinique
 Virologie
 Hématologie
 Néphrologie
 Pharmacognosie

****Enseignant militaire***

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
Pr. BARKIYOU Malika
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. DAKKA Taoufiq
Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. RIDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed

Physiologie
Biochimie-Chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Histologie-Embryologie
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Physiologie *Vice-Doyen chargé de la*

Pharmacologie
Biologie moléculaire/Biotechnologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik
Pr. BENZEID Hanane
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. CHERGUI Abdelhak
végétales
Pr. DOUKKALI Anass
Pr. EL BAKKALI Mustapha
Pr. EL JASTIMI Jamila
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. LAZRAK Fatima
Pr. LYAHYAI Jaber
Pr. OUADGHIRI Mouna
Pr. RAMLI Youssef
Pr. SERRAGUI Samira
Pr. TAZI Ahnini
Pr. YAGOUBI Maamar

Microbiologie et Biologie moléculaire
Chimie
Biochimie-Chimie
Botanique, Biologie et physiologie

Chimie Analytique
Physiologie
Chimie
Histologie-Embryologie
Chimie
Génétique
Microbiologie et Biologie
Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pharmacologie
Génétique
Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



Permettez-moi de vous exprimer ma profonde reconnaissance pour votre présence et votre soutien sans faille à chaque étape de mon parcours. Mes chers parents, votre amour inconditionnel et votre enseignement en matière de détermination et de persévérance ont été la source inépuisable de ma motivation pour atteindre mes aspirations. Ma chère soeur et mon cher frère, votre camaraderie a rendu mon existence plus joyeuse et plus supportable. Quant à mes amis et ma famille élargie, votre constante affection et votre soutien durant les moments difficiles comme les moments de célébration ont été un élément déterminant dans ma formation en tant qu'être humain. Je tiens également à remercier chaleureusement tous ceux qui ont contribué à ce projet de thèse pour leur sagesse, leur inspiration et leur aide précieuse.

Cette thèse est dédiée à vous tous, avec une gratitude éternelle et une affection sans limite.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur Abdelkader LAATIRIS

Professeur de pharmacie galénique

Permettez-moi de vous exprimer mes plus sincères remerciements pour l'attention et le dévouement que vous avez accordés à notre cause. Votre caractère humain et vos compétences professionnelles susciteront toujours en moi une admiration et un respect indéfectible.

À notre maître et directeur de thèse

Monsieur Hamid BENZIANE

Professeur de pharmacie clinique

Permettez-moi de vous témoigner ma plus sincère reconnaissance pour l'honneur que vous m'avez fait en me confiant ce travail, pour votre dévouement, vos précieux conseils et votre disponibilité sans faille tout au long de la réalisation de cette thèse. Votre engagement et vos compétences resteront pour moi un exemple à suivre. Je vous prie de bien vouloir croire en l'expression de ma profonde gratitude et de mon respect éternel.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

Permettez-moi de vous manifester ma plus fervente reconnaissance pour le précieux temps que vous avez bien voulu nous accorder en acceptant de juger ce travail. Qu'il soit pour nous l'opportunité de vous exprimer notre gratitude pour votre dynamisme sans faille et pour vos qualités humaines remarquables. Je vous prie de bien vouloir croire en l'expression de notre respect sincère et de notre reconnaissance profonde.

A notre maitre et juge de thèse

Madame Aïcha CHAÏBI

Professeur Agrégé de pharmacie clinique

Nous vous exprimons notre plus profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez accordé en acceptant de juger ce travail. Il nous donne l'occasion de rendre hommage à votre engagement enseignant et à votre remarquable détermination à dispenser votre bonté. Nous tenons à vous témoigner notre sincère estime et notre respect le plus soutenu.



Liste des Abréviations



Abréviations

AAV	: Virus adéno-associé
AcN	: Anticorps neutralisant
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARNm	: Acide ribonucléique messenger
CDC	: Center for disease control and prevention
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CID	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMH	: Complexe majeur d'histocompatibilité
CNT	: Confédération nationale de tourisme
COVID	: Coronavirus disease.
CPA	: Cellule présentatrice d'antigène
CTL	: Lymphocyte T cytotoxique
CVT	: Thrombose veineuse cérébrale
ECA	: L'enzyme de conversion de l'angiotensine
EM	: Electromagnétique
EV	: Efficacité vaccinale
FDA	: Food and Drug Administration
HPV	: Papillomavirus humain
IATA	: Association du transport aérien international
ICTV	: International committee on taxonomy of viruses
IR	: Indice de réfraction
LAMP	: Loop-mediated isothermal amplification

LNPs	: Nanoparticules lipidiques
MERS-COV	: Middle East respiratory syndrome coronavirus
NAAT	: Nucleic acid amplification tests
NEAR	: Nicking and extension amplification reaction
NGS	: Next generation sequencing
ORF	: Open reading frame
PCR	: Polymerase chain reaction
PIB	: Produit intérieur brut
PIMS	: Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique
PME	: Petites et Moyennes Entreprises
RBD	: Receptor binding domain
RdRp	: ARN polymérase ARN-dépendante
SARS-COV-2	: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise.
SPR	: Résonance plasmonique de surface
TMA	: Transcription-mediated amplification
TPE	: Très Petites Entreprises
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VLP	: Pseudo-particules virales
VOC	: Variant of concern
VOI	: Variant of interest
VUM	: Variant under monitoring



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: coronavirus en microscopie électronique montrant l'aspect en couronne dû à la présence de spicules de la protéine de surface S.....	4
Figure 2: Hôtes animaux des HCoV. Les flèches représentent la transmission des coronavirus de leurs hôtes naturels (chauves-souris ou rongeurs) à leurs hôtes intermédiaires (camélidés, civettes, dromadaires, pangolins ou bovins), puis aux humains.....	6
Figure 3: Courbe montrant l'évolution de nombre de cas COVID positifs et morts dans le monde.	8
Figure 4: courbe montrant l'évolution du nombre de cas déclarés par jour	16
Figure 5: taxonomie du coronavirus humain basé sur l'ICTV	19
Figure 6: la représentation schématique d'un betacoronavirus clade A	20
Figure 7: schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2.	21
Figure 8: Représentation schématique des différents modes de transmission du Sars-Cov-2	22
Figure 9: Schéma expliquant le principe de la RT-PCR	34
Figure 10: test rapide antigénique.	37
Figure 11: Effet cytopathogène du virus SARS6Cov-2.....	38
Figure 12: test de détection qualitative rapide des IgG des IgM du SARS-CoV-2	39
Figure 13: Mémoire immunitaire : la réponse primaire et secondaire	45
Figure 14: Les vaccins les plus utilisés dans le monde jusqu'au 30 Juillet 2021	54
Figure 15: Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SARS-CoV-2	56
Figure 16: Courbe comparant le nombre de cas COVID-19 chez les personnes qui ont reçu le vaccin et ceux qui ont reçu le placebo.	67

Figure 17: Les composants humoraux et cellulaires du système immunitaire inné	70
Figure 18: Schéma expliquant l'activation du système complément suite au SARS-CoV-2	72
Figure 19: Avantages de l'immunisation prime boost	75
Figure 20: Principe du vaccin BNT162B2.	78
Figure 21: Courbe montrant le nombre des cas COVID-19 chez le groupe de patients ayant reçu le vaccin versus placebo	81
Figure 22: affiche de la campagne nationale de vaccins anti COVID-19.....	89
Figure 23: un centre de vaccination à Salé.....	91
Figure 24: Portail officiel de la campagne de vaccination contre le coronavirus.....	93
Figure 25: Pass vaccinal imprimable avec QR code.....	94
Figure 26: courbe de l'évolution du nombre de vaccinés au Maroc	96
Figure 27: structure chimique du Les structures chimiques du Molnupiravir, du NHC et de l'EIDD-1931-triphosphate	116
Figure 28: L'histoire de la recherche sur le molnupiravir	116
Figure 29: Une illustration schématique du mécanisme de molnupiravir et remdesivir.....	123
Figure 30: Structure de la protéine S du SRAS-CoV-2	150

Liste des tableaux

Tableau I: Tableau regroupant les pays et les nombres de décès sus – cités.....	9
Tableau II: Nomination des différents variants préoccupants de l'OMS	25
Tableau III: Nomination des différents variants à suivre d'après l'OMS	27
Tableau IV: Nominations des différents variants sous surveillance d'après l'OMS	29
Tableau V: Les caractéristiques, les avantages et limites des vaccins classiques ainsi que quelques exemples	46
Tableau VI: Estimation initiale de la population cible selon la stratégie de vaccination.....	97
Tableau VII: Les différents vaccins disponibles au Maroc.....	99
Tableau VIII: Activité anti-SARS-CoV-2 in vitro de molnupiravir/NHC dans des essais à base de cellules.	126



Sommaire



Introduction	1
I- Pandémie de la COVID-19	4
1. Rappel historique.....	4
2. Origine des coronavirus.....	5
3-Chronologie de la pandémie	7
4. Répercussions de la pandémie à l'échelle nationale et internationale.....	11
5- Mesures prises par le Maroc	15
5.1. Mesures sociales	15
5.2. Conséquences politiques et économiques	16
6- Coronavirus.....	18
6.1. Classification	18
6.2. Structure du virus et organisation génétique	19
6.3. Transmission.....	21
6.3.1 Transmission animale-homme-animale	21
6.3.2 Transmission interhumaine	22
6.4. Variants du SARS-COV2.....	23
6.4.1 Signification de « variant ».....	23
6.4.2. Dénomination des différents variants	24
6.4.3. Variants préoccupants ou VOC (variants of concern)	24
6.4.4. Variants à suivre ou VOI (variants of interest)	27
6.4.5. Variants sous surveillance ou VUM (variant under monitoring)	28
6.4.6. Emergence des variants au Maroc.....	30
6.5. Manifestations cliniques.....	30
6.5.1. Présentation clinique de la COVID-19	30

6.5.2. Tropisme et physiopathologie du SARS-Cov-2.....	31
6.6. Diagnostic.....	31
6.6.1. Diagnostic moléculaire de l'infection à SARS-COV-2	31
A-Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2	31
B- Détection du génome viral.....	32
C- Détection des protéines virales	36
D-Culture cellulaire du virus	37
6.6.2. Diagnostique sérologique de l'infection à SARS-COV-2	38
6.7. Prise en charge thérapeutique	40
II-Les vaccins anti covid-19.....	43
1-Histoire et principe de la vaccination.....	43
1.1- Histoire de la vaccination	43
1.2. Principe de la vaccination.....	44
2-Les différents types de vaccins	45
2.1. Vaccins classiques	45
2.2. Vaccins de nouvelle génération	47
3-Développement du vaccin COVID-19	52
4- Fiabilité et efficacité des différents vaccins.....	57
4.1. Vaccins inactivés.....	57
4.1.1. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe).....	57
4.1.2. Vaccin Coronavac (Sinovac)	59
4.2. Vaccins à vecteur viral	63
4.2.1. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)	63
4.2.2. Vaccin Janssen Ad26.COVS.2.S (Jonhson& Jonhson)	73
4.2.3. Vaccin Sputnik (GAMALEYA)	74

4.3. Vaccins à ARNm	78
4.3.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer).....	78
4.3.2-Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna)	83
5- Efficacité des vaccins contre les variants	85
5.1. Variant B.1.1.7.....	85
5.2. Variant Epsilon B.1.427/B.1.429.....	85
5.3. Variant B.1.351	86
III- Strategie vaccinale au Maroc	89
1-Stratégie nationale de vaccination anti COVID-19.....	90
2-Population cible	96
3-Vaccins utilisés	97
4-Stratégie de vaccination des mineurs	99
4.1. Tranche d'âge concernée	100
4.2. Vaccins utilisé et schéma vaccinal	100
4.3. Quel est l'intérêt de la vaccination chez les enfants ?.....	102
IV- Perspectives à venir et scénarios de l'évolution de la COVID-19	105
1 -scénarios de l'évolution de la COVID-19	105
2-Vaccin pernasal.....	107
3-Que faire après la 3 ème dose ?	112
4-Rôle des antiviraux.....	113
5-Diagnostic rapide	143
Conclusion.....	152
Résumés	156
Bibliographie.....	160



Introduction



Depuis sa première apparition en Chine en décembre 2019, le COVID-19 s'est propagé à d'autres pays.

Le Coronavirus a bouleversé le monde de manière irréversible. Outre le nombre de décès beaucoup de pays, dont le Maroc ont adopté de nombreuses mesures comme l'instauration d'un couvre-feu, la désinfection systématique des surfaces, l'antisepsie des mains, l'imposition d'un isolement physique strict et la contention personnelle ont toutes été utilisées comme mesures à court terme. Ces dernières n'ont pas été sans conséquences à commencer par l'inflation drastique de l'économie, tarissement budgétaire, ralentissement de la croissance économique, ainsi que l'exposition des nombreuses faiblesses des systèmes de santé qui sont retrouvés submergés même dans les pays les plus développés.

La vaccination factuellement reconnue comme le moyen le plus efficace de prévenir une épidémie. La communauté des chercheurs s'est mobilisée pour analyser la phylogénie du virus SARS-CoV-2 afin de comprendre la physiologie virale et immunitaire et ses effets pour créer le vaccin le plus efficace en l'absence de traitement. Le Maroc a été l'un des premiers pays à prendre conscience de la puissance de la vaccination comme arme pour la lutte anti COVID-19. Il a ainsi établi des stratégies d'approvisionnement et de développement de vaccin, les placer au centre de l'intérêt de la santé publique pour obtenir l'immunité collective. Le principe de base de celle-ci est la protection indirecte de toute la population par l'immunisation d'une partie de celle-ci. Le but de cette étude est d'analyser des approches prometteuses dans le développement de différents types de vaccins contre le COVID-19, Insister sur leur efficacité, innocuité ainsi que leurs effets indésirables. Pour y arriver, on commencera par contextualiser la pandémie, la caractérisation du coronavirus, sa structure et toutes les propriétés qui lui sont associées. Puis on abordera les différents types de vaccins ainsi que la stratégie nationale marocaine et des différentes perspectives d'avenir.



Pandémie de la COVID-19



I- Pandémie de la COVID-19

1. Rappel historique

Les premiers coronavirus humains identifiés étaient 229E (HCoV-229E) et OC43 (HCoV-OC43) [1] Ils sont divisés respectivement en alphacoronavirus et bêtacoronavirus [2].

229E a été isolé par Dorothy Hamre, chercheuse à l'Université de Chicago en analysant des cultures de cellules d'étudiantes atteintes de rhinopharyngite. Pendant ce temps, le Dr David Tyrell et son équipe de recherche britannique en savent plus sur la rhinopharyngite, tout comme l'isolement du virus qui était similaire à un virus qui a été isolé de poulets atteints de bronchite dans les années 1930. il est considéré comme Le premier coronavirus capable d'infecter l'homme [3]. L'OC43 est un autre coronavirus isolé par le Dr Mc Intosh et son équipe ce dernier provoque des infections respiratoires chez les humains. L'appellation coronavirus a vu le jour .En 1968, à cause de la forme de surface de ces virus qui ressemble à une couronne (corona en anglais) (Fig. 1) [4].

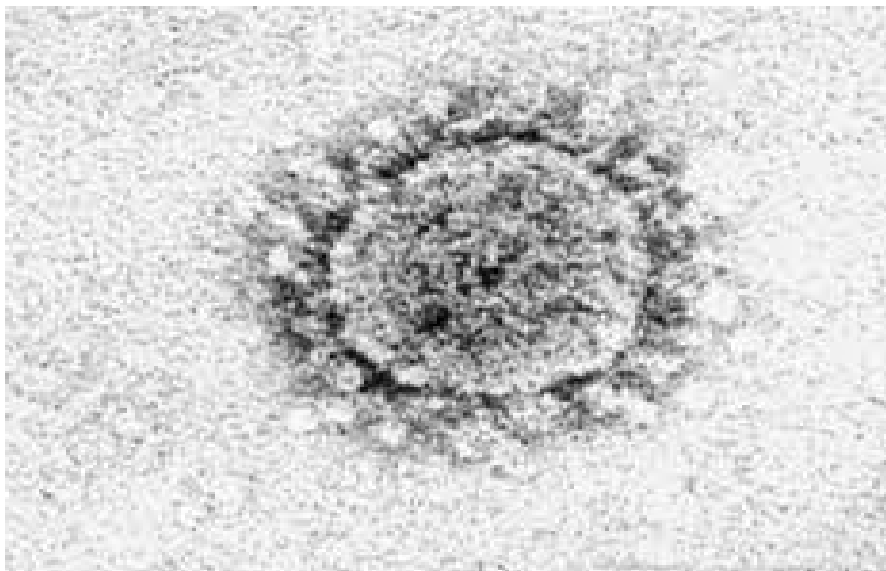


Figure 1: coronavirus en microscopie électronique montrant l'aspect en couronne dû à la présence de spicules de la protéine de surface S. [1]

Selon le Dr Mackintosh, la communauté scientifique ne s'est jamais vraiment Intéressée par l'étude des coronavirus avant l'épidémie de coronavirus du SARS-COV de 2002. L'épidémie s'est propagée à 29 pays, touchant 8 000 personnes. Le taux de mortalité était d'environ 10%. [4] Deux autres coronavirus, NL63[5] et HKU1[6], ont depuis été découverts. En 2004 et 2005 respectivement, ils ont également causé des rhinopharyngites et des infections bénignes. En 2012, l'Arabie saoudite a de nouveau isolé le coronavirus d'un patient ayant eu une pneumonie sévère. Ce bêtacoronavirus, est appelé Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). Ce dernier a causé Une épidémie en cours depuis, mais uniquement dans la péninsule arabique. Le nombre total de cas confirmés dépasse le nombre de 2 000, le taux de mortalité est de 35%. [7]

2. Origine des coronavirus

Malgré le fait que ces virus sont humains, les HCoV ont fait leur apparition depuis des hôtes animaux (figure 5), les virus d'origine sont spécifiques des chauves-souris (HCoV-229E, HCoV-NL63) ou sinon des rongeurs (HCoV-OC43, HCoV-HKU1), en ce qui concerne les hôtes intermédiaires il s'agit des bovidés pour HCoV-OC43 sinon les camélidés concernant HCoV-229E. La chauve-souris vraisemblablement fut la source du MERS-CoV. Un des réservoirs aurait été les dromadaires vu que des anticorps anti-coronavirus ont été détecté chez près de 100 dromadaires originaires des îles Canaries et 50 provenant de l'Oman [50]. Après analyse d'un frottis nasal d'un patient et d'un animal tous les deux infectés, l'équipe de Djeddah a isolé le virus du MERS-CoV en utilisant la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction). Les isolats humain et animal sont quasi-identiques après séquençage, cette comparaison génétique a affirmé que le chameau joue le rôle de réservoir ou d'hôte intermédiaire pour transmission du virus à l'espèce humaine, d'après E.I. Azhar et col[51]. Afin de déterminer de façon précise la provenance du coronavirus, Andersen et al[52] ont mis publique une étude classant le virus de la

COVID-19 comme étant le septième virus de la famille des coronavirus chez l'homme après les α -CoV (HCoV-229E et NL63) et β -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoV-OC43 et HCoV-HKU1), la souche isolée dans cette étude était conforme à 96% à la séquence du coronavirus isolée des chauves-souris RaTG13 au sein de Yunnan en Chine, cependant en ce qui concerne la séquence protéique se situant au-dessus de la membrane du SARS-CoV-2, qui fut isolée lors de l'infection des cellules humaines, fut très différente de celle du 13RaTG13. À contrario, la séquence RBD du SARS-CoV-2 ressemble à 99% à celle d'un coronavirus qu'on a pu isoler chez des pangolins, ce qui amène les auteurs de cet article à songer au fait que le SARS-CoV-2 soit le fruit de la recombinaison de deux virus. Le même mécanisme de recombinaison n'est pas chose nouvelle chez les coronavirus d'après la même source.

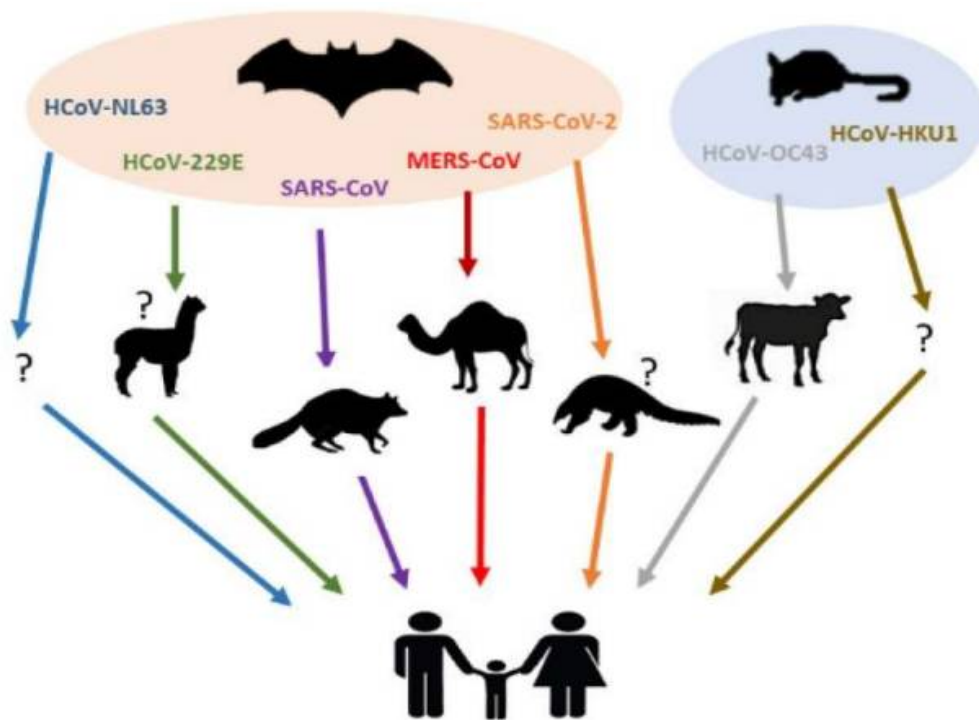


Figure 2: Hôtes animaux des HCoV. Les flèches représentent la transmission des coronavirus de leurs hôtes naturels (chauves-souris ou rongeurs) à leurs hôtes intermédiaires (camélidés, civettes, dromadaires, pangolins ou bovins), puis aux humains. [53]

***Ce virus est-il le résultat d'une manipulation génétique ?**

Sujet d'énorme controverse. À travers leur publication dans Science Advances [54] Xiaojun Li et al ont tenté d'y mettre fin, l'étude qui est basée sur une comparaison des génomes des coronavirus liés respectivement aux chauves-souris aux pangolins les comparant aussi aux génomes du SARS-CoV, SRAS-CoV2 et du MERS-CoV. D'après les 18 auteurs de l'article, le SARS-CoV-2 serait le résultat d'une multitude de phénomènes recombinants qui impliquent des coronavirus de chauve-souris ainsi que ceux des pangolins et par conséquent, les auteurs affirment qu'il ne s'agit en aucun cas d'une manipulation en laboratoire ayant produit le fameux virus SRAS-Cov2.

3-Chronologie de la pandémie

Plusieurs cas de pneumonie de cause inconnue sont apparus en décembre 2019 Wuhan, province du Hubei, la septième plus grande ville de Chine. La population y dépasse les 11 millions. Les clusters semblent être centrés dans le vaste marché des fruits de mer et du bétail du sud de la Chine. Le 30 décembre 2019, le gouvernement municipal de Wuhan a émis un avis d'alerte précoce et des conseils sur la gestion de cette infection. L'épidémie a été mentionnée pour la première fois en dehors de la Chine, le même jour Via un article dans la newsletter ProMED-MAIL. Plusieurs hypothèses Concernant l'origine bactérienne (peste, légionellose) ou virale (anciennement connu sous le nom de SARS-CoV) a été proposées. Le lendemain, les hôpitaux organisaient des séminaires urgents pour étudier comment traiter de cette pneumonie. Les bureaux régionaux de l'OMS ont été informés que des cas confirmés de pneumonie au nombre de 44 de cause inconnue ont été signalés, dont 11 graves. Des analyses ultérieures ont révélé que le virus avait circulé pendant des semaines. Le 1er janvier 2020, le marché de Wuhan fut fermé pour des raisons sanitaires. Une fois identifié, le virus s'est avéré appartenir à la famille des virus Coronaviridae, associé au virus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère. Ce virus a par la suite été nommé syndrome respiratoire aigu du coronavirus 2, et la maladie qu'il cause s'appelle

COVID-19. Le 30 janvier 2020, l'OMS a officiellement déclaré cette infection comme étant une urgence de santé publique de portée internationale. Le 25 février 2020, le nombre de nouveaux cas positifs confirmés hors de Chine a dépassé pour la première fois le nombre de cas diagnostiqués en Chine. L'OMS a officiellement déclaré la maladie comme une pandémie 11 mars 2020. Cette dernière a choqué l'ensemble de la population mondiale, se propageant si rapidement qu'elle a forcé en mars 2020 un nombre assez conséquent de pays à imposer un confinement quasi-général de la population. C'est un phénomène pandémique historique que nous avons vécu, ce phénomène continue encore à ce jour, affectant le cours de notre vie.

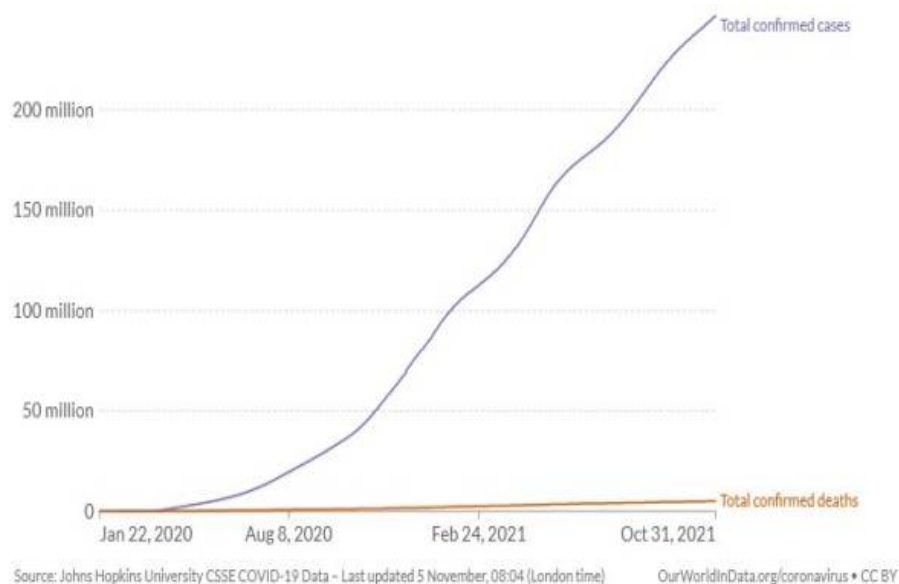


Figure 3: Courbe montrant l'évolution de nombre de cas COVID positifs et morts dans le monde. [10]

Selon les statistiques de l'Université Johns Hopkins au 31.10.2021, la pandémie du virus corona a enregistré 246,71 millions de personnes dont 5 millions de décès dans le monde. Les États-Unis sont le pays le plus endeuillé, avec 745 670 morts sur 45,95 millions de cas. Suivie par le Brésil avec 607 694 morts (21,8 millions de cas).

L'Inde qui a été submergée par une nouvelle vague déplore 458 186 morts sur 34.273.300 cas. D'après l'OMS ces statistiques peuvent être largement inférieures à la réalité vu le nombre conséquent de cas non déclarés, non diagnostiqués ou non symptomatiques. Le Mexique est le quatrième pays touché avec ses 288.276 décès sur un total de 3.805.765 cas. En Europe, ce sont respectivement le Royaume-Uni avec ses 127.843 décès, l'Italie deuxième avec 122.263 puis viennent la France avec ses 106.011 morts et l'Allemagne 84.429 décès qui furent été les plus atteints. À cheval entre l'Europe et l'Asie, la Russie a atteint les 238.538 décès sur 8.513.790 cas. En Asie, le pays le plus atteint est l'Iran, 5.924.638 cas avec 126.303 décès, à noter que l'Iran fut le principal foyer de la pandémie au Moyen-Orient avant qu'il ne puisse tamponner son nombre de cas...[10]

Tableau I: tableau regroupant les pays et les nombres de décès sus – cités [10]

Pays	Décès
États-Unis	745 670
Brésil	607 694
Inde	458 186
Mexique	288 276
Royaume-Uni	127 843
Italie	122 263
France	106 011
Allemagne	84 429
Russie	238 538
Iran	126 303

A cause de ses caractéristiques virologiques qui sont respectivement, la transmission rapide [11], ainsi que la résistance au milieu extérieur [12], ce virus d'apparition nouvelle a déclenché l'une des pandémies les plus meurtrières de ces cinq dernières décennies [13]. Majoritairement, les patients atteints présentent toux, fièvre, voire une dyspnée réversible en deux semaines en moyenne [14]. Cependant, les complications liées au COVID-19 entraînent des conséquences respiratoires et vasculaires gravissimes [15], dans 2% des cas, la mort, mais elle n'est pas uniquement présente chez les personnes âgées ou chez des personnes ayant des tares (immunodéprimés, notamment) [16]. Les porteurs asymptomatiques du virus sont capables de transmettre le virus ce qui attribue à la COVID-19 un pouvoir pandémique élevé [17]. Le confinement adopté en Mars 2020 par la plupart des états n'ont pu annihiler le virus [18]. Après des mois d'isolement sanitaire, de couvre-feu puis de déconfinement dans le monde entier depuis Mars 2020, le microbe ne cesse d'atteindre quotidiennement un nombre très conséquent de personnes dans le monde. Cette pandémie que l'humanité a eu du mal à dompter a causé une inflation et une récession de l'économie en 2020 et continue de causer dans toute la planète la mise en échec de milliers de petites moyennes ainsi que des grandes entreprises [19]. La probabilité d'une infection en masse des populations non vaccinées est très présente pour les années à venir [20]. En ce qui concerne les générations à venir, il est presque inévitable pour qu'un être humain ne soit exposé au moins une fois au virus de la Covid-19 [21]. Tous les espoirs d'une maîtrise totale de la pandémie sont axés sur les massives campagnes de vaccination dans le monde. [22] Afin d'y parvenir, il faut beaucoup de temps jusqu'à même plusieurs années avant que la population ne puisse reprendre une vie semblable à celle de l'époque « d'avant COVID » : voyager librement sans aucune contrainte, une vie que l'on pourrait qualifier de « normale » celle que l'on vivait avant Janvier 2020. Le traitement de la COVID-19 reste toujours sujet de débat chez la communauté scientifique concernée [23]. Le Professeur Didier Raoult connu certainement de tous, français de nationalité spécialiste des maladies

infectieuses à Marseille, et de son traitement « miracle » à base d'hydroxychloroquine sujet de polémique dans la communauté scientifique internationale [24]. La maladie s'exprime de façon très diversifiée [25]. Celle-ci est le plus souvent sans graves conséquences et se résout après peu de jours en ce qui concerne les jeunes [26]; néanmoins, De sévères cas furent enregistrés chez des sujet sans antécédents des personnes vraisemblablement en bon état de santé et qui demeurent toujours sans explication [27].

4. Répercussions de la pandémie à l'échelle nationale et internationale

Il va de soi que la pandémie de la COVID-19 ne soit passée sans majeurs conséquences économiques, et ça continue même trois ans après le début de la pandémie, son impact réel reste difficile à déterminer. Le cataclysme économique s'est passé en trois phases, la première a débuté en janvier 2020 en conséquence de l'isolement sanitaire en Chine, provoquant l'interruption de travail au sein de nombreux endroits qui sont fondamentaux à la chaîne de production dans diverses industries dans le pays ainsi que l'ébranlement de la logistique et des stocks. La deuxième phase de la crise sera déclenchée par l'adoption de nombreux pays de la mesure du confinement un choc de demande négatif a ainsi eu lieu ce dernier est défini en macroéconomie comme étant la baisse rapide et drastique des demandes pour les services ainsi que les biens. Le virus continue de se propager, le fantôme de nouvelles pandémies a suscité assez de doutes pour que la reprise économique soit mise sous pression et qu'elle se déroule de manière extrêmement prudente. C'est bien évidemment le troisième acte qui se résume au choc entre la foi et la pandémie. Plus à distance, le globe vivra un quatrième acte du COVID-19, par conséquence au surendettement public ainsi que du secteur privé qui ne cesse de s'accroître suite au lourds impacts économiques, politiques et sociales de cette pandémie.[28] Elle a logiquement engendré des conséquences d'ordre social : un gros choc par la perte d'emploi et les réductions d'effectif. La direction de l'animation de la recherche des études et des statistiques

dans la zone européenne a affirmé qu'à cause de la COVID-19, une abrogation de 72.523 contrats de travail a eu à partir du 1er mars 2020 qui fait partie du plan de protection du travail mis en place [29]. Entre Mars et Août 2020, les contrats de travail résiliés ont vu leur nombre se retrouver trois fois supérieur en comparaison à Mars-Août 2019[30].

Le secteur économique dans sa totalité a été chamboulé : ni l'aviation ni les transports ni le secteur automobile n'ont été épargnés, plusieurs entreprises étant déjà en difficulté, particulièrement celles du textile, furent fortement affectées, sans oublier le secteur du tourisme. Dès Janvier 2020, les pays dépendant du secteur touristique ont vu s'évaporer des millions d'emplois, engendrant ainsi un vrai «tsunami social». En premier lieu ce seront les femmes ainsi que les travailleurs du secteur informel qui seront atteints. L'office mondial du voyage et du tourisme a annoncé une chute avoisinant les 74% de l'ensemble des voyages internationaux ce qui justifie la suppression de ce qui avoisine 62 millions de postes à travers le globe.[31] Aux Etats Unis d'Amérique, lors du début de la pandémie juste avant Mars 2020, 22 millions de travailleurs se sont vu perdre leur emploi [32]. D'après les données mises à disposition par le ministère du Travail à la fin de Septembre, la crise économique a causé est de nombreuses inégalités vu que la mise en place accentuée du télétravail est indiscutablement favorisant des travailleurs ayant une qualification supérieure. Le taux de suppression des emplois moins rémunérés est huit fois supérieur à celui des emplois significativement mieux rémunérés. Les travailleurs diplômés des universités ainsi que les personnes dont l'emploi pourrait être qualifié d'autonome ont quatre fois plus de chances d'être en télétravail que les travailleurs non titulaires de diplôme universitaire. [33] La pandémie a causé un bouleversement de notre vie dans tous ses aspects, cependant l'amélioration de la qualité de l'air avec un taux de CO2 réduit et une amélioration de la santé de couche d'ozone ce qui a poussé l'humanité à songer à une conservation de ces points positifs environnementaux. [34] De ce fait la baisse de

la vitesse économique engendrée par la COVID-19 devrait être au moins aussi impactante que la crise de 2008 en termes d'émissions de gaz à effet de serre. Grâce à l'isolement sanitaire de la population, de nombreuses villes ont vu l'apparition d'espèces d'animaux sauvages: une civette en Inde, le puma à Chili(Santiago) puis des sangliers courant les rues de Barcelone ont été observés. La Chine étant le pays le plus polluant au monde avant décembre 2019, était la première à réduire ses émissions carbone ainsi que l'un des polluants les plus présents dans le milieu urbain : le dioxyde d'azote. En comparaison à 2019 pour la même période, le taux de ce gaz a enregistré une baisse située entre 30% et 50% sans diverses grandes villes en Chine. [35]

Alors que la pandémie du COVID-19 fait des ravages dans l'économie mondiale, L'économie marocaine n'a pas été épargnée, les conséquences de la pandémie sur cette dernière étaient une récession économique, cette économie qui repose majoritairement sur des importations de l'étranger, ainsi que le secteur touristique et les divers investissements provenant de l'étranger. L'économie marocaine peut fut confrontée à l'affaiblissement de la demande locale à cause de l'arrêt d'activités diverses activités dans le but de freiner la propagation du virus sur le territoire [46]. L'économie marocaine a subi un vrai choc et fut considérée momentanément à l'arrêt avec de nombreuses charges publiques à couvrir. Les répercussions de cette pandémie peuvent se manifester sous trois aspects : le premier, concernant l'offre, à cause des soucis de la trésorerie, de la chute drastique de la demande, du fait que beaucoup petites et moyennes entreprises ont mis la clef sous la porte, les chaînes de valeurs nationale ont soit été suspendues soit extrêmement retardées. Par la suite, concernant la demande encore, eût comme deuxième effet, la décélération économique induisant la suppression de plusieurs emplois, l'altération des services, ce qui engendre une perte de assez significative de revenus ce qui a entraîné une diminution de la consommation nationale. D'autre part, la mise en difficulté de la chaîne de valeur internationale a logiquement causé une diminution de la demande internationale pour les exportations

marocaines, concernant les finances, les investissements directs provenant de l'étrangers, les transferts des marocains résidents à l'étranger ainsi que les revenus du secteur touristique se sont largement abaissés, ce qui a mis en péril les réserves internationales [46]. De nombreux secteurs clés ont déploré d'importants dommages d'après des travaux de recherche dirigés par la fédération marocaine des TPE – PME (Très Petites Entreprises, Petites et Moyennes Entreprises), tel que le tourisme, l'industrie dans tous ses types surtout le textile, l'agroalimentaire la distribution, le commerce et l'évènementiel ... Selon les statistiques fournies par la confédération nationale du tourisme (CNT), le chiffre d'affaire du secteur a connu un déficit de 34.1 milliards de dirhams en fin 2020, 500 000 postes supprimés et près de 8 500 entreprises se sont retrouvées en grande difficulté (agences de location de voitures, auberges, agences de voyage, hôtels ...). Le secteur hôtelier a perdu une somme avoisinant les 15 milliards de Dirhams. Touchée par la pandémie, l'activité industrielle a également été affectée à cause de la réduction de l'effectif présents sur les sites de production, également de façon indirecte par la baisse de la demande et le retardement de de la logistique et de la chaîne d'approvisionnement. Le transport aérien fut également très touché par la pandémie du coronavirus. La mise en place des mesures préventives ainsi que la diminution de la demande, encaissant en totalité une perte d'environ 1,3 milliard de dollars, ainsi le Maroc devint le sixième pays le plus touché au niveau du secteur du transport aérien dans toute la région de l'Afrique et de Moyen-Orient, Comme le précise l'Association du transport aérien international (IATA).le PIB en 2020 pourrait ainsi essuyer une perte qui est estimé à 3,4 milliards de dollars US. Sans oublier que ni les transports routiers ni le transport ferroviaire n'ont été épargnés, vu que la circulation automobile ainsi que les déplacements et tous les moyens de transport interurbain furent prohibés pendant pour une longue durée [47].

5- Mesures prises par le Maroc

5.1. Mesures sociales

Le ministère de la Santé au Maroc a annoncé le 2 mars 2020, qu'un cas de coronavirus avéré avait été détecté chez un citoyen marocain de retour d'Italie, diagnostiqué par l'Institut Pasteur. [36]

Afin de freiner la propagation du coronavirus, le Maroc a mis en place des mesures durant la semaine du 9 au 15 mars 2020, entre autres la suspension des vols vers certains pays.[37]mais les vols de retour ont été maintenus.[38]En plus de la suspension des vols, les liaisons maritimes avec l'Espagne et la France ont également été interrompues. Le 13 mars 2020, le ministère de l'éducation a annoncé la fermeture de tous les établissements scolaires, allant de la crèche à l'université, à partir du 16 mars jusqu'à nouvel ordre.[39] En vue de maintenir la continuité de l'éducation, les cours ont été poursuivis à distance. Le 16 mars 2020, le ministère de l'Intérieur a ordonné la fermeture de nombreux lieux publics tels que les restaurants, cafés, jardins, salles de cinéma, théâtres, hammams, salles de sport, etc...[40]

Le 19 mars 2020, le ministère de l'Intérieur a déclaré l'état d'urgence sanitaire dans tout le pays et a restreint la circulation au Maroc à partir de 18h. [41]

Le 26 mars, le premier ministre marocain a ordonné d'arrêter le recrutement sauf pour le secteur de la santé et celui de la sûreté.[42] Le 7 avril, en plus des permis de voyage et des mesures de sécurité obligatoires pour tous les déplacements en dehors de la maison, il est devenu obligatoire de porter des masques de protection pour tous les déplacements en extérieur.[43]

Le 17 avril, le ministère de la Santé a demandé à ses directeurs régionaux et aux directeurs des CHU de mettre à jour les informations sur les cas de COVID-19 et de les partager deux fois par jour (10h et 18h) en indiquant de manière transparente les patients par ville et région. Le nombre de cas de COVID-19 enregistrés par jour

continue de varier. Le Maroc a connu deux vagues de l'épidémie, alors que le monde en a connu quatre. Cela est dû aux mesures de restriction préventives mises en place par le gouvernement. Selon les données du 31 octobre 2021, le Maroc a enregistré 946 145 cas de COVID-19, dont 14 668 décès. [44]

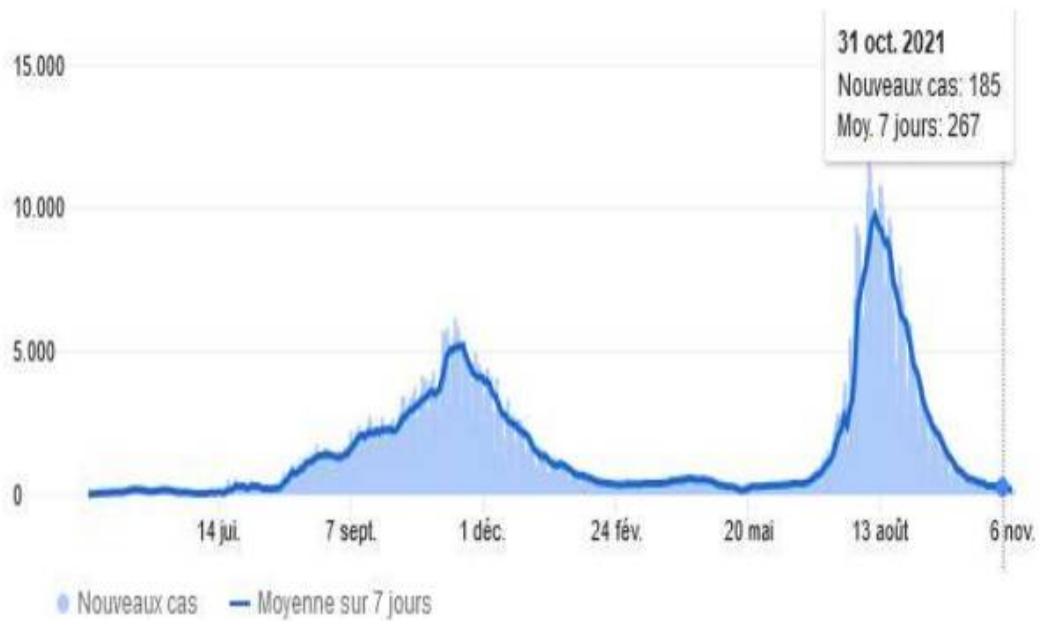


Figure 4: courbe montrant l'évolution du nombre de cas déclarés par jour.[45]

5.2. Conséquences politiques et économiques :

L'économie mondiale a été gravement affectée par la pandémie de COVID-19, et l'économie marocaine n'a pas échappé à ces conséquences négatives. Elle est fortement dépendante des importations étrangères, du tourisme et des investissements directs étrangers. La pandémie a entraîné une récession économique. Laquelle a également été affectée par la baisse de la demande intérieure due à la baisse de diverses activités pour contrôler la propagation de la pandémie sur le territoire.[46]

L'économie marocaine a été gravement touchée par la pandémie de COVID-19, et a été considérée comme étant partiellement au point mort, avec de nombreuses dépenses économiques à couvrir. L'impact de cette crise peut être divisé en trois aspects:

- *Du côté de l'offre, en raison des problèmes de trésorerie, de la baisse de la demande et de la faillite de certaines petites et moyennes entreprises, les chaînes de valeur nationales ont été suspendues ou fortement ralenties.
- *Dans le domaine de la demande, comme effet de second ordre, le ralentissement économique conduit à la perte de certaines opportunités d'emploi, notamment la perte de services, ce qui entraîne une perte de revenus. Cela a conduit à une baisse de la consommation nationale.
- *À l'externe, la stagnation de la chaîne de valeur internationale a entraîné une baisse de la demande internationale de produits marocains, mais sur le plan financier, les investissements directs étrangers, les transferts courants et les revenus du tourisme ont baissé, ce qui a mis sous pression les réserves internationales.[46]

Selon une étude menée par la Fédération marocaine des TPE-PME, de nombreux secteurs clés ont subi des dommages importants, notamment le tourisme, l'industrie, le textile et l'habillement, l'agroalimentaire, l'événementiel, le commerce et la distribution. Selon les estimations de la Confédération nationale du tourisme (CNT), le chiffre d'affaires du secteur a perdu 34,1 milliards de dirhams à la fin de l'année 2020, plus de 500 000 emplois ont été perdus et 8 500 entreprises ont été désavantagées (hôtels, auberges, agences de voyage, agences de location de voitures, etc.). L'hôtellerie à elle seule a perdu environ 15 milliards de dirhams. L'industrie a également été touchée directement par cette crise en raison de la réduction de l'effectif des employés sur les sites, mais aussi indirectement à travers la chute de la demande et le ralentissement de la chaîne d'approvisionnement et de la logistique. Le transport

aérien marocain est l'un des secteurs les plus touchés par la pandémie de coronavirus. En raison des mesures préventives et de la baisse de la demande, avec une perte estimée à 1,3 milliard de dollars, le Maroc est le sixième pays le plus affecté au niveau du transport aérien dans la région Afrique-Moyen-Orient, selon les prévisions de l'Association du transport aérien international (IATA). L'impact potentiel sur le PIB en 2020 est estimé à 3,4 milliards de dollars US. Il est à noter que les transports routiers et ferroviaires ont également été fortement touchés, car la circulation automobile et les déplacements et transports interurbains ont été interdits pendant de longues périodes.[47]

6- Coronavirus

6.1. Classification

D'après la taxonomie de l'ICTV (the International Committee on Taxonomy of Viruses) (figure 4), les Coronavirus s'apparentent à :

- L'ordre : Nidovirales.
- Sous ordre : Cornidovirineae.
- Famille : Coronaviridae.
- Sous-famille: Orthocoronavirinae.

