



Disponible en ligne sur



<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



Stratégies vaccinales contre le SARS CoV-2

SARS-CoV-2 vaccines strategies

Fatma MERAH^{a,*}, Lydia LAMARA MOHAMMED^a, Ines ALLAM^a, Reda DJIDJIK^a

^a Service d'immunologie médicale, CHU ISSAAD HASSANI de Béni Messous, Alger

Article reçu le 08-05-2021 ; accepté le 09-05-2021

MOTS CLÉS

SARS-CoV-2;
Vaccin contre la
COVID-19;
COVID-19.

Résumé

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a qualifié le 11 mars 2020 de pandémie la maladie (COVID-19) causée par l'apparition d'un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2. Depuis, celle-ci, les taux de morbidité et de mortalité continuent de croître dans le monde. Le vaccin contre la COVID-19 offre de réels espoirs. De nombreuses stratégies vaccinales ont été développées afin de stimuler une réponse immunitaire adaptative protectrice. Ces vaccins utilisent plusieurs types de formulations: soit classiques de type vaccins inactivés, voire atténués, ou sous-unitaires, soit incorporant les gènes du virus SARS-CoV2 sous forme d'acides nucléiques nus (ADN) ou enrobés dans des nanoparticules (ARNm) ou de vecteurs viraux recombinants. Actuellement, 92 des vaccins anti SARS-CoV-2 sont en phase d'essais cliniques, et 184 sont en phase d'essais précliniques (L'OMS, le 27 avril 2021). Ils ont montré différents niveaux d'efficacité. La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie clinique. Tous droits réservés.

KEYWORDS

SARS-CoV-2;
COVID-19 Vaccine;
COVID-19

Abstract

The World Health Organization (WHO) designated March 11, 2020 as a pandemic disease (COVID-19) caused by the appearance of a novel coronavirus, SARS-CoV-2. Since then, morbidity and mortality rates have continued to rise worldwide. The COVID-19 vaccine offers real hope. Many vaccine strategies have been developed to stimulate a protective adaptive immune response. These vaccines use several types of formulations: either conventional inactivated or even attenuated vaccines, or sub-unitary, or incorporating SARS-CoV2 virus genes as naked nucleic acids (DNA) or embedded in nanoparticles (mRNA) or recombinant viral vectors. Currently, 92 of the SARS-CoV-2 vaccines are in clinical trials, and 184 are in pre-clinical trials (WHO, April 27, 2021). They showed different levels of efficacy. The majority of adverse reactions were mild to moderate in intensity.

© 2021 Revue Algérienne d'allergologie et d'immunologie médicale. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : merahfaftma@gmail.com (F.MERAH)

Introduction

La pandémie de COVID-19 a causé une morbidité et une mortalité importantes dans le monde entier, ainsi que des perturbations sociales, et économiques majeures. Au 5 mai 2021, cette pandémie ayant causé 153 954 491 de cas dont 3 221 052 de morts à l'échelle mondiale, ces données ont été rapportées sur le site de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A ce jour, aucun traitement antiviral direct efficace n'a été identifié même si la recherche thérapeutique se poursuit. La recherche, à l'échelle mondiale pour la mise au point d'un vaccin anti COVID-19 est particulièrement active. Il existe un besoin mondial urgent de vaccins efficaces et sans danger. De ce fait, les différentes étapes du développement clinique permettant d'évaluer l'innocuité et l'efficacité des vaccins, se sont très rapidement succédé, voire chevauchées. La majorité des vaccins en développement ciblent la protéine spike du virus (« protéine spicule » ou « protéine S »). Actuellement, un total de 1 170 942 729 doses de vaccin avaient été administrées (L'OMS, le 5 mai 2021).