Il existe quatre genres de coronavirus (α , β , γ , δ), les coronavirus pouvant atteindre l'humain(HCoV) sont:

- α -CoV (HCoV-229E et NL63)
- β -CoV (MERS-CoV, SARS-CoV, HCoVOC43 et HCoV-HKU1). [48]

Du point de vue clinique quatre coronavirus humains sont à distinguer et sont caractérisés par leur faible pathogénicité: le HCoV-229E, le HCoV-NL63, le HKU1 et l'OC43, puis deux autres coronavirus affectant l'humain de façon très pathogène : le MERS-CoV et le SARS-CoV[49].

Order: <i>Nidovirales</i>					
Family: <i>Coronaviridae</i>					
Sub-family	Genus	Sub-genus	Species	Sub-species	
<i>Orthocoronavirinae</i>	<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Duvinacoronavirus</i>	<i>HCoV-229E</i>		
		<i>Setracovirus</i>	<i>HCoV-NL63</i>		
	<i>Betacoronavirus</i>	<i>Embecovirus</i>		<i>HCoV-HKU1</i>	
				<i>Betacoronavirus 1</i>	<i>HCoV-OC43</i>
		<i>Merbecovirus</i>		<i>MERS-CoV</i>	
		<i>Sarbecovirus</i>		<i>SARS-CoV</i>	
				<i>SARS-CoV-2</i>	
	<i>Deltacoronavirus</i>				
	<i>Gammacoronavirus</i>				

Figure 5: taxonomie du coronavirus humain basé sur l'ICTV

les coronavirus humains sont représentés en jaune et le SARS-CoV-2 responsable du COVID-19 en rouge

6.2. Structure du virus et organisation génétique

Les coronavirus sont sphériques et jouissent d'une enveloppe, son diamètre varie de 80 à 200 nm. Les protéines S (spike) prennent forme d'une grande couronne à la surface des virus, ce qui justifie préfixe latin « couronne ». Les protéines N, intimement corrélées à l'acide ribonucléique (ARN), constituent sa nucléocapside. Les protéines M et E forment respectivement la matrice ainsi que l'enveloppe (figure 6) [55].

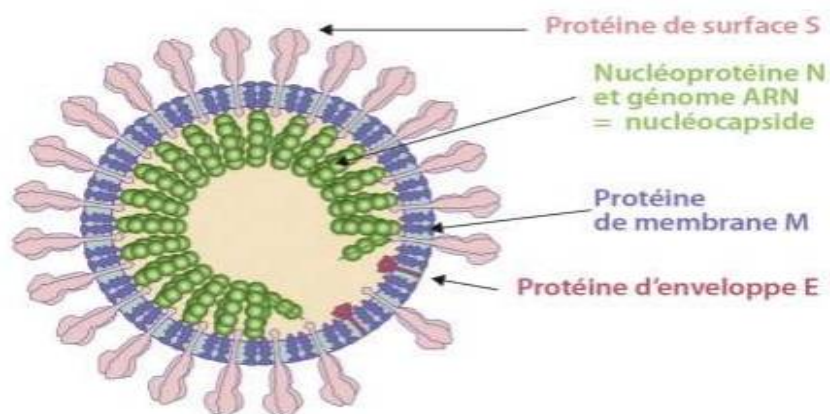


Figure 6: la représentation schématique d'un betacoronavirus clade A [55]

Les protéines S forment une couronne à la surface, une deuxième couronne, l'enveloppe constituée des protéines M et E, la protéine N forme la nucléocapside.

Le génome du virus se constitue d'approximativement 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire qui est linéaire et non segmentée dotée d'une polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et 3' à ses extrémités. Le segment codant est fractionné en diverses sections. Les premiers 20 Kb du génome (les deux tiers) se constituent de deux grands territoires qui se chevauchent, ORF1a (Open Reading Frame) puis ORF1ab, correspondant respectivement aux polyprotéines pp1a et pp1ab disjointes ensuite en seize protéines non engagées dans la structure, mais rentrant dans le complexe de réplication et de transcription, le gène ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) y est inclut également, ce dernier est le responsable de la réplication du génome. Les derniers 10 Kb du génome codent les protéines de la structure du virus, S, E, M, N, dans l'ordre préalablement donné (figure 7), Les ORF codant pour les protéines non structurales sont spécifiques à chaque espèce de coronavirus[55].



Figure 7: schéma montrant l'organisation génomique du Sars-CoV-2. [55]

6.3. Transmission

6.3.1 Transmission animale-homme-animale :

La COVID-19 est transmise lorsque 6 éléments d'une chaîne sont rassemblés :

-Le virus SARS-COV-2 est l'agent infectieux.

-L'hôte qui est un milieu inanimé ou vivant. Les scientifiques pensent que la chauve-souris a été la première à contracter le SARS-COV-2 préalablement aux mutations tout en atteignant d'autres hôtes intermédiaires comme les tortues, les serpents et les pangolins.

- le site anatomique de sortie ou la voie de sortie prise par le virus.

-Le mode de transmission emprunté.

-le canal ou site d'entrée du virus.

-Un deuxième hôte réceptif [56]. La consommation humaine de la viande contaminée d'un animal ayant contracté le virus SRAS-CoV-2 pourrait être plausible comme hypothèse justifiant cette transmission de l'animal vers l'homme [57]. En ce qui concerne la transmission humain-animal, sachant que les voies de contamination pas toutes assimilées, on ne peut écarter une transmission principalement via les gouttelettes émises lors de la toux, ou l'éternuement. Des études ont démontré que l'habitation commune tout comme le léchage ou les baisers sont tous des facteurs de risque favorisant la transmission du virus entre un humain et son animal de compagnie [58].

6.3.2 Transmission interhumaine :

La chaîne de transmission interhumaine du virus SRAS-COV-2 a été mieux étudiée et documentée. Elle commence par la pénétration du virus via les récepteurs d'enzymes de conversion 21 d'angiotensine 2 (ECA2) situés sur les cellules épithéliales pulmonaires de l'homme [52], par conséquent la transmission à travers des gouttelettes respiratoires produites par une personne infectée serait la principale voie de transmission (figure 8). La transmission causée par un contact rapproché et assez lent avec une personne contaminée est possible. Une personne atteinte de COVID-19 est considérée contagieuse du jour qui précède les symptômes au quatorzième jour [59].

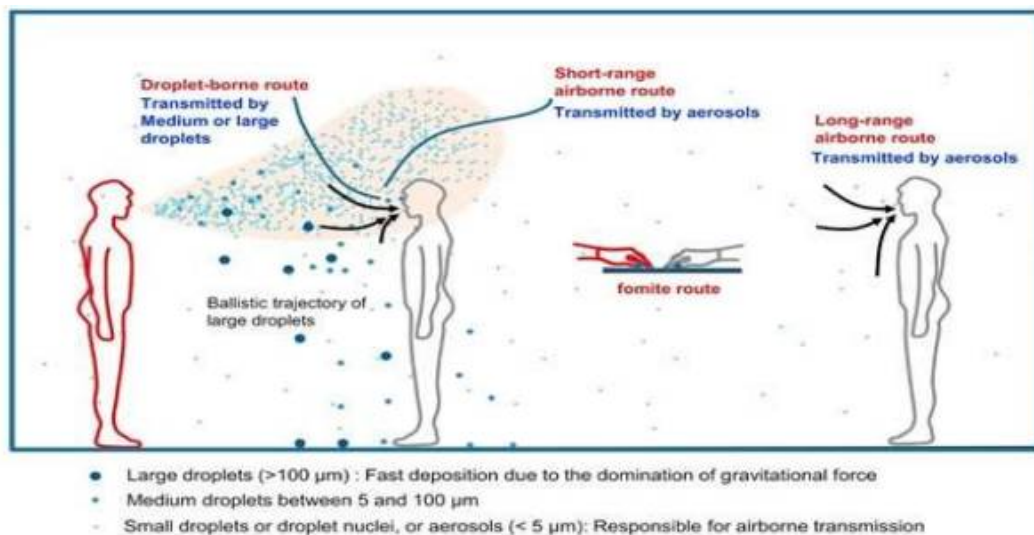


Figure 8: Représentation schématique des différents modes de transmission du Sars-Cov-2 [62]

Le virus fût isolé au sein de plusieurs autres échantillons de fluides biologiques et d'échantillons physiologiques à citer : sang, sperme, salive, urines, selles ainsi que les sécrétions lacrymales et conjonctivales. Selon les recherches, les modes de transmission non respiratoire ont contribué à la propagation du virus est mal-connue elle est sûrement négligeable. Le fait de toucher des surfaces contaminées avec les mains peut justifier une transmission du virus, en se touchant le visage, que ça soit les

yeux, le nez ou la bouche. Le virus à une capacité de survie atteignant les trois heures dans l'air, j24 heures sur le carton puis de deux à trois jours sur le plastique et l'acier et ce dans les conditions les plus optimales [60]. D'après la publication de Pan A et al dans JAMA, le SRAS-CoV-2 a comme propriété une importante transmission interhumaine qui se concrétise par un taux de reproduction élevé (R_t), celui-ci se situait le plus souvent entre 2 et 3, des valeurs situées entre 3 à 4 ont été rapportées pendant la phase croissante de la pandémie vers mi-janvier de l'année 2020 dans la région chinoise de Wuhan ce qui veut concrètement dire qu'une personne contaminée peut transmettre le virus à 3 voire 4 personnes[61]. Le taux de reproduction est intimement lié à l'instauration des mesures prises afin de freiner la progression du virus, le but de la distanciation sociale est de diminuer la valeur de R_t jusqu'à ce qu'elle devienne inférieure à 1, par conséquent la transmission du virus serait quasiment nulle[48]. Au Maroc, Le taux de reproduction du virus fluctue toujours. Le bilan bimensuel publié par le ministère de la Santé du Maroc, ce taux aurait atteint 1,45 à l'échelle nationale pendant l'été 2021, mais ce chiffre varie d'une région à l'autre. Tandis que quelques régions ont connu un R_t de 0,5 ou même moins, la région Casablanca-Settat était frappée de plein fouet par la pandémie [62].

6.4. Variants du SARS-COV2

6.4.1 Signification de « variant »

De nouvelles unités virales sont produites au cours du processus de réplication du virus. Ces nouvelles unités virales sont appelées mutations. On dit que les virus à mutations multiples sont des variantes du virus d'origine. Les virus évoluent en raison d'une fréquence accrue grâce à la prévalence accrue du virus. Ces mutations donnent parfois aux organismes une meilleure chance de survivre dans leur environnement que le virus d'origine. Faisant de l'évolution virale une expression courante chez les généticiens, ce phénomène est également appelé changement génétique viral. Certaines mutations peuvent modifier les caractéristiques des virus,

comme modifier la transmission du virus ou la gravité de la maladie. Ces changements peuvent entraîner des altérations importantes des propriétés du virus, comme le virus se propageant plus facilement ou provoquant des maladies plus graves [63].

6.4.2. Dénomination des différents variants :

Une équipe d'experts du réseau de laboratoires de référence OMS CoVID-19, ainsi que de Nextstrain, Institut collaboratif scientifique américain et Pango (bibliothèque graphique libre) ainsi que GISAID (Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data) se sont réunis pour discuter des variants actuels du SRAS-CoV-2. Ils ont proposé des étiquettes faciles à comprendre et qui ne créent aucune stigmatisation pour les personnes infectées. Ces étiquettes utilisent l'alphabet grec - Alpha, Beta, Gamma, Delta - qui est plus facile à discuter avec des personnes qui ne font pas partie de la communauté scientifique.[64]

6.4.3. Variants préoccupants ou VOC (variants of concern) :

Un variant du SRAS-CoV-2 qui correspond à un VOI et dont il a été démontré, par une évaluation comparative, qu'il possède l'une des propriétés qui impactent la santé publique mondiale à savoir :

- La capacité de transmission est plus forte comme le montre l'augmentation du nombre de cas positifs
- Une virulence plus forte ou une modification des manifestations cliniques de la maladie ;
- Efficacité moindre des mesures sociales ou des méthodes de diagnostic, vaccins et traitements existants. [64]

Quatre variants sont qualifiés par l'OMS comme étant "préoccupants" (tableau I):

Tableau II: Nomination des différents variants préoccupants de l'OMS [64]

WHO label	Pango lineage	GISAID clade/lineage	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY (formerly GR/501Y.V1)	20I (V1)	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021

Afin de sensibiliser au problème de santé publique, il est nécessaire de prendre des mesures appropriées telles que signaler ou informer l'Organisation mondiale de la santé en cause des réglementations sanitaires internationales. Il est également important de mettre en place des initiatives locales ou régionales de santé publique pour contrôler la propagation et analyser l'efficacité des traitements et des vaccins afin de contrer les variants [65].

→ B.1.1.7

Une variante du SARS-CoV-2, également connue sous le nom de 20I/501Y.V1, VOC 202012/01, est apparue pour la première fois au Royaume-Uni avant d'autres pays, comme les États-Unis. En janvier 2021, des preuves rapportées par des scientifiques britanniques suggérant que la variante B.1.1.7 pourrait avoir un risque de mortalité plus élevé en comparaison à d'autres variantes. Cette variante a une mutation dans le domaine du récepteur (RBD) de la protéine de pointe en position 501, l'acide aminé asparagine (N) fut remplacé par la tyrosine (Y). L'abréviation de cette mutation est N501Y.

Cette variante a également plusieurs autres mutations, notamment :

- Délétion 69/70 : s'est produite spontanément dans certains cas et peut entraîner des modifications structurelles des protéines mutantes.
- P681H : à proximité du site de clivage S1/S2 de la furine, site de grande variabilité des souches de coronavirus.[66]

→ **B.1.351**

En Afrique du Sud, une autre variante du SRAS-CoV-2 appelée 20H/501Y.V2, ou B.1.351, se produit indépendamment de la variante Alpha. Cependant, cette variante partage avec elle certaines mutations. Des cas dus à cette variante furent détectés dans plusieurs pays en dehors de l'Afrique du Sud. Ce variant possède 23 mutations et une meilleure transmissibilité relative de 50%. [65]

→ **P.1**

Au Brésil, une variante du SARS-CoV-2 appelée P.1 a fait son apparition. Il a été isolé pour la première fois chez quatre touristes provenant du Brésil, qui furent testés lors d'un dépistage routinier à l'aéroport de Haneda, près de Tokyo, au Japon. Cette variante comporte 17 mutations uniques, 3 de ces mutations figurant dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe K417T, E484K et N501Y et K417T.

Il a été prouvé que certaines mutations de la variante P.1 peuvent altérer sa transmissibilité ainsi que son profil antigénique, pouvant ainsi nuire à la capacité reconnaissante et neutralisatrice des anticorps générés au décours d'une infection antérieure ou de la vaccination. [66]

→ **Le variant indien B.1.617**

B.1.617 a été détecté pour la première fois à Nagpur, en Inde, en octobre 2020. La variante indienne B.1.617 diffère des autres. En fait, la variante B.1.617 a 13 mutations d'acides aminés, en plus de deux communes avec les autres variantes au niveau du

RBD de la protéine Spike L452R, E484Q ; L'association de ces deux mutations est susceptible d'augmenter la transmissibilité. Le variant B.1.617 porte d'autres mutations soit au niveau des protéines de structure, soit c'est un changement qui concerne les protéines auxiliaires. [67]

6.4.4. Variants à suivre ou VOI (variants of interest) :

Il s'agit d'une variante avec des modifications qui affectent leurs récepteurs et réduisent leur capacité à être neutralisés par les anticorps produits lors des infections ou des vaccinations antérieures ainsi qu'une baisse potentielle de la fiabilité des traitements utilisés, ces modifications pourraient être reliés à la gravité de la maladie à un impact diagnostique potentiel ou augmenter la transmissibilité du virus. Propriétés possibles d'une variante d'intérêt :

- Modifications génétiques affectant la transmission, le diagnostic, le traitement ou l'immunité.
- Preuve qu'il a été la source d'un ou de plusieurs clusters de cas positifs au COVID.
- Transmission communautaire augmentée et autres aboutissements épidémiologiques effrayants [65]. L'OMS en compte deux qui sont représentés au tableau II

Tableau III: Nomination des différents variants à suivre d'après l'OMS [64]

Dénomination de l'OMS	Lignée Pango*	Clade/Lignée GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	20D	Pérou, décembre 2020	14 juin 2021
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombie, janvier 2021	30 août 2021

6.4.5. Variants sous surveillance ou VUM (variant under monitoring) :

Les variants du SARS-CoV-2 mis sous surveillance sont le fruit de maintes mutations génétiques ayant la capacité d'affecter les propriétés du virus. Il s'agit d'un risque futur potentiel sans aucune conséquence phénotypique ou épidémiologique apparente pour le moment. Ces variantes devraient faire l'objet d'une évaluation et de surveillance répétée, dans l'attente de nouvelles preuves.[64]

Tableau IV: Nominations des différents variants sous surveillance d'après l'oms [64]

Lignées RANGO*	Clade GISAID	Clade Nextstrain	Premiers échantillons répertoriés	Date de désignation
B.1.427 [§] B.1.429	GH/452R.V1	21C	États-Unis d'Amérique, mars 2020	VOI : 5 mars 2021 VUM : 6 juillet 2021
R.1	GR	-	Plusieurs pays, janvier 2021	07 avril 2021
B.1.466.2	GH	-	Indonésie, novembre 2020	28 avril 2021
B.1.1.310	GR	20B	Plusieurs pays, janvier 2021	02 juin 2021
B.1.1.510	GR	20.B/S.732A	Plusieurs pays, novembre 2020	02 juin 2021
C.36.3	GR	-	Plusieurs pays, janvier 2021	16 juin 2021
B.1.214.2	G	-	Plusieurs pays, novembre 2020	30 juin 2021
B.1.1.523	GR	-	Plusieurs pays, mai 2020	14 juillet 2021
B.1.610	G	20A/S.126A	Plusieurs pays, mai 2020	14 juillet 2021
B.1.620	G	-	Plusieurs pays, novembre 2020	14 juillet 2021
C.1.2	GR	-	Afrique du Sud, mai 2021	01 septembre 2021
B.1.617.1 [§]	G/452R.V3	21B	Inde, octobre 2020	VOI : 4 avril 2021 VUM : 20 septembre 2021
B.1.526 [§]	GH/253G.V1	21F	États-Unis d'Amérique, novembre 2020	VOI : 24 mars 2021 VUM : 20 septembre 2021
B.1.525 [§]	G/484K.V3	21D	Plusieurs pays, décembre 2020	VOI : 17 mars 2021 VUM : 20 septembre 2021
B.1.630	GH	-	République dominicaine, mars 2021	12 octobre 2021

6.4.6. Emergence des variants au Maroc

Le National Genome Tracing Consortium of SARS-COV-2 a détecté et confirmé la circulation du variant britannique dans 7 régions du royaume. En séquençant le génome complet, la mutation UK fut confirmée. Il existe 89 souches de cette variante selon un communiqué de presse du Consortium national de surveillance du génome du SRAS-COV-2 du ministère de la Santé [68]. Le variant delta est en circulation depuis début 2021, ce variant se caractérise par une propagation rapide. L'entrée de ces variantes est intimement associée à l'apparition de nouvelles vagues de la pandémie [69].

6.5. Manifestations cliniques

6.5.1. Présentation clinique de la COVID-19 :

Il peut être difficile de déterminer les symptômes de la COVID-19 car ils ne sont pas spécifiques. Cependant, la maladie présente un large éventail de symptômes, du plus courant au plus rare. Les plus courants sont la fièvre (87,9%), la toux sèche (67,7%), la fatigue (38,1%), la production de mucus (33,4%), l'essoufflement (18%), le mal de gorge (13,9%), les maux de tête dans la tête (13,6%) et myalgies arthralgies (14,8%). Les autres symptômes les plus courants sont les frissons (11,4%), les nausées ou les vomissements (5,0%), la congestion conjonctivale (0,8%) et l'hémoptysie (0,9%). Les symptômes moins fréquents comprennent la congestion nasale et la diarrhée, moins de 3% des personnes souffrant signalant chaque symptôme [56]. Les personnes atteintes de COVID-19 présentent en général des symptômes, principalement fièvre et toux, et ce au décours d'une période d'incubation qui varie 5 à 6 jours approximativement mais pouvant également atteindre les 14 jours [70].

6.5.2. Tropisme et physiopathologie du SARS-Cov-2

La raison pour laquelle il existe des manifestations cliniques variées est grandement liée au tropisme viral. Le virus utilise une protéine appelée récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA) pour infecter les cellules. Cette protéine est présente sur les cellules épithéliales des voies respiratoires, ainsi que sur les cellules endothéliales et celles du tractus gastrointestinal. Un autre aspect important de la physiopathologie de la maladie est la réponse immunitaire qui est déclenchée suite à l'infection. Elle peut varier de formes asymptomatiques (où il y a une production d'anticorps neutralisants et une clairance virale) à des réactions inflammatoires qui sont disproportionnées et nuisibles pour l'organisme.[71]

6.6. Diagnostic

6.6.1. Diagnostic moléculaire de l'infection à SARS-COV-2 :

A-Prélèvements réalisés pour le diagnostic d'une infection à SARS-CoV-2

Prélèvements biologiques effectués pour établir un diagnostic d'infection dépendant du stade :

Aux premiers stades de l'infection, nous utilisons des échantillons ou des fluides oropharyngés et nasopharyngés obtenus en frottant profondément dans le nez ou la gorge. Le préleveur doit impérativement être protégé et ce de façon entière avant le prélèvement il se doit en effet de porter un masque FFP2 ainsi que des lunettes ou visière protectrice, des gants dédoublés, une blouse et une surblouse réservée à un seul usage ayant obligatoirement des manches longues, ainsi que des protèges chaussure. Il est d'autre part impératif de se laver les mains en amont et en aval du geste dans le but d'éviter une infection accidentelle. Le prélèvement nasopharyngé profond peut être inconfortable pour le patient, cependant il reste le plus utilisé, notamment chez les sujets présentant des symptômes suspects de COVID-19 [72].

D'autres types de prélèvement sont possibles à ce stade et qui se sont avérés d'une sensibilité moindre, comme des prélèvements ne nécessitant pas de professionnel de santé et qui sont réalisés par la personne concernée, facilement réitérés chez des patients peu ou non symptomatiques; par prélèvement de la salive à l'intérieur de la cavité buccale qui se fait recueillir après toux ou crachat lors de gargarisassions de la gorge [73], ou sinon en procédant à l'écouvillonnage nasal du vestibule nasal antérieur [74].

Lorsqu'on est au stade de la pneumonie, il est nécessaire de générer des expectorations chez les patients non intubés et en ce qui concerne les patients placés en soins intensifs, le lavage broncho-alvéolaire ou sinon l'aspiration trachéale sont primordiaux. Dans 30% des cas, l'ARN viral est présent dans les échantillons des voies respiratoires profondes, sans amplification au sein des échantillons oro-pharyngés et naso-pharyngés [75]. Le virus peut également être détecté dans le sang et dans les matières fécales, notamment lors d'infections sévères. Néanmoins, même avec une teneur en ARN viral relativement haussée, rien ne prouve que le virus détecté soit capable d'infecter. Aucun risque de transmission fécale ou sanguine du virus SARS-CoV-2 n'a été mentionné [76]. L'excrétion fécale du virus persiste chez quelques patients même après la disparition des signes cliniques.[77]

B- Détection du génome viral

Les techniques de détection de l'ARN viral schématisent différents types de technologies, la première est basée sur l'amplification par réaction en chaîne de polymérisation, la seconde est basée sur l'amplification isotherme des acides nucléiques. [78]

• Techniques établies sur la RT-PCR

Le diagnostic de COVID-19 est basé sur des études directes qualitatives de la maladie, les génomes viraux furent analysés par RT-PCR. Après avoir posté La

séquence complète du génome du SARS-CoV-2 qui a été publiée sur Internet en janvier 2020, Des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (codant principalement utilisés dans les ARN polymérase et les protéines dépendantes de l'ARN Structures : E, S, N et M) pour la détection des génomes viraux au sein des fluides biologiques. Ces techniques sont essentiellement basées sur le principe de la RT-PCR Temps réel, composé de 3 étapes, comme illustré à la Figure 9

- * Extraction d'acides nucléiques à partir d'échantillons.

- * Transcription inverse de l'ARN présent dans l'ADNc (ADN Complémentaire) du fait de l'utilisation d'enzymes : Reverse Transcriptase (RT).

- * Utiliser des amorces pour amplifier le génome viral (ADNc) spécifiques à certains gènes.

La RT-PCR, ou qPCR (pour PCR en temps réel ou PCR quantitative), est une Technique d'analyse par amplification qui permet une estimation semi-quantitative de la charge virale de l'échantillon à l'étude, exprimée en Valeur Ct (seuil de cycle ou cycle threshold en Anglais), qui est le nombre de cycles PCR réalisés avant l'apparition de signaux fluorescents pendant la réaction, ce dernier est proportionnel de façon inverse à la charge virale, c'est-à-dire une charge virale plus élevée Plus la valeur Ct est faible plus la charge virale est élevée. Même si la présence seule du génome viral auein l'échantillon ne peut pas montrer son pouvoir infectieux, il a été démontré que l'infectiosité du virus contenu dans l'échantillon nasopharyngé, C'est-à-dire sa capacité de reproduction est également inversement proportionnelle à sa valeur Ct, donc par conséquent au début des manifestations cliniques. [79]

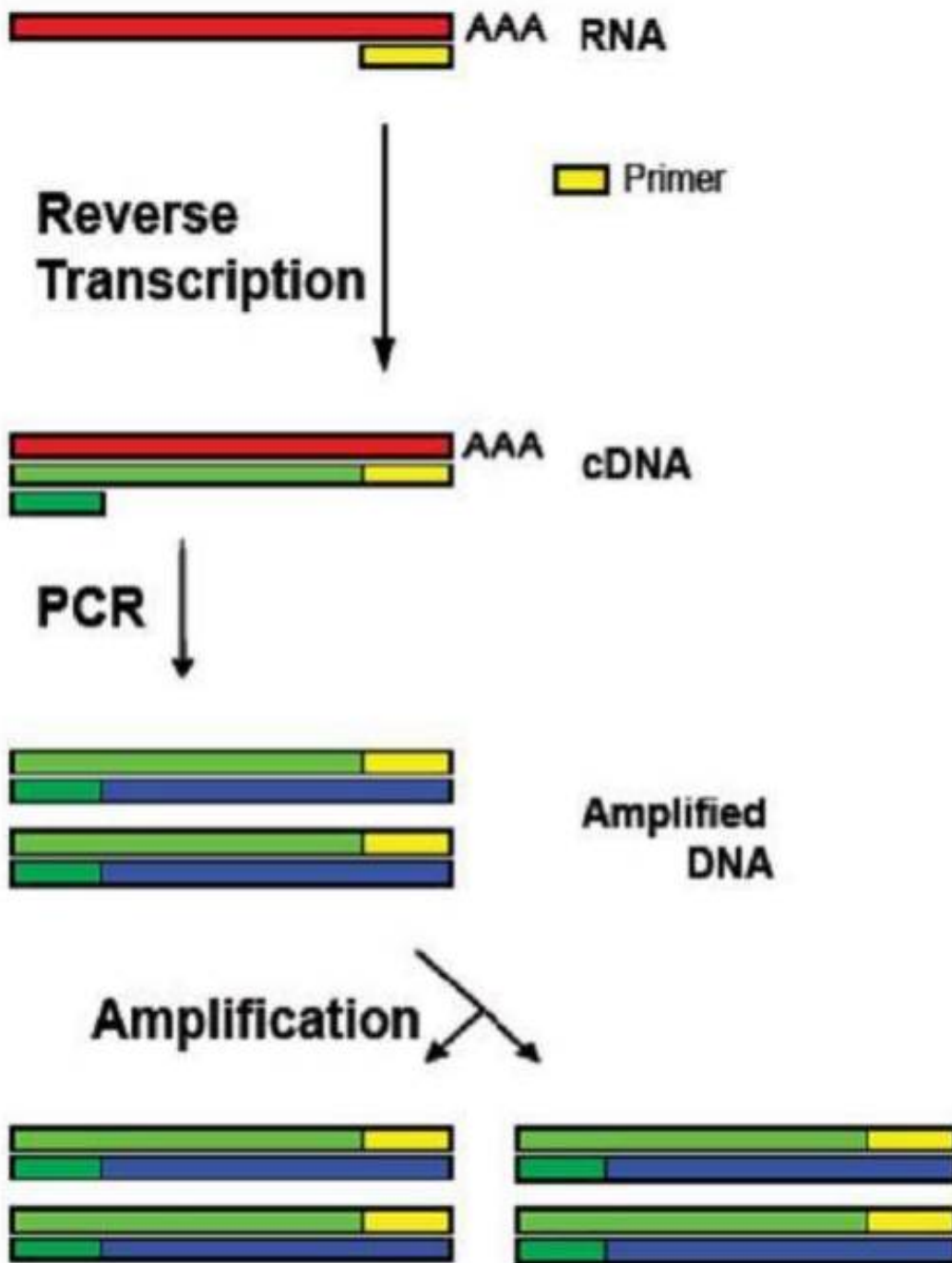


Figure 9: Schéma expliquant le principe de la RT-PCR [80]

- **L'amplification isotherme médiée par boucle ou LAMP (Loopmediated isothermal amplification) :**

Technique développée par Notomi et al[81]. Adopte un système d'amplification d'acide nucléique à température constante sans avoir recours à un thermocycleur, qui diffère de la RT PCR vu que la température change alternativement en fonction des étapes du processus de réaction. Associant une transcriptase inverse, une ADN polymérase à activité de translocation de séquence, concernant 4 à 6 régions du génome que l'on veut détecter ; la réaction se fait analyser par photométrie. En raison de leur faible coût , les tests commerciaux d'amplification isotherme de type LAMP furent utilisés à grande échelle par des centres du monde entier dans le but de diagnostiquer le SRAS-CoV-2. Conçus pour des dosages individuels, ils sont faciles à mettre en œuvre, fournissent des résultats analytiques en 60 minutes, ne nécessitent pas de professionnels hautement qualifiés et peuvent même être installés en dehors des laboratoires de biologie médicale. Ils ne sont pas aussi sensibles que les tests RT-PCR, mais sont suffisants pour identifier les personnes ayant une charge virale élevée et donc un risque élevé de transmission. [82]

- **Amplification médiée par la transcription ou TMA (Transcriptionmediated amplification) :**

La TMA est une technique d'amplification isotherme reposant sur deux enzymes qui amplifient l'ARN: une transcriptase inverse qui s'occupe de la synthèse de l'ADN double brin en partant de l'ARN, la deuxième est une ARN polymérase de type T7 qui s'occupe de la production de multiples copies d'ARN à partir de l'ADN où est introduit le promoteur T7. Cette technique est commercialisée par la société Hologic, la semi-quantification de l'ARN n'est pas possible car le signal positif n'est produit qu'à la fin de la réaction. Ayant une sensibilité similaire à la RT-PCR, cependant elle est moins influencée par les inhibiteurs qui sont présents au sein des échantillons biologiques. [78]

- **Réaction d'amplification enzymatique de nickelage ou NEAR (Nicking and extension amplification reaction) :**

La technologie NEAR utilise une ADN polymérase, 2 amorces spécifiques pour la cible de recherche et une enzyme de restriction (nicking enzyme) qui ne coupe que l'ADN simple brin. Les signaux positifs sont détectés par émission de fluorescence. Cette technologie de diagnostic rapide pour détecter le SARS-COV-2, commercialisée par Abbott Diagnostics, est simple à mettre en œuvre et rapide (résultats disponibles en moins de 15 minutes). La technologie est destinée à la détermination personnelle dans les situations d'urgence. Cependant, sa sensibilité est faible. [83]

- **Techniques de séquençage nucléotidique à haut débit.**

La technologie NGS (Next Generation Sequencing) permet un séquençage à grande vitesse d'acides nucléiques présents dans les échantillons environnementaux ou au sein des échantillons biologiques. Plusieurs plateformes de commerce sont utilisées par les laboratoires dédiés à la biologie moléculaire. Cependant, leurs réalisations prennent de 9 à 12 heures, sans compter le temps nécessaire à l'analyse des données, ce qui limite leur utilisation. Cette technologie est caractérisée par une haute sensibilité, ce qui lui permet de mélanger des milliers d'échantillons, à condition qu'ils soient préalablement identifiés (par RT-LAMP ou autre technique). La technologie NGS (système Nanopore) est utilisée comme technique de détection spécifique de masse de l'infection par le SRAS-CoV-2[84]. Ces techniques sont utilisées particulièrement dans la détection et l'identification des variants et leur suivi [85]

C- Détection des protéines virales :

Les Tests de diagnostic rapide (montré dans la figure 10) pour la détection du SRAS-CoV-2 par immunochromatographie d'un échantillon de frottis nasopharyngé à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques aux antigènes viraux. L'interprétation de la

réponse peut se faire de façon manuelle ou automatique pour une interprétation plus objective. Le principal avantage de cette technique est la rapidité, le rendu des résultats d'analyse varie dans la fourchette de 10-15 minutes ce qui est bien inférieur aux PCR les plus rapides mais ayant en même temps une sensibilité plus faible car elle dépend de la charge virale du patient ce qui constitue une réelle difficulté.



Figure 10: test rapide antigénique. [86]

D-culture cellulaire du virus :

Le SRAS-CoV-2 est relativement facile à cultiver en comparaison aux autres virus émergents. Il pourrait être cultivé sur une lignée cellulaire continue vero E6 du rein de singe vert (figure 11) [87]. À cause de sa grande pathogénicité, le SRAS-CoV-2 doit impérativement être manipulé dans des conditions de haute sécurité et de confinement microbiologique élevé L3 où le personnel doit porter une protection corporelle complète. Bien que la recherche soit principalement effectuée par des spécialistes, la culture virale reste fondamentale pour identifier et isoler les nouvelles variantes du SARS-CoV-2. [78]

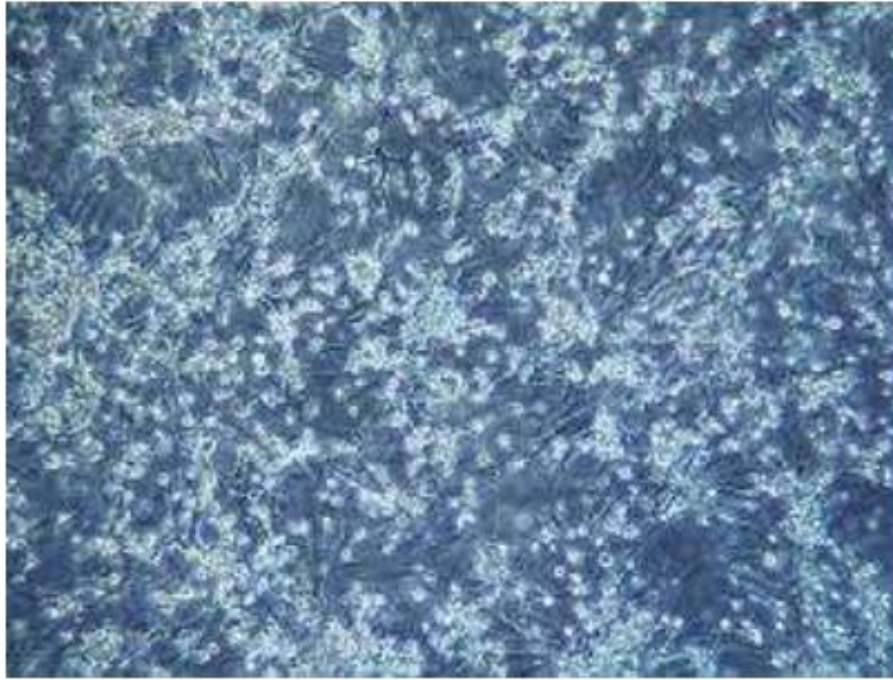


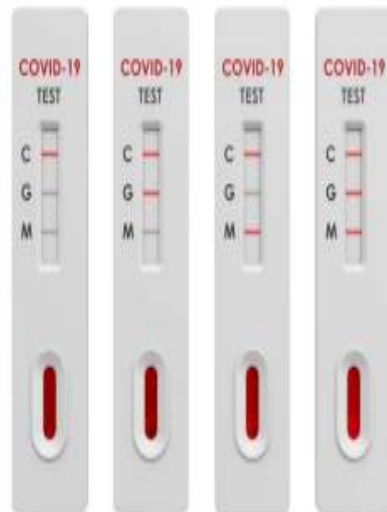
Figure 11: Effet cytopathogène du virus SARS6Cov-2[78]

6.6.2. Diagnostique sérologique de l'infection à SARS-COV-2

Bien qu'il existe déjà de plusieurs kits de diagnostic en vente sur le marché, les techniques sérologiques permettant de démontrer que des événements humoraux se produisent chez les personnes infectés par ce virus sont encore en cours de développement. Ils mettent en évidence généralement les anticorps qui sont dirigés soit contre la protéine S ou la protéine N soit les deux à noter que ces anticorps sont présents dans différents fluides biologiques (sang,serum,plasma humain).trois principaux types de tests peuvent être utilisés:

*Les tests **immuno-enzymatiques** qui ont le pouvoir de tester un grand nombre d'échantillons, certains de ces derniers vont révéler l'existence différents isotypes d'anticorps (IgG , IgA , IgM) cependant d'autres échantillons notent que la présence des IgG. Ils peuvent être appliqués par des analyseurs automatisés. [78]

* tests **immunochromatographiques** rapides sous une forme qui s'effectue individuellement (en forme de cassette) en moins de 15 minutes et qui, pour certaines personnes, détecte des anticorps de classes distinctes d'IgM par rapport aux IgG et pour d'autres, seuls les IgG ou les anticorps totaux sont présents dans le sérum ou le sang ; ces tests de type TROD, peuvent être utilisés même en ambulatoire. [87]



Resultats	Interprétation
IgM+ / IgG+	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM+ / IgG-	Infection récente au SARS-CoV-2
IgM- / IgG+	Infection antérieure au SARS-CoV-2
IgM- / IgG-	Pas d'infection ou pas d'anticorps détectables pendant le début de l'infection

Figure 12: test de détection qualitative rapide des IgG des IgM du SARS-CoV-2. [88]

- test de **séroneutralisation** qui permet d'estimer le titre de l'agent neutralisant présent dans le sérum contre les virus infectieux Il est conservé principalement pour la recherche, notamment dans l'analyse des réponses immunitaires aux vaccins candidats. [89]

6.7. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des patients est étroitement liée à l'état de santé général et à l'expression générale de la maladie. En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des patients atteints de COVID-19 présentant peu de symptômes, différents traitements ont été proposés dès l'apparition de la pandémie. Pour une simplification du travail fait par les médecins et les pharmaciens, le ministère de la santé du royaume du Maroc a proposé ce qu'on appelle une " ordonnance type " pour la prise en charge urgente des patients : Repos (pas d'activité physique excessive, dormir 8 h / Jour)

Une alimentation plus saine et équilibrée (privilégier fruits et légumes, les aliments doivent être consommés chauds ou tièdes, boisson abondante, 2 par jour au minimum) ;

Hydroxychloroquine 200 mg : un comprimé 3 fois par Jour;

Azithromycine 500 mg : un comprimé le premier Jour, puis la moitié du comprimé pour les quatre prochains jours;

Ultra Levure ou Smecta(en cas de diarrhée) : un sachet deux fois par Jour ;

Oméprazole 20 mg: une gélule le matin à jeun ou avant le repas de midi ;

Sulfate de Zinc 400 mg: 1 comprimé 1 fois par jour ;

Vitamine C 1g 1 comprimé 1 fois par Jour ;

Paracétamol 1g :1 comprimé trois fois par Jour ;

Vitamine D 25 000 UI :1 Ampoule par semaine pendant 4 semaines (un mois) ;

Port du masque en cas de présence d'autres individus ;

Désinfecter les selles pendant quatorze jours (en versant de l'eau de Javel 12° diluée au 1/5 puis en laissant agir pour dix minutes et enfin en tirant la chasse d'eau et

ce après chaque défécation). En ce qui concerne les enfants atteints de COVID-19, le ministère de santé incite fort-heureusement à la prise de complexe vitaminique une fois par jours voire même deux. [90]

En général, lorsqu'un patient COVID-19 arrive à l'hôpital, une évaluation standard est requise : NFS, TP, TCK, glycémie, créatinine, ionogramme, CRP et DDimères. Si les DDimères sont compris entre 1 000 et 3 000 ng/ml, initier un traitement par énoxaparine 0,6 ml 2 fois/jour et demander un angioscanner du thorax. Si les DDimères sont supérieurs à 3000 ng/ml, ou si le patient nécessite une assistance ventilatoire ou qu'il a une embolie pulmonaire confirmée, il lui sera injecté 0,1 d'énoxaparine par dix kg de poids corporel deux fois par jour. un angio-scan doit être également réalisé. Ils vont attendre ensuite le septième jour pour déceler une thrombopénie induite par l'héparinothérapie, et donc la décision de continuer ou arrêter la prise de l'enoxaparine peut être faite. Un deuxième antibiotique est alors prescrit si surinfection, de fièvre persistante, d'hyperleucocytose ou d'élévation de la CRP. La corticothérapie est indiquée depuis le 6e jour de l'évolution chez les patients présentant plus de 25% d'atteinte pulmonaire afin de réduire l'inflammation et réduire le risque de fibrose pulmonaire. Concernant les cas compliqués de la forme sévère de la maladie, les patients victimes d'un emballement immunitaire caractérisé par une défaillance de l'interféron et une tempête de cytokines, l'OMS aura recours à des thérapies biologiques ou biothérapies comme le tocilizumab. En tant qu'antagonistes de l'interleukine 6 [91], ou anakinra en tant qu'antagonistes de l'interleukine 1 [92], leur utilisation bloquera les effets de cette réaction disproportionnée et réduira ainsi le risque de décès.



Vaccins anti COVID-19



II-Vaccins anti covid-19

1-Histoire et principe de la vaccination

1.1- Histoire de la vaccination :

L'origine exacte des immunisations est inconnue, mais nous savons que l'apparition de ses prémices remonte au 7ème siècle avec les bouddhistes indiens en prenant de l'huile de serpent pour s'immuniser contre ce poison (voir figure 13). En revanche, la variolisation remonterait quant à elle au Xe siècle et ce en Chine. [93] Les premières traces de méthodes de variolisation remontent au dix huitième siècle en Chine.

Auparavant, au XVIIIe siècle, des pratiques d'injections en sous-cutanées de pus séché de variole étaient courante. En Europe, Lady Mary Wortley Montagu est le maître de cette technique au Royaume-Uni. Elle l'a découvert lors d'un voyage à Constantinople, qui a coïncidé avec la mort de son frère par la variole. C'est le docteur Charles Maitland qui a pratiqué l'opération sur sa fille en 1721. [94]

Aux États-Unis, ce processus a été effectué par Mayer Cotton, qui l'a utilisée sur son fils. En 1758, le médecin écossais Home Francis publie les résultats du test d'un vaccin humain destiné à la rougeole. Puis, en 1774, Benjamin Jesty, un éleveur d'origine britannique au " British castle " s'est rendu compte que les éleveurs laitiers semblaient immunisés contre la variole suite à la vaccination. Alors il a fait vacciner ses enfants ainsi que sa femme. Plus tard, en 1798, la vaccination a remplacé le processus de variolisation grâce aux travaux du chercheur Jenner Edward. à l'an 1885, Louis Pasteur a mis au point des méthodes modernes et fondées sur des principes d'inoculation de vaccins contre la rage. Le vaccin antituberculeux a été inventé en 1921 par Albert Calmette et Camille Guérin de Pasteur. En France, les vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont exigés. Les vaccins nous ont permis d'éliminer certaines maladies et de limiter le risque d'infection dès les premiers âges.[95]

1.2. Principe de la vaccination

La vaccination implique l'administration d'agents pathogènes à des patients qui sont généralement en bonne santé, dont l'infection est facilement prédisposée à l'hôte infecté. Le système immunitaire des patients est stimulé par ces agents infectieux. Ces derniers doivent impérativement devenir inoffensifs. Ainsi, lorsqu'il est exposé au même agent, le patient se protège grâce à « mémoire immunitaire ». Lorsque les antigènes pénètrent et rentrent au sein de l'organisme, un certain nombre d'agents du système immunitaire entrent en scène :

- Les macrophages qui s'occupent de la phagocytose des antigènes.
- Les lymphocytes T qui détruisent les antigènes par contact direct.
- Les lymphocytes B en sécrétant différents types d'anticorps ou d'immunoglobulines G et A.

La réponse vaccinale

Les réactions aux vaccins sont généralement divisées en deux phases :

- La première vaccination entraîne la production d'un bas taux d'anticorps et ce après la période d'incubation qui varie entre 1 et 2 semaines puis atteint son summum après une période variant entre 2 et 3 semaines(figure 14).
- Des rappels basés sur la mise en place à nouveau d'antigènes, pour obtenir une réponse immunitaire caractérisée par une meilleure rapidité, puissance et durabilité.

Les niveaux des lymphocytes T et des anticorps neutralisants peuvent diminuer à mesure que le temps passe, de sorte que des vaccinations de rappel sont nécessaires pour améliorer drastiquement la réactivité et le dynamisme du système immunitaire.

[95]

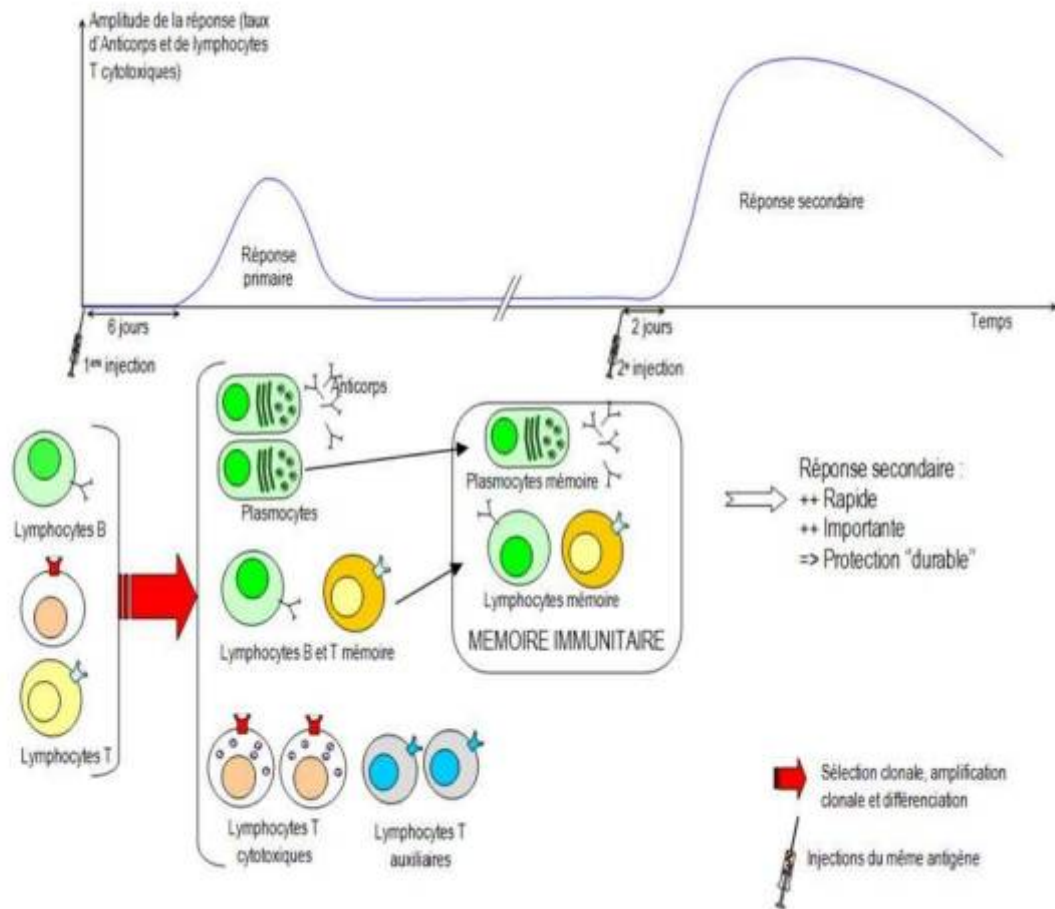


Figure 13: Mémoire immunitaire : la réponse primaire et secondaire [97]

2-Les différents types de vaccins :

2.1. Vaccins classiques :

Il s'agit de vaccins composés essentiellement de l'agent infectieux ou d'un segment de ce dernier, qui est de facto dépourvu de son potentiel pathogène, mais néanmoins capable d'engendrer une réponse immunitaire.

Tableau V: Les caractéristiques, les avantages et limites des vaccins classique ainsi que quelques exemples [95]

	Vaccins vivants atténués	Vaccins entiers inactivés	Fractions antigéniques ou vaccins synthétiques
Caractéristiques	Ce sont des micro-organismes dépourvus de leur virulence mais ayant gardé leur antigénicité	Ce sont des micro-organismes traités par agent chimique (formol..) ou physique pour supprimer la pathogénicité	Ce sont des toxines inactivés mais ayant conservé leur pouvoir antigénique (anatoxine), ils sont produits par génie génétique.
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> • l'administration par voie naturelle (buccale) est possible ; • Réponse immunitaire complète et durable ; stimule l'immunité humorale et cellulaire • protection contre les germes intracellulaires ; efficace ; peu couteuse ; facilité à produire, dose unique. 	Généralement moins toxiques que le vaccin vivant atténué et plus stables à température ambiante.	Efficace contre les infections liées à la présence de la toxine uniquement.
Limites	S'agissant de virus vivant ils peuvent muter et aboutir a l'infection d'où la contre indications chez les patients immunodéprimés.	Ils nécessitent un adjuvant comme l'hydroxyde d'al et de plusieurs doses ; réponse immunitaire incomplète et moins durable ;	Ils nécessitent un adjuvant (sels d'aluminium) et plusieurs doses, les sous-unités polysidiques sont inefficaces chez les enfants.
Exemples	Tuberculose (BCG), rougeole, fièvre jaune, oreillons, rubéole, varicelle.	Rage, hépatite A, leptospire, choléra, grippe, encéphalite à tiques.	-Protéique : tétanos, diphtérie, grippe, hépatite B, coqueluche. -polysaccharidiques : Haemophilus influenzae B, méningocoques de sérogroupe A, C, Y et W-135.

2.2. Vaccins de nouvelle génération

• Vaccins basés sur des protéines recombinantes :

Quelques agents pathogènes sont difficiles à cultiver en laboratoire, ce qui constitue un réel défi pour le développement de vaccins. Plusieurs virus (tels que VHC, VHB) et bactéries (telles que *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori*) ainsi que les parasites (*Plasmodium falciparum* par exemple). En conséquence, la percée est la production de protéines recombinantes par génie génétique. Des gènes cibles exprimant des antigènes capables de provoquer une réponse immunitaire protectrice sont intégrés aux plasmides, qui sont ensuite introduits dans des cellules eucaryotes à savoir des bactéries tel que *E.coli*, des levures comme *S.cerevisiae* ou des cellules de mammifères(*cellule Vero*) par transfection... ces dernières expriment en conséquence les molécules recombinantes possédant la faculté d'immunogénicité et d'antigénicité.

Ces vaccins présentent plusieurs avantages : en plus de pouvoir produire l'antigène recherché, il est également possible d'augmenter la production de ce dernier ainsi favorisant sa purification. Néanmoins, la production de protéines recombinantes chez l'hôte peut ne pas induire la conformation moléculaire native, qui est normalement requise pour la génération d'anticorps protecteurs. À titre d'exemple, la glycosylation des protéines recombinantes nécessaire à la capacité d'antigénicité n'est pas garantie chez tous les hôtes ainsi que la conformité et la stabilité protéique. [98]

• Les vecteurs vivants recombinants :

L'immunisation à l'aide de vecteurs vivants recombinants est reconnue comme étant une optimisation de la stratégie de vaccination par ADN, notamment au stade de l'infiltration du matériel génétique de l'agent infectieux dans les cellules, ce qui s'avère efficace et illimitée c'est à dire non limitante. La séquence du gène du vaccin est

générée par un virus vivant ou une bactérie vivante qui ne se réplique pas. Les virus qui utilisent un gène de remplacement pour produire leurs antigènes sont appelés vecteurs viraux. Les gènes qui sont remplacés et qui sont généralement naturellement présent dans le virus sont ceux de la réplication virale, mais ils ont été remplacé par des gènes codant pour l'antigène. Parmi les virus génétiquement modifiés que nous utilisons figurent les virus AAV, poxvirus et rétrovirus, ainsi que les adénovirus. Certains facteurs, comme la taille du matériel transporté et la nature cellulaire de la cible, affectent l'efficacité d'un vecteur donné. De plus, certains vecteurs présentent des avantages et des limites spécifiques. En raison de la grande efficacité de leur infection cellulaire, ces candidats sont tous salués comme les meilleures options pour les vaccins. Un autre avantage essentiel à tirer parti de ces vecteurs est qu'ils sont facilement administrés. Imiter une maladie réelle lui permet de déclencher une réaction similaire à celle d'une personne naturellement atteinte. Fournissant ainsi une force immunitaire à long terme. En stimulant les cellules, Grâce à une seule injection, les effets humoraux sont évidents. Le résultat de l'expression intracellulaire d'antigènes rendent ces vecteurs très efficaces pour certaines maladies en induisant une réponse de CTL (lymphocyte T cytotoxique). La principale limitation, hormis celle concernant la capacité du virus à être pathogène après recombinaison probable avec un virus sauvage, réside dans le potentiel immunogène de ces vecteurs. Effectivement, après l'injection du vecteur viral, le système immunitaire répond en spontanément au vecteur lui-même ainsi qu'aux antigènes néo-générés. [99]

- **Pseudo-particules virales ou vlp :**

Les VLP (virus like particule) sont des particules composées de protéines qu'on peut qualifier de recombinantes, ayant la capacité d'être assemblées en une structure mimant parfaitement la structure du virus visé. [99] grâce à leur forte immunogénicité, Leur innocuité ainsi que l'absence de génome viral leur mode

d'action en formant les granules qui synthétisent ces immunogènes en font des vaccins de choix. Il existe des vaccins VLP déjà disponibles parmi eux figure un vaccin contre l'hépatite B ainsi qu'un autre contre l'HPV qui est le virus responsable du cancer de l'utérus. Ces vaccins sont produits via génie génétique. Les protéines structurales sont codées par des gènes qui se font cloner à partir de systèmes d'expression de cellules eucaryotes ou procaryotes. La synthèse des pseudo-particules créées à partir des virus qui sont enveloppés résulte de l'agglomération et la combinaison des glycoprotéines et des protéines de capsides d'enveloppe au sein d'un système d'expression cellulaire. L'immunogénicité élevée de ces vaccins a conduit à leur usage autant que plateformes antigéniques, par greffe d'antigènes vaccinaux hétérologues à des protéines structurales.[100] Le greffage des antigènes se fait soit via génie génétique soit par le biais d'épissage chimique afin de réaliser une fusion entre les protéines structurales et les antigènes. La forte immunogénicité de ces vaccins est probablement due à leur capacité à être reconnus facilement et efficacement par le système immunitaire des hôtes. Leur structure ainsi que leur interaction avec les récepteurs qui sont présent à la surface cellulaire leur permettent d'être transportés en direction des organes de drainage lymphatique puis d'y être absorbés par les cellules présentatrices d'antigènes qui y sont présents. après sa capture, l'antigène dérivé se fait dégrader et présenter de façon effective par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, ce rôle est joué à titre exceptionnel par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Toutes les données disponibles dans l'étude pilote réalisée chez l'espèce humaine affirment le potentiel de ces vaccins pour entraîner une réponse immunitaire robuste et aussi complète que possible.[100]

- **Stratégie combinée : les plasmo VLP**

Il s'agit de vaccins à ADN ayant la capacité de produire in vivo, dans l'organisme même, des "vaccin like particules" ayant la capacité de se recombinaison et qui portent en

même temps des antigènes vaccinaux [99]. Ce vaccin combine les avantages des vaccins à ADN et des vaccins à VLP pour produire des vecteurs à ADN plasmidique simples, rapides, peu coûteux et à grande échelle, tout en garantissant que les antigènes exprimés soient hautement immunogènes et superposables à la surface des VLP produites localement. Les avantages de la formation de VLP sur la production d'anticorps ayant la capacité de neutraliser [102] et en conférant une immunité antivirale protectrice. [103]

- **Vaccin à ADN :**

La vaccination par ADN nu, a été introduite au début des années 1990 comme une nouvelle avancée dans la science des vaccins. Le principe est d'insérer le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné directement dans le plasmide de l'ADN bactérien soit par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Ces vaccins présentent divers avantages : Ils sont développable facilement et en masse, dotés d'une très grande stabilité et ce même en température ambiante. Ils sont en conséquence plus faciles à stocker, transporter et distribuer. Grace à la construction de nombreux vecteurs qui contiennent plusieurs gènes différents qui codent pour une multitude d'antigène , une augmentation du titre du vaccin est possible. Les antigènes produits par ces vaccins à ADN sont exprimés au sein des cellules transfectées seront donc présentées directement par les molécules du CMH de classe I. CPA déclenchera des réponses CTL aux ganglions après avoir migré dans les vaisseaux lymphatiques, il présentera les antigènes concernés via les CMH I aux lymphocytes T CD8+. L'expression de l'antigène par d'autres types de cellules à titre d'exemple les kératinocytes ou cellules musculaires semblent contribuer également au déclenchement d'une réponse du système immunitaire. Quelques changements post-traductionnelles sont additionnées à la protéine résultante au sein des cellules transfectées précédemment citées garantissant ainsi la conformité de l'antigène, une réponse par sécrétion d'anticorps après que l'extériorisation a lieu. De plus, l'absorption de ces protéines nouvellement

exprimées par les cellules présentatrices d'antigène assure l'activation des lymphocytes T "helper" CD4+, induisant ainsi une réponse immunitaire. Les vaccins à ADN représentent une stratégie sûre et simple pour induire une réponse immunitaire complète qu'elle soit humorale ou cellulaire, et faire de cette méthode une alternative viable à l'utilisation des vaccins vivants, notamment pour remédier au problème du retour à la virulence ainsi le que vaccins protéiques recombinants qui sont connus pour l'induction d'une faible réponse immunitaire CTL. [105], [106].

- **Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques :**

Le rôle joué par les cellules dendritiques est fondamental dans l'induction des réponses immunitaires, ce qui les rend essentielles et très intéressantes dans le domaine du développement de vaccins. Le rôle joué par les cellules dendritiques est fondamental dans l'induction des réponses immunitaires, ce qui les rend essentielles et très intéressantes dans le domaine du développement de vaccins. Ces cellules appartenant au système immunitaire s'occupent de capturer et présenter les antigènes, étapes importantes dans la capacité immunogène des vaccins. Des stratégies nouvelles aspirent à vectoriser les antigènes ainsi leur délivrance efficace et efficiente à ces cellules dendritiques. A cet effet, l'antigène en question peut être appairé à un anticorps qui peut reconnaître de façon spécifique les protéines de surface des cellules dendritiques qui nous intéressent [107] soit en combinaison avec une bactériotoxine se liant à une molécule de surface cellulaire de ces cellules dendritiques[108]. Il fut proposé aussi de cibler d'autres cellules comme les CPA par exemple en faisant usage d'un vecteur viral recombinant(comme le *lentivirus*)à enveloppe mutante qui est confectionné de telle façon qu'elle soit spécifique aux cellules dendritiques, [109] à titre de conclusion, il a été prouvé que le but de ces stratégies est de favoriser la présentation de l'antigène via les CPA et par conséquent induire une réponse des CTL .

- **Vaccins cellulaires :**

Les vaccins cellulaires utilisés spécifiquement pour l'immunothérapie tumorale sont de nouveaux types de vaccin capables d'engendrer une réponse immunitaire de type cellulaire. Ce vaccin est composé d'antigènes tumoraux qui sont soit intacts au sein de cellules tumorales ou même au sein des cellules dendritiques [99]. L'usage des cellules tumorales inactivées adjuvantes dans la prévention antitumorale est idéale car l'authenticité de la provenance des antigènes utilisés sera garantie puis la reconnaissance positive aura lieu. La limite de ce vaccin est la capacité d'acquisition et de purification des cellules tumorales qui est très difficile, en plus de détecter une multitude d'antigènes qui sont communs au même type de tumeur, conduisant à l'usage de lignées cellulaires tumorales allogéniques.[110]

- **Vaccin à ARN :**

Un vaccin à ARN est un vaccin capable d'induire des réponses immunitaires humorales et à médiation cellulaire, en utilisant de l'ARNm soit sous forme nue ou délivré via des nanoparticules de nature lipidiques. L'antigène pathogène est mimé par des protéines analogues et similaires codées par cet ARNm. L'ARNm qui est contenu dans le vaccin est traduit de façon directe à l'intérieur des cellules cibles. Le système immunitaire de l'organisme procède à la reconnaissance de la protéine codée et réagit en créant une attaque immunitaire contre l'agent pathogène ou le cancer en cours de traitement. [111]

3-Développement du vaccin COVID-19

Des mois plus tard, l'OMS attribue au COVID-19 le statut de "Pandémie", la collaboration internationale a permis la production de plus de 105 vaccins qui sont en phase de développement clinique et de ce qui avoisine les 184 qui sont en phase préclinique . La cible de la majorité des vaccins candidats est sans surprise la protéine de pointe du SARS-CoV-2 soit dans sa totalité ou portion de celle-ci. Différentes sorte

de technologies de sont explorées, y compris des sous-unités protéiques (32 candidats), vecteurs viraux (21 candidats), ARN (17 candidats), inactivés (16 candidats) et DNA (10 candidats). Seulement deux essais cliniques COVID-19 de vaccins vivants atténués sont en cours ils sont tous les deux dans leur première phase. [112]. Les 16 vaccins les plus utilisés à travers le monde sont illustrés dans la figure 15. Les vaccins à ARNm à acide nucléique et les vaccins à vecteur viral sont toutes les deux des technologies récentes, leur production et leur développement se sont fait de manière relativement rapide partiellement en raison de la non nécessité d'avoir accès à des échantillons de virus entiers mais plutôt une partie du génome du SRAS-Cov2. Le principal inconvénient de ces vaccins à ARNm est qu'ils doivent impérativement transporté dans un environnement extrêmement froid ce qui rend leur utilisation et distribution relativement difficile surtout du point de vue logistique. Cependant, de nombreux progrès furent réalisés ; un vaccin ARNm stable même au réfrigérateur est déjà en première phase d'essais, il est probable de voir naître dans l'avenir des vaccins de formations lyophilisées. [112].

Un meilleur contrôle de l'épidémie ainsi qu'une baisse des hospitalisations à cause de la COVID-19 a eu lieu depuis le lancement des campagnes de vaccinations d'après des études Israéliennes.[113]

Certains cas de réactions d'hypersensibilité immédiate ont été associés aux vaccins anti-CoVID-19. Aux États-Unis Le CDC et la FDA ont procédé à l'analyse les différents cas d'anaphylaxie qui ont été suspectés pour les deux vaccins à ARNm BNT162b2 et mRNA-1273 entre décembre 2020 et janvier 2021 [114] Néanmoins, l'apparition de nouvelles souches ou variants comme le B117, B1351 et B1128/P1, qui ont fait leur apparition en Angleterre, au Brésil et en Afrique du Sud, constitue un challenge majeur, et ce par rapport à l'efficacité et la durée de protection des vaccins[115].

Covid-19 : les vaccins les plus utilisés

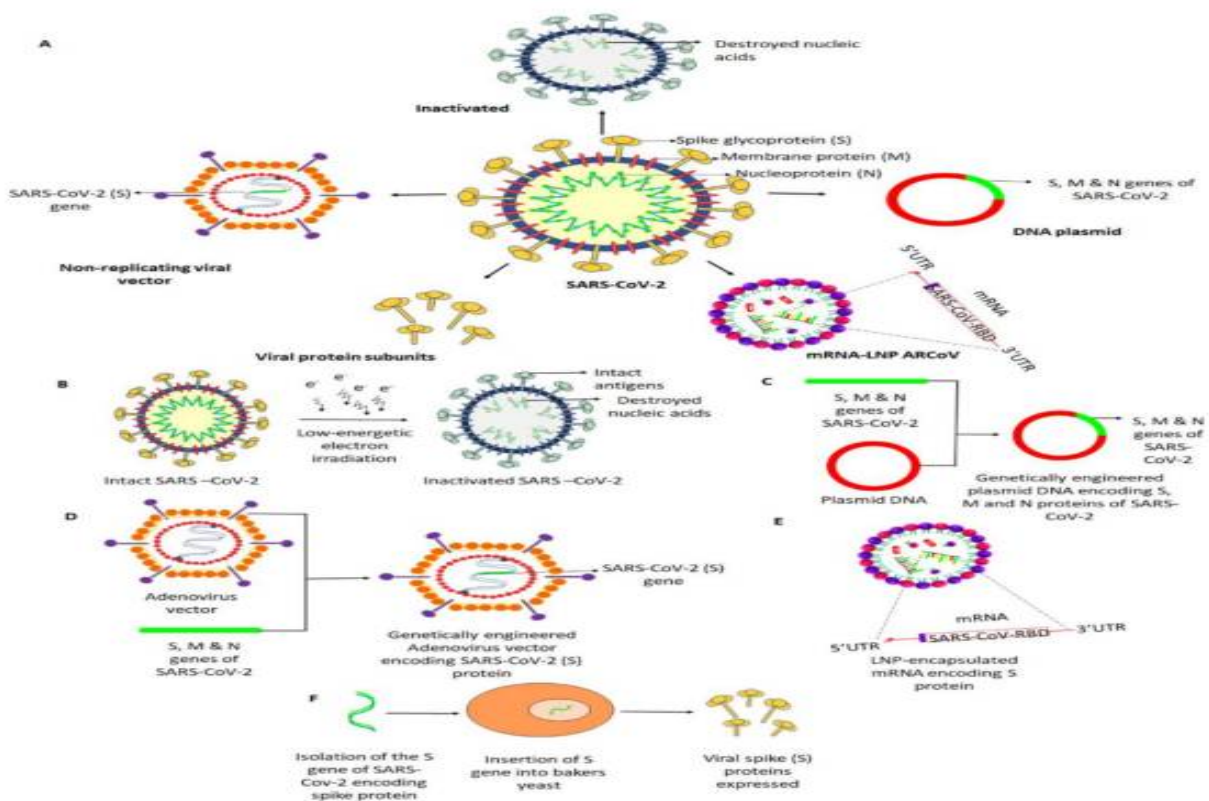
Nombre de pays utilisant les vaccins contre le Covid-19 sélectionnés, en date du 29 juillet 2021



* Le vaccin d'Oxford-AstraZeneca est commercialisé sous le nom de Covishield en Inde. Seuls les pays déclarant les doses administrées sont représentés. D'autres pays ont possiblement des vaccins approuvés mais ne les ont pas encore administrés.

Figure 14: Les vaccins les plus utilisés dans le monde jusqu'au 30 Juillet 2021 [116]

L'OMS a encouragé la collaboration entre un nombre important d'institutions du monde entier et a redoublé d'efforts pour évaluer les différentes méthodes utilisées pour développer les vaccins candidats afin d'optimiser les chances d'obtenir rapidement un vaccin COVID-19 d'une haute sécurité et efficacité. la figure 16 représente les différentes plateformes usées afin de développer les vaccins destinés au SRAS-Cov2. [117]



(A) Les vaccins potentiels en cours de développement font appel à cinq plateformes principales (virus inactivé, sous-unité protéique, ADN, ARN et vecteur viral non répliquatif), comme illustré. (B) Le SRAS-CoV-2 intact est neutralisé par un traitement par radiation afin de supprimer sa capacité à infecter et à se répliquer, tout en préservant l'induction d'une réponse immunitaire. (C) Un ADN plasmide génétiquement modifié avec les gènes S, M et N du SARS-CoV-2 codant pour les protéines respectives qui peuvent faciliter une réponse immunitaire. (D) Un vecteur Adénovirus (Ad) déficient pour la répllication est génétiquement modifié pour exprimer la protéine de pointe (S) de SARS-CoV-2. (E) Un ARNm (déficient pour la répllication) qui code pour la protéine S du SRAS-CoV-2 est encapsulé dans une nanoparticule lipidique (LNP) qui, lorsqu'elle est injectée, incite les cellules de l'organisme à produire la protéine spike et à diriger la réponse immunitaire. (F) Le gène codant pour la protéine spike (S) du SRAS-CoV-2 a été isolé et génétiquement modifié dans une levure de boulangerie, produisant les antigènes de la protéine spike lors de la culture. Les antigènes S produits peuvent ensuite être collectés et purifiés.

Figure 15: Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SARS-CoV-2 [118]

4- Fiabilité et efficacité des différents vaccins

4.1. Vaccins inactivés

4.1.1. Vaccin BBIBP-CorV (Sinopharm - China National Pharmaceutical Groupe)

-Définition et technologie de développement :

Le vaccin contre le SARS-CoV-2 (fabriqué à partir de cellules Vero) est produit par l'Institut des produits biologiques de Pékin. Il s'agit d'un vaccin inactivé, qui stimule le système immunitaire humain sans présenter de risque d'infection. Lorsque les particules virales inactivées sont introduites dans le système immunitaire, elles provoquent la production d'anticorps et préparent l'organisme à l'infection par le SRAS-CoV-2. Ce vaccin ne contient pas de conservateur et est adjuvanté avec de l'hydroxyde d'aluminium pour renforcer la réponse immunitaire. [119].

-Mode d'administration :

Le vaccin contre le SARS-CoV-2 doit être administré en deux doses de 0,5 ml chacune, espacées de 3 à 4 semaines, par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde.

-Conservation :

Le vaccin contre le SARS-CoV-2 doit être conservé au réfrigérateur, dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière et à une température comprise entre 2 et 8°C.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

Selon les études précliniques, l'immunisation avec le BBIBP-CorV a été montrée pour induire des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez six espèces de mammifères (souris, rats, cobayes, lapins, singes cynomolgus et macaques rhésus). L'immunisation en deux doses utilisant 2 µg/dose de BBIBP-CorV a conféré une protection observable contre le SARS-CoV-2 chez les macaques rhésus en bonne santé. [119].

Les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 du vaccin COVID-19 de Sinopharm ont été réalisés en Chine avec un total de 640 personnes. Il s'agissait d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, avec une répartition aléatoire des participants dans les groupes vaccin ou placebo. Les participants ont été âgés de 18 à 80 ans et ont été répartis en deux groupes selon leur âge (18-59 ans et 60 ans et plus). Pendant la phase 1, les personnes en bonne santé ont reçu le vaccin ou le placebo selon un schéma de deux doses de 2 µg, 4 µg ou 8 µg aux jours 0 et 28. Dans la phase 2, les personnes en bonne santé âgées de 18 à 59 ans ont été réparties au hasard pour recevoir soit le vaccin, soit le placebo, selon un schéma de dose unique de 8 µg le jour 0 pour le premier groupe et un schéma de deux doses de 4 µg aux jours 0 et 14, 0 et 21 ou 0 et 28 pour les autres groupes. Les participants de chaque cohorte ont été assignés au hasard par randomisation en blocs stratifiés pour recevoir le vaccin ou le placebo, avec une répartition des groupes cachée aux participants, aux investigateurs et aux évaluateurs des résultats. Les résultats préliminaires indiquent une bonne tolérance et une immunogénicité élevée du vaccin. Des réactions indésirables légères, telles que de la douleur et de la fièvre, ont été observées, mais aucune réaction indésirable grave n'a été signalée dans tous les groupes. Le vaccin SARS-CoV-2 inactivé BBIBP-CorV a été considéré comme sûr, tolérable et immunogène chez les personnes en bonne santé. Les vaccinations en deux doses (aux jours 0 et 28), quelle que soit la dose (2 µg, 4 µg et 8 µg), ont conduit à des niveaux d'anticorps neutralisants chez 100% des personnes vaccinées, dans les deux groupes d'âge (18-59 ans et 60 ans et plus) [120].

La phase 3 de l'essai clinique du vaccin COVID-19 de Sinopharm s'est déroulée dans plusieurs pays, dont les Émirats arabes unis, Bahreïn, l'Égypte, la Jordanie, le Pérou, l'Argentine et le Maroc, avec un total de 69 000 personnes inscrites et 600 volontaires. Les participants ont été séparés aléatoirement en deux groupes : un groupe a reçu le vaccin candidat et l'autre a reçu uniquement l'adjuvant hydroxyde d'aluminium, selon des numéros de série uniques générés par un statisticien. La répartition aléatoire des groupes et le numéro de série ont été cachés aux investigateurs

et aux participants dans des enveloppes scellées. Les participants ont reçu deux injections intramusculaires à 21 jours d'intervalle. Selon les résultats de cet essai, le vaccin BBIBP-CorV a garanti une protection atteignant 78,1% contre l'infection symptomatique deux semaines après la deuxième dose et une protection de 79% contre l'aggravation de la maladie et l'hospitalisation. [123]

4.1.2. Vaccin Coronavac (Sinovac)

-Définition et technologie de développement :

Le vaccin COVID-19 de Sinovac est produit par l'entreprise Sinovac Life Sciences Co. Ltd., basée à Beijing et affiliée à Sinovac Biotech. Il s'agit d'un vaccin inerte à virus entier inactivé, qui est fabriqué en inoculant des cellules de rein de singe vert africain (cellules Vero) avec le SARS-CoV-2. Après une période d'incubation, le virus est inactivé à l'aide de β -propiolactone, puis concentré, purifié et finalement absorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium. Le complexe d'hydroxyde d'aluminium est ensuite dilué dans une solution de chlorure de sodium, de solution saline tamponnée au phosphate et d'eau, avant d'être stérilisé, filtré et préparé pour l'injection[124].

-Mode d'administration :

Le vaccin COVID-19 de Sinovac doit être administré en deux doses de 0,5 ml chacune, espacées de deux à quatre semaines, par voie intramusculaire dans le deltoïde.

-Conservation :

Il est important de stocker les flacons dans un endroit frais, entre +2 et +8°C, et de les protéger de la lumière afin de préserver leur qualité. [125].

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Les résultats des études précliniques montrent que ce vaccin inactivé contre la COVID-19 est immunogène chez les souris, les rats et les primates non humains. Lors de l'administration de deux doses de 3 ou 6 microgrammes lors de trois injections chez

les macaques, il a été observé une protection partielle ou complète contre le SRAS-CoV-2 sans aggravation de l'infection ni exacerbation immunopathologique. Ces résultats soutiennent la progression vers des essais cliniques chez l'homme. En outre, le vaccin a été capable d'induire des anticorps neutralisants qui ont neutralisé dix souches représentatives du SRAS-CoV-2. [126]

Yanjun Zhang et al. ont mené un essai clinique de phase 1-2 pour évaluer l'efficacité et la tolérance du vaccin CoronaVac chez des participants en bonne santé âgés de 18 à 52 ans. L'essai était en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo. Les participants ont reçu deux doses de CoronaVac selon deux schémas de vaccination différents. L'étude a été menée au Centre provincial de contrôle et de prévention des maladies de Jiangsu, en Chine.[124]

Au cours de la phase 1 de l'essai, 144 participants ont été recrutés et répartis de manière séquentielle selon l'un des deux schémas de vaccination, avec un intervalle de 14 jours (cohorte 1) ou 28 jours (cohorte 2) entre les doses. Pour chaque cohorte, les 36 premiers participants (bloc 1) ont été répartis au hasard entre le vaccin à faible dose de 3 µg et le placebo, et, après une observation de 7 jours pour vérifier l'innocuité après la première dose, 36 autres participants (bloc 2) ont été répartis au hasard entre le vaccin à forte dose de 6 µg et le placebo. L'essai ne pouvait passer à la phase 2 que si aucun événement indésirable grave n'était survenu chez plus de 15% des participants vaccinés et si aucun autre problème d'innocuité n'était signalé par le comité de surveillance des données après une observation de 7 jours après la première dose des deux blocs. Au cours de l'essai de phase 1, des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés et analysés pour vérifier s'il y avait des modifications anormales des indices hématologiques et biochimiques, et pour mesurer les facteurs inflammatoires sériques et les réponses immunitaires pathologiques. Des échantillons de sang ont également été prélevés pour déterminer les taux d'anticorps neutralisants, d'IgG spécifiques du domaine de liaison des récepteurs (RBD), d'IgG spécifiques du S et d'IgM. En outre, les réponses des cellules T ont été déterminées en détectant l'IFN-γ 14 jours après chaque dose. [124]

Pendant l'essai clinique, la plupart des effets indésirables observés étaient de faible gravité (grade 1) et ont été résolus dans les 48 heures suivantes. Cependant, un cas d'hypersensibilité aiguë avec urticaire a été signalé 48 heures après la première dose de vaccin à forte dose (6 µg) dans la cohorte vaccinée aux jours 0 et 14. Cet événement, considéré comme grave et potentiellement lié à la vaccination, a été traité avec de la chlorphénamine et de la dexaméthasone et le participant s'est rétabli en 3 jours. Aucun autre événement indésirable grave lié à la vaccination n'a été signalé dans les 28 jours suivant la vaccination. En ce qui concerne la séroconversion, celle-ci a été observée chez 46% des participants du groupe vaccin à faible dose (3 µg) et 50% de ceux du groupe vaccin à forte dose (6 µg) 14 jours après la vaccination, contre 0% des participants du groupe placebo. 28 jours après le calendrier de vaccination des jours 0 et 28, la séroconversion a été observée chez 83% des participants du groupe vaccin à faible dose (3 µg), 79% de ceux du groupe vaccin à forte dose (6 µg) et 4% de ceux du groupe placebo. [124]

Au cours de l'essai de phase 2, 600 participants ont été répartis de manière aléatoire en deux groupes de vaccination avec un intervalle de 14 jours ou 28 jours entre les doses, et ont reçu soit une dose faible de vaccin, soit une dose forte de vaccin, ou un placebo. Le principal critère de sécurité étudié était les effets indésirables survenus dans les 28 jours suivant chaque injection. Le principal critère d'évaluation immunologique était le taux d'anticorps neutralisants contre le virus du SRAS-CoV-2 14 jours après la deuxième dose de vaccin. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient de légère gravité (grade 1) et consistaient en des douleurs au site d'injection. Aucun événement indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé dans les 28 jours suivant la deuxième dose. Des échantillons de sang ont été prélevés aux jours 0, 28 et 56 chez les participants du groupe de vaccination à 14 jours, et au jour 56 chez les participants du groupe de vaccination à 28 jours, afin de mesurer le taux d'anticorps neutralisants et d'IgG spécifiques de RBD. Une séroconversion des

anticorps neutralisants a été observée chez 92% des 118 participants du groupe de vaccin à faible dose, 98% des 119 participants du groupe de vaccin à forte dose et 3% des 60 participants du groupe placebo 14 jours après le programme de vaccination à 14 jours. Au jour 28 après le programme de vaccination à 28 jours, une séroconversion a été observée chez 97% des 117 participants du groupe de vaccin à faible dose, 100% des 118 participants du groupe de vaccin à forte dose et aucun des 59 participants du groupe placebo.[124]

Dans cette étude de phase 1-2, il a été démontré que le vaccin CoronaVac, administré en deux doses à différentes concentrations et selon différents schémas, était bien toléré et modérément immunogène. Cela a soutenu l'approbation de l'utilisation d'urgence de CoronaVac en Chine et dans trois études de phase 3. L'efficacité protectrice de CoronaVac reste à être établie. La réponse immunitaire induite par 3 µg et 6 µg de vaccin dans 0,5 ml de diluant par dose était similaire. Après deux doses de vaccin, les réponses immunitaires induites selon le schéma de vaccination des jours 0 et 28 étaient supérieures à celles induites selon le schéma de vaccination des jours 0 et 14, quelle que soit la dose. Les effets indésirables observés dans les groupes 3 µg et 6 µg étaient similaires, ce qui indique qu'il n'y a pas de problèmes de sécurité liés à la dose, mais un suivi à long terme est nécessaire. De plus, la plupart des effets indésirables étaient légers. [124]

L'étude de Wu et al. a examiné l'innocuité et l'immunogénicité de CoronaVac chez des personnes âgées de 60 ans et plus dans un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo. Les résultats ont montré que CoronaVac a été bien toléré et a induit une réponse immunitaire chez les personnes âgées, ce qui appuie son utilisation dans cette population. Les titres d'anticorps neutralisants induits par la dose de 3 µg ont été similaires à ceux de la dose de 6 µg et supérieurs à ceux de la dose de 1,5 µg, toutes administrées avec un intervalle de 28 jours.[127]

Dans cet essai de phase 3, 13060 participants âgés de 18 ans et plus ont été inclus dans un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé par placebo pour évaluer l'efficacité et la sécurité de CoronaVac par rapport à un placebo. Les participants ont été randomisés pour recevoir deux doses intramusculaires de 3 µg de vaccin dans 0,5 ml ou un placebo aux jours 0 et 14, et stratifiés par groupe d'âge (18 à 59 ans et 60 ans ou plus). Ils seront suivis pendant un an avec une surveillance active de la COVID-19. Deux bases de données seront établies en fonction de l'âge des participants : une pour les adultes (18 à 59 ans) et une pour les personnes âgées (60 ans ou plus). [123]

L'analyse intermédiaire a montré que CoronaVac est très efficace pour prévenir l'hospitalisation due à la COVID-19 au moins 14 jours après la deuxième dose. En particulier, l'étude en Brésil a montré une efficacité de 50% contre la COVID-19 symptomatique et de 83,7% pour les cas graves. Les essais de phase 3 en Turquie et en Indonésie ont indiqué des taux d'efficacité de 84% et 65% respectivement contre la COVID-19 symptomatique.[123]

4.2. Vaccins à vecteur viral

4.2.1. Vaccin AZD1222 (Oxford University–AstraZeneca)

-Définition et technologie de développement

Le vaccin AstraZeneca est un vaccin basé sur un vecteur viral qui utilise un adénovirus simien prélevé sur un chimpanzé. Ce virus a été modifié de manière à ne pas être capable de se répliquer dans l'organisme humain, et il a été remplacé par des gènes du SARS-CoV-2 qui codent pour la protéine S. Après injection du vaccin, le virus vecteur pénètre dans les cellules humaines et les oblige à produire la protéine S. L'organisme humain reconnaît la protéine S comme étrangère et produit des anticorps pour neutraliser le virus. Le vaccin AstraZeneca est produit en collaboration par AstraZeneca, un groupe pharmaceutique suédo-britannique, et l'université d'Oxford.[128]

Le vaccin AstraZeneca est fabriqué grâce à une technologie qui présente plusieurs avantages : il n'est pas nécessaire de manipuler le virus SARS-CoV-2 lors de sa production, la réponse immunitaire sera forte et complète grâce à la synthèse de la protéine par notre propre organisme et AstraZeneca a une grande expérience dans la production de virus vecteur.[129]

-Mode d'administration :

Le vaccin AstraZeneca est administré en deux doses de 0.5 mL chacune, espacées de quatre à douze semaines, par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde.

-Conservation :

Les flacons doivent être conservés à une température comprise entre +2 et +8 °C et à l'abri de la lumière.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 a été testé sur des macaques rhésus et a été capable de prévenir la pneumonie causée par le SRAS-CoV-2.[130]

Des essais de phase 1-2 du vaccin ChAdOx1 nCoV-19, vectorisé par un adénovirus de chimpanzé, ont été menés dans cinq centres du Royaume-Uni afin d'évaluer la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin. Il s'agissait d'un essai randomisé et contrôlé en double aveugle utilisant un vaccin conjugué méningococcique (MenACWY) comme témoin afin de garantir l'aveuglement des participants ayant présenté des réactions locales ou systémiques fréquentes avec les vaccinations à vecteur viral. L'étude a été menée sur 1077 volontaires sains âgés de 18 à 55 ans, sans antécédents confirmés d'infection par le SRAS-CoV-2 ni de symptômes de type COVID-19, répartis au hasard pour recevoir une injection intramusculaire unique de ChAdOx1 nCoV-19 à une dose de 5×10^{10} particules virales ou de MenACWY. Les participants ont été sélectionnés et suivis en fonction de quatre

groupes. Le groupe 1 a bénéficié de visites de suivi intensives et précoces pour l'innocuité et l'immunogénicité aux jours 3, 7, 14, 28 et 56 après la vaccination. Le groupe 2 était composé de participants pour qui des prélèvements sanguins plus importants ont été effectués pour évaluer l'immunogénicité humorale et cellulaire, tandis que le groupe 4 était composé de participants pour qui un prélèvement de sérum a été effectué pour évaluer l'immunologie humorale seulement. Le groupe 3 était composé de dix participants placés dans un groupe non randomisé et ayant reçu un rappel de ChAdOx1 nCoV-19 administré 28 jours après la première dose. Ces participants n'étaient pas en aveugle et ont fait l'objet d'un suivi approfondi pour la sécurité et l'immunogénicité, comme dans le groupe 1, après chaque dose. Dans cette étude, 56 participants du groupe ChAdOx1 nCoV-19 et 57 du groupe MenACWY ont reçu du paracétamol pour prévenir les douleurs après la vaccination. Parmi ceux qui n'ont pas reçu d'antalgique, 67% des participants du groupe ChAdOx1 nCoV-19 et 38% de ceux du groupe MenACWY ont signalé des douleurs légères à modérées après la vaccination. Le paracétamol a réduit le nombre de participants signalant des douleurs. La fatigue et les maux de tête étaient les effets secondaires les plus fréquemment signalés. D'autres effets indésirables systémiques tels que douleurs musculaires, malaise, frissons et sensation de fièvre ont également été fréquemment signalés dans le groupe ChAdOx1 nCoV-19, mais l'intensité de ces réactions était plus élevée le premier jour et beaucoup moins importante après la deuxième dose. En conclusion, le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 a été démontré comme étant sûr, toléré et immunogène, et la réactogénicité a été réduite grâce à l'utilisation de paracétamol. Une seule dose a permis de produire des réponses humorales et cellulaires contre le SRAS-CoV-2, et une dose de rappel a augmenté les titres d'anticorps neutralisants. [131]

Dans cette étude en double aveugle, randomisée et contrôlée, 560 adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus ont été recrutés dans deux centres de recherche clinique britanniques et répartis en sous-groupes en fonction de leur âge : 18-55 ans,

56-69 ans et 70 ans et plus. Ils ont été aléatoirement assignés à recevoir soit le vaccin expérimental ChAdOx1 nCoV-19 par voie intramusculaire, soit un vaccin témoin MenACWY. Les groupes de 18 à 55 ans ont reçu deux doses de vaccin et ont été aléatoirement assignés à recevoir soit le vaccin expérimental, soit le vaccin témoin. Les groupes de 56-69 ans et de 70 ans et plus ont été aléatoirement assignés à recevoir soit une dose, soit deux doses de vaccin, puis ont été de nouveau aléatoirement assignés à recevoir soit le vaccin expérimental, soit le vaccin témoin. Dans cette étude, ils ont évalué une dose plus faible de 2.2×10^{10} particules virales et une dose standard de $3.5-6.5 \times 10^{10}$ particules virales. Le but de ce rapport était d'évaluer les résultats primaires de la sécurité, de la réactogénicité et de l'immunogénicité humorale et cellulaire selon un schéma à une dose et un autre à deux doses chez les adultes de plus de 55 ans. Les réponses humorales au départ et après chaque vaccination jusqu'à un an après le rappel ont été évaluées à l'aide de plusieurs techniques analytiques. Les réactions locales et systémiques étaient plus fréquemment observées chez les sujets ayant reçu le ChAdOx1 nCoV-19 que chez ceux ayant reçu le vaccin témoin. Les effets indésirables étaient moins fréquemment observés chez les adultes âgés de plus de 56 ans que chez les adultes plus jeunes, mais ils étaient similaires à ceux rapportés précédemment dans l'étude de phase 1-2. La dose de rappel a entraîné des taux d'anticorps neutralisants similaires quelle que soit l'âge, et les titres d'anticorps ont atteint leur pic deux semaines après. Ces résultats sont clairement favorables aux personnes âgées, qui sont confrontées à un risque important de contracter une forme grave de COVID-19. [132]

Une analyse primaire randomisée, en aveugle et contrôlée a été menée au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud pour évaluer l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19. Les 23 848 participants âgés de 18 ans et plus inclus dans cette analyse ont été répartis au hasard entre le groupe recevant le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 et le groupe témoin (recevant un vaccin conjugué contre les méningocoques A, C,

W et Y ou une solution saline). Les participants du groupe ChAdOx1 nCoV-19 ont reçu deux doses de 5×10^{10} particules virales ; un sous-groupe de l'essai britannique a reçu une demi-dose en première injection et une dose standard en seconde injection. L'efficacité du vaccin était de 62% chez les participants ayant reçu deux doses standard et de 90% chez ceux ayant reçu une faible dose suivie d'une dose standard. L'efficacité globale du vaccin dans les deux groupes était de 70,4%. Les premières données provisoires sur l'innocuité et l'efficacité de ce vaccin à vecteur viral contre le coronavirus, évaluées dans quatre essais sur trois continents auprès de populations géographiquement et ethniquement diverses, montrent une efficacité vaccinale significative de 70,4% après deux doses et une protection de 64,1% après au moins une dose standard contre la maladie symptomatique, sans aucun problème de sécurité.[128]

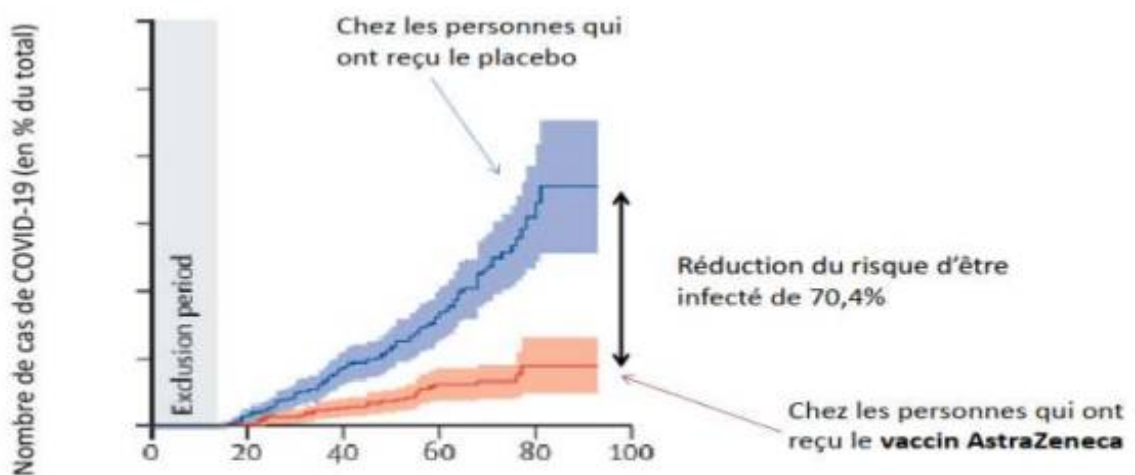


Figure 16: Courbe comparant le nombre de cas COVID-19 chez les personnes qui ont reçu le vaccin et ceux qui ont reçu le placebo. [128]

Suite à des rapports de troubles de la coagulation rares chez certaines personnes ayant reçu le vaccin AstraZeneca, certains pays européens ont suspendu son utilisation à titre préventif. Cependant, l'OMS et l'AEM (Agence européenne des médicaments) considèrent que les avantages du vaccin AstraZeneca sont supérieurs aux risques et recommandent donc de poursuivre la vaccination.[133]

Il a été observé que le vaccin AstraZeneca était associé à un faible risque de thrombose veineuse cérébrale (CVT) et de coagulation intravasculaire disséminée (CID). Ces événements sont très rares et le risque encouru est des milliers de fois inférieur au risque de contracter une forme grave de COVID-19.[128] Des problèmes de coagulation ont été signalés pour la première fois en Autriche, en Italie et dans les pays nordiques, ce qui a déclenché des signaux d'alerte de pharmacovigilance dans les pays de l'Union Européenne et a incité les autorités nationales à examiner de manière encore plus approfondie l'augmentation de problèmes similaires.[134] Après avoir signalé 7 cas pour 1,5 million de personnes vaccinées, l'Allemagne a suspendu l'utilisation de ce vaccin, ce qui a entraîné la suspension de son utilisation en France également, en attendant une analyse plus approfondie des cas graves rapportés dans le pays. L'OMS et l'AEM ont rapidement déclaré que le rapport bénéfices/risques restait en faveur du vaccin.[135]

***Quelles sont les causes de ces thromboses ?**

Pendant une pandémie, la survenue d'une thrombose peut être liée à un ou plusieurs facteurs tels que le cancer, le traumatisme, la sepsis, les infections (y compris COVID-19), l'alitement prolongé, la consommation de substances toxiques, les maladies génétiques et auto-immunes, et peut coexister avec la vaccination. Cependant, pour étayer l'hypothèse selon laquelle il existe une relation causale entre la vaccination et la thrombose, nous avons proposé une hypothèse sur la physiopathologie de cette relation.[136]

L'hypothèse des polynucléaires neutrophiles, du NET

(Neutrophil extracellular traps) et des plaquettes et de l'immunité innée.