Stratégies vaccinales contre le virus du SARS CoV-2 :

A. Sélection des antigènes vaccinaux du SRAS-CoV-2 :

Il a été démontré que les anticorps anti- protéine S sont des anticorps neutralisants [1] et qui ont été retrouvés chez les sujets convalescents du Covid-19. Ces anticorps sont particulièrement dirigés contre le domaine RBD (receptor binding domain) de la protéine Spike S en bloquant la liaison de ce domaine à son récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et donc sa pénétration dans la cellule hôte [2]. Une étude récente de Alba Grifoni et al a montré une bonne corrélation entre les lymphocytes T CD4+ spécifique du virus SARS CoV-2 et le taux des IgG anti-RBD ($R = 0.81$; $p < 0.0001$) ce qui suggère que les lymphocytes T CD4+ coopèrent avec les lymphocytes. [3]

B. Voies d'administration :

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire afin d'assurer une libération

Tableau 1. Vaccins vivants atténués au cours des essais cliniques. [7]

Description du vaccin	Jours d'administration	Voie d'administration	Développeur	Phase clinique	Référence
COVI-VAC	Jour 0 ou jour 0 + 28	IN	Codagenix/Serum Institute of India	Phase 1	NCT04619628
MV-014-212, a live attenuated vaccine	Jour 0 +/- 35	IN	Meissa Vaccines, Inc.	Phase 1	NCT04798001

prolongée du vaccin. Cependant des lymphocytes T mémoires résidents demeurent présents au sein des muqueuses bronchiques. Par conséquent, l'administration du vaccin par voie intranasale pourrait être bénéfique en induisant une immunité durable contre le SARS CoV-2[2]

C. Types de vaccins anti-COVID :

Vaccins à base du virus entier vivant atténué:

Les vaccins vivants atténués sont préparés à partir des virus ayant perdu une partie de leur virulence, et sont capables d'induire une réponse immunitaire. L'agent infectieux est affaibli en utilisant des conditions de multiplication non appropriées,[4] comme le passage successifs en culture cellulaire [4], [5] ou bien par modification génique.[6] Étant donné que ces souches vaccinales sont répliquatives, elles miment parfaitement une infection virale chez le sujet vacciné, ce qui leur confère une excellente immunogénicité, en induisant une réponse immunitaire cellulaire et humorale robuste et durable nécessitant pas l'utilisation des adjuvants[5]. De plus, pour les virus respiratoires, ils peuvent être administrés par voie intranasale ce qui permet d'induire une réponse immunitaire dans les muqueuses.[6] En revanche, ces vaccins peuvent induire des pathologies vaccinales semblables à la pathologie contre laquelle ils sont censés protéger chez les sujets immunodéprimés. [5] Il existe actuellement deux vaccins vivants atténués au cours des essais cliniques [7] (tableau (1))

Un vaccin vivant baptisé COVI-VAC a été développé par le Serum Institute of India en collaboration avec Codagenix (phase I d'essais cliniques). Ce vaccin est administré par voie intranasale à raison d'une dose unique. [8]

Vaccins à base du virus entier inactivé :

Les vaccins inactivés sont produits suite à une multiplication du virus dans une culture cellulaire (comme les cellules de Véro), par la suite les virus sont inactivés par des méthodes physiques comme la chaleur ou bien chimique en utilisant le formaldéhyde ou bien le bêta-propiolactone. [2] Ils ont donc perdu tout pouvoir répliatif, et ils sont moins immunogènes que les vaccins vivants. Ces vaccins stimulent fortement

une réponse immunitaire humorale, [5] mais ils nécessitent l'utilisation des adjuvants et des rappels. [2] En revanche la structure virale peut être altérée lors de la procédure d'inactivation ce qui peut induire une stimulation de la réponse TH2. [6], [9] Les vaccins inactivés qui sont au cours des essais cliniques de phase 3 et 4 sont résumés dans le tableau (2). [7]

Tableau 2. vaccins inactivés au cours des essais cliniques de phase 3 [7]