Le vaccin AstraZeneca est capable de susciter une réponse immunitaire humorale et cellulaire contre le virus. Lors d'une infection virale, le système immunitaire inné (qui peut être activé immédiatement, mais qui n'est pas sélectif) peut produire un réseau appelé "NET" (Neutrophil extracellular traps) qui permet de "capturer" et d'"emprisonner" le virus. Si les NET sont utiles et efficaces, elles peuvent être nocives en cas de troubles, comme l'ont montré plusieurs études, notamment dans le cas de COVID-19, où elles peuvent être associées à la survenue de thrombose. Une hypothèse qui peut expliquer la thrombose causée par une activation anormale des NET est que le vaccin est accidentellement injecté dans une veine du muscle deltoïde, ce qui entraîne l'injection de l'adénovirus directement dans le sang et déclenche la réponse immunitaire innée et adaptative, l'activation des neutrophiles et la libération de NET. La gravité de la formation de thrombus dépendra alors de la formation de thrombus.[137]

Il est possible que l'injection accidentelle du vaccin AstraZeneca dans une veine du muscle deltoïde puisse causer une thrombose en activant anormalement les NET (Neutrophil extracellular traps). Cela pourrait se produire lorsque l'adénovirus est injecté directement dans le sang et déclenche une réponse immunitaire innée et adaptative, ainsi qu'une activation des neutrophiles et une libération de NET. La formation de thrombus pourrait en résulter.[137]

L'adénovirus est un type de virus qui est souvent utilisé comme vecteur pour étudier des gènes ou pour apporter des modifications à des cellules in vitro ou in vivo. Il a été injecté dans des souris dans le cadre de nombreuses études sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamique selon la voie d'administration. Une étude a montré que l'injection intraveineuse d'adénovirus chez la souris entraînait une réponse immunitaire et que le virus était rapidement éliminé de la circulation sanguine, devenant indétectable après 30 minutes.[138]

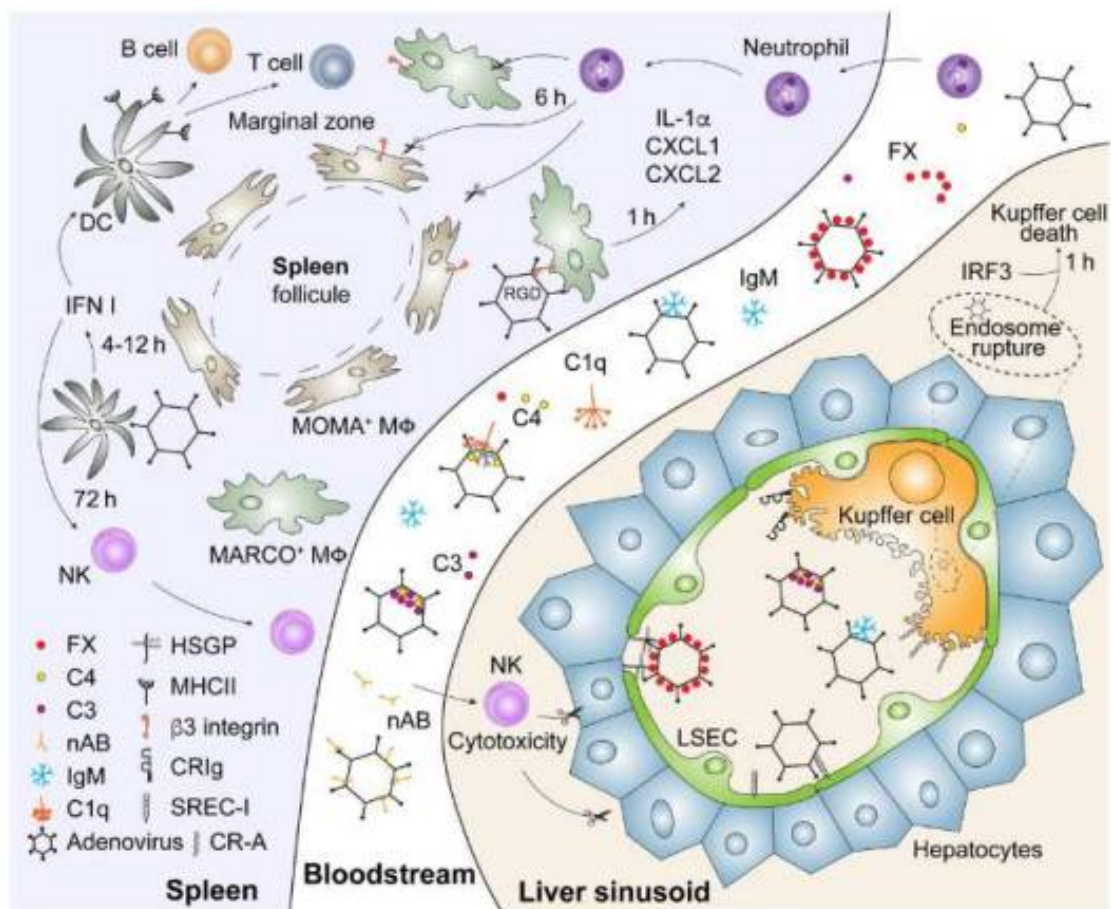


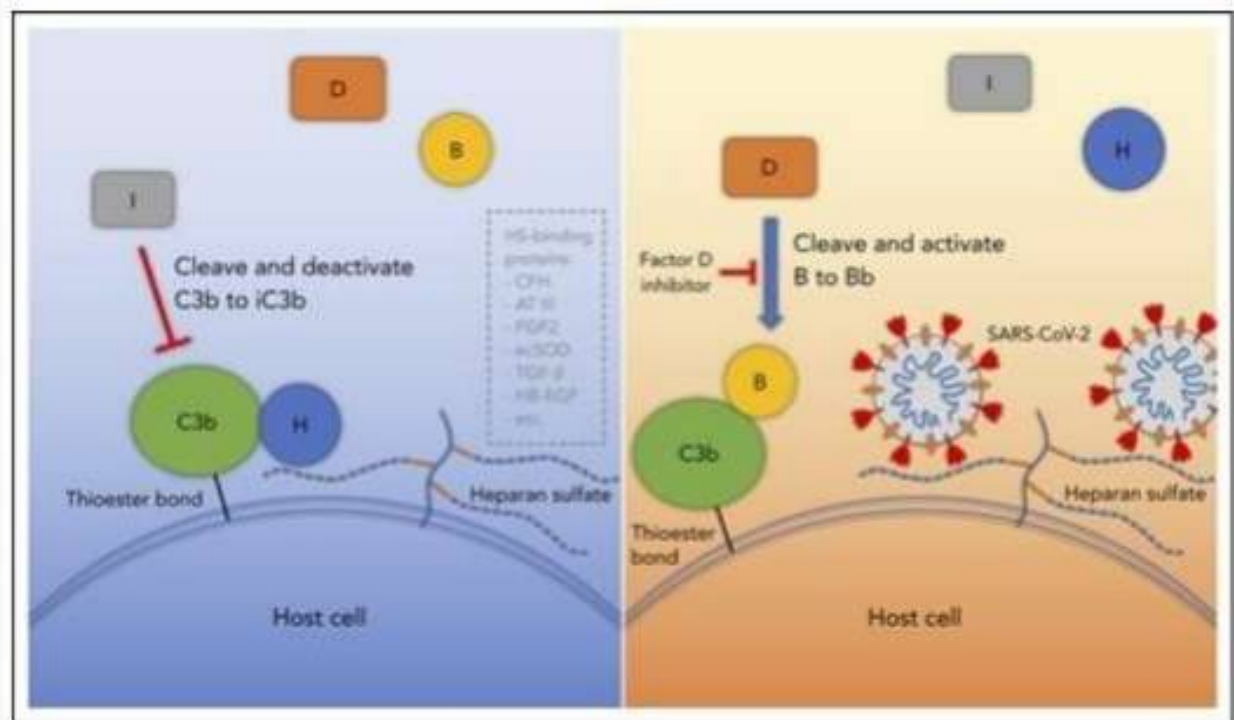
Figure 17: Les composants humoraux et cellulaires du système immunitaire inné [139]

Lorsqu'une grande quantité de virus est injectée intraveineusement, cela peut entraîner la capture des particules virales plutôt que leur élimination. Cette méthode peut être mortelle pour les souris et les primates non humains.[139]

Lorsqu'une grande quantité de virus est présente, le système immunitaire inné peut déclencher des mécanismes de capture hépatique qui peuvent entraîner une réponse inflammatoire intense avec un choc cytokinique, l'activation de la cascade de coagulation et une thrombocytémie de consommation. Cela peut provoquer une

coagulation intravasculaire disséminée et une atteinte multiviscérale qui peuvent mettre la souris en danger de mort.[138] Pour provoquer une réaction toxique chez la souris, il faut environ 50 milliards de particules virales pour 20 grammes d'animal, soit 2500 milliards de virus par kilogramme. Le vaccin d'AstraZeneca contient 50 milliards d'adénovirus par kilogramme pour une personne pesant 70 kg, soit 35000 fois moins que ce qui est nécessaire pour provoquer une réaction similaire chez la souris.[137]

Des études ont démontré que la protéine Spike du coronavirus SRAS-CoV-2 peut activer le système du complément, ce qui peut entraîner une réponse immunitaire en cascade et provoquer une thrombose.[140] Le vaccin contre le COVID-19 peut avoir un lien avec la capture de l'adénovirus par la chaîne héparane sulfate présente à la surface des cellules endothéliales et avec l'action directe du complément. Cela peut être lié au mimétisme antigénique entre les épitopes adénoviraux et les épitopes de soi, comme dans les cas de thrombocytopénie induite par l'héparine de type 2 où les anticorps produits par l'organisme reconnaissent le complexe héparine-PF4 comme étant étranger. Ces anticorps peuvent provoquer une thrombocytopénie spécifique (TIH) en activant les plaquettes, ce qui peut être lié aux anti-phospholipides responsables du syndrome anti-phospholipide (SAPL) primaire ou secondaire. [141] Il est possible que l'apparition d'effets indésirables dans les 4 à 14 jours suivant l'injection, comme la thrombopénie induite par l'héparine de type 2, soit liée au délai de production de ces auto-anticorps [142]. Lorsqu'une infection est présente (figure de droite), la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 se fixe sur la surface cellulaire sur le HS et perturbe la fonction du facteur H, ce qui facilite la liaison du facteur B au C3b et son clivage par le facteur D. En l'absence de la maladie (figure de gauche), le facteur H se fixe sur le HS à la surface des cellules et interagit avec le C3b, ce qui permet le clivage du facteur I et l'inactivation du C3b.



CFH : facteur H ; AT III : antithrombine III ; ecSOD : superoxyde dismutase extracellulaire ; FGF2 : facteur de croissance des fibroblastes 2 ; HB-EGF : facteur de croissance épidermique à liaison héparine ; TGF- β : facteur de croissance transformant β ; VEGF : facteur de croissance endothéliale vasculaire[140].

Figure 18: Schéma expliquant l'activation du système complément suite au SARS-CoV-2

Une autre cause possible de l'apparition de thromboses peut être l'expression de la protéine S par les cellules endothéliales infectées par un adénovirus suite à une injection accidentelle du vaccin par voie intraveineuse. En effet, lorsque Spike se fixe sur ECA2, l'enzyme peut être piégée à l'intérieur de la cellule, empêchant ainsi une concentration normale d'ECA2 à la surface de la cellule. L'absence ou la diminution de la membrane ECA2 peut augmenter le risque de thrombose. [143]

4.2.2. Vaccin Janssen Ad26.COVS.2 (Jonhson& Jonhson) :

-Définition et technologie de développement :

Le vaccin J&J contre le SRAS-CoV-2 est un vaccin à vecteur viral non répliquatif développé par l'entreprise pharmaceutique américaine J&J. Il utilise un vecteur adénovirus recombinant de sérotype 26 (Ad26) qui code pour la forme complète et stabilisée de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. Ce vaccin ne contient pas d'adjuvants, de conservateurs ni de matières d'origine animale.[144]

-Administration :

Le vaccin J&J contre le SRAS-CoV-2 est administré par injection intramusculaire (dose de 0,5 ml) et est destiné aux adultes âgés de 18 ans et plus.[145]

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

Les essais cliniques de phase 1-2 randomisés, en double aveugle et contrôlés contre placebo visent à évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin COVID-19 de Janssen chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans (cohorte 1) et de 65 ans et plus (cohorte 3). Les participants ont reçu une ou deux doses de vaccin ou un placebo selon un schéma en une ou deux doses, à une dose de 5×10^{10} ou 1×10^{11} particules virales par millilitre. Les effets indésirables les plus fréquents étaient la fièvre, la fatigue, les maux de tête, la myalgie et la douleur au point d'injection, et étaient moins fréquents dans la cohorte 3 et chez les personnes ayant reçu la faible dose de vaccin que chez celles ayant reçu le placebo. Des titres d'anticorps neutralisants contre le virus de type sauvage ont été détectés chez plus de 90% des participants 29 jours après la première dose de vaccin, atteignant 96% 57 jours après. Le taux d'anticorps neutralisants reste stable au moins jusqu'au jour 71.[144]

L'étude a également évalué un schéma de vaccination d'une seconde dose du vaccin, les données montrent qu'elle a permis d'augmenter le taux d'anticorps neutralisants d'un facteur de 2,6 à 2,9 avec une réactogénicité beaucoup plus faible que la première dose.[144]

Les résultats de l'étude ont montré que le vaccin avait un bon profil de sécurité et d'immunogénicité après une seule dose, avec seulement des effets indésirables légers à modérés signalés. En conséquence, deux essais de phase 3 ont été lancés pour évaluer l'efficacité d'un schéma de vaccination à une ou deux doses de la concentration la plus faible (5×10^{10} particules virales) d'Ad26.COV2.S.[144] L'essai de phase 3 du vaccin Ad26.COV2.S est un essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo mené chez des personnes âgées de 18 ans et plus dans huit pays (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou, Afrique du Sud et États-Unis). Il inclut une population diverse et large, avec 34% de participants âgés de plus de 60 ans. L'essai international de phase 3 a montré que le vaccin est efficace à une dose unique dans la prévention de la COVID-19. L'efficacité était de 67% contre la forme modérée de la maladie qui apparaît au moins 14 jours après l'administration, et était plus élevée contre la forme sévère de la COVID-19, atteignant respectivement 77% et 85% qui apparaissent 14 et 28 jours après l'administration du vaccin. [147]

4.2.3. Vaccin Sputnik (GAMALEYA) :

-Définition et technologie de développement

Sputnik V est un vaccin anti-COVID-19 à vecteur viral non répliquatif (adénovirus) développé par le centre national de recherche en épidémiologie et microbiologie russe Gamaleya selon les bonnes pratiques de fabrication. Il est basé sur la combinaison de deux adénovirus, Ad5 et Ad26, qui se recombinent avec la protéine S du SRAS-CoV-2 pour inciter l'organisme à développer une réponse immunitaire. Les chercheurs de Gamaleya ont choisi deux vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) pour éviter que l'organisme ne développe une réponse immunitaire contre le vecteur et ne le détruise lors de l'administration de la seconde dose. L'utilisation de deux vecteurs différents réduit ce risque.[148]

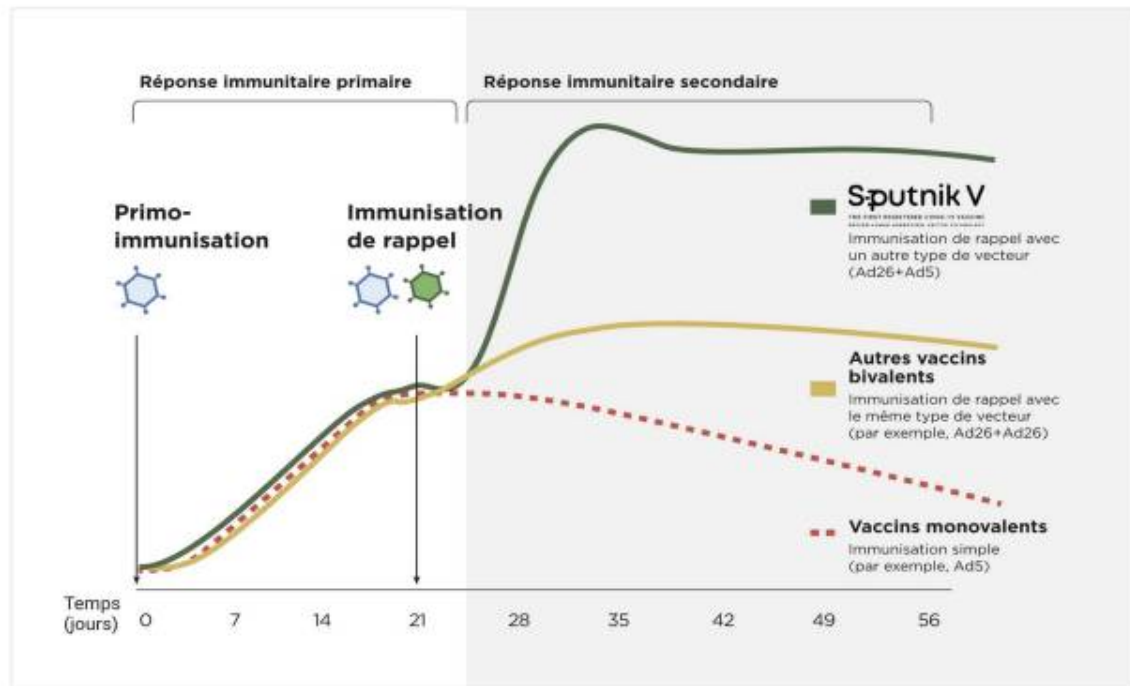


Figure 19: Avantages de l'immunisation prime boost [148]

-Mode d'administration :

Sputnik V est administré par injection intramusculaire selon un schéma de deux doses à 21 jours d'intervalle, chacune contenant 10^{11} particules virales. Les deux adénovirus sont administrés séparément, Ad26-s avec la première injection et Ad5-s avec la seconde, agissant comme un rappel de la première.[149]

-Conservation :

Le vaccin Sputnik V peut être stocké dans un réfrigérateur conventionnel à une température allant de 2 à 8 degrés Celsius, ce qui permet d'éviter de devoir investir dans une infrastructure de chaîne de froid supplémentaire.[148]

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Dans les études précliniques du vaccin Sputnik V, une forte réponse immunitaire humorale et cellulaire a été observée chez les primates non humains, garantissant une protection contre l'infection par le SRAS-CoV-2. Le vaccin a présenté une protection de 100% dans un modèle de provocation létale par le SRAS-CoV-2 chez des hamsters immunodéprimés. Aucune exacerbation de l'infection dépendante des anticorps n'a été observée chez les animaux vaccinés ou exposés au SRAS-CoV-2. "Le vaccin Sputnik V a été présenté sous deux formes, congelé (Gam-COVID-Vac) et lyophilisé (Gam-COVID-Vac-Lyo). Chaque dose du vaccin contenait 1011 particules virales par dose pour les deux adénovirus recombinants. Pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de ces deux formulations, Logunov et al. ont mené deux études ouvertes de phase 1-2 non randomisées auprès de 76 volontaires adultes sains âgés de 18 à 60 ans. Au cours de la phase 1 de deux études sur le vaccin Sputnik V, 18 volontaires (9 dans chaque groupe) ont reçu une injection de rAd26-S ou de rAd5-S et leur innocuité a été évaluée pendant 28 jours. Cinq jours après la vaccination de la phase 1, la phase 2 a débuté après une évaluation initiale de la sécurité. Vingt volontaires ont été vaccinés avec une dose de rAd26-S par injection intramusculaire le jour 0 et une dose de rAd5-S par injection intramusculaire le jour 21. Les réactions au site d'injection, la réactogénicité systémique et l'immunogénicité ont été suivies pendant 28 jours après la première injection (dans les phases 1 et 2) et le jour 42 (phase 2 seulement). Les effets indésirables les plus fréquents ont été la douleur au site d'injection, l'hyperthermie, les céphalées, l'asthénie et les douleurs musculaires et articulaires. Le vaccin hétérologue a été bien toléré et a suscité des réponses immunitaires humorales et cellulaires chez des adultes en bonne santé. Comparé aux personnes guéries de la COVID-19, le taux d'IgG était significativement plus élevé, ce qui confirme l'efficacité du vaccin. Une analyse des anticorps qui neutralisent le SRAS-CoV-2 a révélé une augmentation significative au jour 14 et une poursuite de cette augmentation pendant la période

d'observation. La réponse des cellules T spécifiques de la protéine de pointe a été détectée 28 jours après la vaccination, avec respectivement 2,5% de CD4+ et 1,3% de CD8+ pour la formulation congelée, et 1,3% de CD4+ et 1,1% de CD8+ pour la formulation lyophilisée.[150]

Par la suite, Logunov et al. ont mené une autre étude visant à évaluer les mêmes paramètres mais sur un plus grand échantillon. Un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo a été réalisé à Moscou, en Russie, dans le but d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité de Gam-COVID-Vac.[151]

Dans cette étude, 21 977 adultes en bonne santé âgés de 18 à 60 ans et n'ayant pas eu de COVID-19 ont été répartis au hasard pour recevoir soit 0,5 ml/dose du vaccin ou un placebo, selon une stratégie de prime-boost consistant en un intervalle de 21 jours entre la première dose (rAd26) et la deuxième dose (rAd5), les deux vecteurs contenant le gène de la glycoprotéine S complète du SRAS-CoV-2. Des visites de suivi ont été effectuées 28 jours (± 2 jours), 42 jours (± 2 jours) et 180 jours (± 14 jours) après la vaccination. Pendant les visites de suivi, les paramètres vitaux ont été évalués chez tous les participants et les changements dans leur état et leur bien-être par rapport à la visite précédente ont été enregistrés. Selon l'analyse d'efficacité intermédiaire, le taux d'incidence a montré que l'immunité nécessaire pour la prophylaxie est atteinte 18 jours après la première dose. Ainsi, Sputnik V s'est avéré 91,6% efficace dans la prévention des cas graves de COVID-19. La protection a été observée dans tous les groupes d'âge, y compris chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Quatre décès ont été enregistrés, deux dans le groupe vacciné et deux dans le groupe placebo, sans lien avec le vaccin. Aucun effet indésirable grave lié au vaccin n'a été signalé.[151]

4.3. Vaccins à ARNm

4.3.1. Vaccin ARNm BNT162b2 (BioNTech-Pfizer)

-définition et technologie de développement :

Le vaccin BioNTech-Pfizer est un vaccin développé par BioNTech, une entreprise allemande, en collaboration avec Pfizer, une entreprise américaine. Il s'agit d'un candidat-vaccin à ARN messager (ARNm) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques et codant pour l'intégralité de la protéine S (figure 21). [152] Ce vaccin est recommandé pour immuniser activement les personnes âgées de 12 ans et plus contre la COVID-19.[153]

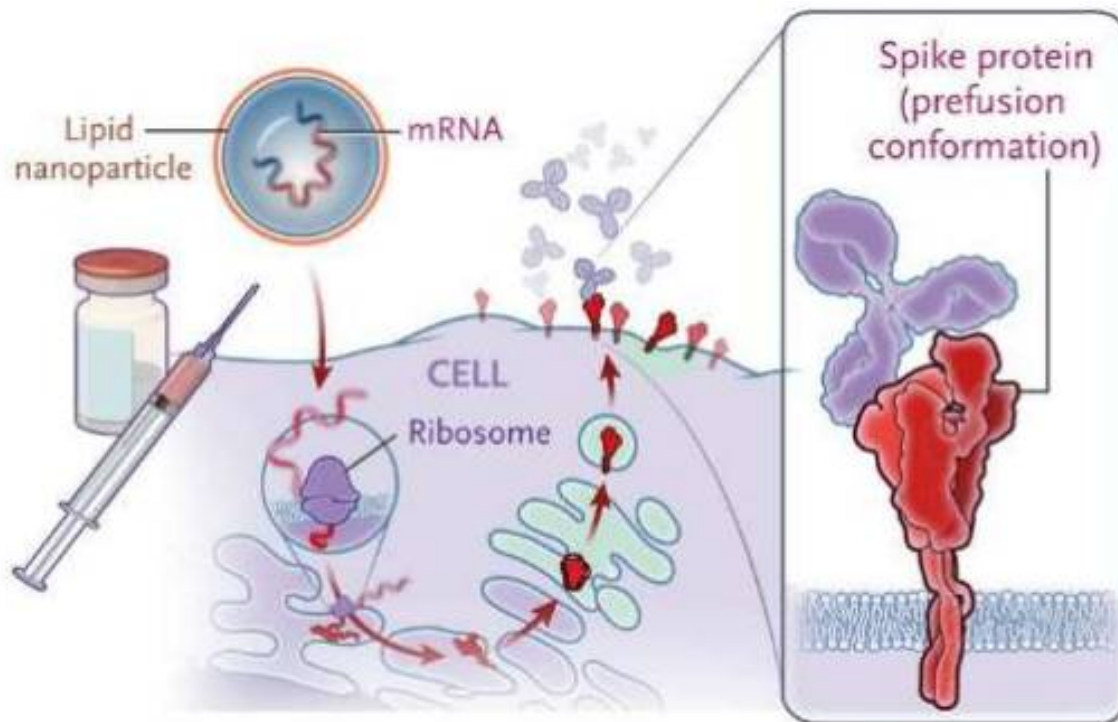


Figure 20: Principe du vaccin BNT162B2.[154]

-Mode d'administration :

Le vaccin est administré en deux doses, espacées de 12 jours, par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde. Chaque dose doit contenir 0,3 ml de vaccin.

-Conservation :

Ce vaccin ne contient aucun adjuvant ou conservateur et doit être conservé dans des fioles à ultra-basse température, entre -80°C et -60°C, à l'abri de la lumière jusqu'à utilisation. Toutefois, l'agence américaine du médicament a indiqué que le vaccin pouvait être conservé à -25°C. Ces fioles peuvent être décongelées et conservées au réfrigérateur, entre +2°C et +8°C, jusqu'à 120 heures (5 jours). Les fioles décongelées ne doivent pas être recongelées.[155]

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité :

BioNTech et Pfizer ont lancé un programme coordonné pour évaluer quatre candidats-vaccins pandémiques COVID-19 à base d'ARN (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2 et BNT162c2), dans le cadre de la réponse à l'urgence sanitaire mondiale causée par la pandémie.[156] BioNTech et Pfizer ont mené des études cliniques en Allemagne (BNT162-01) et aux États-Unis (C4591001) dans le cadre d'un programme visant à sélectionner un seul candidat-vaccin et un seul calendrier de doses pour un essai international décisif comparant la sécurité et l'efficacité. Selon les résultats précliniques allemands, deux candidats-vaccins à base de nanoparticules lipidiques et d'ARN modifié par des nucléosides ont été évalués dans la phase 1 de l'essai aux États-Unis. L'un de ces candidats, BNT162b1, code pour le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SRAS-CoV-2, tandis que l'autre candidat, BNT162b2, code pour la protéine Spike complète du SARS-CoV-2, mutée pour la conserver dans sa configuration préfusionnelle, afin de mieux imiter le virus intact avec lequel les anticorps neutralisants du virus doivent interagir.[157]

Les deux candidats-vaccins ont suscité des réponses cellulaires favorables, notamment en produisant des lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène viral, ainsi que des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez différentes espèces animales. Ils ont également produit des effets protecteurs face au SARS-CoV-2 chez les primates. [158]

Un essai de phase 1 contrôlé par placebo, en aveugle et à doses croissantes, a été mené aux États-Unis pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de deux candidats-vaccins à base d'ARN chez 195 individus séparés en deux groupes en fonction de leur âge: adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans et adultes âgés de 65 à 85 ans. Les groupes de l'essai ont été définis en fonction du candidat-vaccin, de l'âge des participants et de la dose de vaccin (10 µg, 20 µg, 30 µg et 100 µg). 13 groupes de 15 participants ont été formés, avec 12 participants recevant le vaccin et 3 recevant le placebo. Dans tous les groupes sauf un, les participants ont reçu deux doses de 0,5 ml chacune, espacées de 21 jours; dans un groupe (100 µg de BNT162b1), les participants ont reçu une seule dose.[159]

D'après les résultats de cette étude de phase 1 sur deux vaccins potentiels, le BNT162b2 a présenté une tolérance générale satisfaisante, tandis que le BNT162b1 a été associé à une réactogénicité plus importante, notamment chez les personnes âgées. Les effets secondaires légers à modérés et temporaires les plus couramment observés étaient la douleur au point d'injection, la fièvre, les frissons, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires et articulaires. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé, mais ces effets sont plus fréquents chez les femmes.[159]

En comparant les données cliniques obtenues après la vaccination à différentes doses, les résultats ont été favorables pour passer le BNT162b2 à la dose de 30µg au niveau de l'essai international de phase 2-3 afin d'évaluer sa sécurité et son efficacité. La réponse immunitaire et le profil de toxicité de la dose sélectionnée de 30µg, relativement faible, montrent que le candidat vaccin BNT162b2 modRNA a un bon équilibre entre réactogénicité et immunogénicité.[159]

Pfizer et BioNTech ont terminé l'étude de phase 2-3 après avoir été évaluées par des agences de réglementation internationales, notamment la FDA (Food and Drug Administration) et l'Institut Paul-Ehrlich en Allemagne. L'essai de phase III randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo, a été mené au Brésil, en Afrique du Sud, en Argentine et aux États-Unis et visait à obtenir les données de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité nécessaires à l'évaluation réglementaire. Il a inclus 43 548 participants âgés de 16 ans et plus, dont 43 448 ont reçu deux injections de placebo ou de 30µg du vaccin candidat à 21 jours d'intervalle: 21 720 avec BNT162b2 et 21 728 avec le placebo. Parmi les participants ayant reçu BNT162b2, 8 cas de COVID-19 ont été signalés une semaine après la deuxième dose, tandis que 162 cas ont été signalés parmi ceux qui ont reçu le placebo (figure 22), ce qui montre que BNT162b2 est efficace à 95% pour prévenir la COVID-19.[154]

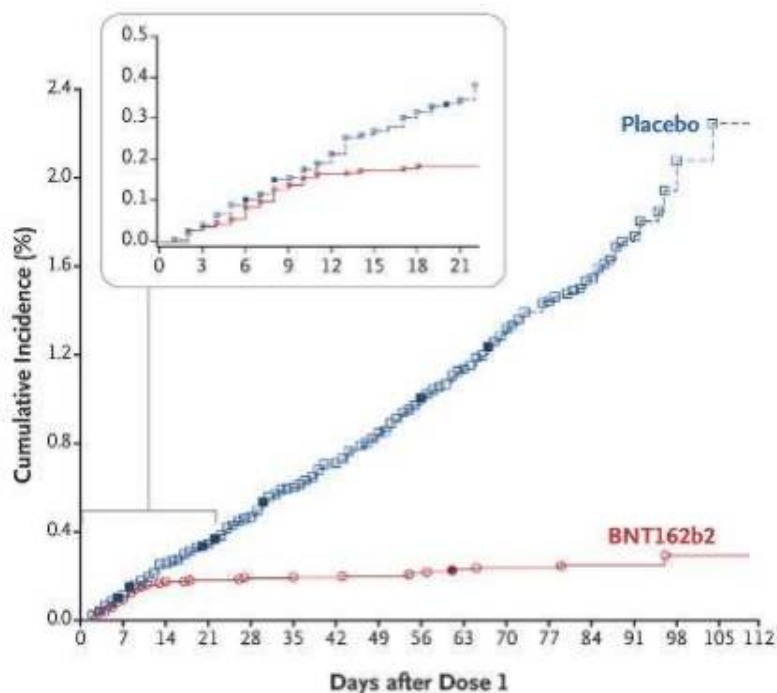


Figure 21: Courbe montrant le nombre des cas COVID-19 chez le groupe de patients ayant reçu le vaccin versus placebo.[154]

La protection contre la COVID-19 a été observée dans la deuxième semaine suivant la première vaccination et a augmenté jusqu'à 95% après la deuxième vaccination. Une efficacité similaire du vaccin a été constatée dans tous les sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle et les pathologies préexistantes. Parmi les 10 cas graves de COVID-19 survenus après la première dose, 9 cas ont été signalés chez des personnes ayant reçu un placebo et 1 cas a été signalé chez une personne ayant reçu BNT162b2. Le profil de sécurité de BNT162b2 comprend une douleur légère à modérée, de la fatigue et des maux de tête au site d'injection.[154]

Il y a peu de données disponibles dans cette étude pour les personnes âgées de plus de 75 ans, aucune pour les enfants, les femmes enceintes ou les patients immunodéprimés. L'efficacité n'a été mesurée que chez les patients présentant des symptômes et il n'y a aucune preuve qu'elle ait un effet sur l'excrétion du virus. Les données "réelles" de la vaccination de masse en Israël montrent que l'efficacité des vaccins est similaire à celle de l'essai randomisé.[160]

Après avoir évalué sa qualité, son innocuité et son efficacité, l'OMS a accordé l'autorisation d'utilisation d'urgence du vaccin Pfizer BioNTech le 31 décembre 2020 dans le cadre de l'accord EUL et a recommandé son utilisation aux personnes âgées de 16 ans et plus.[161] Le vaccin s'est avéré sûr et efficace même chez les personnes souffrant de diverses maladies graves (hypertension artérielle, diabète, asthme, maladies pulmonaires, maladies du foie ou des reins, infections chroniques stables ou contrôlables). Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact du vaccin sur les populations immunodéprimées. Les personnes vivant avec le VIH sont plus exposées au risque de formes graves de COVID-19. Les personnes ayant déjà contracté le virus peuvent choisir de reporter leur vaccination contre la COVID-19 et d'attendre une période ne dépassant pas 6 mois après l'infection.[162]

4.3.2-Vaccin RNAm-1273 (NIAID – Moderna)

-Définition et technologie de développement :

Le vaccin développé par Moderna Therapeutics, un laboratoire de l'industrie pharmaceutique basé à Cambridge, est un vaccin à ARNm encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui code pour la protéine S stabilisée par préfusion. Lorsque le vaccin ARNm-1273 est introduit dans les cellules hôtes, la traduction et la production de protéines sont lancées pour stimuler la réponse immunitaire.[123]

-Administration :

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire selon un schéma de deux doses de 0,5 ml chacune à un intervalle de 28 jours.

-Conservation :

Le vaccin doit être conservé au congélateur entre -25°C et -15°C, à l'abri de la lumière, dans son emballage d'origine. Il peut être conservé à une température de 2°C à 8°C pendant une durée maximale de 30 jours, et à température ambiante pendant une journée.

-Essais cliniques, effets indésirables et efficacité

Our évaluer l'efficacité du vaccin, plusieurs essais cliniques ont été menés. Un essai préclinique a été réalisé sur des souris en les immunisant avec différentes doses (0,01, 0,1 ou 1µg) du vaccin Moderna. Les résultats ont montré un taux élevé d'anticorps neutralisant le pseudo-virus, ainsi que chez les souris exprimant une forme mutée de la protéine S. De plus, la dose de 1µg a entraîné une forte réponse des cellules T cytotoxiques.[163]

Des essais de phase I ont été menés sur 45 volontaires sains âgés de 18 à 55 ans en leur injectant trois doses différentes du vaccin Moderna (25, 100 ou 250 µg) à 28 jours d'intervalle. L'étude a montré que la réponse anticorps spécifique était dose-

dépendante et atteignait un état d'équilibre 15 jours après la première injection. Des anticorps spécifiques significatifs ont été détectés chez moins de la moitié des participants après la première dose, mais ont été retrouvés chez tous les participants après la deuxième dose de rappel. La réponse la plus importante était associée aux doses de 100 et 250 µg, qui ont entraîné une réponse des cellules T CD4 plus importante.[123] Un rapport d'analyse de l'efficacité du vaccin Moderna chez les personnes âgées de 58 ans et plus a été publié dans le New England Journal of Medicine. Selon cet article, les réponses en anticorps détectées chez les personnes âgées sont similaires à celles observées chez les personnes plus jeunes.[163]

Un essai clinique de phase III a été mené sur 30 420 personnes de plus de 18 ans aux États-Unis, dans 99 centres. Les personnes considérées à haut risque de développer une forme grave de COVID-19 ou de ses complications ont reçu un placebo ou deux injections intramusculaires de 100 µg de vaccin Moderna, espacées de 28 jours. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 1,5% et 1,1% des participants du groupe vaccin et du groupe placebo, respectivement. Trois cas de paralysie faciale froide ont été signalés dans le groupe vaccin et un dans le groupe placebo.[114]

Le vaccin mRNA-1273 contre la COVID-19 peut provoquer des effets indésirables locaux tels qu'une douleur au site d'injection et des effets indésirables systémiques tels que de la fatigue, des maux de tête et des douleurs musculaires qui s'estompent généralement en deux ou trois jours. Cependant, il a démontré une efficacité de 94,1% dans la prévention de la maladie, y compris les cas graves. Jusqu'à présent, aucun problème de sécurité grave n'a été identifié avec ce vaccin.[164]

5- Efficacité des vaccins contre les variants

5.1. Variant B.1.1.7

Le SRAS-COV-2, après une répllication étendue de son génome, a entraîné l'apparition de nombreux variants de la COVID-19 dans le monde. Parmi ces variants, plusieurs sont particulièrement préoccupants, notamment le variant B.1.1.7 qui a été détecté pour la première fois au Royaume-Uni en septembre 2020.[165]

Le variant B.1.1.7 de la COVID-19 présente une série de neuf mutations génétiques dans la protéine spike, notamment N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1119H, ainsi que des délétions des résidus 69-70 et 144. Ces mutations peuvent affecter la façon dont le virus se comporte et se propage.[166] Des études ont montré que le variant B.1.1.7 de la COVID-19 est plus infectieux que d'autres variants, avec une capacité accrue de transmission et un risque accru d'hospitalisation et de mortalité.[167] Des études ont montré que les mutations N501Y, E484K et K417N du variant B.1.1.7 de la COVID-19 peuvent légèrement réduire l'efficacité des vaccins Moderna (mRNA1273) et Pfizer-BioNTech (BNT162b2) contre ce variant. Ces mutations peuvent réduire de 20% le taux d'anticorps monoclonaux neutralisants dans le sérum de personnes ayant reçu deux doses de l'un de ces vaccins après avoir contracté le variant. Cela signifie que ces vaccins peuvent être moins efficaces contre ce variant que contre d'autres formes de la COVID-19.[166] Les vaccins Janssen et Novavax ont démontré une efficacité estimée à 85,6% contre le variant B.1.1.7 de la COVID-19[168]. Le vaccin ChAdOx1 nCOV-19 a récemment démontré une efficacité de 75% contre le variant B.1.1.7 de la COVID-19[169].

5.2. Variant Epsilon B.1.427/B.1.429

Le variant Epsilon B.1.427/B.1.429 de la COVID-19 est apparu aux États-Unis en mai 2020 et s'est répandu dans plus de 29 pays depuis. Il s'agit d'une variante du virus SRAS-CoV-2 qui cause la COVID-19.[170] Ce variant de coronavirus est caractérisé par des mutations spécifiques dans deux régions du virus, y compris le NTD (N-terminal domain) avec les mutations S13I et W152C et le RBD (Receptor-

binding domain) avec la mutation L452R [171] Pour évaluer l'impact des trois mutations de la glycoprotéine S B1.427/B1.429 sur l'activité de neutralisation, nous avons collecté des échantillons de sérum provenant de personnes qui avaient été atteintes de COVID-19 et de personnes qui avaient reçu les vaccins mRNA-1273 de Moderna et NVX-CoV2373 de Novavax. Les résultats ont montré que ce variant de coronavirus était environ 2 à 3 fois moins sensible à la neutralisation par les échantillons de sérum provenant de personnes vaccinées.[172]

Selon une autre étude, le pouvoir de neutralisation du plasma obtenu de personnes ayant reçu deux doses des vaccins Moderna et Pfizer/BioNtech était réduit de 2,8 fois et 4 fois respectivement pour le variant B1.427/B.429 par rapport au variant sauvage (D614G) de la glycoprotéine S .[171] Ces données semblent indiquer que la lignée B1.427/B.429 provoque une réduction de l'efficacité de la neutralisation par le plasma vacciné en raison de mutations spécifiques (S13I, W152C, L452R) qui sont résistantes à certains anticorps monoclonaux.

5.3. Variant B.1.351

Le variant B.1.351 du coronavirus SRAS-CoV-2 a été identifié pour la première fois dans la province du Cap oriental en Afrique du Sud en décembre 2020. [173]

Ce variant de coronavirus, également connu sous le nom de 501Y.V2, se caractérise par neuf mutations affectant le gène spike[174] Ce variant de coronavirus est caractérisé par trois substitutions (K417N, E484K et N501Y) dans le site de liaison au récepteur de la protéine S (RBD) ainsi qu'un groupe de quatre mutations dans le site N-terminal (NTD) et une mutation près du site de clivage de la furine (A701V). Ces mutations ont entraîné une augmentation de la transmissibilité et une résistance à la neutralisation par les anticorps.[175] Le variant B.1.351 a émergé et s'est propagé rapidement et a été associé à une charge virale plus élevée après l'infection, ce qui pourrait affaiblir l'immunité naturellement acquise ou réduire l'efficacité des vaccins contre ce variant en particulier.[173]

Un essai clinique de phase 2a-b du vaccin NVX-CoV2373 en Afrique du Sud, qui a eu lieu pendant la période de propagation dominante du variant B.1.351 du coronavirus, a révélé que deux doses du vaccin avaient une efficacité de 49,4% contre ce variant en particulier.[176] Dans une autre étude, Shen et al ont comparé la sensibilité du variant B.1.351 aux anticorps neutralisants induits par les vaccins NVX-CoV2373 et mRNA-1273 par rapport au variant prototypique D614G. Les résultats ont montré que le variant B.1.351 était environ 9 à 14 fois moins sensible à la neutralisation par le sérum de convalescent et par le sérum de personnes vaccinées.[172] Il a été annoncé que le vaccin mRNA-1273 produit des titres neutralisants contre le variant B.1.351 avec une réduction de six fois par rapport aux variants précédents. Pour lutter contre la pandémie et augmenter les titres d'anticorps neutralisants contre les souches émergentes, Moderna a développé un candidat de rappel contre le variant B.1.351 (mRNA-1273.351). La société est en train de tester ce candidat dans des essais visant à évaluer l'avantage immunologique de la stimulation avec des protéines de pointe spécifiques à la souche.[177] Un essai clinique de phase 3 du vaccin de Janssen (Ad26.COV2.S) a été mené en Afrique du Sud pendant la propagation du variant B.1.351. Près de 95% des cas étaient infectés par ce variant émergent. Selon les résultats, le taux de protection contre la forme modérée à grave de l'infection COVID-19 était de 57% après 28 jours de vaccination. Cependant, un essai clinique multicentrique du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) chez des personnes séronégatives en Afrique du Sud a montré que les deux doses du vaccin n'ont pas eu une grande efficacité pour protéger contre la forme modérée à grave de l'infection par le SRAS-COV2 causée par le variant B.1.351, et que la neutralisation virale par les sérums de personnes vaccinées contre le variant B.1.351 du coronavirus était significativement réduite par rapport à la souche parentale du coronavirus[178]. En se basant sur ces données, il apparaît que le variant B.1.351 est relativement résistant à l'effet neutralisant des anticorps induits par différents vaccins, ce qui peut limiter l'efficacité protectrice de ces vaccins contre le SRAS-CoV-2.



Stratégie vaccinale au Maroc



III- Strategie vaccinale au Maroc :

Malgré les mesures sanitaires et sociales mises en place pour lutter contre la pandémie de COVID-19, celle-ci continue de se propager et de mettre en danger la santé publique et l'économie mondiale. Pour y faire face, de nombreux pays ont commencé à préparer leurs campagnes de vaccination dès l'été 2020, notamment la Chine, la Russie, le Royaume-Uni, la France et les États-Unis. Cependant, un déséquilibre dans l'accès à ces vaccins a rapidement été dénoncé, ce qui a conduit l'OMS à signer un accord avec les fabricants de vaccins pour réserver une partie de leurs doses aux pays qui ne sont pas producteurs, en particulier en Afrique. Ce programme, appelé COVAX, vise à garantir une distribution juste, équitable et gratuite des vaccins à tous les pays, y compris le Maroc.[179]



Figure 22: affiche de la campagne nationale de vaccins anti COVID-19. [180]

Le Maroc a lancé sa campagne de vaccination contre le SARS-CoV-2 le 28 janvier 2021. L'objectif principal de cette campagne est d'obtenir une immunité individuelle et collective suffisante pour contrôler la propagation du virus et de pouvoir assouplir les mesures de restrictions en place. Pour se faire, chaque pays s'efforce de se procurer un nombre suffisant de doses de vaccins. La planification de

cette campagne de vaccination a porté ses fruits, puisque le Maroc a enregistré un taux de vaccination supérieur à celui de la France, de l'Italie et de l'Espagne durant les deux premiers mois de vaccination, et a administré un nombre de doses de vaccins supérieur à celui de ses voisins africains durant la même période. [181]

Depuis le début de sa campagne de vaccination, le Maroc a administré 47 millions de doses de vaccins contre le SARS-CoV-2 jusqu'au 31 octobre 2021. [44]

1-Stratégie nationale de vaccination anti COVID-19

Afin de mettre en place une stratégie de vaccination efficace, le Maroc a anticipé la planification de cette démarche en signant des accords avec plusieurs industries pharmaceutiques pour l'acquisition de vaccins, le transfert de technologie et la participation à des essais cliniques. Cela a permis au Maroc d'assurer une quantité suffisante de vaccins et de réduire les risques de retard de livraison [181]. La stratégie établie par le ministère de la santé a pour objectif de veiller à ce que 80% de la population soit vaccinée pour protéger la santé publique et avancer vers une immunité collective. Selon cette stratégie, la campagne devait s'étaler sur 12 semaines, au rythme de 6 jours sur 7 [182]. Le Maroc a commandé un total de 66 millions de doses de vaccins pour couvrir 33 millions de personnes, soit plus de 80% de sa population, dans le cadre d'une opération de vaccination de grande envergure. Le royaume a reçu ses premiers lots de vaccins, le vaccin britannique "AstraZeneca" fabriqué en Inde le 22 janvier 2021 et le vaccin "Sinopharm" de la Chine le 27 janvier 2021.

Le 28 janvier 2021, la campagne de vaccination a été lancée. Un vaste dispositif a été mis en place pour assurer la vaccination de la population, comprenant 2 880 établissements de soins de santé primaires et un grand nombre de stations de vaccination mobiles. La vaccination peut être effectuée de deux manières: en se rendant dans un établissement de soins de santé fixe ou en se faisant vacciner par une équipe mobile dans l'un des nombreux points de ralliement désignés, tels que les

administrations, les hôpitaux, les universités, les prisons et les usines. Au total, 25 631 membres du personnel médical ont été mobilisés pour cette opération, principalement dans 3 047 stations fixes et plus de 10 000 points mobiles dans les 12 régions du pays. [183]



Figure 23: un centre de vaccination à Salé.[184]

Après une infection ou une vaccination, il est courant que les taux sanguins d'anticorps neutralisants (AcN) diminuent avec le temps. Cela a également été constaté après la vaccination contre COVID-19, comme l'ont montré les études sur les taux d'AcN induits par le vaccin Moderna, qui ont montré une baisse de ces taux 6 mois après la vaccination, ce qui peut entraîner une réduction de la protection clinique.[185]

Une étude de phase 3 sur le vaccin Corminaty a montré une diminution du taux de protection contre COVID-19 au fil du temps. En particulier, le taux de protection est passé de 96,2% moins de 2 mois après la deuxième dose à 90,1%, puis à 83,7% après 4 mois de la deuxième injection. [186] Selon une étude analysée par la FDA, il y a un risque accru d'infections post-thérapeutiques chez les personnes ayant reçu leur deuxième dose de vaccin depuis plus de 8 mois par rapport à celles qui l'ont reçue depuis 4 mois ou moins.[187]


Afin de renforcer l'immunité et la protection contre la COVID-19, ainsi que pour compenser la baisse de l'efficacité vaccinale avec le temps, le ministère de la santé du Maroc a recommandé une troisième dose de rappel du vaccin. Cette obligation de vaccination a ciblé toute personne âgée de plus de 18 ans ayant été vaccinée depuis au moins 6 mois, en priorité les personnes âgées de plus de 65 ans et les personnes vulnérables. Bien que le vaccin utilisé pour le rappel puisse être différent de celui utilisé pour les deux premières injections, Sinopharm et Pfizer sont les vaccins recommandés dans tous les vaccinodromes du pays.[188]

Il y a eu besoin de schémas de vaccination hétérologues, c'est-à-dire utilisant des vaccins différents pour les doses initiales et de rappel, pour diverses raisons, notamment les contraintes d'approvisionnement au niveau mondial. Les premières données sur l'innocuité et l'immunogénicité de ces schémas mixtes montrent qu'ils sont acceptables et peuvent même être plus rentables qu'un schéma de vaccination homologue, c'est-à-dire utilisant le même vaccin pour toutes les doses. [112]. Pour gérer de manière efficace cette campagne de vaccination complexe et à grande échelle, le ministère de la santé du Maroc a mis en place un système numérique comprenant un registre de vaccination, des outils de gestion des stocks et de la logistique, et un portail de suivi des effets indésirables. En parallèle, une plateforme nommée "liqah" (qui signifie "vaccin" en arabe) a été mise en place pour permettre aux médecins de communiquer directement avec les citoyens et fournir des informations complètes sur

les vaccins. Une personne vaccinée peut ainsi rester en contact avec des médecins. Les autorités ont organisé des rendez-vous de vaccination pour les personnes selon des listes de priorités préétablies. Pour faciliter cela, une application mobile intitulée Jawaz Asseha (qui signifie "passe sanitaire" en arabe) est disponible sur les magasins d'applications Google et Apple, ou sur le site web jawaz-essaha.com. [183]




Figure 24: Portail officiel de la campagne de vaccination contre le coronavirus. [180]



المملكة المغربية
1.30444 | 8CV069
Royaume du Maroc

الجواز الصحي
PASS SANITAIRE
HEALTH PASS




شهادة التلقيح ضد فيروس كورونا المستجد كوفيد 19
Certificat de vaccination contre Covid-19 SARS-CoV-2
Vaccination certificate against Covid-19 SARS-CoV-2


Numéro d'identification (*) :	[REDACTED]	رقم التعريف (*):
Nom :	[REDACTED]	الإسم العائلي :
Prénom :	[REDACTED]	الإسم الشخصي :
Genre :	[REDACTED]	النوع :
Date de naissance :	[REDACTED]	تاريخ الولادة :
Nationalité :	[REDACTED]	الجنسية :

تاريخ الجرعة Date de la dose Date of dose	رمز اللقاح ورقم دفعة الإنتاج Code et n° du lot du vaccin Code and batch number of vaccine
جرعة الأولى Dose #1 [REDACTED]	Vaccin recombinant antisarscov2 astrazeneca [REDACTED]
جرعة ثانية Dose #2 [REDACTED]	Vaccin recombinant antisarscov2 astrazeneca [REDACTED]
جرعة ثالثة Dose #3 [REDACTED]	Vaccin Anti-SARS-COV-2 Pfizer [REDACTED]

Le pass est délivré à l'intéressé pour servir et valoir ce que de droit.
This Pass is issued to serve and avail whenever it is rightfully and lawfully required.

يسلم هذا الجواز للمعني بالأمر للخدمة به عند الحاجة.





QR
CODE

رقم الجواز
Identifiant du Pass
Pass ID
[REDACTED]

QR
CODE

تاريخ إصدار الجواز
Date d'émission du pass
Pass issue date
[REDACTED]

(*) Numéro de la carte d'identité national pour les marocains / Numéro de la carte de séjour ou numéro de passeport pour les étrangers / code marseillais pour les élèves scolarisés
National ID card number for Moroccans / Residence permit number for foreigners / Marseille code for students

(*) تاريخ طباعة الترخيص الوطني بالجمهورية المغربية / تاريخ طباعة الإقامة أو رقم جواز السفر بالجمهورية الأجنبية أو رقم جواز السفر
التأشيرة المغربية

Figure 25: Pass vaccinal imprimable avec QR code

Dans plusieurs pays, des certificats ou des passeports de vaccination ont été proposés ou mis en place pour permettre aux personnes vaccinées, testées ou guéries de retourner à une vie normale. Ces documents servent à attester que la personne a été vaccinée, testée négativement ou a surmonté l'infection à COVID-19, et peuvent être utilisés pour accéder à certains lieux ou activités qui pourraient autrement être restreints en raison de la pandémie. Toutefois, l'utilisation de ces certificats ou passeports de vaccination fait l'objet de débats et de controverses, notamment en ce qui concerne les questions de discrimination et de privacité.[189]

Le gouvernement du Maroc a exigé que tous les citoyens présentent un pass vaccinal pour accéder à tous les endroits clos tels que les administrations, les salles de sport et les restaurants, afin de réduire les risques de propagation de la pandémie. Ce pass vaccinal facilitera également les déplacements entre les régions et permettra le franchissement des frontières, ce qui aidera à relancer le tourisme tout en évitant un grand brassage de la population. Pour obtenir ce pass, il est nécessaire d'avoir reçu deux doses de vaccin, et les personnes ayant été vaccinées depuis plus de 6 mois doivent également recevoir une dose de rappel.[190]

Le Maroc est le premier pays africain à mettre en place la politique du pass vaccinal, ce qui a entraîné une forte affluence de citoyens dans les centres de vaccination dans tout le pays. En conséquence, le taux de personnes ayant reçu le vaccin a continué d'augmenter.(figure 28)



Figure 26: courbe de l'évolution du nombre de vaccinés au Maroc.[191]

2-Population cible :

La campagne de vaccination du Maroc visant à lutter contre la propagation de la COVID-19 a été lancée pour les citoyens âgés de 18 ans et plus. Pour être considérés comme vaccinés, il est nécessaire de recevoir deux doses de vaccin. La population cible initiale était estimée à 25 millions de personnes. Les personnes considérées comme prioritaires dans cette campagne de vaccination sont celles qui sont les plus exposées au virus, comme les professionnels de santé du secteur privé et public, les autorités publiques et les forces armées royales, les forces de sécurité, les enseignants et autres personnels en première ligne. Les personnes âgées et vulnérables au virus ont également été prioritaires avant d'élargir la campagne au reste de la population. La vaccination, qui est gratuite et non obligatoire, sera ensuite proposée à l'ensemble de la population. [180]

Tableau VI: Estimation initiale de la population cible selon la stratégie de vaccination.[182]

PÉRIODE	CIBLES	EFFECTIF	TOTAL DE PERSONNES A VACCINER	Moyen actes par jour
1	Travailleurs du secteur de la santé.	127 000	10 234 000	568 556
	Personnes à fonction stratégique :FAR, MI, Protection civile, Finances...	373 000		
	Personnes de 45 ans et plus	9 734 000		
2	Cible de la première période (2ème prise)	10 234 000	17 529 000	973 833
	Personnes âgées de 18 à 44 (1ère prise) première moitié de l'effectif	7 295 000		
3	Personnes âgées de 18 à 44 restants (1ère prise) deuxième moitié de l'effectif	7 295 000	14 590 000	810 556
	Personnes âgées de 18 à 44 (2ème prise)	7 295 000		
4	Personnes âgées de 18 à 44 restant 2ème prise)	7 295 000	7 295 000	405 278
Total des doses à administrer				49 648 000

3- Vaccins utilisés :

Le gouvernement marocain a réagi rapidement et anticipé les besoins en vaccins contre le SRAS-CoV-2 en signant des contrats avec deux grands laboratoires producteurs de vaccins, le laboratoire chinois Sinopharm et le laboratoire anglo-suédois AstraZeneca. En août 2020, le Maroc et Sinopharm ont signé un accord de coopération prévoyant la participation du Maroc aux essais cliniques de phase 3 du vaccin Sinopharm avec 600 volontaires, en échange de quoi le pays serait prioritaire pour recevoir 10 millions de doses de ce vaccin avant la fin de 2021 si les résultats sont probants. Le Maroc a également rejoint le programme Covax, créé par l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (GAVI) en collaboration avec l'OMS, l'UNICEF et la Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies (CEPI), dans le but de garantir un approvisionnement équitable et juste de vaccins à l'échelle mondiale en fournissant suffisamment de doses pour vacciner au moins 20% de la population.[192]

Le Maroc a choisi de diversifier ses sources de vaccins afin de se protéger contre les risques de pénurie en raison de la forte demande de vaccins de la part de nombreux pays et de la saturation de ses principaux fournisseurs, le laboratoire chinois et britannique. Cette diversification a permis au Maroc d'obtenir un approvisionnement supplémentaire qui lui a permis de continuer sa campagne de vaccination. Le gouvernement marocain a autorisé l'utilisation de nouveaux vaccins tels que le Germano-américain Johnson & Johnson et le Russe SputnikV. Pour obtenir ces vaccins, les autorités marocaines ont négocié avec le laboratoire américain Johnson & Johnson et ont annoncé la livraison prochaine de plus de 2 millions de doses de Sputnik-V. De plus, le ministère de la santé et la filiale marocaine de Pfizer ont signé un accord avec le laboratoire américano-allemand pour recevoir le vaccin Pfizer-BioNTech. Pour choisir un vaccin, il est important de tenir compte de plusieurs critères. Tout d'abord, l'efficacité du vaccin est cruciale, car elle détermine sa capacité à offrir une bonne réponse immunitaire et à réduire le risque de développer une forme grave de la maladie. De plus, le vaccin doit être sûr, c'est-à-dire qu'il ne doit pas présenter d'effets indésirables graves ou toxiques. Selon les études cliniques, tous les vaccins utilisés au Maroc remplissent ces deux critères principaux. D'autres facteurs de sélection peuvent également être pris en compte, tels que les conditions de stockage et de distribution du vaccin, comme la température de stockage idéale.

Tableau VII: Les différents vaccins disponibles au Maroc.[193]

Vaccin	type	doses	Efficacité	Conservation	Nombres de doses livrés au Maroc
SINOPHARM	Vaccin inactivé	2	79 %	Entre +2 °C et +8 °C	46.773.200
ASTRAZENECA	Vecteur viral	2	64%	Entre +2 °C et +8 °C pour 30jours. -20°C pour 6mois.	8.723.200
JANSSEN	Vecteur viral	1	85 %	Entre +2 °C et +8 °C pour 3 mois. -20°C pour 2 ans.	302.004
Pfizer-BioNTech	ARN	2	95 %	Entre -15°C et -25°C pour 2 semaines -70°C pour 6 mois	6.687.450

Un comité spécial de médecins et de pharmaciens assure le suivi de toutes les étapes de l'acheminement des vaccins depuis l'usine au niveau du pays où il a été produit jusqu'à l'aéroport Mohammed V, puis à l'entrepôt central de Casablanca, puis au centre régional.[193]

4-Stratégie de vaccination des mineurs

Le Maroc a adopté une stratégie pour continuer à lutter contre la diffusion du virus, et est considéré comme l'un des meilleurs élèves en matière de gestion de la crise sanitaire. Les sociétés marocaines de pédiatrie et d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie ont publié un communiqué soulignant l'importance de vacciner une grande partie de la population. La stratégie du Maroc visant à vacciner les jeunes s'inscrit dans le contexte de la reprise des cours, qui est une préoccupation importante pour le gouvernement. En effet, atteindre une immunité collective permettra un retour

à la normale dans les écoles et protégera également les proches des élèves. Le ministère de la Santé a annoncé que cette campagne de vaccination se déroulera du 31 août au 3 octobre, selon un processus volontaire et gratuit, comme pour les adultes. Pour faciliter l'accès à la vaccination, le ministère a mis en place 419 vaccinodromes principalement situés dans les écoles à travers le pays, afin que les parents puissent choisir le centre de vaccination indépendamment de leur lieu de résidence.

Afin de mieux comprendre les enjeux de cette campagne de vaccination destinée aux mineurs, nous allons maintenant examiner de plus près les points clés de cette initiative.

4.1. Tranche d'âge concernée :

La campagne de vaccination ciblant les jeunes se concentre sur la tranche d'âge des 12-17 ans, soit environ 3 millions d'enfants scolarisés dans l'enseignement public et privé ainsi que dans les écoles des missions étrangères, représentant 3,8% de la population totale. Selon la Société Marocaine d'Infectiologie Pédiatrique et de Vaccinologie (Somipev), l'Infovac-Maroc et la Société Marocaine de Pédiatrie (SMP), les adolescents souffrant de comorbidités ou vivant avec des personnes immunodéprimées devraient être vaccinés en priorité, suivis des autres adolescents. Pour les mineurs, l'autorisation d'un parent ou, à défaut, d'un tuteur, ainsi que sa présence, sont obligatoires.

4.2. Vaccins utilisés et schéma vaccinal :

Le Ministère de la santé indique que la vaccination des adolescents doit être réalisée en utilisant soit le vaccin inactivé de Sinopharm, soit le vaccin à ARNm de Pfizer-BioNTech, en suivant le même schéma vaccinal que celui utilisé chez les adultes. Ces deux vaccins ont été approuvés par le comité scientifique et technique car ils répondent aux critères d'efficacité et d'innocuité pour cette tranche d'âge, comme l'ont démontré les essais cliniques

– **Sinopharm :**

Le vaccin inactivé Sinopharm a été testé pour son innocuité et son efficacité dans une étude publiée dans la revue scientifique "The Lancet Infectious Diseases", et il a été démontré qu'il était sûr pour la vaccination des enfants âgés de 12 à 17 ans.

L'étude menée en Chine a comporté deux phases. Au cours de la première phase, 445 participants ont été sélectionnés et 288 d'entre eux ont été affectés au hasard au vaccin, tandis que lors de la deuxième phase, 810 personnes ont été examinées et 720 ont été affectées au hasard au vaccin. Tous les participants étaient des enfants en bonne santé répartis selon leur tranche d'âge, c'est-à-dire de 3 à 5 ans, de 6 à 12 ans et de 13 à 17 ans. Dans les deux phases de l'étude, les participants des trois groupes d'âge (3-5 ans, 6-12 ans et 13-17 ans) ont reçu 2 µg, 4 µg ou 8 µg de BBIBP-CorV ou un placebo selon un schéma à trois doses (aux jours 0, 28 et 56). En conclusion, il a été démontré que le vaccin inactivé BBIBP-CorV est bien toléré et immunogène chez les individus âgés de 3 à 17 ans. Des réponses humorales contre le SRAS-CoV-2 ont été déclenchées après la première injection de vaccin et une séroconversion à 100% a été observée chez tous les participants au jour 56. Ces résultats ont été confirmés par les essais de phase 3 chez les mêmes tranches d'âge.[194]

– **Pfizer Biotech :**

Selon une étude publiée dans le New England Journal of Medicine (NEJM), le BNT162b2 a démontré une efficacité de 100%, une forte immunogénicité apparue dès le septième jour après la deuxième dose et une tolérance chez les adolescents. Un essai randomisé, contrôlé par placebo et en aveugle, a été mené pour évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité de BNT162b2 chez 2 260 adolescents qui ont été affectés au hasard à recevoir deux injections intramusculaires de 30 µg de BNT162b2 ou un placebo (solution saline) à 21 jours d'intervalle. Pour évaluer les réactions immédiates associées au vaccin, les participants ont été observés dans la clinique

pendant 30 minutes après la vaccination. La fatigue, le mal de tête et la fièvre ne dépassant pas 38°C ont été les effets indésirables les plus fréquemment signalés, mais ils disparaissent naturellement après 48 heures ou peuvent être soulagés par l'utilisation d'analgésiques/antipyrétiques.[153] Parmi les effets indésirables, de très rares cas de péricardite et d'endocardite (1/200 000) ont été signalés chez des sujets jeunes vaccinés aux États-Unis et en Israël. Cependant, la plupart de ces cas étaient bénins et se sont rapidement rétablis.[195]

La FDA, le CDC et l'ACIP (comité consultatif sur les pratiques de vaccination) ont soigneusement étudié toutes les données disponibles et ont accordé l'autorisation d'utilisation d'urgence pour les adolescents de 12 à 17 ans.[196]

4.3. Quel est l'intérêt de la vaccination chez les enfants ?

Dans un premier temps, étant donné que le nombre de cas graves de la Covid-19 chez les adolescents est encore limité, cette tranche d'âge n'est pas considérée comme une population à risque. Cependant, l'apparition de nouveaux variants, l'impact négatif du confinement sur les enfants et l'apparition de cas de type Kawasaki-like appelé le PIMS (syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique) sont autant de facteurs qui peuvent justifier la vaccination.[197]

La mise en place d'un plan de vaccination des adolescents repose sur un double objectif: individuel et collectif. Le but est de protéger la santé des jeunes en réduisant le risque d'infection grave, qui est faible mais dont la morbidité est importante, ainsi que de réduire le risque de complications de type PIMS-MIS-C et de covid-long. L'incidence de ces complications est faible, mais elles peuvent entraîner des séquelles à long terme. La vaccination des adolescents améliorera leur vie sociale et leur bien-être psychologique, car la pandémie a eu un impact négatif sur leur santé mentale et leur bien-être en raison de l'isolement causé par les confinements successifs, du stress sous-jacent, de la baisse importante de l'activité éducative et sportive, etc. Elle nous permettra également d'éviter la fermeture des écoles et le recours à l'enseignement à

distance, qui ont eu un impact négatif significatif sur le niveau d'apprentissage des enfants. Les inégalités sociales qui ont pu être accentuées entre les élèves qui n'ont pas tous eu la possibilité de se procurer le matériel nécessaire pour accéder aux cours par visioconférence. En vaccinant cette tranche d'âge, nous contribuons indirectement à la création d'une immunité collective à long terme, car les personnes vaccinées ont un risque moindre de contaminer leur entourage. La réduction de la propagation du virus .

Dans la population permet de mieux contrôler l'infection dans la population en général et dans les groupes les plus vulnérables à l'infection.



***Perspectives à venir
et scénarios de l'évolution de la
COVID-19***



IV- Perspectives à venir et scénarios de l'évolution de la COVID-19 :

1 -scénarios de l'évolution de la COVID-19

L'un des principaux enjeux pour l'avenir de la pandémie de COVID-19 concerne la possibilité que le virus SARS-CoV-2 subisse des mutations qui pourraient lui permettre d'être plus transmissible, plus grave ou de contourner l'immunité acquise après une infection ou grâce au vaccin. Au fil du temps, l'apparition de différentes mutations a conduit à l'émergence de variants plus virulents et/ou plus contagieux.[198] Cette probabilité a été étudiée dans une analyse des variants préoccupants. Selon cette étude, en examinant l'évolution du virus jusqu'à maintenant, il semble que le scénario le plus probable est que les mutations du virus convergeront vers un ou plusieurs "supervariants" qui pourraient être plus transmissibles et avoir un potentiel élevé de contournement de l'immunité acquise grâce au vaccin. Les chercheurs ont également identifié un ensemble de codons que de tels variants devraient posséder. [199]

Toutefois, de nombreuses mutations du virus ne sont pas particulièrement dangereuses et peuvent même le rendre moins virulent, par exemple en réduisant la capacité de la protéine spike à se lier au récepteur. Ainsi, beaucoup dépendra de l'existence d'un ou de quelques génotypes du virus qui seraient optimaux pour la transmission. Des études sur l'évolution de la protéine spike dans différentes lignées de SRAS-CoV-2 semblent étayer cette théorie.[200]

En ce qui concerne l'impact direct sur la santé, il est possible que la COVID-19 devienne une infection bénigne qui est contractée dès le plus jeune âge et qui prépare le système immunitaire à protéger l'individu. Cependant, de nouvelles options thérapeutiques post-exposition, comme les médicaments antiviraux et les anticorps monoclonaux en cours de développement, pourraient apporter un soulagement, comme le Paxlovid, un antiviral développé par Pfizer qui a démontré une efficacité de 89%.[201] Il n'est donc pas certain que le SRAS-CoV-2 restera une menace sérieuse pour la santé à long terme.

Il est peu probable que le SRAS-CoV-2 puisse être éradiqué définitivement. Les campagnes de vaccination mondiales pourraient ne conférer qu'une immunité partielle et ne couvriront généralement pas toutes les sous-populations, laissant des faiblesses dans la chaîne de protection. Les transmissions au sein de ces sous-populations, le taux élevé d'infections asymptomatiques par la COVID-19 et la diminution de l'immunité acquise après une infection ou grâce au vaccin pourraient maintenir la propagation du virus dans le monde entier. Même s'il est éliminé chez l'homme, le grand nombre d'hôtes non humains documentés pour être infectés par le virus pourrait contribuer à sa survie.[53]

La circulation continue du virus dans différents hôtes non humains permet le maintien des risques permanents d'infection et de propagation potentielle vers des hôtes humains vulnérables. De plus, le virus pourrait muter chez des hôtes humains ou non humains pour échapper à la réponse immunitaire, ce qui pourrait nécessiter des vaccinations de rappel répétées.[200]

Certaines régions ou pays ont réussi à réduire temporairement à zéro le nombre de nouvelles infections grâce à des mesures de contrôle bien pensées et constantes, comme c'est le cas en Australie, en Chine, en Nouvelle-Zélande, à Singapour et au Vietnam. La généralisation de la vaccination massive pourrait motiver d'autres pays à atteindre cet objectif d'élimination.[202] En incluant les enfants de 5 ans et plus dans le programme de vaccination, certains de ces pays pourraient atteindre un taux de couverture vaccinale suffisamment élevé pour prévenir durablement la transmission locale. Dans d'autres pays où l'immunité de la population est insuffisante ou trop hétérogène pour permettre l'élimination, il est attendu que le SRAS-CoV-2 reste prévalent à un niveau relativement faible, avec des flambées locales et saisonnières récurrentes. En l'absence d'éradication, il sera nécessaire de continuer à surveiller l'épidémie et à améliorer la surveillance. Un niveau d'immunité suffisant dans la population aidera à prévenir une morbidité et une mortalité généralisées, mais un danger important pourrait subsister pour les personnes vulnérables non vaccinées.[200]

2- Vaccin pernasal

Dix mois seulement après le séquençage initial du génome du virus coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), deux vaccins à ARNm ont démontré une efficacité de 95% contre les infections symptomatiques lors d'essais randomisés contrôlés par placebo menés auprès de plus de 74 000 participants [203]. Ce succès sans précédent a été, en partie, alimenté par l'investissement gouvernemental de 10 milliards de dollars dans l'opération Warp Speed (OWS) en mars 2020 pour accélérer le développement, la fabrication et la distribution des vaccins contre le coronavirus 2019 (COVID-19). Nous avons besoin d'urgence d'une telle initiative accélérée maintenant pour les vaccins nasaux.

Au cours de la première année de la pandémie, l'évolution significative du virus s'est faite à un rythme lent, sans aucune conséquence fonctionnelle, mais depuis lors, nous avons assisté à une succession de variantes importantes et préoccupantes, avec une transmissibilité et une évasion immunitaire croissantes, dont le point culminant est la lignée Omicron. La capacité des vaccins et des rappels à bloquer les infections et la transmission s'en est trouvée nettement amoindrie [204]. Un besoin clinique majeur non satisfait est apparu pour bloquer la chaîne de transmission, prévenir les fréquentes infections de rupture et obtenir des niveaux élevés de protection durable contre la maladie grave, sans parler de la prévention des séquelles post-aiguës de l'infection par le SRAS-CoV-2 (PASC, ou COVID long).

Cette situation a mis en lumière la possibilité de vaccins nasaux, qui permettent d'obtenir une immunité au niveau des muqueuses, complétant et renforçant probablement l'immunité circulante obtenue par des injections intramusculaires. Un nouveau rapport de Tang et al. [205] apporte un éclairage considérable sur les lacunes des vaccins à ARNm, qui ne permettent pas d'obtenir une immunité des muqueuses respiratoires contre Omicron chez l'homme, tout en montrant à quel point cela peut être réalisé avec un vaccin nasal chez la souris. Au-delà des paramètres conventionnels

des anticorps circulants et de l'immunité des cellules B et T dans le sang, cette élégante étude a évalué l'immunité du liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) pour caractériser spécifiquement la muqueuse des voies respiratoires inférieures, les cellules B et T mémoires résidant dans les tissus qui font partie intégrante de la protection. Dans la partie humaine de l'étude, 19 participants vaccinés ont été comparés à 10 personnes qui étaient en convalescence à la suite du COVID-19 et à 5 personnes non vaccinées. L'âge moyen des participants, 70 ans, était similaire dans les trois groupes. Le groupe vacciné, bien qu'ayant des anticorps neutralisants circulants comparables contre les variants D614G, Delta et Omicron, avait des titres neutralisants significativement plus faibles contre tous les variants dans le LBA par rapport au groupe de convalescents. De plus, le groupe vacciné présentait beaucoup moins de cellules CD4 T, CD8 T et B mémoires spécifiques de l'épi résidant dans le LBA que le groupe ayant déjà reçu du COVID-19. Ces observations constituent un complément important à d'autres études qui ont signalé la présence d'anticorps muqueux (salive) supérieurs chez les personnes ayant déjà été infectées par le COVID-19 par rapport aux personnes vaccinées [206] et l'établissement de cellules T résidant dans les tissus jusqu'à 6 mois après l'infection [207].

Dans les expériences sur le modèle de la souris, une dose de rappel consistant en un ARNm intramusculaire, une protéine trimère recombinante de l'épi intranasale plus un adjuvant cGAMP (un agoniste du STING) ou un vecteur adénovirus intranasal codant pour l'épi ancestral (AD5-S) a été administrée à des souris préalablement vaccinées par deux doses de vaccins à ARNm intramusculaires. Seuls de faibles anticorps neutralisants ont été induits dans le LBA par les injections intramusculaires et le trimère de l'épi nasal + cGAMP, contrairement aux niveaux très élevés lorsque l'AD5-S était administré par voie nasale. Cela était vrai tant contre la souche ancestrale que contre la lignée Omicron BA.1.1. À l'appui de l'immunité muqueuse obtenue par l'administration intranasale, on a observé des augmentations marquées des taux d'IgA

spécifiques de S-1 et de RBD et de l'immunité des cellules T résidant dans les tissus après un rappel par voie nasale avec le spike recombinant ou AD5-S. Des résultats similaires d'élévation des IgA de la muqueuse et des cellules mémoires résidant dans les tissus ont été rapportés après une stratégie de rappel nasal de la protéine spike recombinante sans adjuvant après amorçage de l'ARNm [208].

Il s'agit de résultats remarquables et opportuns à un moment de la pandémie où la capacité des vaccins actuels à réduire les infections et la transmission s'amenuise considérablement. La stratégie de chasse aux variantes d'un vaccin spécifique ou multivalent Omicron BA.1, dont le développement et la validation ont pris plus de 7 mois après la découverte de la propagation du BA.1 en Afrique du Sud, n'est pas susceptible d'apporter une solution à ce problème. Même les vaccins spécifiques au BA.5 qui pourraient être disponibles d'ici la fin 2022 seront probablement obsolètes à ce moment-là, supplantés par de nouvelles variantes. Au-delà de cette préoccupation fondamentale, les nouvelles découvertes de Tang et de ses collègues mettent fortement en évidence le défaut de se fier uniquement aux injections intramusculaires - elles ne permettent pas d'obtenir une immunité muqueuse au niveau des tissus. La seule façon d'y parvenir sera de recourir à des vaccins administrés par voie nasale ou orale.

Heureusement, il existe au moins 12 vaccins nasaux en cours de développement clinique, et 4 ont atteint la phase 3 des essais randomisés contre placebo [209] : Trois sont des vecteurs viraux (Bharat Biotech, Codagenix et Beijing Wantal Biological), utilisant une protéine de pointe recombinante ou un domaine de liaison au récepteur ou un virus vivant atténué, et le quatrième est un vaccin à sous-unité protéique (Razi Vaccine and Serum Research Institute). Parmi ces derniers, Codagenix a annoncé, par le biais d'un communiqué de presse [210], des résultats positifs d'une forte réponse immunitaire cellulaire et d'anticorps muqueux contre Omicron BA.2 et que ce vaccin sera intégré au réseau d'essais cliniques multicentriques de l'Organisation mondiale de la santé. Bien qu'il ne soit actuellement qu'en phase 1, le vaccin d'Astra Zeneca (ChAdOx1/AZD1222) a été évalué chez des macaques et des hamsters, induisant une

réponse muqueuse robuste au variant D614G avec une meilleure réponse humorale par voie intranasale que par voie intramusculaire [211]. La possibilité d'une large protection contre le sarbecovirus par la vaccination intranasale sans adjuvant de la sous-unité protéique du spike après un intervalle variable (de quelques jours à quelques mois) après des injections intramusculaires de vaccin ARNm cliniquement approuvé, qui a été appelé "prime and spike", "Cette vaccination a démontré la validité du concept dans le modèle murin, en suscitant une forte immunité protectrice des muqueuses par l'intermédiaire des cellules CD8+ et CD4+, des lymphocytes T à mémoire, des lymphocytes B à mémoire et des IgA, ce qui a permis de réduire de manière significative la charge virale dans les voies respiratoires supérieures et inférieures et de prévenir la maladie et le décès à la suite d'une provocation mortelle par le SRAS-CoV-2 [208].

Malgré ces données encourageantes, nous reconnaissons pleinement les défis que représente la validation d'un vaccin nasal cliniquement efficace et sûr, pour lequel les succès ont été limités par le passé. FluMist, reformulé en 2018, est le seul vaccin intranasal approuvé par la Food and Drug Administration. Bien qu'il soit désormais quadrivalent et présente une efficacité comparable à celle des vaccins contre la grippe (qui est au mieux modérée), la population approuvée est limitée (par exemple, pas pour les 50 ans et plus, et exclut les personnes immunodéprimées et les femmes enceintes). Cependant, à bien des égards, la grippe représente un défi différent et plus redoutable que le SRAS-CoV-2, avec la caractéristique hypermutante de sa tête d'hémagglutinine et la propension à l'évasion immunitaire de sa tige. Rappelons que les vaccins COVID-19 avaient une efficacité initiale de 95% contre les infections symptomatiques et les maladies graves, un niveau qui n'a jamais été approché par les vaccins contre la grippe. Il convient de noter le gradient entre l'efficacité élevée du nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) pour le SRAS-CoV-2 et l'efficacité relativement faible de l'oseltamivir (Tamiflu) pour la grippe. Ce sont des indicateurs qui montrent la plus grande vulnérabilité du SRAS-CoV-2 tant pour la prévention des infections que pour le succès de la thérapie si nous agissons à temps.

Le succès rapide et frappant des premiers vaccins COVID-19 a amené beaucoup de gens à croire que cette stratégie de vaccination permettrait finalement de contenir le virus à l'échelle mondiale. Si le virus n'avait pas évolué vers ses souches actuelles, cela aurait pu être possible. Mais aujourd'hui, nous assistons à une poussée mondiale de l'Omicron BA.5 qui se produit, en grande partie, en raison de notre incapacité à bloquer les infections et la transmission. Même un vaccin contre le pan-sarbecovirus ou le pan- β -coronavirus, dont nous soutenons pleinement la poursuite, aura peu de chances, en tant que shot, d'atteindre un niveau élevé et durable d'immunité muqueuse. Dans le même temps, l'ensemble des preuves concernant les vaccins nasaux, renforcées par les résultats de Tang et al, soutiennent cette voie pour réparer nos vaccins "fuyants". Malgré l'absence de tout soutien gouvernemental pour les vaccins intranasaux, des progrès constants mais substantiels ont été réalisés avec de multiples candidats en phase finale d'essais cliniques. La probabilité qu'au moins un de ces programmes de vaccins nasaux soit couronné de succès est élevée, mais l'absence d'une poussée de type OWS signifie qu'il y aura des retards importants dans la fabrication à grande échelle, l'approbation réglementaire et la distribution.

Le virus continuant à échapper à notre réponse immunitaire et à accroître sa transmissibilité, il est urgent de parvenir à une immunité des muqueuses respiratoires à l'échelle de la population. L'objectif de briser la chaîne de transmission au niveau individuel et de la population nous mettra dans une bien meilleure position pour parvenir à endiguer le virus, sans oublier de réduire le nombre de maladies et de longues COVID-19. La perspective d'y parvenir avec des vaccins nasaux est élevée, mais elle ne sera possible qu'avec un financement dédié, une priorité et l'élimination de tous les obstacles réglementaires. Alors que nous avons attendu bien trop longtemps pour prendre une telle initiative, une nouvelle opération à la vitesse de l'éclair pourrait nous aider à devancer le virus et à tirer parti du succès initial des vaccins COVID-19.

3 – Que faire après la 3^{ème} dose ?

À compter du 30 décembre 2021, les résidents des établissements de soins de longue durée (SLD) de l'Ontario (Canada) qui ont reçu une troisième dose de vaccin COVID-19 ≥ 84 jours auparavant se sont vus offrir une quatrième dose afin de prévenir une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au COVID-19 en raison de la variante Omicron.

Cette étude a recouru à l'usage d'un modèle de test négatif et des bases de données reliées entre elles pour estimer l'efficacité marginale(4 contre 3 doses) et l'efficacité vaccinale (VE ; 2, 3 ou 4 doses contre aucune dose) des vaccins à ARNm chez les résidents des établissements de SLD de l'Ontario âgés de ≥ 60 ans qui ont subi un test de dépistage du SRAS-CoV-2 entre le 30 décembre 2021 et le 27 avril 2021. Les mesures des résultats incluaient toute infection Omicron, toute infection symptomatique et les résultats graves (hospitalisation ou décès).