Description du vaccin	Jours d'administration	Voie d'administration	Développeur	Phase clinique	Référence
CoronaVac; SARS-CoV-2 vaccine (inactivated)	Jour0 + 14	IM	Sinovac Research and Development Co., Ltd	Phase 4	NCT04789356
Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell)	Jour0 + 21	IM	Sinopharm + China National Biotec Group Co + Wuhan Institute of Biological Products	Phase 3	NCT04560881
Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell), vaccine name BBIBP-CorV	Jour0 + 21	IM	Sinopharm + China National Biotec Group Co + Beijing Institute of Biological Products	Phase 3	ChiCTR2000034780
SARS-CoV-2 vaccine (verocells)	Jour0 + 28	IM	Institute of Medical Biology + Chinese Academy of Medical Sciences	Phase 3	NCT04470609
QazCovid-in® - COVID-19 inactivated vaccine	Jour0 + 21	IM	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Phase 3	NCT04691908
Whole-Virion Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine (BBV152)	Jour0 + 14	IM	BharatBiotech International Limited	Phase 3	NCT04641481;

Vaccins protéiques sous-unitaires :

Les vaccins protéiques sous unitaires du virus SARS CoV-2 sont formés de la protéine RBD, de la protéine S1 ou de la protéine S2, et qui sont produits par génie génétique. Ce type de vaccin induit le plus souvent la génération d'une réponse immunitaire humorale. [10]et il a une immunogénicité limitée nécessitant le recours aux adjuvants afin d'induire une réponse immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants. [2]À l'heure actuelle, de nombreux vaccins anti COVID-19 protéiques sous-unitaires

sont au cours des essais cliniques [6] [11] (Tableau (3))

Tableau 3. vaccins protéiques sous-unitaires au cours des essais cliniques de phase 3 [7]

Description du vaccin	Jours d'administration	Voie d'administration	Développeur	Phase clinique	Référence
SARS-CoV-2 rS/Matrix M1-Adjuvant (Full length recombinant SARS CoV-2 glycoprotein nanoparticle vaccine adjuvanted with Matrix M)	Day 0 + 21	IM	Novavax	Phase 3	NCT04611802
Recombinant SARS-CoV-2 vaccine (CHO Cell)	Day 0 + 28 or Day 0 + 28 + 56	IM	Anhui ZhifeiLongcom Biopharmaceutical + Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Phase 3	NCT04646590
VAT00002: SARS-CoV-2 S protein with adjuvant	Day 0 + 21	IM	Sanofi Pasteur + GSK	Phase 3	PACTR202011523101903
FINLAY-FR-2 anti-SARS-CoV-2 Vaccine (RBD chemically conjugated to tetanus toxoid plus adjuvant)	Day 0 + 28	IM	Instituto Finlay de Vacunas	Phase 3	NCT04780035
EpiVacCorona (EpiVacCorona vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19)	Day 0 + 21	IM	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	Phase 3	RPCEC00000354
CIGB-66 (RBD+aluminiumhydroxide)	Day 0 + 14 + 28 or Day 0 + 28 + 56	IM	Center for Genetic Engineering and Biotechnology (CIGB)	Phase 3	RPCEC00000345

Vaccins à particules virus-like :

Les vaccins à particules virus-like (VLP« virus-likeparticle » en anglais)) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires[12],et qui sont produits in vitro par génie génétique, dans des systèmes cellulaires qui permettent de créer des complexes protéiques de taille et de structure comparables aux particules virales, mais qui sont dépourvus de génome. [5] Le vaccin VPL du virus SARS CoV-2 exprime la protéine S à sa surface permettant la fusion de ces particules à la cellule hôte via son récepteur ACE2. Les VPL ont une structure identiques au virus SARS CoV-2 mais ne contiennent pas le génome viral et ils sont non infectieux. De plus, ils sont très stables et plus sûrs.[2] Ils n'ont aucun pouvoir répliatif. En revanche, ils ont une meilleure immunogénicité que les vaccins protéiques sous unitaires classiques,[5] notamment ils induisent une réponse immunitaire humorale et cellulaire. [13]De plus les vaccins VPL activent directement les lymphocytes B. [1]Leur immunogénicité reste inférieure aux vaccins

vivants et ce qui impose des injections initiales multiples. [5](Tableau(4))

Tableau 4. Vaccins à particules virus-like au cours des essais cliniques phase 3 [7]