13 654 cas Omicron ont été inclus et 205 862 contrôles négatifs. L'efficacité marginale d'une quatrième dose (95% des personnes ayant reçu la quatrième dose du vaccin recevant l'ARNm-1273) ≥ 7 jours après la vaccination par rapport à une troisième dose reçue ≥ 84 jours auparavant était de 19% (intervalle de confiance à 95%.(IC), 12-26%) contre l'infection, 31% (IC95%, 20-41%) contre l'infection symptomatique et 40% (IC95%, 24-52%) contre l'infection symptomatique.(95% IC, 24-52%) contre les conséquences graves. La VE (par rapport à un groupe non vacciné) augmentait avec chaque dose supplémentaire. Et pour une quatrième dose, elle était de 49% (IC95%, 43-54%), 69% (IC95%, 61-76%) et 86% (IC95%, 81-90%).86% (95%CI, 81-90%), contre l'infection, l'infection symptomatique et les infections sévères, respectivement. Les résultats de l'étude suggèrent que, par rapport à une troisième dose reçue il y a plus de 84 jours, une quatrième dose a amélioré la protection contre l'infection, l'infection symptomatique et les résultats graves causés par Omicron chez les résidents des établissements de soins de longue durée. Par rapport aux personnes non vaccinées, les quatrièmes doses offrent une forte protection contre les conséquences graves, mais la durée de la protection reste inconnue.[212]

4-Rôle des antiviraux

La pandémie mondiale de COVID-19 a des effets dévastateurs sur la santé humaine et le développement économique. À ce jour, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a reçu des rapports faisant état de plus de 412 millions de cas confirmés de COVID-19, avec plus de 5 millions de décès. Au total, 10 227 670 521 doses de vaccin ont été administrées jusqu'au 13 février 2022. Les symptômes courants causés par l'infection par le SRAS-CoV-2 sont la fièvre, la toux, la fatigue, les maux de gorge, l'expectoration, les douleurs musculaires, les maux de tête, la pneumonie, la dyspnée et les lésions de plusieurs organes. Les vaccins et les médicaments antiviraux sont des stratégies importantes pour prévenir et traiter le COVID-19. Une variété de médicaments avec différents mécanismes d'action ont été évalués dans des études précliniques ou des essais cliniques. Les principaux groupes de médicaments comprennent les inhibiteurs de l'entrée du virus dans les cellules (chloroquine, hydroxychloroquine, mésylate de camostat, ACE2 soluble recombinant humain, anticorps neutralisants, nanocorps, miniprotéines, plasma convalescent, umifenovir, nitazoxanide, protéine de lactosérum et lactoferrine), les inhibiteurs de l'ARN du SRAS-CoV-2 (remdesivir, ribavirine, favipiravir, molnupiravir, et AT-527), des inhibiteurs des protéases virales 3CL (lopinavir/ritonavir, PF-07321332, PF-07304814, GC376 et GS-621763), des inhibiteurs des facteurs de l'hôte essentiels à l'infection virale (plitidepsin, fluvoxamine et ivermectine), immunomodulateurs (dexaméthasone, tocilizumab, sarilumab, bevacizumab, eculizumab et interférons). Actuellement, la Food and Drug Administration (FDA) américaine a approuvé le remdesivir et plusieurs anticorps neutralisants tels que le bamlanivimab, l'etesevimab, le casirivimab et l'imdevimab pour le traitement des patients hospitalisés atteints de COVID-19. Cependant, leur utilisation à grande échelle a été limitée par la complexité de la voie d'administration intraveineuse et leur coût élevé. Plusieurs vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont été mis au point et administrés à des personnes dans le monde entier, mais des cas de percée vaccinale ont été largement signalés. De plus, les personnes

immunodéprimées peuvent ne pas être totalement protégées après la vaccination, et les vaccins existants peuvent ne pas être en mesure de combattre efficacement les variantes émergentes du SRAS-CoV-2. Par conséquent, compte tenu de la pandémie en cours, il existe une demande sans précédent de traitements efficaces pour réduire les conséquences cliniques néfastes de l'infection par le SRAS-CoV-2. [213]

Le 1er octobre 2021, il a été annoncé que le molnupiravir, un médicament développé conjointement par Merck et Ridgeback Biotherapeutics, peut réduire de manière significative le risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients atteints d'une infection légère ou modérée au COVID-19, ce qui a suscité une grande attention. L'analyse intermédiaire de l'essai clinique de phase 3 MOVE-OUT, un essai contrôlé randomisé multicentrique impliquant 775 sujets, a montré que 7,3% (28/385) des patients du groupe molnupiravir ont été hospitalisés ou sont décédés dans les 29 jours, contre 14,1% (53/377) de ceux du groupe placebo, ce qui implique que le molnupiravir a réduit le taux de mortalité ou d'hospitalisation d'environ 50%. Au cours de la période d'observation de 29 jours, huit décès ont été signalés dans le groupe placebo, alors qu'aucun patient n'est décédé dans le groupe molnupiravir. Il n'y a pas eu de différence significative dans les effets indésirables entre le groupe molnupiravir et le groupe placebo (35% contre 40%). De même, l'incidence des événements indésirables liés au médicament était également comparable (12% et 11%, respectivement). 3,4% des patients du groupe placebo ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, contre 1,3% de ceux qui ont reçu du molnupiravir. Selon les participants dont les données de séquençage du virus étaient disponibles (environ 40% des participants), le molnupiravir a montré une efficacité constante parmi les variantes virales Gamma, Delta et Mu. Le 4 novembre 2021, le molnupiravir a été approuvé par l'Agence britannique de réglementation des médicaments et des produits de santé (MHRA) pour le traitement des patients atteints de COVID-19 léger à modéré, devenant ainsi le premier médicament oral anti-COVID-19 au monde. [213]

L'analyse aléatoire totale de l'étude de phase 3 montre un effet plus modeste de molnupiravir car il a réduit le risque d'hospitalisation ou de mortalité de 9,7% (68/699) dans le groupe placebo à 6,8% (48/709) dans le groupe molnupiravir, pour une réduction absolue du risque d'environ 3 points de pourcentage. Le 23 décembre 2021, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a délivré une Autorisation d'Utilisation d'Urgence (EUA) pour molnupiravir pour le traitement des adultes à haut risque atteints de COVID-19 légère à modérée. [213]

La β -D-N4-hydroxycytidine (NHC, EIDD-1931) est un analogue ribonucléosidique oralement biodisponible qui a une activité à large spectre contre une variété de virus à ARN. Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801), ester isopropylique de β -D-N4-hydroxycytidine-5', est un promédicament actif de NHC (Figure 28). Molnupiravir peut être administré aux patients beaucoup plus facilement que le remdesivir ou d'autres agents antiviraux biologiques tels que le plasma convalescent et les anticorps neutralisants, qui nécessitent une injection intraveineuse ou intramusculaire et une utilisation à l'hôpital. NHC a été montré efficace contre une variété de virus à ARN tels que la grippe, le virus Ebola (EBOV), le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV), SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV et les groupes 2b ou 2c de zoonoses Bat-CoVs associés dans des expériences in vivo et in vitro. Une série d'essais précliniques et cliniques a prouvé que molnupiravir est sûr et efficace pour le traitement de l'infection à SARS-CoV-2. Après administration orale, molnupiravir est rapidement transformé en NHC actif dans le plasma, distribué dans divers organes et converti en son 5'-triphosphate correspondant par des kinases hôtes. Le NHC 5'-triphosphate peut être utilisé comme substrat alternatif compétitif pour la polymérase ARN dépendante du virus (RdRp), il s'intègre dans l'ARN viral et entraîne une accumulation de mutations dans le génome viral, entraînant des mutations létales, et l'historique de recherche de molnupiravir est présenté dans la Figure 29. [213]

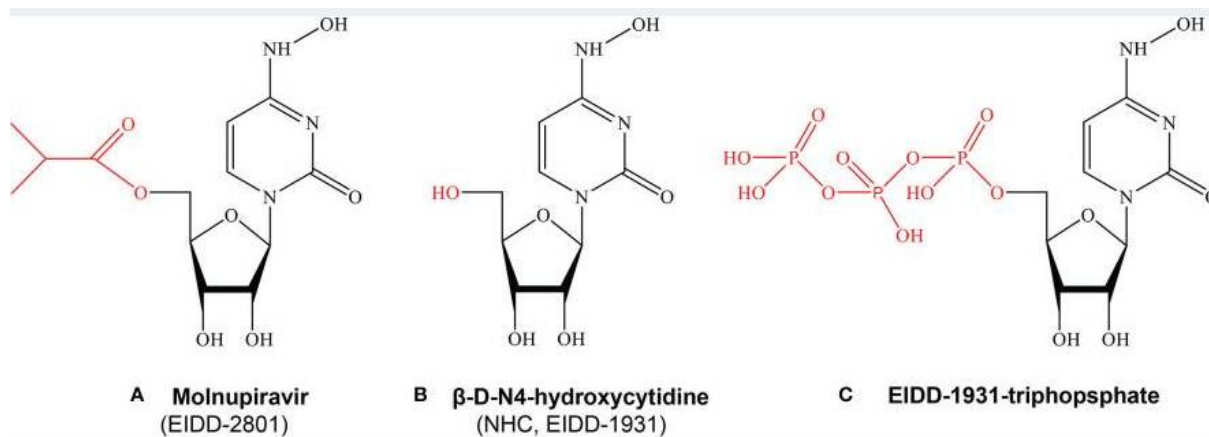


Figure 27: structure chimique du Les structures chimiques du Molnupiravir, du NHC et de l'EIDD-1931-triphosphate.[213]

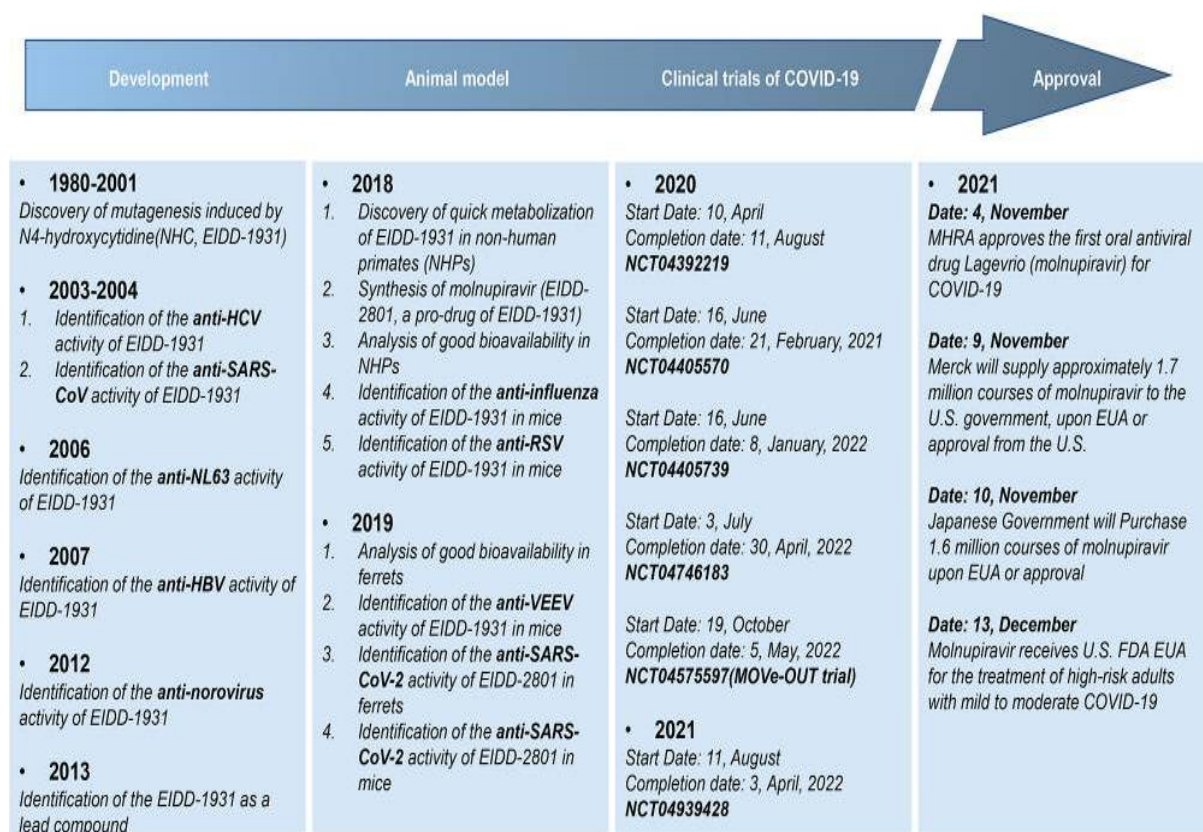


Figure 28: L'histoire de la recherche sur le molnupiravir.[213]

La découverte et les premiers développements de molnupiravir ont commencé en 2013 dans le but de trouver un médicament antiviral oral pour traiter l'infection par le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne (VEEV). Les infections par les virus de l'encéphalite équine vénézuélienne, est-africaine et ouest-africaine (VEEV, EEEV et WEEV) peuvent entraîner des troubles persistants du mouvement et de graves séquelles neurologiques. Avec l'augmentation de leur fréquence d'infection, le développement d'agents antiviraux directs est devenu de plus en plus important. Les chercheurs de l'Université Emory ont décidé de cibler la RdRp codée par les virus RNA et de développer des médicaments ribonucléosides analogues. En 2013, ils ont commencé à évaluer l'activité des analogues ribonucléosides contre les alphavirus et ont rapidement déterminé que la N4-hydroxycytidine (identifiée en interne comme EIDD-1931) était un précurseur actif contre le virus Chikungunya (CHIKV) et VEEV. Néanmoins, EIDD-1931 était métabolisé dans les cellules intestinales des primates non humains peu de temps après l'administration orale. Afin de résoudre ce problème, un pro-médicament d'EIDD-1931 (designé EIDD-2801) a été synthétisé, qui a favorisé le mouvement de la paroi interne de l'intestin et a pu être efficacement livré au système circulatoire de toutes les espèces testées, y compris les primates non humains. Ainsi, molnupiravir/EIDD-2801 est devenu un candidat au développement pour une utilisation clinique. Avant la pandémie de COVID-19, molnupiravir était en phase de développement préclinique pour le traitement de la grippe saisonnière. Avec la propagation de COVID-19, le plan de développement a été orienté vers le traitement de l'infection par le coronavirus hautement pathogène et un essai clinique de molnupiravir en tant que médicament thérapeutique oral pour les patients atteints de COVID-19 non hospitalisés a été mené. [213]

La première étude sur la synthèse de molnupiravir a commencé par la modification structurelle de NHC, dérivé du produit naturel essentiel uridine présent dans le plasma humain. La synthèse de molnupiravir à partir de l'uridine est la

première voie de synthèse avec 5 transformations chimiques. Mais le rendement de cette voie de synthèse est faible, avec un maximum de seulement 17%. Alexander Steiner et al. ont modifié cette voie de synthèse en réordonnant simplement les étapes de synthèse originales. Après le processus de triazolation, de protection/esterification en un pot, et d'hydroxyamination télescopée/déprotection acetonide en continu, le rendement est passé de 17% à 61% et moins d'étapes de séparation et de purification étaient nécessaires. Comme l'uridine est une matière première coûteuse avec des sources limitées, les chercheurs ont développé une nouvelle stratégie pour synthétiser molnupiravir en utilisant la cytidine, ce qui réduit non seulement le coût des matières premières, mais simplifie également la synthèse à deux étapes, comprenant l'esterification et la transamination. En ajustant les conditions de réaction, le NHC a été synthétisé avec un rendement analytique de 70%. De plus, le NHC pur a été obtenu par cristallisation simple directement à partir du mélange réactionnel concentré, et le rendement d'isolement était de 50%. Ce groupe de recherche a ensuite développé une méthode de synthèse à grande échelle de molnupiravir à partir de cytidine sans chromatographie, qui ne nécessitait qu'une acylation enzymatique sélective et une transamination, entraînant un rendement total de séparation de 41%. [213]

NHC a été trouvé pour inhiber le virus de la diarrhée bovine virale et le virus de l'hépatite C de manière dépendante de la dose. Dans les cellules replicon HCV traitées avec NHC étiquetées en 3H, NHC peut être rapidement converti en monophosphate, diphosphate et triphosphate (MP, DP et TP). Le plus grand contenu de NHC-TP a été détecté et il est attendu que NHC-TP soit la forme moléculaire principale avec une activité antivirale dans le système de réplication. Dans les réactions de polymérisation NS5B HCV en absence de cellules, NHC-TP n'a pas montré d'effet inhibitif sur la polymérase virale, mais NHC peut interférer avec le métabolisme de l'ARN cytoplasmique des cellules infectées par HCV. De plus, NHC a été certifié pour inhiber la réplication et la propagation des virus Ebola et Marburg in vitro. Les

résultats de cytométrie en flux ont indiqué qu'en l'absence de traitement NHC, environ 20% des cellules étaient infectées (positives pour GFP) le jour 3 après l'infection par le virus Ebola, tandis que 1,6% de ceux en présence de NHC. L'analyse de l'intensité de fluorescence médiane (MFI) a montré que NHC a considérablement réduit la transcription du virus Ebola les deux premiers jours après l'infection. Cependant, environ 18% des cellules du groupe NHC ont montré une expression de GFP 4 jours après l'infection, suggérant que le traitement NHC a entraîné un délai plutôt qu'un blocage complet de la réplication du virus Ebola . En utilisant une bibliothèque de petites molécules contenant plus de 600 composés, Ehteshami et al. ont démontré que NHC est un inhibiteur novateur du virus chikungunya (CHIKV). L'activité antivirale, la toxicité, le métabolisme intracellulaire et le mécanisme d'action de NHC sur le virus chikungunya ont été étudiés de manière systématique. [213]

Les résultats ont montré que le NHC avait peu d'effet sur l'entrée du virus de la chikungunya, mais qu'il a inhibé l'activité du replicon du virus de la chikungunya dans les lignées cellulaires Huh-7-CHIKV et BHK-21 replicon ainsi que compromis la réplication infectieuse du virus de la chikungunya dans les cellules Vero. Le NHC a inhibé le virus de la chikungunya avec une valeur de concentration pour 50% de l'effet maximal (EC50) de 0,8 μM dans la lignée cellulaire replicon Huh-7-CHIKV et 0,2 μM dans les cellules Vero. Les valeurs de concentration pour 50% de la cytotoxicité (CC50) pour le NHC étaient de 30,6 μM , 7,7 μM et 2,5 μM dans les mononucléaires sanguins périphériques (PBM), Vero et CEM, respectivement. La chromatographie liquide en tandem avec spectrométrie de masse (LC-MS/MS) a montré que le NHC-TP est le métabolite le plus abondant. Il a été supposé que le NHC-TP peut cibler directement la polymérase virale et agir en tant que terminateur de chaîne non spécifique. Alternativement, l'incorporation du NHC-TP dans l'ARN viral peut augmenter le taux de mutation et son mécanisme exact reste à déterminer. En outre, le NHC peut efficacement inhiber le virus de l'encéphalite équine vénézuélienne

(VEEV), avec une concentration pour 50% d'effet maximal (EC50) de 0,426 μ M. Le traitement par NHC a entraîné une réduction modérée de la libération de particules virales et une réduction significative de l'infectiosité des particules. Cette activité antivirale est déterminée par l'accumulation de mutations spécifiques au virus causées par le NHC. Le NHC est le plus efficace contre le VEEV lorsqu'il est administré au stade précoce de l'infection, ce qui montre l'importance d'un traitement rapide après l'infection par le virus. De plus, cette étude a montré que le NHC présente une barrière génétique élevée à la résistance au VEEV, car une faible résistance nécessite de multiples mutations dans le gène spécifique du RdRp NSP4 du VEEV. Une autre étude a montré que, après administration orale, les niveaux de NHC/EIDD-1931 ont augmenté rapidement dans le plasma de souris, se sont rapidement répartis dans les organes, y compris le cerveau, et se sont convertis en forme 5'-triphosphate active. L'EIDD-1931 a montré des effets prophylactiques et protecteurs contre l'infection par le VEEV chez la souris. L'étude d'efficacité prophylactique a prouvé que l'EIDD-1931 a réduit le taux de mortalité de 80% à 90%. L'étude thérapeutique a montré que l'EIDD-1931 est le plus efficace lorsqu'il est administré tôt après l'infection par le VEEV, car tous les animaux ont survécu lorsque le traitement a été initié 6 et 12 h après le défi par le virus, comparé à 90% de ceux qui ont survécu lorsque le traitement a commencé 24 h post-infection et 40% de souris qui ont survécu lorsque le traitement a été différé à 48 h post-défi . Par conséquent, la NHC est un médicament anti-VEEV d'une efficacité prometteuse et peut également être utilisée pour traiter d'autres infections à alphavirus. En utilisant le criblage à haut débit des inhibiteurs du virus de l'influenza A (IAV) et du virus respiratoire syncytial (RSV), les chercheurs ont déterminé que la NHC est un inhibiteur puissant du RSV, du virus de l'influenza B (IBV) et du virus de l'influenza (IAV) humain, aviaire et porcine. La NHC n'a pas montré de résistance robuste au RSV-A2 et à l'IAV-WSN in vitro. En outre, il a présenté une grande stabilité métabolique dans les cellules épithéliales bronchiques trachéales humaines primaires (HBTEC) ainsi qu'une bonne biodisponibilité et une

bonne tolérance orales chez la souris. Ce composé peut réduire la charge virale dans les poumons et atténuer les symptômes dans les modèles de souris infectées par le VRS, les virus de la grippe saisonnière et le virus de la grippe aviaire hautement pathogène (IAV). En outre, elle peut bloquer la propagation du virus dans le modèle de transmission du VAI chez le cobaye. Ces études ont démontré que la NHC est un candidat thérapeutique pour les maladies de type grippal. [213]

Le NHC a également été trouvé pour inhiber le coronavirus. Barnard et al. ont trouvé que le NHC était l'un des composés actifs contre le SARS-CoV avec une concentration efficace (CE90) de 90% de 6 μ M. Le NHC inhibe également la réplication de HCoV-NL63, la valeur de la concentration inhibitrice (IC50) est d'environ 400 nM, et la valeur de la concentration toxique (CC50) est d'environ 80 μ M. Le NHC a été prouvé pour inhiber le virus de l'hépatite murine (MHV) (EC50 = 0,17 μ M) et MERS-CoV (EC50 = 0,56 μ M) de manière dépendante de la dose avec une faible cytotoxicité. Les essais d'ajout de médicaments ont montré que le NHC a significativement inhibé la réplication de MHV à des stades précoces du cycle de réplication viral. Les types de mutations induites par le NHC ont augmenté avec l'augmentation de la concentration de NHC, et le NHC a augmenté le nombre et le ratio de mutations de transition G:A et C:U après une seule infection. Il a été trouvé que l'inhibition du NHC est modestement affectée par l'activité de correction d'erreur médiée par ExoN .

Bien que Molnupiravir et Remdesivir soient tous les deux des analogues de nucléosides, des différences significatives existent dans leur mécanisme d'action. Plusieurs études ont clarifié les mécanismes de molnupiravir, mettant en évidence son rôle important dans la suppression de l'infection à SARS-CoV-2. [213]

Afin de clarifier le mécanisme antiviral de Molnupiravir, les chercheurs ont mené plusieurs expériences. Il a été démontré que NHC peut participer à la réplication virale et augmenter les substitutions de G à A et de C à U, introduisant des mutations dans la

synthèse virale et inactivant les virus descendants. Normalement, G se lie à C (G:C) et A se lie à U ou T (A:U/A:T) selon le principe de la complémentarité des paires de bases, mais NHC peut se lier à A ou G, respectivement. Après incorporation dans la chaîne de modèle, l'extension du produit NHC:A ou NHC:G peut être légèrement inhibée par U:A ou C:G, mais cette inhibition peut être affaiblie lorsque la concentration de NHC est suffisamment élevée. Dans la réplication ultérieure, des mutations de G à A (G:NHC:A) et de C à U (C:G:NHC:A:U) pourraient être observées alors que NHC se lie à A ou G, ce qui est probablement lié à la forte fonction antivirale de molnupiravir. En outre, Cramer P et ses collègues ont étudié quantitativement l'effet de NHC sur la synthèse d'ARN. Ils ont démontré que le monophosphate de NHC (M) peut se lier à A ou G avec deux formes tautomères différentes par analyse d'extension d'ARN, ce qui permet que NHC puisse être utilisé comme substrat pour la synthèse d'ARN. Et l'insertion de M n'affecterait pas l'extension de la chaîne d'ARN, ce qui permet que la chaîne contenant M puisse être synthétisée avec l'existence de RdRp et du triphosphate de NHC (MTP).[213]

Cependant, lorsque la chaîne d'ARN antisens contenant des nucléotides M est utilisée en tant que chaîne de modèle, les positions correspondantes de M, A, G sont appariées avec A/G, U/M, C/M aléatoirement dans la chaîne d'ARN descendants, causant des mutations dans la chaîne descendante. Avec l'accumulation de mutations, les protéines virales normales ne peuvent pas être traduites à partir de brins de descendance et sont finalement létales pour le virus.. [213]

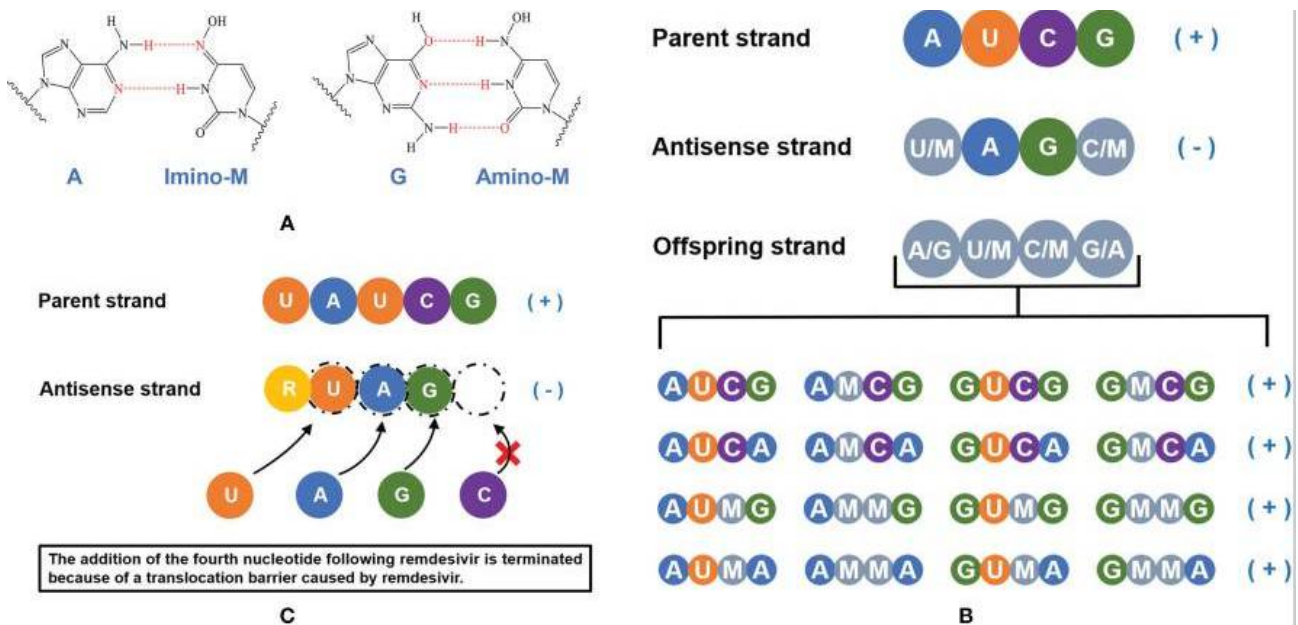


Figure 29: Une illustration schématique du mécanisme de molnupiravir et remdesivir.[213]

(A) Le monophosphate de NHC (M) peut se lier à A ou G. (B) Le triphosphate de NHC peut être utilisé en tant que substrat pour la synthèse de l'ARN, l'ajout de monophosphate de NHC (M) ne termine pas l'extension de la chaîne d'ARN anti-sens, mais entraîne des mutations accumulées. (C) La forme active de remdesivir agit en tant qu'analogue de nucléoside, le triphosphate de remdesivir (RTP) peut être utilisé en tant que substrat et le monophosphate de remdesivir (R) peut se lier avec le monophosphate d'uridine (U) dans la chaîne d'ARN du modèle. L'ajout du quatrième nucléotide suivant remdesivir est interrompu en raison d'une barrière de translocation, ce qui impactera la réplication de l'ARN. [213]

Remdesivir, another nucleoside analog, is the first approved antiviral treatment against COVID-19. En comparaison avec molnupiravir, remdesivir ne causerait pas de mutations de l'ARN. Après l'incorporation de remdesivir dans la chaîne d'ARN, l'ajout du quatrième nucléotide sera terminé en raison d'une barrière de translocation. Cependant, la barrière de translocation causée par remdesivir pourrait être éliminée dans un système à concentration élevée de NTP, ce qui peut expliquer en partie pourquoi l'activité anti-SARS-CoV-2 de remdesivir dans les essais cliniques n'est pas satisfaisante. De plus, les paires de bases M:G et M:A formées par le monophosphate NHC sont stables, ce qui évite l'élimination de M par les exonucléases Nsp14, ce qui peut expliquer pourquoi molnupiravir a une activité antivirale supérieure à celle de remdesivir. Des expériences in vivo et in vitro ont montré que la réduction de la charge virale MERS-CoV était liée à la fréquence accrue de mutations, ce qui appuie également la conclusion de Gordon et al. et Kabinger et al. Les études ci-dessus ont analysé le mécanisme de molnupiravir et montré qu'il peut être utilisé comme un médicament antiviral efficace pour combattre COVID-19 et d'autres maladies zoonotiques. [213]

En tant que pro-médicament oral de l'analogie de nucléoside NHC/EIDD-1931, le molnupiravir/EIDD-2801 a fait l'objet de plusieurs expériences précliniques. Contrairement au médicament prototype EIDD-1931, EIDD-2801 a une meilleure biodisponibilité orale chez les souris, les primats non-humains et les furets, qui peut être efficacement hydrolysé in vivo et a un niveau d'action médicamenteuse similaire. Par conséquent, EIDD-2801 est fréquemment utilisé pour les tests d'efficacité in vivo, tandis que NHC est utilisé pour les expériences en culture cellulaire. L'efficacité et la sécurité d'EIDD-2801 ont été démontrées sous plusieurs aspects, ce qui a posé les fondements pour une utilisation clinique ultérieure. [213]

Des études réalisées sur des cellules primaires humaines et d'autres lignées cellulaires ont certifié que NHC a une activité antivirale puissante contre une variété de coronavirus tels que SARS-CoV, SARS-CoV-2 et MERS-CoV. La valeur de la concentration inhibitoire à 50% (IC50) de molnupiravir contre SARS-CoV-2 était de

0,3 μM dans les cellules Vero et de 0,08 μM dans la lignée cellulaire d'épithélium pulmonaire humain Calu-3. La valeur de la concentration efficace à 50% (EC50) de NHC contre le virus SARS-CoV-2 infectant les cellules Vero E6-GFP et Huh7 était respectivement de 0,3 μM et 0,4 μM (75). En utilisant des cellules d'épithélium respiratoire humain trachéal (HtAEC) et des cellules d'épithélium respiratoire humain de petites voies respiratoires (HsAEC) pour évaluer les médicaments contre SARS-CoV-2, Do et al. ont trouvé que EIDD-1931 pouvait inhiber la réplication de l'ARN viral de manière dépendante de la dose et réduire les titres de virus infectieux dans le supernatant. [213]

En développant un système rapporteur Gluc dépendant de RdRp de SARS-CoV-2, Zhao et al. ont démontré que molnupiravir inhibait fortement le RdRp de SARS-CoV-2 et que l'EC50 était de 0,22 μM . Cox et al. ont validé la puissance de NHC contre l'isolat clinique de SARS-CoV-2 en culture cellulaire et ont révélé que les valeurs EC50 et EC90 étaient respectivement de 3,4 μM et 5,4 μM . Les résultats ci-dessus ont vérifié l'efficacité et la faible cytotoxicité de NHC contre SARS-CoV-2 dans différentes lignées cellulaires, mettant en évidence son importance pour la recherche clinique (Tableau VIII). [213]

Tableau VIII: Activité anti-SARS-CoV-2 in vitro de molnupiravir/NHC dans des essais à base de cellules.[213]

Component	Virus	Cell line	Key results
NHC	SARS-CoV, SARS-CoV-2 and MERS-CoV	primary human airway epithelial (HAE) cells	NHC is active against several coronaviruses including SARS-CoV, SARS-CoV-2 and MERS-CoV. The IC ₅₀ of molnupiravir against SARS-CoV-2 was 0.3 μM in Vero cells and 0.08 μM in human lung epithelial cell line Calu-3.
NHC	SARS-CoV-2	Vero E6-GFP and Huh7 cells	The EC ₅₀ value of NHC against SARS-CoV-2 virus-infected Vero E6-GFP and Huh7 cells was 0.3 μM and 0.4 μM, respectively.
NHC/EIDD-1931	SARS-CoV-2	Human tracheal airway epithelial cells (HtAECs) and human small airway epithelial cells (HsAECs)	EIDD-1931 could dose-dependently inhibit viral RNA replication and reduce infectious virus titers in the supernatant.
Molnupiravir	SARS-CoV-2	HEK-293 cells	Molnupiravir showed strong inhibition of SARS-CoV-2 RdRp activity with an EC ₅₀ value of 0.22 μM.
NHC	2019-nCoV/USA-WA1/2020	Vero E6 cells	Four-parameter variable slope regression modeling of the dose-response data revealed that the EC ₅₀ and EC ₉₀ value were approximately 3.4 μM and 5.4 μM, respectively.

Les modèles animaux peuvent être utilisés pour enquêter sur la pathogénicité et la transmissibilité des coronavirus humains hautement pathogènes récents et pour évaluer l'activité inhibitrice in vivo de nouveaux médicaments. Molnupiravir a montré une activité antivirale à large spectre puissante dans des modèles murins, de hamsters syriens et de furets, ce qui fournit une forte preuve du rôle prometteur de ce composé pour la thérapie antivirale clinique humaine. EIDD-2801 présente d'excellentes propriétés pharmacocinétiques chez les singes cynomolgus et les furets, et le profil pharmacocinétique par dose unique orale (PK) en furets fournit des informations sur la sélection de la dose pour les essais cliniques. Les études ont montré que EIDD-2801 atteint une distribution et un anabolisme efficaces in vivo à la concentration administrée par voie orale de 128 mg/kg et une dose unique orale de EIDD-2801 à 128 mg/kg chez les furets a entraîné des concentrations pulmonaires de EIDD-1931 de $10,7 \pm 1,2$ nmol/g. Et 7 jours avec une administration deux fois par jour (b.i.d.) de la concentration de 100 mg/kg de EIDD-2801 ont été bien tolérés par les furets sans effets indésirables apparents. En établissant un modèle épithélial respiratoire bien différencié humain adapté à la maladie, cultivé à l'interface air-liquide (ALI), qui possède simultanément les propriétés structurelles et cellulaires des tissus pulmonaires humains, Toots et al. ont identifié que la valeur de la concentration cytotoxique 50% (CC50) de NHC pour les cellules épithéliales respiratoires était de 137 μ M et la valeur de la concentration efficace 50% (EC50) contre l'infection par IAV ou IBV était d'environ 0,06-0,08 μ M. L'indice de spécificité (SI=CC50/EC50) contre différentes souches d'influenza dans les tissus épithéliaux respiratoires humains était de 1713-2283. Bien que les dommages tissulaires induits par IAV ne puissent pas être réversés dans un modèle épithélial, le traitement médicamenteux a pu significativement réduire le nombre de virus libérés dans le surnageant. De la même manière, Rosenke et al. ont détecté des niveaux comparables de NHC/EIDD-1931 mais pas d'EIDD-2801 dans les poumons de tous les animaux traités, car EIDD-2801 se hydrolyse rapidement en NHC. [213]

Wahl et al. ont construit un système de réplication SARS-CoV-2 chez des souris immunodéficientes implantées avec un tissu pulmonaire humain (modèle LoM). Une analyse approfondie du tissu pulmonaire humain LoM a révélé que l'infection aiguë par SARS-CoV-2 est hautement pathogène et provoque une forte réponse chimokine prolongée de type I d'interférons et de cytokines inflammatoires. Les résultats thérapeutiques ont indiqué que l'administration de molnupiravir/EIDD-2801 a considérablement réduit le nombre de particules infectieuses dans le tissu pulmonaire humain LoM de plus de 25 000 fois ($p=0.0002$). Lorsque le traitement a été amorcé 48 heures après l'exposition, le titre viral a été significativement réduit de 96% ($P=0,0019$). Il convient de noter que plus le traitement par le molnupiravir était amorcé tôt après l'exposition au SRAS-CoV-2, plus la réduction de la réplication virale était prononcée. Les résultats des expériences prophylactiques ont montré que le molnupiravir réduisait le titre du virus de plus de 100 000 fois. En outre, on trouve un plus grand nombre de débris cellulaires et de cellules positives pour la nucléoprotéine dans les alvéoles des souris témoins par rapport aux souris du groupe traité au molnupiravir, ce qui indique que le molnupiravir est très efficace pour prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2 et son effet pathogène in vivo [213]. En utilisant un modèle de souris C57BL/6 à doses progressives prophylactiques et thérapeutiques, Sheahan et al. ont montré que l'administration prophylactique ou thérapeutique d'EIDD-2801 diminuait de manière significative ou prévenait la perte de poids corporel, réduisait considérablement les hémorragies pulmonaires et diminuait le titre viral dans les poumons de manière dose-dépendante après une infection par le SRAS-CoV. Ainsi, l'EIDD-2801, administré à titre prophylactique et thérapeutique, est un agent antiviral puissant capable de prévenir la réplication du SRAS-CoV et la maladie. Cette étude a également montré que le degré de bénéfice clinique dépend de la durée du traitement après l'infection. [213]

L'EIDD-2801 a montré la même inhibition puissante de la réplication du SRAS-CoV-2 dans un modèle de hamster syrien, et l'analyse des échantillons de tissu pulmonaire a révélé que l'EIDD-2801 était capable de réduire de manière significative le nombre de copies du génome de l'ARN viral et les niveaux de virus infectieux. L'analyse par immunohistochimie (IHC) a montré que le contenu en antigènes viraux du groupe témoin du véhicule était significativement plus élevé que celui du groupe traité, et la valeur moyenne du signal des antigènes viraux dans les groupes du véhicule était 4,71 fois supérieure à celle du groupe de prévention du médicament et 3,68 fois supérieure à celle du groupe de traitement du médicament . Abdelnabi et al. ont comparé l'efficacité du molnupiravir contre différentes souches de SRAS-CoV-2, notamment la souche Wuhan, les variantes B.1.1.7 et B.1.351, dans le modèle d'infection du hamster syrien. Le traitement par le molnupiravir a réduit de manière significative les copies d'ARN viral et les titres de virus infectieux dans les poumons, quelles que soient les variantes du SRAS-CoV-2. En outre, les scores histopathologiques pulmonaires cumulatifs ont été notablement améliorés, et aucune bronchopneumonie ou une bronchopneumonie focale, une inflammation périvasculaire ainsi qu'un œdème périvasculaire n'ont été observés chez les animaux recevant du molnupiravir par rapport au groupe témoin. Au fur et à mesure de l'émergence de nouvelles souches variantes, ce composé pourrait devenir un outil important dans la lutte contre la pandémie de COVID-19. [213]

Bien que plusieurs modèles d'infection par le SRAS-CoV-2 aient été établis chez la souris et le hamster, aucune étude ne confirme la transmission du virus entre espèces. En revanche, le modèle du furet récapitule les principales caractéristiques de l'infection par le virus de la grippe humaine, la manifestation et la propagation de l'infection virale étant similaires à la transmission asymptomatique dans la population humaine de jeunes adultes. Les furets ont été utilisés pour évaluer la transmission, l'infection et l'efficacité du traitement médicamenteux du SRAS-CoV-2, ce qui

constitue un appui solide pour le développement d'interventions thérapeutiques. L'évaluation de l'efficacité des médicaments contre le virus de la grippe chez les furets a montré que le traitement oral de la NHC réduisait les charges virales de plusieurs ordres de grandeur. Les animaux traités par NHC ont été soulagés de la fièvre, de l'histopathologie épithéliale des voies respiratoires et de l'inflammation par rapport aux témoins. Lors de l'évaluation de la propagation du virus dans les petites voies respiratoires, l'application thérapeutique de NHC a réduit de façon marquée les titres du virus de la grippe dans le liquide de lavage bronchioloalvéolaire et les coupes de tissu pulmonaire. La détection immunohistochimique a montré une faible infection virale dans la couche épithéliale des cornets nasaux et dans les coupes de poumon chez les animaux traités par l'EIDD-2801, ce qui démontre encore l'efficacité du médicament dans l'inhibition de l'invasion virale. En outre, une autre étude a montré que l'EIDD-2801 pouvait réduire considérablement la charge de SRAS-CoV-2 dans les voies respiratoires supérieures et bloquer complètement la propagation du virus chez le furet. Des études sur le modèle de furet infecté par le SRAS-CoV-2 ont montré que le traitement par le molnupiravir n'a pas provoqué d'effets indésirables évidents, et que les numérations des globules blancs et des plaquettes chez les animaux sont restées dans la plage normale. Ces études ont démontré que le traitement préventif et thérapeutique par le molnupiravir est capable d'inhiber dans une certaine mesure la transmission du virus chez les furets. [213]

De plus, l'effet antiviral combiné du favipiravir et du molnupiravir dans un modèle d'infection par le SRAS-CoV-2 chez le hamster syrien a été étudié. Les résultats ont montré que des doses sous-optimales de favipiravir ou de molnupiravir entraînent une réduction d'environ 1,2 log₁₀ des titres de virus infectieux dans les poumons, le traitement combiné entraîne une réduction de plus de 4,5 log₁₀ des titres de virus. En outre, ils ont constaté que le traitement combiné molnupiravir/favipiravir entrave la propagation virale chez les hamsters de contact. Une étude mécaniste a

révélé que le traitement combiné augmentait le taux de mutation du génome viral par rapport au traitement en monothérapie. En outre, plusieurs études ont démontré l'efficacité prophylactique et thérapeutique du médicament contre les infections par les virus de la grippe A et B dans des modèles épithéliaux des voies respiratoires humaines, des modèles de souris et des modèles de furets pertinents pour la maladie. Les études ci-dessus fournissent des preuves solides de l'efficacité antivirale du molnupiravir. [213]

Des méthodes bioanalytiques rapides pour la quantification de la NHC dans le plasma humain et du NHC-triphosphate intracellulaire (NHCtp) dans les lysats de cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) ont été développées et validées par Parsons et al. Les résultats ont montré que la NHC était détectée dans le plasma avec une limite inférieure de quantification (LLOQ) de 1 ng/mL et que la linéarité primaire était de 1-5000 ng/mL. La LLOQ de la NHCtp dans les lysats de PBMC était de 1 pmol/échantillon, avec une gamme d'étalonnage de 1-1500 pmol/échantillon. La détermination du molnupiravir dans les tissus vitaux et de sa forme bioactive NHC dans le plasma, ainsi que du NHCtp à l'intérieur des cellules est utile pour déterminer l'efficacité thérapeutique des médicaments et caractériser leurs propriétés pharmacocinétiques, ce qui constitue une bonne base pour les études cliniques. Bien que des études aient démontré la bonne tolérance de l'administration de doses multiples de molnupiravir/EIDD-2801 chez différents animaux, les effets possibles de ce médicament sur la santé du fœtus sont actuellement inconnus. Ainsi, des études expérimentales restent à mener pour évaluer les effets indésirables possibles sur la santé du fœtus avant d'utiliser ce composé pour un traitement pendant la grossesse. [213]

Le SRAS-CoV-2 est un virus à ARN positif simple brin dont le génome est généralement caractérisé par des taux d'erreur élevés, des rendements viraux élevés, un temps de réplication court et une recombinaison homologe et non homologe

abondante. Par conséquent, des " essais viraux " composés de différentes populations de mutants génomiques présentant différents degrés d'aptitude sont générés, qui peuvent rapidement développer une résistance aux médicaments tout en maintenant l'aptitude virale globale, ce qui pose un grand défi au développement de médicaments antiviraux à large spectre. [213]

À l'heure actuelle, peu d'études portent sur la résistance des variants du SRAS-CoV-2 au molnupiravir. Les études disponibles sur les CoVs ont montré que le molnupiravir résout le problème de la résistance des CoVs tout en assurant l'innocuité et l'efficacité. De plus, le molnupiravir établit une barrière génétique élevée pour empêcher les virus d'échapper à l'inhibition. Le NHC est le métabolite du molnupiravir, qui s'incorpore dans l'ARN viral et remplace le nucléoside cytidine, augmentant ainsi le taux de mutations virales. Toutefois, après l'exposition répétée du virus de la grippe au médicament, selon les analyses de séquences génétiques, aucune de ces mutations n'est devenue allèle-dominante ou n'a entraîné une forte résistance. De plus, l'activité antivirale de la NHC n'était pas limitée par la variation naturelle des acides aminés de la RdRp. Sheahan et al. ont découvert que le molnupiravir avait une forte puissance antivirale contre les CoVs portant des mutations de résistance au remdesivir. Agostini et al. ont fait passer deux lignées de MERS-CoV pendant 30 fois en présence de concentrations croissantes de NHC et ont testé la sensibilité à la NHC, les résultats ont montré que peu de résistance acquise était générée. Inversement, la catastrophe d'erreurs virales provoquée par ce composé peut bloquer la résistance, car le molnupiravir construit une barrière génétique hautement résistante capable de lutter contre l'inhibition par échappement du virus de la grippe. Cependant, une adaptation par le biais d'un passage en série *in vivo* pourrait être nécessaire pour mieux prédire si une résistance antivirale à l'EIDD-2801/NHC pourrait finalement émerger (86). Comme la perte du nsp14 pourrait augmenter la sensibilité du SRAS-CoV au remdesivir, il est également nécessaire d'étudier l'effet de l'activité de relecture du nsp14 sur l'activité antivirale du NHC. Une étude a démontré que le traitement

combiné du molnupiravir et du favipiravir présente une puissance antivirale combinée prononcée contre le SRAS-CoV-2 dans un modèle d'infection chez le hamster. Le traitement combiné pourrait réduire considérablement les inquiétudes concernant le développement de la résistance au molnupiravir. De plus, il a été signalé que le molnupiravir pouvait inhiber de façon significative différents variants du SRAS-CoV-2 dans le modèle d'infection du hamster syrien. [213]

Il y a sept essais cliniques pour le molnupiravir, dont deux sont terminés, trois sont en cours de recrutement, un est actif mais ne recrute pas, et un est terminé. [213]

L'essai clinique actuellement terminé (NCT04392219) est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, première étude chez l'homme, conçue pour évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'EIDD-2801 après administration orale à des volontaires sains. La date réelle de fin d'étude est le 11 août 2021. Cet essai a impliqué 130 participants et a été sponsorisé par Ridgeback Biotherapeutics, LP. Les chercheurs ont évalué la tolérance, l'innocuité et la pharmacocinétique de doses ascendantes uniques et multiples de molnupiravir. Les sujets appropriés ont été répartis au hasard dans un rapport 3:1 dans le groupe molnupiravir ou placebo. Chaque cohorte comprenait 8 participants, dont 6 ont reçu du molnupiravir et 2 du placebo. Les sujets ont reçu des doses orales uniques de 50 à 1600 mg de molnupiravir ou de placebo dans la portion d'évaluation à dose unique, et les sujets ont reçu 500 à 800 mg de molnupiravir ou de placebo par voie orale deux fois par jour pendant 5,5 jours dans la portion ascendante à doses multiples. Les résultats ont montré que le molnupiravir était absorbé et bien toléré. En général, 37,5% et 44,6% des sujets ont signalé un événement indésirable dans le groupe des doses ascendantes uniques et multiples, respectivement. Les deux groupes n'ont pas présenté de tendances apparentes d'événements indésirables liés à la dose, avec une incidence plus élevée d'événements indésirables dans le groupe placebo que dans le groupe molnupiravir, et 93,3% des événements indésirables étaient légers. Aucun résultat cliniquement significatif ni aucune tendance liée à la dose n'ont été observés dans les

données de laboratoire clinique, les signes vitaux et l'électrocardiogramme. Par conséquent, lors de l'administration orale de doses cliniquement pertinentes à des volontaires sains, le molnupiravir est bien toléré et présente une excellente pharmacocinétique proportionnelle à la dose avec une variabilité relativement faible. [213]