Description de vaccin	Jours d'administration	Voie d'administration	Développeur	Phase clinique	Référence
Coronavirus-Like Particle COVID-19 (CoVLP)	Day 0 + 21	IM	Medicago Inc.	Phase 2/3	NCT04636697

Les vaccins à acides nucléiques (ARNm, ADN) :

Les vaccins à base d'acides nucléiques (ARNm, ADN) ont suscité un vif intérêt au cours des dernières décennies en raison de leur développement rapide dans le contexte d'une pandémie ainsi que leur faible coût. [14] Contrairement aux vaccins à ADN, les vaccins à ARN ne s'intègrent pas au génome de la cellule hôte immunisée et expriment directement l'antigène correspondant dans le cytoplasme. A l'heure actuelle, il existe 6 vaccins à base d'ARNm et 5 vaccins à base d'ADN dans les essais cliniques au cours d'évaluation dans l'infection Covid-19. [15]

Vaccins ARN messenger (ARNm)

-BNT162 à ARNm est un ARN messenger simple brin hautement purifié et produit par transcription in vitro sans cellule à partir des modèles d'ADN. Il est encapsulé dans une nanoparticule lipidique de 80 nm (fabriquée par BioNTech, Pfizer et Fosun Pharma) pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule. L'ARN sera directement traduit pour la protéine d'intérêt dans le cytosol après absorption dans les cellules au site de l'injection sans nécessité donc d'entrer dans le noyau. Ainsi, ce type de vaccin entraînera la production de protéines natives et repliées, conduisant à une présentation antigénique efficace et à l'activation des lymphocytes B, responsable d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire à la fois. Les essais cliniques de phase 3 ont montré une efficacité de 95%. Il existe 4 vaccins répertoriés dans le cadre de cet essai (BNT162a1, BNT162b1, BNT162b2, et BNT162c2). Chacun présente un format et un ARNm différents. Le BNT162b2 est un ARNm à N1-méthyl-pseudouridine modifié au niveau de la N1- méthyl-pseudouridine pour diminuer l'induction d'une réponse interféron et qui code pour la protéine Spike entière du SARS-CoV2, mutée pour la conserver dans sa configuration préfusionnelle. Le grand inconvénient de ce vaccin est la nécessité de conditions particulières de transport et de conservation (moins de -80°C si flacon non ouvert). Une fois sorti du congélateur,

le vaccin non ouvert peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 °C et 8 °C. [16]

ARNm-1273, un nouveau vaccin à base d'ARNm encapsulé dans une nanoparticule lipidique, code pour la protéine S complète et stabilisée. Deux sous unités de proline ont été incluses au sommet de l'hélice centrale de la sous unité S2. Ce vaccin a été mis au point par le laboratoire Moderna (Massachusetts, USA), qui dans un rapport récent affirmait avoir atteint une efficacité de 94,5 % dans les essais cliniques de phase 3 et a reçu l'approbation d'urgence de la FDA aux États-Unis. Les principaux inconvénients de ce vaccin sont sa demi-vie courte, sa faible stabilité et son taux de transfection qui est 10 fois inférieur à celui des vecteurs viraux. [17]

Autres vaccins à ARN : LV-SMENP-DC et CVnCoV sont en cours d'évaluation.

Vaccins ADN :

Les vaccins à ADN codent pour l'antigène et pour l'adjuvant, ce qui induit une réponse immunitaire adaptative chez l'hôte. Ils sont plus stables que les vaccins à ARNm et ont également une plus grande demi-vie et une meilleure immunogénicité. [18]

-INO-4800 est un vaccin à base d'ADN plasmidique basé sur la séquence génétique du SARS-CoV-2. Il est conçu par le laboratoire Inovio Pharmaceuticals (Pennsylvania, USA) pour délivrer directement des plasmides optimisés dans les cellules par voie intramusculaire ou intradermique à l'aide d'un dispositif intelligent portable appelé Celectra. L'INO-4800 sera par la suite traduit en protéines qui induisent une réponse immunitaire à l'intérieur de l'hôte. Il fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase 2/3 aux États-Unis pour évaluer son innocuité, sa tolérance et son immunogénicité. Les résultats préliminaires de la phase 1 ont montré une efficacité de 94%, la production d'anticorps neutralisants et une bonne réponse immunitaire cellulaire sans effets indésirables graves [18], [19]

-GX-19, un vaccin à ADN conçu par BiotechcompanyGenexine South Korean, a démontré son efficacité et sa résistance à l'infection Covid-19 chez les primates. Il fait

actuellement l'objet d'essai clinique de phase 2 chez l'être humain. [20]

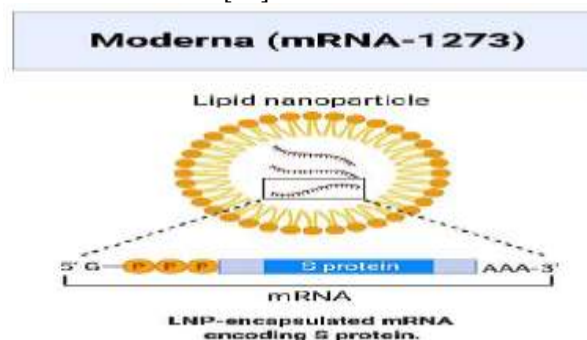


Figure 1. Représentation schématique d'un vaccin à ARN[15]

Vaccins utilisant un vecteur :

Le vecteur est un virus recombinant [21] sans danger [22], souvent atténué afin de réduire sa pathogénicité, il est cloné par le gène codant de l'antigène viral [21].. Après son administration, il induit une réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral.

Il existe deux types de vaccins à vecteur viral : réplicatifs et non réplicatifs [23] Les vecteurs qui sont utilisés sont les suivants: adénovirus, alphavirus, et herpèsvirus (pour les vaccins à vecteur non réplicatifs), virus de la rougeole, virus vésicule de la stomatite (VSV) (pour les vaccins à vecteur viral réplicatifs).[23]

Vaccins à vecteur viral réplcatifs

Ces vaccins peuvent produire dans la cellule hôte de nouveaux virions, qui vont infecter par la suite d'autres cellules hôtes induisant la production davantage d'antigènes viraux[21]. Cette approche permet une stimulation plus forte du système immunitaire[24], [25], de plus certains de ces vecteurs peuvent être administrés par voie

Intranasal, ce qui pourrait déclencher une réponse immunitaire dans les muqueuses [25]

Vaccins à vecteur viral non réplicatifs

Le vecteur viral pénètre à l'intérieur de cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, en revanche, il n'induit pas la génération de nouveaux virions. [21] Les protéines Spike S sont synthétisées par suite et vont stimuler une réponse immunitaire dirigée contre le virus du SARS CoV-2. Cependant les réponses immunitaires vaccinales peuvent être affecté par l'immunité préexistante contre les vecteurs suite à une préexposition naturelle induisant la neutralisation de ces derniers, l'utilisation des souches rares chez l'homme ou des virus animales ou bien des virus moins immunigènes (comme le virus adéno-associé (ou AAV)) permet de résoudre ce problème. Les vecteurs qui sont utilisés au cours de cette approche sont : l'adénovirus (AdV), le virus atténué de poxvirus (Modified Vaccinia Ankara (MVA)), le virus humain parainfluenza, le virus influenza, et le virus adéno-associé (ou AAV). Ces vaccins sont administrés le plus souvent par voie intramusculaire. [25] Actuellement, les vaccins à vecteur viral du virus SARS CoV-2 qui sont au cours des essais cliniques de phase 3 et phase 4 sont regroupés dans le tableau (5) [7] [Cité le 27 avril 2021]

Tableau 5. Vaccins à vecteur viral SARS CoV-2 au cours des essais cliniques phase 3 et phase 4 [7]