Un autre essai clinique (NCT04405570), qui est terminé, est un essai de phase IIa randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, visant à évaluer l'efficacité antivirale de l'EIDD-2801 en mesurant le temps d'élimination du virus infectieux à partir d'écouvillons nasopharyngés chez des personnes atteintes du COVID-19. Les participants éligibles comprenaient des adultes non vaccinés en consultation externe chez qui une infection par le SRAS-CoV-2 a été diagnostiquée et dont les symptômes sont apparus dans les 7 jours. Les participants ont été répartis de manière aléatoire dans le groupe 1:1 pour 200 mg de molnupiravir ou un placebo, ou 3:1 pour le groupe molnupiravir (400 ou 800 mg) ou un placebo, deux fois par jour pendant 5 jours. Parmi les 202 sujets traités, les chercheurs ont constaté que l'isolement du virus infectieux chez les participants ayant reçu 800 mg de molnupiravir a considérablement diminué par rapport aux participants ayant reçu le placebo au jour 3 (1,9% contre 16,7%) ($P=0,016$). L'isolement des virus infectieux a également diminué au jour 5 après le traitement par le molnupiravir, car aucun virus n'a été isolé chez les participants ayant reçu 400 ou 800 mg de molnupiravir, comparativement à 11,1% (6/54) de ceux ayant reçu le placebo ($p=0,03$). Les analyses d'innocuité de cet essai ont confirmé que le molnupiravir était bien toléré, sans augmentation des effets indésirables graves liés au traitement ou à la dose par rapport au groupe placebo. Entre-temps, selon un avis annoncé par MERCK, quatre événements indésirables graves sont survenus et ont entraîné une hospitalisation non liée au traitement par le molnupiravir. Parallèlement, l'investigateur principal de l'essai, le Dr William Fischer, a estimé que les résultats de cette étude confirmaient la capacité du molnupiravir à réduire la réplication du SRAS-CoV-2 chez les premiers patients de l'étude COVID-19. [213]

L'essai clinique dont le recrutement est actuellement interrompu est une étude clinique de phase 2-3, randomisée, contrôlée par placebo et en double aveugle (NCT04575597). Cet essai prévoit de recruter 1850 adultes non vaccinés et non hospitalisés présentant un COVID-19 léger ou modéré et au moins un symptôme ou une condition médicale sous-jacente associée à un risque accru de COVID-19 sévère. La sécurité et la tolérance du molnupiravir seront évaluées par le pourcentage de participants qui ont été hospitalisés et/ou sont décédés jusqu'au 29ème jour. Lors de l'analyse intermédiaire, 7,3% des patients ayant reçu du molnupiravir ont été hospitalisés jusqu'au 29e jour, contre 14,1% des patients sous placebo qui ont été hospitalisés ou sont décédés. Cela suggère que le molnupiravir a réduit d'environ 50% le risque d'hospitalisation ou de décès chez les patients de l'étude COVID-19. Au 29e jour de l'essai, aucun décès n'avait été signalé chez les patients traités par le molnupiravir, contre huit décès chez les patients traités par le placebo. L'efficacité du molnupiravir n'a pas été affectée par la durée d'apparition des symptômes ou les facteurs de risque potentiels, et l'incidence des effets indésirables était comparable dans les groupes molnupiravir et placebo (35% et 40%, respectivement), de même que l'incidence des effets indésirables dus au médicament était comparable dans les deux groupes (12% et 11%, respectivement). L'analyse de tous les participants a montré que le pourcentage de participants qui ont été hospitalisés ou qui sont décédés jusqu'au 29e jour était plus faible dans le groupe molnupiravir que dans le groupe placebo (6,8% contre 9,7%). Un décès a été signalé dans le groupe molnupiravir et 9 dans le groupe placebo au jour 29. Des événements indésirables ont été signalés chez 30,4% des patients du groupe molnupiravir et 33,0% des patients du groupe placebo. [213]

L'essai clinique interrompu (NCT04575584) est une étude clinique de phase 2-3, randomisée, contrôlée par placebo et à double insu, visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique du MK-4482 chez des adultes hospitalisés atteints de COVID-19 léger, modéré ou grave. Elle a été interrompue pour des raisons commerciales. [213]

Sur la base d'une analyse intermédiaire prévue des données des essais de phase II-III, il a été décidé de procéder à la partie phase 3 de l'étude chez les patients externes (MOVEOUT). Les patients hospitalisés ont été exclus (MOVEIN) parce que les données suggèrent que le molnupiravir est peu susceptible de montrer un bénéfice clinique chez les patients hospitalisés, qui ont généralement une plus longue durée de symptômes avant l'entrée dans l'étude. [213]

Trois essais sont en cours de recrutement (NCT04746183, NCT04405739, NCT04939428). L'essai AGILE (essai de plateforme de phase précoce pour COVID-19) en phase 1 et phase 2 a été affiché pour la première fois le 9 février 2021, le promoteur étant l'Université de Liverpool. Dans cet essai, les chercheurs ont cherché à évaluer l'innocuité et la dose optimale de molnupiravir chez 600 participants atteints d'une infection symptomatique précoce (adultes en consultation externe présentant une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et présentant au moins un symptôme bien contrôlé, notamment une maladie cardiovasculaire, une maladie pulmonaire chronique, un déficit immunitaire, un diabète, un $IMC \geq 30$ ou une hypertension nécessitant un traitement médicamenteux). Les résultats de la phase Ib ont montré que le molnupiravir était bien toléré aux doses de 300, 600 et 800 mg, sans aucun effet indésirable sérieux ou grave. Et une dose de 800 mg deux fois par jour pendant 5 jours a été recommandée pour l'évaluation de phase II. [213]

La sécurité du molnupiravir/EIDD-2801 et son effet sur l'excrétion virale du SRAS-CoV-2 (END-COVID) est en phase 2, sponsorisée par Ridgeback Biotherapeutics, LP. Cet essai prévoit de recruter 96 participants adultes déjà hospitalisés et présentant des symptômes associés au COVID-19. Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'excrétion virale du SRAS-CoV-2 chez des adultes nouvellement hospitalisés afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du molnupiravir pour le traitement du COVID-19. [213]

L'étude du molnupiravir/MK-4482 pour la prévention de l'infection par le COVID-19 chez les adultes (MK-4482-013/MOVe-AHEAD), affichée pour la première fois le 25 juin 2021, est un essai de phase 3 visant à déterminer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du molnupiravir chez les adultes qui résident avec une personne infectée par le COVID-19 et qui n'ont pas de COVID-19 confirmé ou suspecté. [213]

En tant que promédicament d'analogue nucléosidique, la NHC exerce des effets antiviraux en provoquant des mutations létales pendant la synthèse de l'ARN viral. Cependant, en raison de l'intermédiaire commun du ribose diphosphate partagé par les précurseurs de l'ARN et de l'ADN, la NHC présente un risque potentiel de toxicité pour l'hôte. L'activité mutagène potentielle de la NHC pour l'hôte a été vérifiée par un système de sélection de gènes à une concentration de 3 μM dans les cellules A549-hACE2. L'expérience d'Ames a donné les mêmes résultats, à savoir que le molnupiravir présente une toxicité potentiellement génétique (46). Les études susmentionnées indiquent que le molnupiravir comporte un risque de cancérogenèse, ce qui soulève des inquiétudes quant aux effets secondaires permanents du molnupiravir. Cependant, les résultats expérimentaux susmentionnés ont été obtenus uniquement au niveau cellulaire, et il convient de mentionner que dans l'enquête de Zhou et al., même après 32 jours de traitement avec 3 μM de rNHC, l'effet de mutagenèse n'était pas aussi fort que celui d'une minute d'exposition aux UV. De manière plus significative, la génotoxicité ne doit pas être expliquée uniquement par les tests au niveau cellulaire. Le test de mutagénicité mandaté par la FDA des États-Unis a fourni des preuves solides que le test d'Ames pour le molnupiravir n'avait pas d'association génotoxique. Les résultats de l'essai de mutagénicité Pig-A et de l'essai transgénique Big Blue® (cII Locus) chez les rongeurs, des outils puissants pour évaluer la perniciosité de la mutagénicité chez les humains, ont confirmé que l'administration de molnupiravir à des doses plus élevées et pendant des périodes plus longues qu'en clinique n'a pas entraîné une augmentation du taux de mutation chez les

animaux, ce qui a grandement facilité le lancement des études cliniques sur le molnupiravir, et des études sur l'innocuité et la tolérabilité du molnupiravir chez les patients non hospitalisés de COVID-19 sont en cours. Les données cliniques de phase 1 du molnupiravir ont été publiées, dans lesquelles les participants ont été regroupés pour recevoir soit une dose ascendante unique (50 mg-1600 mg), soit des doses ascendantes multiples (dose biquotidienne de 50 mg-800 mg) de molnupiravir afin d'étudier sa tolérance. Dans le groupe recevant une dose ascendante unique, la proportion de participants ayant signalé des effets indésirables après l'administration du placebo était plus élevée que celle du molnupiravir (43,8% contre 35,4%). La même situation a été observée dans le groupe recevant des doses multiples (50,0% dans le groupe placebo contre 42,9% dans le groupe molnupiravir). 93% des personnes ayant présenté des effets indésirables du molnupiravir étaient légers. De plus, l'analyse pharmacocinétique a montré que le molnupiravir était bien absorbé et qu'à une dose de 200 à 800 mg, la concentration du médicament dans le plasma était suffisante pour prévenir efficacement la transmission du SRAS-CoV-2 dans les modèles animaux. Dans l'étude de phase 2a, le molnupiravir était bien toléré et l'incidence des effets secondaires était similaire dans tous les groupes. L'essai actuel de phase 3 a également montré que le nombre d'événements indésirables dans le groupe molnupiravir était comparable à celui du groupe placebo (30,4% contre 33,0%), ce qui a favorisé l'autorisation du molnupiravir par la MHRA du Royaume-Uni et la FDA des États-Unis. [213]

L'impact à long terme du molnupiravir sur les humains est impossible à déterminer à partir des données actuelles, ce qui pourrait nécessiter une exploration de plus de 10 ans. Compte tenu de la sécurité clinique du molnupiravir, de son efficacité contre le SRAS-COV-2 et du risque de maladie grave associé au COVID-19, l'administration à court terme de molnupiravir chez les patients non hospitalisés atteints du COVID-19 semble être une stratégie clinique viable pour contrôler la pandémie. [213]

Les virus à ARN représentent un grand risque pour la santé humaine mondiale et constituent une source majeure de maladies infectieuses émergentes et réémergentes. Woolhouse et Brierly ont dressé un catalogue de 214 virus à ARN infectieux pour l'homme, reliant ces virus à des métadonnées affectant certaines caractéristiques de leur épidémiologie, notamment la date du premier rapport d'infection humaine, la transmission dans la population, la voie de transmission et la gamme d'hôtes. Ils pensent que le changement climatique, l'utilisation des sols et l'urbanisation conduiront à la découverte d'un plus grand nombre de virus à ARN, et que ceux ayant un potentiel pandémique pourraient apparaître. Au XXI^e siècle, trois maladies zoonotiques à coronavirus ont gravement affecté la santé des populations : le SRAS-CoV en 2002/3, le MERS-CoV persistant en 2012 et l'actuelle pandémie mondiale de SRAS-CoV-2. L'émergence de ces virus pose de grands défis aux scientifiques, qui doivent comprendre rapidement les facteurs pathogènes, mettre au point des réactifs de diagnostic, analyser les caractéristiques des virus, remonter aux origines du virus et développer des médicaments et des vaccins. [213]

L'épidémie mondiale de COVID-19 a souligné la nécessité de disposer de vaccins et de médicaments antiviraux efficaces. Le molnupiravir est un médicament antiviral analogue aux nucléosides, qui peut être converti en prodrogues selon les besoins. Il présente une biodisponibilité orale élevée, une activité antivirale à large spectre et une barrière élevée au développement de la résistance antivirale. Ces caractéristiques du molnupiravir contribuent à son développement rapide en tant que thérapeutique du COVID-19. Les médicaments antiviraux oraux jouent un rôle important dans le traitement des patients atteints de COVID-19, notamment pour réduire les risques d'hospitalisation et de décès dus au COVID-19. Les médicaments antiviraux oraux sont non seulement pratiques à utiliser pour les patients, mais ils réduisent également la pression sur les systèmes médicaux de santé. De plus, leur grande stabilité ne nécessite pas de méthodes de stockage et de transport particulières,

ce qui leur permet de jouer un rôle de premier plan dans le traitement des patients atteints du COVID-19. Le 5 novembre 2021, Pfizer a annoncé que son médicament antiviral oral paxlovid était sûr et efficace pour l'infection par le SRAS-CoV-2. Par rapport au placebo, le paxlovid a réduit de 89% le risque d'hospitalisation ou de décès des patients adultes à haut risque pendant la période de suivi de 28 jours. Il bloque la réplication du virus en inhibant l'activité de la protéase 3CL. Le 12 décembre, la FDA américaine a approuvé l'EUA du paxlovid pour le traitement des adultes et des enfants atteints de COVID-19 léger à modéré. [213]

Outre le molnupiravir et le paxlovid, trois autres médicaments oraux anti-COVID-19 sont en cours d'essais cliniques de phase 3 : les inhibiteurs de protéase 3CL s217622 (développés par Shionogi, Japon), l'inhibiteur RdRp AT-527 (développé conjointement par Roche, Suisse et Atea, Etats-Unis), et l'antagoniste ACE2 et TMPRSS2 du SRAS-CoV-2, le proxalutamide (initié par Kintor Pharma, Chine). [213]

De plus, notre groupe a découvert que la cépharanthine peut inhiber efficacement l'entrée et la réplication du GX_P2V, qui présente une homologie élevée avec le SARS-CoV-2, ce qui montre l'activité antivirale potentielle de la cépharanthine contre le SARS-CoV-2. Zhang et al. ont également montré que la thérapie combinée de cépharanthine et de trifluopérazine a un effet extraordinaire sur l'infection causée par la variante B.1.351. La découverte et l'application de médicaments antiviraux de plus en plus puissants deviendront une arme puissante pour bloquer l'épidémie de COVID-19. [213]

Cependant, plusieurs points méritent d'être soulignés. Tout d'abord, le molnupiravir n'est pas autorisé pour les patients âgés de moins de 18 ans car il peut affecter la croissance des os et des cartilages. De plus, l'utilisation du molnupiravir n'est pas recommandée chez les femmes enceintes car il peut causer des dommages au fœtus. Selon la MHRA du Royaume-Uni, les patients qui ne devraient pas recevoir de molnupiravir comprennent ceux qui allaitent, car les données sont insuffisantes.

Comme aucune étude n'a examiné la présence du molnupiravir ou de ses métabolites dans le lait maternel et que le molnupiravir peut avoir des effets indésirables potentiels chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé pendant toute la durée du traitement par le molnupiravir et pendant les 4 jours suivant la dernière dose. [213]

Son profil de sécurité nécessite davantage de recherches et doit être strictement vérifié. De plus, les patients traités par COVID-19 et appartenant à un groupe à risque "élevé" constituent l'un des critères d'admissibilité, à savoir : a. les patients atteints d'un cancer actif ; b. les patients atteints d'une maladie hématologique et les receveurs d'une greffe de cellules souches ; c. les patients atteints d'une maladie rénale ; d. les patients atteints d'une maladie hépatique ; e. les patients atteints de troubles inflammatoires à médiation immunitaire ; f. les déficits immunitaires primaires ; g. le VIH/SIDA ; h. les receveurs d'une greffe d'organe solide ; i. les maladies neurologiques rares ; j. tous les patients atteints du syndrome de Down. Et aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique puisque la clairance rénale et l'élimination hépatique ne constituent pas une voie majeure d'élimination de la NHC . Deuxièmement, le molnupiravir doit être administré dès que possible après le diagnostic du COVID-19 et dans les cinq jours suivant l'apparition des symptômes, car il est moins bénéfique lorsqu'il est initié tardivement. Cela nécessite un test diagnostique efficace et la question demeure de savoir à quel moment les individus asymptomatiques doivent commencer leur traitement. Troisièmement, l'efficacité du molnupiravir chez les patients présentant une infection percée après avoir reçu un vaccin doit encore être évaluée, car de plus en plus de personnes se font vacciner dans le monde. Quatrièmement, l'utilisation généralisée des médicaments oraux anti-COVID-19 conduira-t-elle à l'émergence d'une résistance aux médicaments ? La dose recommandée pour le molnupiravir est de 800 mg (quatre gélules de 200 mg) pris par voie orale toutes les 12 heures pendant cinq jours, il est donc peu probable qu'il exerce

une pression à long terme sur le virus pour induire des variantes résistantes aux médicaments. Cependant, la génération de souches virales résistantes aux médicaments nécessite une surveillance étroite et à long terme. Une solution pour réduire la résistance aux médicaments est la thérapie "cocktail". L'effet combiné du molnupiravir et du favipiravir a été étudié et doit être vérifié par d'autres essais cliniques. Cependant, la question de savoir si la thérapie combinée entraînera davantage d'effets secondaires doit également être examinée. [213]

Récemment, un nouveau variant B.1.1.529 (Omicron) du SRAS-CoV-2, comportant 32 sites de mutation différents sur la protéine spike, a attiré l'attention. Il a été inscrit sur la liste des nouvelles variantes préoccupantes de l'OMS le 26 novembre 2021. Plusieurs études ont examiné la capacité d'échappement immunitaire d'Omicron et ont montré qu'il échappe largement aux anticorps neutralisants existants, aux vaccins contre le SRAS-CoV-2 et aux sérums de convalescence. La question de savoir si ce variant renforce l'infectivité du SRAS-CoV-2 et son impact sur le diagnostic, les vaccins et les thérapies existants doivent encore être étudiés. Comme le mécanisme d'action du molnupiravir est indépendant des mutations de la protéine spike, on s'attend à ce qu'il agisse contre Omicron et d'autres variantes émergentes, en théorie. Une étude in vitro indique également que le molnupiravir conserve son activité contre les VOC d'Alpha, Beta, Gamma, Delta et Omicron. Le variant Omicron du SRAS-CoV-2 est très sensible au molnupiravir. Il est urgent de mener davantage d'études cliniques pour évaluer l'efficacité du molnupiravir dans le traitement de l'infection Omicron. L'effet du molnupiravir dans les infections percutantes est inconnu. De plus, on s'attend à ce que le rôle du molnupiravir dans la réduction des hospitalisations ou des décès soit limité chez les personnes entièrement vaccinées et chez celles qui présentaient des anticorps positifs contre la nucléocapside (20% au départ) d'une infection récente ou passée par le SRAS-CoV-2. Actuellement, le molnupiravir n'est pas autorisé en prophylaxie pré-exposition ou post-exposition pour la prévention du

COVID-19. L'arrêt précoce du COVID-19 est un processus qui nécessite de multiples collaborations, notamment des tests de diagnostic, des anticorps neutralisants, des médicaments antiviraux oraux, des vaccins et des mesures de santé publique. Nous espérons que le développement de la technologie scientifique nous apportera de plus en plus d'outils pour lutter contre le virus. Et nous espérons que nous pourrions utiliser ces outils de manière efficace et complète pour mettre fin à l'épidémie le plus rapidement possible. [213]

5- Diagnostic rapide :

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), jusqu'au 30 mars 2022, 464,80 millions de cas confirmés de COVID-19 ont été recensés dans le monde, dont 6,06 millions de décès. Au 27 mars 2022, 10925,05 millions de doses de vaccin ont été administrées. La propagation de ce virus SRAS-CoV-2 nécessite des méthodes de détection rapides et précises, de sorte que le diagnostic doit être posé à temps. De nombreuses techniques (comme la réaction en chaîne de la polymérase de la transcriptase inverse en temps réel (RT-PCR), les antigènes, les anticorps, etc.) ont été adoptées, mais les techniques de détection précises et rapides sont encore à venir, et la recherche se poursuit pour la détection rapide et précise du virus SRAS-CoV-2. La détection optique basée sur les nanoparticules lipidiques (LNPs) telles que les nanostructures d'or, et les nanoparticules d'oxyde de fer a été examinée, et leur ajout de nanomatériaux permet d'obtenir une détection colorimétrique, ampérométrique et infra-émissive, ainsi que le développement de l'utilisation des capteurs pour soutenir la biodétection impédimétrique et optométrique, respectivement. Afin de répondre aux demandes actuelles de détection rentable, rapide et précoce de l'infection par le COVID-19, de nouvelles avancées en nanotechnologie pour le domaine de la biodétection sont nécessaires de toute urgence pour relever les défis de l'avenir. [214]

De nombreux échantillons biologiques peuvent être examinés pour le COVID-19 à l'aide d'une réaction en chaîne par polymérase quantitative en temps réel (qRT-PCR), ce qui demande beaucoup de travail et de temps, et peut ne pas être mis en œuvre facilement dans des environnements éloignés ou à ressources limitées. Par conséquent, elle a entravé la compilation de données fiables sur l'inféctivité du SRAS-CoV-2 et la distribution des groupes dans la population. Cependant, la SPR (Résonance plasmonique de surface) est une technique puissante qui peut fournir des informations en temps réel et sans marquage sur l'interaction entre deux partenaires de liaison. Elle peut fournir des informations précieuses sur la spécificité de l'interaction, les cinétiques d'association et de dissociation, ainsi que l'affinité de liaison. Le groupe des biocapteurs de Pharmacia a été le premier à produire un instrument SPR commercialisé en 1990, ce qui a entraîné une augmentation constante de sa popularité au cours des deux dernières décennies. Aujourd'hui, il est utilisé dans la découverte de médicaments pharmaceutiques, la caractérisation des anticorps, la protéomique, l'immunogénicité, l'analyse alimentaire et de nombreux autres domaines des sciences de la vie. Les coronavirus infectent les humains et les animaux et sont responsables d'une grande variété de maladies, notamment respiratoires, gastro-intestinales, rénales et neurologiques. De plus, dans certains cas, il a été constaté que le virus multipliait les maladies antérieures dans l'organisme. [214]

Le capteur SPR très sensible basé sur des matériaux 2D pour la détection du SARS-CoV-2 a été discuté. La détection du virus SARS-CoV-2 à l'aide du capteur SPR a été examinée du point de vue de sa sensibilité et d'autres caractéristiques. Les kits de test rapide mal utilisés donnent des résultats erronés. Pour identifier le SARS-CoV-2 à l'avenir, un biocapteur rapide, précis et sensible dérivé de la SPR est proposé. Depuis plus de 30 ans, la résonance plasmonique de surface (SPR) est utilisée pour identifier les interactions biomoléculaires à des fins thérapeutiques ou scientifiques, et elle est toujours d'actualité. De nombreux capteurs SPR ont été créés par l'industrie et

sont utilisés dans des applications de biodétection. Il s'agit notamment du biocapteur SPR localisé (LSPR), du biocapteur SPR à détection optique (OSSPR) et du biocapteur SPR compact (CSPR), pour ne citer que quelques exemples. Au cours des dernières décennies, les chercheurs se sont enthousiasmés pour une nouvelle technologie appelée résonance plasmonique de surface (SPR), qui utilise l'intéressante interaction lumière-matière qui se produit à l'interface métal-diélectrique. Cette technologie est utilisée pour mesurer rapidement et avec précision un large éventail de paramètres chimiques, physiques et biochimiques. Ils peuvent détecter de très faibles concentrations d'espèces chimiques et biologiques à proximité de la surface où elles sont mesurées en contrôlant la valeur de l'indice de réfraction dans cette zone, ce qui permet d'effectuer un suivi en temps réel. Ainsi, tout changement physique à la surface qui modifie l'indice de réfraction provoquera une réaction. Il n'y a pas de différences significatives dans les principes de fonctionnement de ces deux types de biocapteurs. Il est communément admis que le capteur SPR est une méthode bio-analytique qui permet de détecter la liaison du ligand et de l'analyte à la zone de détection en temps réel. Étant donné que des concentrations variables de l'analyte se lient à différents types de verre, l'indice de réfraction (IR) fluctue. [214]

La SPR est une technique efficace pour obtenir des données en temps réel, sans marquage, sur l'interaction de deux partenaires de liaison. Elle peut fournir des informations utiles sur la spécificité de l'interaction, la dynamique d'association et de dissociation, ainsi que l'affinité de liaison. Aujourd'hui, elle est également utilisée dans la découverte de médicaments pharmaceutiques, la caractérisation des anticorps, la protéomique, l'immunogénicité, l'analyse des aliments et de nombreux autres domaines des sciences de la vie. La puce SPR n'améliore son signal de sortie que lorsqu'elle contient l'ARN du SRAS-CoV-2 qu'elle cible. Il est donc très important de trouver des moyens simples, rapides, mais sensibles et rentables de détecter rapidement le virus CORONA. Le COVID-19 est rapidement devenu le résultat d'un virus corona qui a

ensuite été connu sous le nom de SRAS-CoV-2. Le grand nombre de nouveaux cas de virus corona humains signalés ces dernières années a démontré qu'il existe une forte demande pour un diagnostic rapide, une recherche rapide des contacts et un confinement intense, malgré le fait qu'il n'y a pas de vaccin ou de traitement approprié disponible pour le virus à l'heure actuelle. Les tentatives de recherche précise de la propagation des maladies et des infections liées au SRAS-2 dans le grand public pourraient être rendues plus difficiles en raison de cette décision. [214]

La puce de détection SPR sera l'une des approches qui seront utilisées pour diagnostiquer le SRAS-CoV-2 dans un avenir proche. Dans le contexte actuel de crise financière mondiale, il est nécessaire de développer des méthodes de diagnostic plus efficaces et plus précises. Il est courant d'employer le plasmon de surface pour détecter le décalage de l'IR d'une couche de capteur après la fixation d'un produit chimique. Il s'agit de la résonance électromagnétique (EM) des oscillations des électrons libres combinée à l'interface semi-infinie métal-diélectrique plasmonique, qui serait constituée d'argent et d'or dans le spectre visible. Cette résonance génère un champ EM de surface lié à l'interface de la couche métal-diélectrique, qui décroît exponentiellement dans les deux milieux en raison de la résonance. En raison de la grande sensibilité de ce champ au changement d'indice de réfraction (IR) de la couche diélectrique, il pourrait être utilisé comme couche de détection pour les capteurs basés sur la SPR. Il est important d'avoir un milieu de couplage afin de donner le momentum photonique approprié le long de l'interface pour que la SPR fonctionne. [214]

En outre, des efforts considérables ont été entrepris pour identifier et traiter la propagation des maladies dans la communauté. Le SRAS-CoV-2 a été détecté à l'aide de divers équipements de test et de diagnostic, y compris des tests au point de service (POC), et des pistolets de dépistage thermique, des tests immunologiques basés sur le dosage immunitaire enzymatique (ELISA) et la réaction en chaîne par polymérase (PCR) de la transcriptase inverse en temps réel, la chimiluminescence, et la

caractérisation des anticorps et des réponses cellulaires aux virus dans la population générale sont actuellement à l'étude. En revanche, ces méthodes présentent un certain nombre d'inconvénients et de contraintes, notamment un prix élevé, un manque de spécificité, des résultats faussement négatifs et faussement positifs, et une longue période de test. [214]

Cela peut être réalisé en utilisant un guide d'ondes à réseau, un prisme à haut indice ou une fibre optique, entre autres techniques. La SPR est traditionnellement réalisée avec l'aide du phénomène de couplage des prismes (également connu sous le nom de configuration de Kretschmann) en utilisant un prisme à haut indice lorsque la lumière incidente d'un côté de l'interface du film d'or passe par le prisme, permettant une réflexion interne absolue à l'interface prisme/métal. Les capteurs SPR à base de prisme sont plus faciles à mettre en œuvre expérimentalement qu'à fabriquer. Il est simple de trouver sur le marché un prisme à haut indice de réfraction ayant les propriétés nécessaires. La puce de détection est créée en utilisant une structure multicouche qui est ensuite recouverte des matériaux nécessaires avec un verre à haut indice de réfraction. Le mécanisme d'enduction par centrifugation est utilisé pour déposer la couche de DBL sur le substrat de verre. Grâce à ce mécanisme, il est possible de déposer des matériaux 2D. La puce SPR est ensuite fixée à la surface plane du prisme à l'aide d'un gel de correspondance d'indice. La protéine SARS-CoV-2 a été transportée vers la cellule d'écoulement supérieure de la puce de détection. En utilisant un prisme, la lumière peut être lancée sur une surface et collectée sur l'autre surface pour être détectée. Les performances du capteur peuvent être obtenues au niveau du détecteur. La sensibilité de la SPR peut être déterminée en observant comment l'angle change lorsque l'indice de réfraction change. L'imagerie SPR a été utilisée pour démontrer les possibilités de la technologie de détection afin d'en démontrer l'utilité. Dans ce cas particulier, le capteur a été construit à partir d'ADN complémentaire des ARN complémentaires du virus. Les résultats de l'étude ont prouvé l'utilité des agents

de liaison à l'ARN par rapport à la feuille d'or. L'étude présentait toutefois deux défauts : Le réseau SPR créé n'étant pas résistant aux produits chimiques dénaturants, la technique devait être maintenue à un taux constant en conséquence. On a découvert que les plantes infectées par le virus de la mosaïque des bandes de l'orge n'étaient pas exemptes de virus après avoir utilisé un capteur "Phychip" pour détecter leur état. Le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine du pic du SRAS-CoV-2 a été particulièrement utilisé dans le développement d'un capteur aptatique. La cinétique de liaison du SRAS-CoV-2 à l'ARN a été étudiée dans la phase P de la protéine du SRAS. Les protéines N non phosphorylées et phosphorylées ont révélé une affinité de liaison identique pour l'ARN ; toutefois, la protéine N phosphorylée avait une plus grande affinité de liaison pour l'ARN que la protéine N non phosphorylée. Non seulement la partie critique du virus s'est liée à la protéine N, mais elle peut également avoir aidé à la liaison de domaines supplémentaires à la protéine. Outre la création de techniques de détection nanométriques basées sur la liaison antigène/colorimétrie, la fonctionnalisation des nanomatériaux avec des acides nucléiques ou des anticorps permet le développement de systèmes et de plates-formes photothermiques. Plusieurs recherches ont été menées dans le passé sur différents biocapteurs pour la détection du virus SARs-COV-2, comme le montre le tableau I. En outre, des RBD chimériques de SARS-CoV-2 et de SARS 2 ont été utilisés pour retenir l'ACE2, et l'activité de liaison du SARS-CoV-2 à l'ACE2 a été augmentée grâce à l'intégration d'un pont N-O dans le SARS-CoV-2 chimérique. Une seringue contenant 300 μ L de tampon de fonctionnement ou de sérum humain non dilué provenant de plasma humain a été utilisée pour injecter les anticorps anti-nucléocapsides du SARS-CoV-2 dans le capteur SPR. Le déplacement de la SPR a été calculé en utilisant la différence d'unités de réponse (RU) entre le début et la fin de l'expérience. La régénération du capteur a été possible trois fois en utilisant 10 mM de glycine à pH 2,2. D'autres recherches ont mis au point un capteur SPR pour identifier le coronavirus en fusionnant des polypeptides liant l'or (GBP), et les fusions de GBP ont été utilisées pour découvrir le

coronavirus. En outre, l'affinité du SARS-CoV chimérique est supérieure à celle de l'antigène Corona du SARS-2. De nombreuses approches de détection chimique ont été développées sur la base de capteurs SPR. [214]

Les trimères de la protéine S forment un halo unique en forme de bulbe et de couronne autour de la particule virale, ce qui indique que la particule virale est infectée. L'ACE2 est également un récepteur connu du SRAS-CoV-2, comme indiqué précédemment. La sous-unité S1 de la protéine S du SARS-CoV interagit avec l'ACE2 pour favoriser la formation d'endosomes, ce qui est nécessaire au déclenchement de l'activité de fusion virale à faible pH. Le clivage de la protéine S permet de révéler la FP du SARS-CoV-2, ce qui aboutit finalement à la fusion virale. Après avoir été exposée à l'action de certains ligands spécifiques, la protéine de fusion subit un changement de conformation et s'insère dans la membrane de la cellule hôte. Une fois que le virus a pénétré dans la cellule, il libère l'ARN viral, les polyprotéines sont traduites à partir du génome ARN, et le génome ARN viral est dupliqué et transcrit par l'assemblage du complexe réplicase-transcriptase, qui est clivé par des protéines et assemblé par le virus. L'ARN viral est répliqué dans la cellule hôte, et les protéines structurelles sont synthétisées, assemblées et emballées, puis les particules virales sont libérées. Les particules virales sont libérées après avoir été assemblées et emballées. Bien que d'autres publications aient employé une construction à deux couches avec des substrats métalliques uniques, l'épaisseur globale du film mince était généralement d'environ 50 nm pour les dispositifs de détection virale. C'est l'invention de films métalliques minces qui a donné lieu à de nombreux exemples pratiques de détection SPR à haute sensibilité de molécules biologiques. Su et al. et Chang et al. ont déjà caractérisé les films minces structurels bicouches d'or et d'argent, respectivement. Dans la littérature, il n'y a que quelques exemples de la manière dont la structure en couche mince rend la détection de virus basée sur la SPR plus sensible. L'aspect le plus intéressant de cette structure est qu'un film d'or a été placé sur le film d'argent, ce

qui a un impact antioxydant sur la structure. Les matériaux de réponse aux signaux SPR tels que l'argent sont excellents, mais ils s'oxydent facilement. Cependant, lorsque des films d'or ultrafins de moins de 10 nm d'épaisseur ont été réalisés, la formation de nanoparticules et des changements structuraux ont été observés. Il est également nécessaire d'avoir une stabilité à long terme afin d'identifier efficacement les virus. [214]

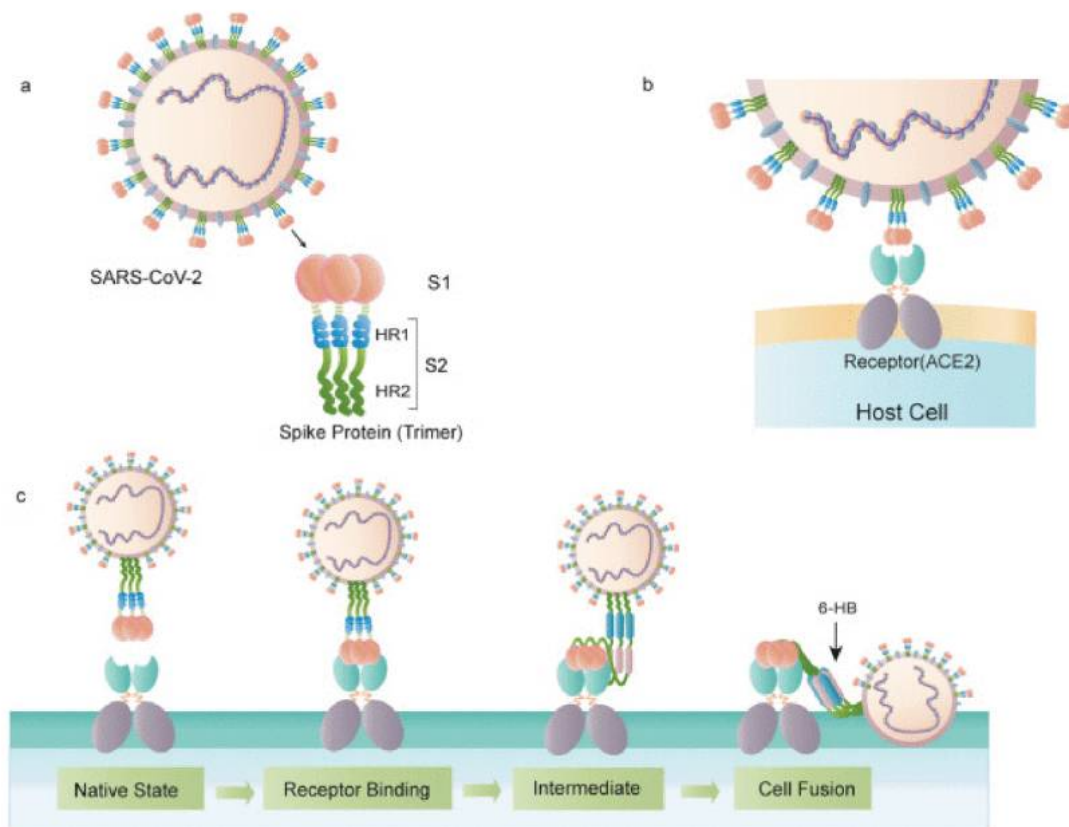


Figure 30: Structure de la protéine S du SRAS-CoV-2. [214]

Un diagnostic rapide, facile et à grande échelle est nécessaire pour le traitement et la gestion du COVID-19 (en particulier chez les patients asymptomatiques et/ou à un stade précoce) provenant du SRAS-CoV-2, ainsi que pour la réduction et le contrôle de la transmission du virus. En règle générale, les méthodes traditionnelles de

détection des virus respiratoires sont coûteuses et longues, et nécessitent des équipements de laboratoire spécialisés et un personnel hautement qualifié. Il est possible que les biocapteurs soient un jour utilisés pour détecter des maladies telles que le SRAS-CoV-2 et les infections virales associées, ainsi que d'autres maladies, avec une excellente sensibilité et sélectivité à un coût peu élevé. L'identification d'un biomarqueur de maladie ciblé à de faibles niveaux, selon ce biocapteur SPR, peut être extrêmement bénéfique pour améliorer l'évaluation de la progression des maladies virales, la gestion des maladies et les options de traitement. De nouveaux biocapteurs pour les échantillons viraux sont en cours de développement en utilisant des approches sans marquage comme la résonance plasmonique de surface (SPR), la diffusion Raman améliorée par la surface (SERS) et la microbalance à cristal de quartz (QCM). Les technologies SPR, SERS et QCM sont toutes prometteuses pour la création de nouveaux biocapteurs. L'utilisation de la technologie SPR dans la création de nouveaux biocapteurs pour les échantillons viraux s'est également avérée prometteuse. Actuellement, ces biocapteurs sont utilisés pour identifier des virus à ARN tels que la grippe A/B, le SRAS-Corona, le virus Ebola, le MERS, le virus Zika et le virus de la dengue. Un capteur SPR recouvert d'une monocouche de peptide et fonctionnalisé avec une protéine recombinante de la nucléocapside du SRAS-CoV-2 a été utilisé pour détecter les anticorps anti-SARS-CoV-2, qui ont été détectés dans la gamme des nM. Il est désormais possible de diagnostiquer les interactions bimoléculaires en temps réel grâce à la SPR, une technologie de détection optique qui a été développée. La présence d'un milieu de couplage qui traverse le contact est nécessaire pour que l'excitation de l'énergie des photons fonctionne correctement. Il est possible d'analyser des molécules uniques en utilisant des structures de forme de système optique telles que les structures de réseau, les guides d'ondes, les plasmons de surface localisés (SPR), le couplage de prisme et les structures de fibre optique. [214]



Conclusion



La COVID-19 a causé des pertes humaines considérables et des répercussions économiques et sociales à travers le monde. Les connaissances scientifiques actuelles indiquent que la vaccination est le meilleur moyen de réduire la morbidité et la propagation de la maladie, voire de l'éliminer en l'absence de traitement adéquat. En raison de l'urgence de la situation, les grandes entreprises pharmaceutiques et non pharmaceutiques ont investi beaucoup de temps et d'argent pour accélérer le développement, l'évaluation et l'approbation d'un vaccin efficace et le mettre sur le marché le plus rapidement possible pour maîtriser la pandémie. Différents types de vaccins contre la COVID-19 ont été développés, notamment des vaccins traditionnels, des vaccins basés sur des acides nucléiques et des vaccins basés sur des vecteurs viraux. Certains de ces vaccins de nouvelle génération semblent plus efficaces que les vaccins traditionnels et paraissent également capables de contrer les menaces liées aux variants et aux nouvelles mutations.

Il est important de noter que ce n'est pas seulement l'existence des vaccins qui va mettre fin à la pandémie, mais la vaccination en elle-même. Il est donc crucial de mettre en place des mesures pour garantir un accès équitable et juste aux vaccins pour tous les pays afin de permettre leur déploiement et atteindre une immunité collective, qui nécessite de vacciner 80% de la population. C'est en ayant un accès équitable et en atteignant une immunité collective que la pandémie pourra être réduite.

Des campagnes de vaccination ont été lancées dans le monde à des rythmes hautement variables selon les moyens logistiques et économiques de chaque pays. Le Maroc a été classé parmi les 10 premiers pays à réussir le défi de la vaccination contre la COVID19, par sa campagne de vaccination démarrée le 28 janvier 2021 dans le but de réduire puis d'éliminer les taux de contamination et 112 de décès dus à l'épidémie et de maîtriser la propagation du virus, dans la perspective d'un retour progressif à la vie normale. Le succès de l'opération de vaccination anti COVID-19 au Maroc est dû à l'implication et la mobilisation de l'état dans son ensemble, personnel de santé public et privé et la société civil.

Selon les recherches, la vaccination contre la COVID-19 réduit le risque d'infection dès la première dose. Lorsque l'organisme génère des anticorps après la vaccination, il est capable de combattre le virus en cas d'exposition, ce qui réduit le risque de contracter la maladie et prévient les complications graves liées à la COVID-19 en cas de réinfection. Les données montrent qu'une personne non vaccinée a 11 fois plus de chances de mourir de la COVID-19 et 10 fois plus de chances d'être admise dans les services de réanimation que si elle était vaccinée. Le principal avantage de la vaccination réside non seulement dans l'immunité qu'elle procure, mais aussi dans la réduction de la transmission du virus à d'autres personnes. En ciblant la vaccination des personnes les plus exposées et les plus susceptibles de propager le virus, on peut réduire le taux de transmission et de mortalité. La vaccination contre la COVID-19 est donc nécessaire et constitue une responsabilité sociale, indépendamment de la communauté ou du pays. Elle est la pierre angulaire de la prévention et de la lutte contre cette pandémie.

Il est important de continuer à étendre la campagne de vaccination à d'autres groupes de personnes, notamment les sans-papiers, les enfants négligés âgés de plus de 12 ans, les enfants non scolarisés, afin d'agir plus rapidement sur l'immunité collective. Il est également important de poursuivre les campagnes de sensibilisation du public à l'efficacité et la sécurité des vaccins ainsi qu'aux conséquences de la non-vaccination. Il est important de prévoir à moyen et à long terme pour faire face à la possibilité que la COVID-19 devienne endémique. Cela nécessitera une adaptation en renforçant les systèmes de santé, en intégrant le vaccin contre la COVID-19 dans le programme de vaccination national et en étudiant les coûts à long terme pour les systèmes de santé. Il sera important de continuer à surveiller la maladie et de s'adapter en conséquence pour limiter la transmission et les impacts sur la santé.

Des vaccins pernasaux sont en cours de développement et de test est font partie intégrante des perspectives à venir à la vaccination anti-covid ainsi que l'industrie pharmaceutique des vaccins en général.

Certains pays dont le Maroc ont commencé à administrer une quatrième dose de vaccin chez des sujets âgés , ou immunodéprimés et cette dernière dose semblerait d'après les recherches très prometteuse.

Il est important de se rappeler que se faire vacciner ne garantit pas une protection totale contre la COVID-19. Les mesures de prévention telles que le port de masques, la distanciation physique et la réduction des contacts sociaux restent essentielles, même après la vaccination, car la pandémie n'est pas encore terminée et le virus continue de se propager. En effet, des pays qui ont été mieux vaccinés que le Maroc connaissent actuellement une recrudescence de la maladie car ils ont negligé les mesures de prévention. Il est important de continuer à respecter les mesures barrières pour limiter la transmission du virus et protéger les personnes fragiles et sensibles.

La pandémie de COVID-19 causée par SARS-CoV-2 constitue une menace pour la santé publique et une charge économique mondiale. La demande de nouveaux médicaments pour traiter cette maladie est urgente. Molnupiravir est un nouvel antiviral à large spectre qui a montré une activité thérapeutique et prophylactique contre plusieurs coronavirus, y compris SARS-CoV-2, dans les modèles animaux. Les essais cliniques montrent que molnupiravir a des effets bénéfiques pour les patients légers à modérés de COVID-19 avec un profil d'innocuité favorable.

Le biocapteur basé sur la SPR(résonance plasmonique de surface) sera très demandé à l'avenir pour la détection de l'épidémie actuelle de COVID-19. Le test RT-PCR a été identifié comme la méthode la plus efficace pour détecter ce virus, mais il a également été démontré qu'il était imprécis et prenait beaucoup de temps dans certains cas.



Résumés



Résumé

Titre : Vaccination anti-covid : etat actuel et perspectives d'avenir

Auteur : Monsieur Mohammed Hamza BENGUEDDOUR

Mots Clés : Covid-19; Vaccin; Perspectives d'avenir; Maroc; Coronavirus

Pour endiguer la pandémie de COVID-19, il est nécessaire de mettre en place une stratégie globale qui comprend des mesures de confinement ainsi qu'une campagne de vaccination efficace pour atteindre l'immunité collective. Les données obtenues lors des études de développement et des essais cliniques des vaccins anti-COVID-19 fournissent des informations précieuses sur leur innocuité et leur efficacité, notamment contre les formes graves de l'infection à SARS-CoV-2 et ses variants. Les efforts de coopération et d'investissement à l'échelle mondiale ont permis d'accélérer le développement des vaccins et de mobiliser les campagnes de vaccination dans de nombreux pays, y compris au Maroc où les chiffres de vaccination sont en progression. Le Maroc a été l'un des premiers pays à planifier une stratégie de vaccination en signant des accords pour l'acquisition rapide des doses de vaccin. Ces accords incluaient également le transfert de technologie et la participation à la phase III des essais cliniques pour le développement du vaccin. Il est crucial de continuer à se concentrer sur l'accès équitable aux vaccins et la sensibilisation pour atteindre l'immunité collective et vaincre la pandémie de COVID-19. Les vaccins nasaux font actuellement l'objet de développements et d'essais, ils font partie intégrante des perspectives pour la vaccination contre la COVID-19 et pour l'industrie des vaccins en général. Certaines nations, comme le Maroc, ont commencé à administrer une quatrième dose de vaccin chez les personnes âgées ou immunodéprimées, et les résultats de cette dernière dose sont très prometteurs selon les études. Molnupiravir est un antiviral prometteur contre plusieurs coronavirus, y compris SARS-CoV-2, qui a montré des résultats positifs dans les modèles animaux et les essais cliniques. Le biocapteur basé sur la SPR (résonance plasmonique de surface) sera très prometteur pour l'avenir pour la détection de l'épidémie de COVID-19.

Abstract

Title: Anti-covid vaccination: current status and future prospects

Author: Monsieur Mohammed Hamza BENGUEDDOUR

Key words : COVID-19; Vaccine; Future prospects; Morocco; Coronavirus.

To contain the COVID-19 pandemic, a comprehensive strategy is needed that includes containment measures as well as an effective vaccination campaign to achieve herd immunity. Data from development studies and clinical trials of COVID-19 vaccines provide valuable information on their safety and efficacy, particularly against severe forms of SARS-CoV-2 infection and its variants. Global cooperation and investment efforts have accelerated vaccine development and mobilized vaccination campaigns in many countries, including Morocco, where vaccination numbers are increasing. Morocco was one of the first countries to plan an immunization strategy by signing agreements for the rapid procurement of vaccine doses. These agreements also included technology transfer and participation in Phase III clinical trials for vaccine development. Continued focus on equitable vaccine access and awareness is critical to achieving herd immunity and defeating the COVID-19 pandemic. Nasal vaccines are currently under development and testing and are an integral part of the outlook for COVID-19 vaccination and for the vaccine industry in general. Some nations, such as Morocco, have begun administering a fourth dose of vaccine in the elderly or immunocompromised, and the results of this latest dose are very promising according to studies. Molnupiravir is a promising antiviral against several coronaviruses, including SARS-CoV-2, which has shown positive results in animal models and clinical trials. The biosensor based on SPR (surface plasmon resonance) will be very promising for the future for the detection of the COVID-19 epidemic.

ملخص

العنوان: التلقيح ضد فيروس كورونا: الوضع الحالي والآفاق المستقبلية

المؤلف: محمد حمزة بن كدور

الكلمات الأساسية: Covid-19؛ لقاح؛ آفاق مستقبلية؛ المملكة المغربية؛ فيروس كورونا

لاحتواء جائحة "COVID-19"، هناك حاجة إلى استراتيجية شاملة تتضمن تدابير احتواء بالإضافة إلى حملة تطعيم فعالة لتحقيق مناعة القطيع. توفر البيانات المستمدة من دراسات التطوير والتجارب السريرية للقاحات "COVID-19" معلومات قيمة عن سلامتها وفعاليتها، لا سيما ضد الأشكال الشديدة من عدوى "SARS-CoV-2" ومتغيراته. أدت جهود التعاون والاستثمار العالمية إلى تسريع تطوير اللقاحات وحشد حملات التطعيم في العديد من البلدان، بما في ذلك المغرب، حيث تتزايد أعداد التطعيمات. كان المغرب من أوائل البلدان التي خطت لاستراتيجية التحصين من خلال توقيع اتفاقيات بشأن الشراء السريع لجرعات اللقاح. تضمنت هذه الاتفاقيات أيضاً نقل التكنولوجيا والمشاركة في التجارب السريرية للمرحلة الثالثة لتطوير اللقاح. التركيز المستمر على الوصول العادل للقاح والوعي أمر بالغ الأهمية لتحقيق مناعة القطيع ودحر جائحة "COVID-19". يتم حالياً تطوير واختبار لقاحات الأنف وهي جزء لا يتجزأ من توقعات لقاح "COVID-19" وصناعة اللقاحات بشكل عام. بدأت بعض الدول، مثل المغرب، في إعطاء جرعة رابعة من اللقاح للمسنين أو الذين يعانون من نقص المناعة، ونتائج هذه الجرعة الأخيرة واعدة للغاية وفقاً للدراسات. Molnupiravir هو مضاد فيروسات واعد ضد العديد من فيروسات كورونا، بما في ذلك SARS-CoV-2، والذي أظهر نتائج إيجابية في النماذج الحيوانية والتجارب السريرية. سيكون المستشعر الحيوي المعتمد على SPR (رنين البلازمون السطحي) واعدًا جداً في المستقبل لاكتشاف وباء COVID-19.



Bibliographie



- [1] Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV) *Pathol Biol.* 2009, 57(2), pp. 149-160. n.d.
- [2] Kina N, Vabret A. Les infections à coronavirus humains *Rev Francoph Lab.* 2016, 487, pp. 25-33. n.d.
- [3] Il y a un an, le Covid-19 | L’histoire des coronavirus, de 1930 à aujourd’hui. <https://www.forbes.fr/business/lhistoire-des-coronavirusde1930-a-aujourd'hui/> .n.d.
- [4] McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;57(4).pp.933-940. n.d.
- [5] Patrick C. Woo, Susanna K. P. Lau, Hoi-wah Tsoi, Yi Huang, Rosana W. S. Poon, Chung-ming Chu, et. al *Clinical and Molecular Epidemiological Features of Coronavirus HKU1–Associated Community-Acquired Pneumonia.* *J. Infect. Dis.* 2005,192(11), pp.1898–1907. n.d.
- [6] Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus—an updated intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV *Int. J. Infect. Dis.*,2020, 94, pp. 119-124. n.d.
- [7] Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-eastrespiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\).](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-eastrespiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov).) . n.d.
- [8] De Greef J, Pothen L, Yildiz H, Poncin W, Reyhler G, Brilot S, et. al. COVID-19 : infection par le virus SARS-CoV-2. *Louvain médical.* 2020, 139, pp. 290-301. n.d.
- [9] Coronavirus : quels pays sont confinés ? Plus de 3,9 milliards de personnes sont obligées ou appelées à rester chez elles, soit la moitié de la population mondiale. *Le Monde*, <https://www.lemonde.fr/planete/article>. n.d.
- [10] <https://ourworldindata.org/coronavirus-data> (Consulté le 31 octobre 2021) n.d.

- [11] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020, 579(7798), pp.270–273. n.d.
- [12] Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson B.N. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020, 382(16), pp.1564– 1567. n.d.
- [13] Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao G.F. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe*. 2015,18(4), pp.398–401. n.d.
- [14] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020,382(18), pp.1708–1720. n.d.
- [15] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020, 395, pp.497–506. n.d.
- [16] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020, 395(10235), pp.1517– 1520. n.d.
- [17] Coronavirus : la transmission asymptomatique, grande inconnue. <https://www.bbc.com/afrique/monde>.n.d.
- [18] Le confinement est un aveu d'échec, <https://www.europe1.fr/sante/>. n.d.
- [19] La crise économique due au coronavirus. <https://www.lacroix.com/Economie>. n.d.
- [20] Vaccins contre le Covid-19 : quels enjeux en 2021 ? <https://www.oxfamfrance.org/>. n.d.
- [21] Le vaccin anti-Covid au cœur des stratégies géopolitiques. 29 Janvier 2021. <https://www.france24.com/fr/planete/>. n.d.

- [22] Vaccination anti-Covid: où en est-on dans le monde, pays par pays. <https://www.lesechos.fr/monde/>. n.d.
- [23] Médicaments pour le COVID-19 - À ce jour, il n'y en a aucun. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>. (Consulté le 15 Mars 2021) n.d.
- [24] Shah RR. Chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19: Perspectives on their failure in repurposing. *J Clin Pharm Ther.* 2021, 46(1), pp.17-27. n.d.
- [25] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages *La Revue de Médecine Interne.* 2020, 41, pp. 375-389, n.d.
- [26] Coronavirus : 80% des cas sont bénins, selon la plus vaste étude sur le Covid-19. <https://www.lexpress.fr/actualite/societe/sante/>. n.d.
- [27] Desvaux, É.; Faucher, J.-F. Covid-19: Aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Rev. Francoph. Lab.* 2020, 2020(526), pp.40–47 n.d.
- [28] Les conséquences économiques du Covid-19 et ses enjeux géopolitiques. <https://www.iris-france.org/152202-les-consequences-economiques-du-covid-19-et-ses-enjeux-geopolitiques>. n.d.
- [29] Coronavirus: une prime de 1 000 euros pour inciter les salariés à travailler. https://www.bfmtv.com/economie/coronavirus-une-prime-de-1000-eurospour-inciter-les-salaries-a-travailler_AV-202003200023.html 0. n.d.
- [30] Plans sociaux: le nombre des départs envisagés s'envole depuis le 1er mars. https://www.bfmtv.com/economie/emploi/plans-sociaux-le-nombredes-departs-envisages-s-envole-depuis-le-1er-mars_AN202008210153.html. n.d.
- [31] Avec l'arrêt du tourisme, l'écosystème construit pour les voyages de masse s'est évaporé. https://www.lemonde.fr/economie/article/2021/04/11/dans-le-monde-l-arret-du-voyage-provoque-un-tsunamisocial_6076341_3234.html. n.d.

- [32] Le coronavirus a mis 22 millions de personnes au chômage en un mois aux États-Unis. https://www.huffingtonpost.fr/entry/coronavirus-chomageetats-unis_fr_5e986185c5b6ead14008e08a. . n.d.
- [33] Un trumpisme sans Donald Trump sur Le Monde diplomatique. <https://www.monde-diplomatique.fr/2020/12/KARABEL/62555>.n.d.
- [34] COVID-19 et ses avantages environnementaux. <https://www.construction21.org/france/articles/h/cov19-et-ses-avantagesenvironnementaux.html> n.d.
- [35] <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/sciencesimpact-coronavirus-planete-13521/>. n.d.
- [36] Ministère de la santé. <https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiqu eID=355>. n.d.
- [37] Coronavirus. Round up: Voici l'ensemble des mesures que vient de prendre le Maroc. <https://www.medias24.com/2020/03/14/coronavirusroundup-voici-ensemble-des-mesures-que-vient-de-prendre-lemaroc>. n.d.
- [38] Coronavirus EN DIRECT : Le Maroc autorise des vols vers la France pour le retour des Français. <https://www.20minutes.fr/monde/2739927-20200314-coronavirus-maroc-autorise-finalement-vols-retoursressortissants-francais> (Consulté le 14 mars 2021). n.d.
- [39] Coronavirus : écoles et crèches fermées jusqu'à nouvel ordre. <https://www.leconomiste.com/flash-infos/coronavirus-ecoles-et-crechesfermees-jusqu-nouvel-ordre>. n.d.
- [40] Coronavirus : Le Maroc ferme restaurants, cafés, cinémas, hammams. <https://www.challenge.ma/coronavirus-le-maroc-ferme-les-restaurants-lescafes-cinemas-hammams-132331/>. . n.d.
- [41] Coronavirus : Les autorités décrètent état d'urgence sanitaire et confinement. <https://www.medias24.com/2020/03/19/coronavirus-lesautorites-decretent-etat-durgence-sanitaire-et-confinement/> . n.d.

- [42] Morocco freezes public sector hiring due to Covid-19 | The North Africa Post. <https://northafricapost.com/39348-morocco-freezes-public-sectorhiring-due-to-covid-19.html> .n.d.
- [43] Officiel: le port du masque devient obligatoire à l'extérieur dès mardi. <https://medias24.com/2020/04/06/officiel-le-port-du-masque-devientobligatoire-a-lexterieur-des-mardi/>. n.d.
- [44] Ministère de la santé marocain, <https://www.sante.gov.ma/> n.d.
- [45] <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>. n.d.
- [46] La stratégie du Maroc face au COVID-19 / Morocco's Strategy Against COVID-19. <https://www.africaportal.org/publications/lastrat%C3%A9gie-du-maroc-face-au-covid-19-morocco-strategy-againstcovid-19/>. n.d.
- [47] Délégation de l'Union européenne au Maroc - Section commerciale. Note sur les impacts économiques du Covid-19 au Maroc. <file:///C:/Users/Asus/AppData/Local/Temp/Impacts-e-conomiques-duCovid-19-au-Maroc-au-26-03-2020.pdf> . n.d.
- [48] <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/coronaviruses>. . n.d.
- [49] Ariane B. Caractérisation de la protéine S du coronavirus humain 229E. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2018. Fr n.d.
- [50] P.Bouree, P.Zambon, A.Ensaf. Le nouveau virus MERS-CoV : attention danger!. *Option/Bio*. 2013, 24(498), pp. 13-15. n.d.
- [51] D. YM. MERS-CoV : la piste chameau (re)confirmée. *Option/Bio*. 2014, 25(512), pp. 11. n.d.
- [52] Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020, 26(4), pp. 450-452. n.d.
- [53] Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020, 16(10), pp.1686-1697. n.d.

- [54] Li X, Giorgi EE, Marichannegowda MH, et al. Emergence of SARS-CoV2 through recombination and strong purifying selection. *Sci Adv.* 2020, 6(27). n.d.
- [55] Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm.* 2020, 59(599), pp.18-23. n.d.
- [56] Lapierre A, Fontaine G, Tremblay P, Maheu-Cadotte M-A, Desjardins M. La maladie à coronavirus (COVID-19) : portrait des connaissances actuelles. *Soins d’urgence.* 2020, 1(1), pp. 13–9. n.d.
- [57] Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020, 24, pp. 91-8. n.d.
- [58] Leroy É M, Le Gouil M, Brugère-Picoux J. COVID-19 transmission to pets: A risk not to be overlooked. *Bulletin de l’Academie Veterinaire de France.* 2020, 173(1), pp. 71-74. n.d.
- [59] Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv.* 2020. n.d.
- [60] Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson B.N. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020, 382(16), pp.1564– 1567. n.d.
- [61] 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 *JAMA.* 2020, 323, pp. 1915-1923 n.d.
- [62] Covid: 81 décès en une semaine au Maroc, pire bilan depuis cinq mois. <https://www.leconomiste.com/flash-infos/covid-81-deces-en-une-semaine-au-maroc-pire-bilan-depuis-cinq-mois>.n.d.

- [63] <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/sars-cov-2-evolution..> n.d.
- [64] Suivi des variants du SARS-CoV-2. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> . n.d.
- [65] Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions, 2021 <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variantsurveillance/variant-info.html..> n.d.
- [66] <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/sciencebriefs/scientific-brief-emerging-variants.html> .n.d.
- [67] L Bouadma, RS Cauchemez, MF Chauvin. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE EN INDE: LE VARIANT B.1.617. Note d'éclairage du Conseil scientifique COVID-19. 2021. n.d.
- [68]<https://www.sante.gov.ma/Pages/communiqu%C3%A9s.aspx?communiq ueID=38> (Consulté le 7 juillet 2021). n.d.
- [69] <https://lesec.ma/maroc/variant-delta-au-maroc-un-expert-tire-la-sonnettedalarme.html> .n.d.
- [70] Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> n.d.
- [71] R Mahieu, V Dubée. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la Covid-19. *Actualités Pharmaceutiques*. 2020. 59(599), pp. 24-26. n.d.
- [72] Pondaven-Letourmy, S., Alvin, F., Boumghit, Y., Simon, F. Comment réaliser un prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant en période de la pandémie de la maladie COVID-19. *Annales Françaises d'OtoRhino-Laryngologie et de Pathologie Cervico-Faciale*. 2020. 137(4), pp. 301-303. n.d.
- [73] To K K W, Tsang O T, Yip C C, Chan K H, WuT C, Chan J M, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin. Infect Dis*. 2020, 71, pp. 841-843. n.d.

- [74] Griesemer SB, Slyke GV, Ehrbar D, StrleK, Yildirim T, Centurioni DA, et al. Evaluation of specimen types and saliva sta-bilization solutions for SARS-CoV-2 tes-ting. MedRxiv 2020. n.d. [75] Winichakoon P, Chaiwarith R, Liwsrisa-kun C, Salee P, Goonna A, Limsukon A,et al. Negative nasopharyngeal and oro-pharyngeal swabs do not rule outCOVID-19. J. Clin. Microbiol. 2020, 58, pp. e297-e220. n.d.
- [76] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W,Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalizedpatients with COVID-2019. Nature. 2020, 581, pp. 465-469 n.d.
- [77] Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y,et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19.JAMA. 2020, 323, pp. 1502- 1503. n.d.
- [78] POZZETTO, M. DELOLME, J. RIGAILL, M. LLERES-VADEBOIN, P. VERHOEVEN, F.GRATTARD, et al. VIROLOGIE Test Covid Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. Revue de Biologie Médicale. N° 359, 2021. n.d.
- [79] Jaafar R, Aherfi S, Wurtz N, GrimaldierC, Hoang VT, Colson P, et al. Correlation between 3790 qPCR positives sam-ples and positive cell cultures including1941 SARS-CoV-2 isolates. Clin Infect Dis 2020. n.d.
- [80] Différence entre RT PCR et QPCR Biologie moléculaire. <https://fr.sawakinome.com/articles/molecular-biology/difference-betweenrt-pcr-and-qpcr.html>. n.d.
- [81] Notomi T., Okayama H., Masubuchi. Loop-mediated isothermal amplification of DNA.Nucleic Acids Res. 2020, 28(12), pp. 63. n.d.
- [82] Subsoontorn P, Lohitnavy M, KongkaewC. The diagnostic accuracy of isother-mal nucleic acid point-of-care tests forhuman coronaviruses: a systematicreview and meta-analysis. Sci Rep. 2020,10, N° 22349. n.d.

- [83] Khan P, Aufdembrink LM, Engelhart AE. Isothermal SARS-CoV-2 diagnostics: tools for enabling distributed pandemic testing as a means of supporting safe reopenings. *ACS Synth Biol.* 2020, 9, pp. 2861-2880. n.d.
- [84] Peto L, Rodger G, Carter DP, Osman KL, Yavuz M, Johnson K, et al. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection with Lam-PORE, a high-throughput platform combining loop-mediated isothermal amplification and nanopore sequencing. *MedRxiv.* 2020. n.d.
- [85] Bhoyar RC, Jain A, Sehgal P, Divakar MK, Sharma D, Imran M, et al. High throughput detection and genetic epidemiology of SARS-CoV-2 using COVIDSeq next-generation sequencing. *PLOS ONE.* 2021, 16(2). n.d.
- [86] Abbott lance un test antigénique portable avec résultats en 15 minutes. <https://www.revuepharma.fr/2020/09/abbott-lance-un-test-antigenique-portable-avec-resultats-en-15-minutes/>. n.d.
- [87] Harcourt J, Tamin A, Lu X, Kamili S, Sakthivel SK, Murray J, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 from patient with 2019 novel coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis.* 2020, 26, pp. 1266-73. n.d.
- [88] Hexabiogen.com SARS-CoV-2 (Covid-19): Test Rapide IgG/IgM pour le diagnostic Hexabiogen. <https://www.hexabiogen.com/lire/newsletter26/sars-cov-2-covid-19-test-rapide-2264.html>. n.d.
- [89] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Tondeur L, Huon C, et al. A comparison of four serological assays for detecting anti-SARS-CoV-2 antibodies in human serum samples from different populations. *Sci Transl Med.* 2020, 12(559). n.d.
- [90] Kakodkar P, Kaka N, Baig M-N. A comprehensive literature review on the clinical presentation, and management of the pandemic Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 12(4): e7560. n.d.

- [91] <https://www.who.int/fr/news/item/06-07-2021-who-recommends-lifesaving-interleukin-6-receptor-blockers-for-covid-19-and-urges-producersto-join-efforts-to-rapidly-increase-access> n.d.
- [92] Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020, 2(7). n.d.
- [93] Plotkin, S. History of vaccination. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2014, 111 (2014), pp. 12283-12287. n.d.
- [94] Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. *EMC- Maladies infectieuses.* 2016, 13, pp. 1-14. n.d.
- [95] Faure S. Vaccins (1/2). *Actualités Pharmaceutiques.* 2013, 52(527), pp. 57–60. n.d.
- [96] Canoui E, Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir.* 2019, 36 (1), pp. 74-81. n.d.
- [97] <https://svt.sd.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?page=plan>. n.d.
- [98] Kusters I. Vaccins du futur : nouvelles technologies, *J Pédiatrie Puériculture.* 2001, 14(6), pp. 370-379. n.d.
- [99] Bellier B. Vaccins d’aujourd’hui et de demain : nouvelles technologies, *Francoph. Lab.*, 2009, 417, pp. 69-77. n.d.
- [100] Chackerian B. Virus-like particles: flexible platforms for vaccine development. *Expert Rev. Vaccines.* 2007, 6(3), pp. 381-390. n.d.
- [101] Spohn G, Bachmann M F. Exploiting viral properties for the rational design of modern vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2008, 7(1), pp. 43-54. n.d.
- [102] Bellier B, Huret C, Miyalou M, Desjardins D, Frenkiel MP, Despres P, et al., DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies. *Vaccine.* 2009, 27, pp.5772-5780. n.d.

- [103] Bellier B, Dalba C, Clerc B, Desjardins D, Drury R, Cosset FL, et al. DNA vaccines encoding retrovirus-based virus-like particles induce efficient immune responses without adjuvant. *Vaccine*. 2006, 24, pp. 2643-2655. n.d.
- [104] WOLFF, J. A; MALONE, R. W; WILLIAMS, P; WANG CHONG; ACSADI, G; JANI, A; FELGNER, P. L Direct gene transfer into mouse muscle in vivo, *Science*. 1990, 247, pp. 1465-1468. n.d.
- [105] M.C. Gaudreau, P. Lacasse, et B. G. Talbot. Protective immune responses to a multi-gene DNA vaccine against *Staphylococcus aureus*, *Vaccine*. 2007 25(5) p. 814-824. n.d.
- [106] S Rao, WP Kong, CJ Wei, ZY Yang, M Nason, DeTolla Louis J. Multivalent HA DNA vaccination protects against highly pathogenic H5N1 avian influenza infection in chickens and mice », *PLoS One*. 2008, 3(6), pp. 2432. n.d.
- [107] Laura C. Bonifaz, David P. Bonnyay, Anna Charalambous, Dara I. Darguste, Shin-Ichiro Fujii, Helena Soares, et al. In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination, *J. Exp. Med*. 2004, 199(6), pp. 815-824. n.d.
- [108] B Vingert, O Adotevi, D Patin, S Jung, P Shrikant, L Freyburger. The Shiga toxin B-subunit targets antigen in vivo to dendritic cells and elicits anti-tumor immunity, *Eur. J. Immunol*. 2006, 36(5), pp. 1124-1135. n.d. [109] L. Yang et al. L Yang, H Yang, K Rideout, T Cho, K Il Joo, L Ziegler, et al. Engineered lentivector targeting of dendritic cells for in vivo immunization. *Nat. Biotechnol*. 2008, 26(3), pp. 326-334. n.d.
- [110] J. Xiang, Y. Chen, et T. Moyana,. Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirusmediated gene transfer, *Cancer Gene Ther*. 2000, 7(7), pp. 1023-1033. n.d.
- [111] Franck J D M, Christian S. La révolution des vaccins à ARN contre les maladies infectieuses. SALES PROPRE, 2021. n.d.

- [112] Sharma K, Koirala A, Nicolopoulos K, Chiu C, Wood N, Britton P N, et al. Vaccines for COVID-19: where do we stand in 2021?. *Paediatric respiratory reviews*. 2021, 39, pp. 22-31. n.d.
- [113] Mallapaty S. Vaccines are curbing COVID: Data from Israel show drop in infections. *Nature*. 2021, 590, pp. 197. n.d.
- [114] Peiffer-Smadja N, Rozencwajg S, Kherabi Y, Yazdanpanah Y, Montravers P. COVID-19 vaccines: A race against time. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021, 40, pp.100848. n.d.
- [115] Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny M P, Karim S S A, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021, 397, pp. 952-954. n.d.
- [116] <https://fr.statista.com/infographie/24213/vaccins-coronavirus-covid-lesplus-utilises-dans-le-monde-nombre-de-pays/n.d>.
- [117] Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidatevaccines>. n.d.
- [118] Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Thani AAA, Zaraket H, et al. Platforms exploited for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccines*. 2020, 9(1), pp. 11. n.d.
- [119] H Wang, Y Zhang, B Huang, W Deng, Y Quan, W Wang, et al. Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020, 182, pp. 713-721. n.d.
- [120] S Xia, Y Zhang, Y Wang, H Wang, Y Yang, G Fu Gao et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021, 21(1), pp. 39-51. n.d.
- [121] A MANORAMBONA, G TSOUMBOU, K KHOUZ, S El OUADIH, S HASSOUNE, S NANI. Covid19 au Maroc: situation épidémiologique au 29/11/2020. *Revue marocaine de santé publique*. n.d.

- [122] B.Q. Saeed, R. Al-Shahrabi, S.S. Alhaj, Z.M. Alkokhardi, A.O. Adrees Side Effects and Perceptions Following Sinopharm COVID-19 Vaccination. *Inter J Infect Dis.* 2021, 111, pp. 219-226. n.d.
- [123] Flanagan, K.L., MacIntyre, C.R., McIntyre, P.B., Nelson, M.R. SARSCoV-2 Vaccines: Where Are We Now? *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. n.d.
- [124] Y Zhang, G Zeng, H Pan, C Li, Y Hu, K Chu, 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 *Lancet Infect Dis.* 2021, 21, pp. 181-192. n.d.
- [125] Vaccin contre la COVID-19 (cellule Vero),inactivé, CoronaVac®. <https://www.who.int/fr/publications/m/item/sinovac-coronavac-vero-cell---inactivated-covid-19-vaccine>. n.d.
- [126] Q Gao, L Bao, H Mao, L Wang, C Qin. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2 *Science.* 2020, 369, pp. 77-81. n.d.
- [127] Z Wu, Y Hu, M Xu, Z Chen, W Yang, Z Jiang, 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. *Lancet Infec dis.* 2021, 21(6), pp. 803-812. n.d.
- [128] M. Voysey, S.A.C. Clemens, S.A. Madhi, L.Y. Weckx, P.M. Folegatti, P.K. Aley, 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*, 2021, 397(10269) , pp. 99-111. n.d.
- [129] F Biesmans, D Dubois, JC Renda. S’informer sur le coronavirus et la vaccination. Éditions Wallonie Insoumise n.d.

- [130] Van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R. , et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*. 2020, 586, pp.578–582. n.d.
- [131] Folegatti PM., Ewer K J., Aley PK., Angus B, Becke, S BelijRammerstorfer S. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, singleblind, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2020, 396(10249), pp. 467- 478. n.d.
- [132] Ramasamy M, Minassian AM, Katie J Ewer, Amy L Flaxman, Daniel R Owens, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine administered in a prime-boost regimen in older adults (COV002): a phase 2/3 single blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020, 396, pp.1979-1993. n.d.
- [133] Statement on AstraZeneca COVID-19 vaccine safety signals. 2021. <https://www.who.int/news/item/17-03-2021-who-statement-onastrazeneca-covid-19-vaccine-safety-signals>. n.d.
- [134] Wise J. Wise J. Covid-19: European countries suspend use of OxfordAstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*. 2021, 372, pp. 699. n.d.
- [135] COVID-19 Vaccine AstraZeneca:benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazenecabenefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>. n.d.
- [136] Connors J M. Thrombophilia Testing and VenousThrombosis. *N Engl J Med*. 2017, 377, pp.1177–1187. n.d.
- [137] Billy E, Clarot F, Depagne C, Korsia-Meffre S, Rochoy M, Zores F. Évènements thrombotiques après le vaccin AstraZeneca: et si c’était lié a une réponse immunitaire discordante? n.d.

- [138] Atasheva S, Yao J, Shayakhmetov DM. Innate immunity to adenovirus: lessons from mice. *FEBS Letters*. 2019. n.d.
- [139] Brunetti-Pierri N, Palmer DJ, Beaudet AL, CareyKD, Finegold M, Ng P. Acute Toxicity After High-Dose Systemic Injection of Helper-Dependent Adenoviral Vectors into Nonhuman Primates. *Hum Gene Ther*. 2004, 15, pp. 35-46. n.d.
- [140] Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, BraunsteinEM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood*. 2020, 136, pp. 2080-2089. n.d.
- [141] Zuo Y, Estes SK, Ali RA, Gandhi AA, YalavarthiS, Shi H, et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *SciTransl Med*. 2020, 12(570). n.d.
- [142] Lovecchio F. Heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014, 52(6), pp. 579-583. n.d.
- [143] Zores F, Rebeaud ME. COVID and the Renin-Angiotensin System: Are Hypertension or Its Treatments Deleterious?. *Front Cardiovasc Med*. 2020, 7, pp. 71. n.d.
- [144] Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1–2a trial of Ad26. COV2. S Covid-19 vaccine. *NEJM*. 2021, 384(19), pp. 1824-1835. n.d.
- [145] Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 Ad26.COV2.S de Janssen. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342003/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.2-fre.pdf>. n.d.
- [146] JOHNSON, J. Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Authorized by US FDA For Emergency Use-First Single-Shot Vaccine in Fight Against Global Pandemic. 2021. n.d.

- [147] 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. *NEJM*. 2021, 384(23), pp. 2187-2201. n.d.
- [148] À propos de SputnikV. <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>. n.d.
- [149] Baraniuk C. Covid-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ*. 2021, 372. n.d.
- [150] Logunov D Y, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin A I, Shcheblyakov D V, 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*. 2020, 396(10255), pp. 887-897. n.d.
- [151] Logunov D Y, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin A I, Shcheblyakov D V, 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*. 2021, 397 (10275), pp. 671-681. n.d.
- [152] Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz L M, Vormehr M, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature*. 2021. 595, pp. 572–577. n.d.
- [153] Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *NEJM*. 2021, 385, pp. 239-250. n.d.
- [154] Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *NEJM*. 2020 383(27), pp. 2603-2615. n.d.
- [155] Comirnaty (Pfizer & BioNTech). <https://ansm.sante.fr/tableauvaccin/comirnaty-pfizer-biontech>. n.d.

- [156] BioNTech, Pfizer, and Fosun Pharma – BNT162. <https://www.genengnews.com/covid-19-candidates/biontech-pfizer-andfosun-pharma-bnt162/>. n.d.
- [157] N Pious, S Ingole. Race for COVID-19 Vaccine. *Trends Biomater Artif Organs*. 2020, 34, pp. 62-65. n.d.
- [158] Pfizer et BioNTech sélectionnent le candidat-vaccin à ARNm contre la COVID-19 et démarrent leur étude clinique mondiale de phase 2/3 Le 29 juillet 2020. <https://www.pfizer.fr/pfizer-et-biontech-selectionnent-lecandidat-vaccin-arnm-contre-la-covid-19-et-demarrent-leur-etude>. n.d.
- [159] Walsh E E, Frenck R W Jr, Falsey A R, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *NEJM*. 2020, 383, pp. 2439-2450. n.d.
- [160] N Dagan, N Barda, E Kepten, O Miron, S Perchik, M A Katz, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *NEJM*. 2021, 384(15), pp. 1412-1423. n.d.
- [161] Déclaration pour les professionnels de la santé : Réglementation de l'innocuité et de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19. <https://www.who.int/fr/news/item/11-06-2021-statement-for-healthcareprofessionals-how-covid-19-vaccines-are-regulated-for-safety-andeffectiveness>. . n.d.
- [162] Vaccin Pfizer BioNTech contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-thepfizer-biontech-covid-19--vaccine>. . n.d.
- [163] Jackson L A, Anderson E J, Roupael N G, Roberts P C, Makhene M, Coler R N, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report, *NEJM*. 2020, 383, pp. 1920-1931. n.d.
- [164] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *NEJM*. 2021, 384(5), pp. 403-416. n.d.

- [165] E Volz, S Mishra, M Chand, JC Barrett, R Johnson, L Geidelberg, et al. Assessing Transmissibility of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021, 593(7858), pp. 266-269. n.d.
- [166] A Muik, AK Wallisch, B Sanger, KA Swanson, Muhl J, Chen W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7 Pseudovirus by BNT162b2 Vaccine–Elicited Human Sera. *Science*. 2021, 371(6534), pp. 1152-1153. n.d.
- [167] Jewell BL. Monitoring Differences between the SARS-CoV-2 B.1.1.7 Variant and Other Lineages. *The Lancet Public Health*. 2021, 6(5), pp. e267-268. n.d.
- [168] Novavax And Johnson & Johnson’s Vaccines Are Less Effective Against The UK And South African Variants. <https://www.forbes.com/sites/williamhaseltine/2021/02/01/novavax-andjohnson--johnsons-vaccines-are-less-effective-against-the-uk-and-southafrican-variants/>. n.d.
- [169] Emary K R, Golubchik T, Aley P K, Ariani C V, Angus B, Bibi S, et al. Efficacy of ChAdOx1 NCoV-19 (AZD1222) Vaccine against SARSCoV-2 Variant of Concern 202012/01 (B.1.1.7): An Exploratory Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Lancet*. 2021, 397(10282), pp. 1351-1362. n.d.
- [170] Rambaut A, Holmes E C, O’Toole , Hill V, McCrone J T, Ruis CA, et al. Dynamic Nomenclature Proposal for SARS-CoV-2 Lineages to Assist Genomic Epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020, 5(11), pp. 1403-1407. n.d.
- [171] McCallum M, Bassi J, De Marco A, Chen A, Walls A C, Di Iulio J, et al. SARS-CoV-2 Immune Evasion by Variant B.1.427/B.1.429. *BioRxiv*. 2021. n.d.
- [172] Shen X, Tang H, Pajon R, Smith G, Glenn G M, Shi W, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351 . *NEJM*. 2021, 384, pp. 2352-2354. n.d.

- [173] Mwenda M, Saasa N, Sinyange N, Busby G, Chipimo P J, Hendry J, et al. Detection of B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain — Zambia, December 2020. *MMWR*. 2021, 70(8), pp. 280–282. n.d.
- [174] Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Emergence and Rapid Spread of a New Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Lineage with Multiple Spike Mutations in South Africa. *MedRxiv*. 2020. n.d.
- [175] Wang P, Nair M S, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 . *Nature*. 2021, 593(7857), pp. 130-135. n.d.
- [176] Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of the NVX- CoV2373 Covid-19 Vaccine Against the B.1.351 Variant. *NEJM*. 2021, 384(20), pp. 1899- 1909. n.d.
- [177] <https://investors.modernatx.com/> . n.d.
- [178] Madhi S A, Baillie V, Cutland C L, Voysey M, Koen A L, Fairlie L, et al. Efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *NEJM*. 2021, 384 (20), pp. 1885-1898. n.d.
- [179] Messenger, R. N. A. Vaccination anticovid-19: foncez, chère Afrique! *AJOL*. 2021, 14, pp. e4177. n.d.
- [180] Portail de la campagne de vaccination contre le corona virus. <https://www.liqahcorona.ma/fr/page-je-minforme-sur-le-vaccin#210> . n.d.
- [181] Drissi Bourhanbour A, Ouchetto O. Morocco achieves the highest COVID-19 vaccine rates in Africa in the first phase: what are reasons for its success? *J Travel Med*. 2021, 28, taab040. n.d.
- [182] stratégie nationale de vaccination contre la COVID-19. <https://www.sante.gov.ma/>. n.d.

- [183] Dehbi Z E O, Sedrati H, Chaqsare S, Azami A I, Merzouki M, Raji M, et al. Moroccan Digital Health Response to the COVID-19 Crisis. *Frontiers in public health*. 2021, 14, pp. 4353–4360. n.d.
- [184] Salé: lancement d'un centre de vaccination numérique et intégré. <https://www.maroc.ma/fr/actualites/sale-lancement-dun-centre-devaccination-numerique-et-integre> n.d.
- [185] Choi A, Koch M, Wu K, Chu L, Ma L, Hill A, et al. Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 variant mRNA vaccine boosters in healthy adults: an interim analysis. *nat med* 2021, pp. 1-7. n.d.
- [186] Thomas S J, Moreira E D, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. *NEJM*. 2021. n.d.
- [187] Application for licensure of a booster dose for COMIRNATY (COVID-19 Vaccine, mRNA). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. <https://www.fda.gov/media/152176/download> n.d.
- [188] <https://www.medias24.com/2021/10/04/cible-lieu-de-vaccination-passvaccinal-voici-tout-ce-quil-faut-savoir-sur-la-3e-dose-de-rappel> n.d.
- [189] Dye C, Mills M C. COVID-19 vaccination passports. 2021 n.d.
- [190] <https://www.medias24.com/2021/10/18/le-pass-vaccinal-sera-exige-dans-certaines-circonstances-a-partir-de-jeudi-21-octobre/> (Consulté le 31 octobre) n.d.
- [191] <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=MAR> .n.d.
- [192] COVAX : collaborer pour un accès mondial et équitable aux vaccins contre le virus de la COVID-19. <https://www.who.int/fr/initiatives/actaccelerator/covax> .n.d.
- [193] Benazzouz : des certificats d'exemption de la vaccination seront délivrés. <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=30898#haut> n.d.

- [194] Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao G F, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021. n.d.
- [195] Saxena S, Skirrow H, Wighton K. Should the UK vaccinate children and adolescents against covid-19? *BMJ* 2021, 374. n.d.
- [196] <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronaviruscovid-19-update-fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccineemergency-use> n.d.
- [197] Vaccination anti-Covid-19 des 12-17 ans : Faut-il avoir peur des vaccins ? https://pharmacie.ma/article/7182/vaccination_anti-covid-19_des_12-17_ans____faut-il_avoir_peur_des_vaccins__ .n.d.
- [198] J Zhang, Y Cai, T Xiao, J Lu, H Peng, SM Sterling, et al. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution *Science.* 2021, 372 (6541), pp. 525-530 n.d.
- [199] DP Martin, S Weaver, H Tegally, EJ San, SD Shank, E Wilkinson, et al. The emergence and ongoing convergent evolution of the N501Y lineages coincides with a major global shift in the SARS-CoV-2 selective landscape. *medRxiv.* 2021. n.d.
- [200] Iftekhar EN, Priesemann V, Balling R, Bauer S, Beutels P, Cale- ro Valdez A, et al. A look into the future of the COVID-19 pandemic in Europe: an expert consultation. *Lancet Reg Health Eur.* 2021, 8, pp. 100185. n.d.
- [201] Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ.* 2021, 357. n.d.
- [202] MG Baker, N Wilson, T. Blakely Elimination could be the optimal response strategy for covid-19 and other emerging pandemic diseases *Bmj.* 2020, 371, pp. m4907. n.d.

- [203] E. Topol, Messenger RNA vaccines against SARS-CoV-2. *Cell* **184**, P1401 .
- [204] R. Link-Gelles, M. Levy, M. Gaglani, S. A. Irving, M. Stockwell, K. Dascomb, M. B. De Silva, S. E. Reese, I.-C. Liao, T. C. Ong, S. J. Grannis, C. McEvoy, P. Patel, N. P. Klein, E. Hartmann, E. Stenehjem, K. Natarajan, A. L. Naleway, K. Murthy, S. Rao, B. E. Dixon, A. B. Kharbanda, A. Akinseye, M. Dickerson, N. Lewis, N. Grisel, J. Han, M. A. Barron, W. F. Fadel, M. M. Dunne, K. Goddard, J. Arndorfer, D. Konatham, N. R. Valvi, J. C. Currey, B. Fireman, C. Raiyani, O. Zerbo, C. Sloan-Aagard, S. W. Ball, M. G. Thompson, M. W. Tenforde, Among Immunocompetent Adults During Periods when SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2/BA.2.12.1 Sublineages Predominated — VISION Network, 10 States, December 2021–June 2022 (CDC Morbidity and Mortality Weekly Report, 2022); www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7129e1.htm?s_cid=mm7129e1_w.
- [205] J. Tang, C. Zeng, T. M. Cox, C. Li, Y. M. Son, I. S. Cheon, Y. Wu, S. Behl, J. J. Taylor, R. Chakraborty, A. J. Johnson, D. N. Schiavo, J. P. Utz, J. S. Reisenauer, D. E. Midthun, J. J. Mullon, E. S. Edell, M. G. Alameh, L. Borish, W. G. Teague, M. H. Kaplan, D. Weissman, R. Kern, H. Hu, R. Vassallo, S.-L. Liu, J. Sun, Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. *Sci. Immunol.* **7**, eadd4853 .
- [206] S. Sheikh-Mohamed, B. Isho, G. Y. C. Chao, M. Zuo, C. Cohen, Y. Lustig, G. R. Nahass, R. E. Salomon-Shulman, G. Blacker, M. Fazel-Zarandi, B. Rathod, K. Colwill, A. Jamal, Z. Li, K. Q. de Launay, A. Takaoka, J. Garnham-Takaoka, A. Patel, C. Fahim, A. Paterson, A. X. Li, N. Haq, S. Barati, L. Gilbert, K. Green, M. Mozafarhashjin, P. Samaan, P. Budyłowski, W. L. Siqueira, S. Mubareka, M. Ostrowski, J. M. Rini, O. L. Rojas, I. L. Weissman, M. C. Tal, A. M. Geer, G. Regev-Yochay, S. Straus, A.-C. Gingras, J. L. Gommerman, Systemic and mucosal IgA responses are variably induced in response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination and are associated with protection against subsequent infection. *Mucosal Immunol.* [10.1038/s41385-022-00511-0](https://doi.org/10.1038/s41385-022-00511-0) .

- [207] M. M. L. Poon, K. Rybinka, Y. Kato, M. Kubota, R. Matsumoto, N. I. Bloom, Z. Zhang, K. M. Hastie, A. Grifoni, D. Weiskopf, S. B. Wells, B. B. Ural, N. Lam, P. A. Szabo, P. Dogra, Y. S. Lee, J. I. Gray, M. C. Bradley, M. A. Brusko, T. M. Brusko, E. O. Saphire, T. J. Connors, A. Sette, S. Crotty, D. L. Farber, SARS-CoV-2 infection generates tissue-localized immunological memory in humans. *Sci. Immunol.* **6**, eab19105 .
- [208] T. Mao, B. Israelow, A. Suberi, L. Zhou, M. Reschke, M. A. Peña-Hernández, H. Dong, R. J. Homer, W. M. Saltzman, A. Iwasaki, Unadjuvanted intranasal spike vaccine booster elicits robust protective mucosal immunity against sarbecoviruses. bioRxiv (2022); www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.24.477597v1.
- [209] J. Akst, “Nasal vaccines are commercially high risk, perhaps high reward,” *The Scientist*, 13 June 2022; www.the-scientist.com/bio-business/nasal-vaccines-are-commercially-high-risk-perhaps-high-reward-70068.
- [210] Codagenix press release, <https://codagenix.com/codagenix-intranasal-COVID-19-vaccine-shows-potent-cellular-immune-response-against-conserved-viral-proteins-indicating-potential-for-immunogenicity-against-omicron-and-future-variants-in-phase-1-dat/>.
- [211] N. van Doremalen, J. N. Purushotham, J. E. Schulz, M. G. Holbrook, T. Bushmaker, A. Carmody, J. R. Port, C. K. Yinda, A. Okumura, G. Saturday, F. Amanat, F. Krammer, P. W. Hanley, B. J. Smith, J. Lovaglio, S. L. Anzick, K. Barbian, C. Martens, S. C. Gilbert, T. Lambe, V. J. Munster, Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* **13**, eabh0755 .
- [212] Effectiveness of a Fourth Dose of COVID-19 Vaccine among Long-Term Care Residents in Ontario, Canada: Test-Negative Design Study Ramandip Grewal , Sophie A Kitchen , Lena Nguyen , Sarah A Buchan, Sarah E Wilson, Andrew P Costa, Jeffrey C Kwong

- [213] Tian L, Pang Z, Li M, Lou F, An X, Zhu S, Song L, Tong Y, Fan H, Fan J. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Immunol.* 2022 Apr 4;13:855496. doi: 10.3389/fimmu.2022.855496. PMID: 35444647; PMCID: PMC9013824.n.d.
- [214] P. S. Pandey, S. K. Raghuwanshi, A. Shadab, M. T. I. Ansari, U. K. Tiwari and S. Kumar, "SPR Based Biosensing Chip for COVID-19 Diagnosis—A Review," in *IEEE Sensors Journal*, vol. 22, no. 14, pp. 13800-13810, 15 July 2022, doi: 10.1109/JSEN.2022.3181423.n.d.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريضى هدى في الأول .
- وأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 100

سنة : 2023

التلقيح ضد فيروس كورونا: الوضع الحالي والآفاق المستقبلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد محمد حمزة بن كدور

المزاد في 21 يوليوز 1995 بالقنيطرة

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : Covid-19 ؛ لقاح؛ آفاق مستقبلية؛ المملكة المغربية؛
فيروس كورونا

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد القادر لعثيريس

أستاذ في الصيدلة الغالينية

مشرف

السيد حميد بنزيان

أستاذ في الصيدلة السريرية

عضو

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضوة

السيدة عائشة الشعبيبي

أستاذة مبرزة في الصيدلة السريرية