Type du vaccin	Description de vaccin	Jours d'administration	Voie d'administration	Developpeur	Phase clinique	Référence
Vaccin à vecteur viral non répliquatif	ChAdOx1-S - (AZD1222) (Covishield)	Jour 0 + 28	IM	AstraZeneca + University of Oxford	Phase 4	PACT R202 0056 8189 5696
Vaccin à vecteur viral non répliquatif	Recombinant novel coronavirus vaccine (Adenovirus type 5 vector)	Jour 0	IM	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Phase 3	ChiC TR20 0003 0906
Vaccin à vecteur viral non répliquatif	Gam-COVID-VacAdeno-based (rAd26-S+rAd5-S)	Jour 0 + 21	IM	Gamaleya Research Institute ; Health Ministry of the Russian Federation	Phase 3	
Vaccin à vecteur viral non répliquatif	Ad26.COVS.2.S	Jour 0 or Jour 0 +56	IM	Janssen Pharmaceutical	Phase 3	NCT0 4509 947
Vaccin à vecteur viral non répliquatif	GRAd-COV2 (Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S)	Jour 0	IM	ReiThera + Leukocare + Univercells	Phase 2/3	NCT0 4528 641

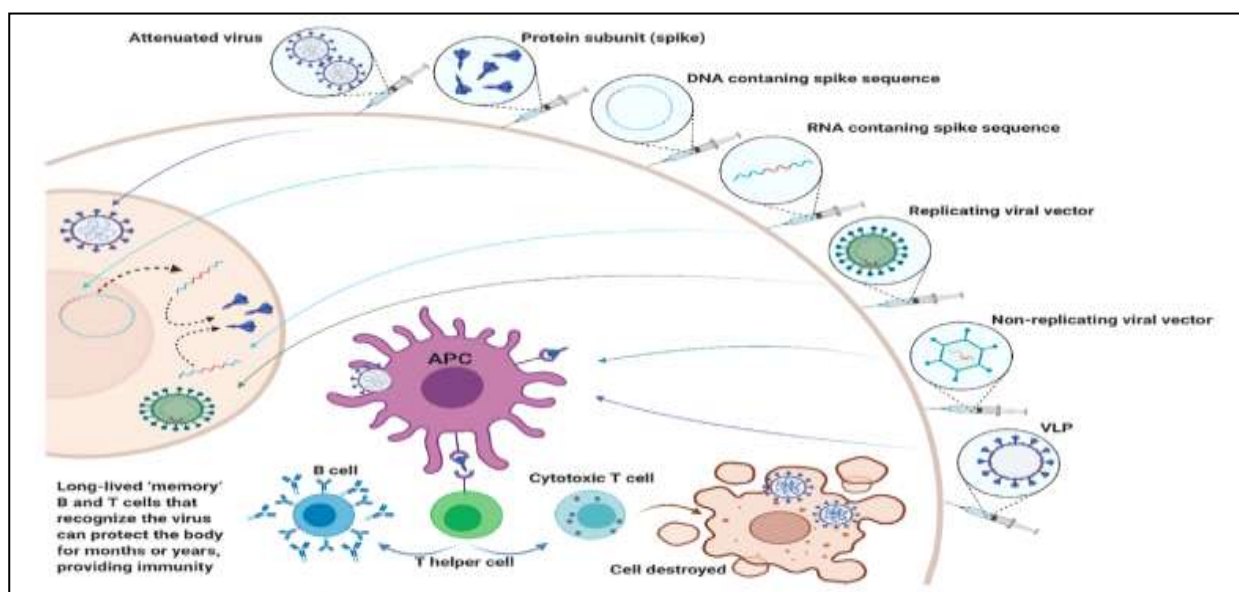


Figure 2. Les différentes approches vaccinales pour le vaccin SARS CoV2. [39]

Efficacité de vaccins antiSARS CoV-2

Les vaccins qui ont été développés jusqu'à maintenant doivent répondre aux exigences réglementaires en matière de qualité, d'efficacité et de sécurité avant la délivrance d'une autorisation de mise sur le marché AMM. De nombreux vaccins ont été autorisés actuellement dans plusieurs pays dans le monde afin de prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. Ces vaccins ont montré différents niveaux d'efficacité, (tableau(6)) [8] Comme par exemple :

Le vaccin Spoutnik V, Gam-COVID-Vac : du laboratoire russe Gamaleya, est un vaccin vecteur non répliquatif utilise comme vecteur adénovirus de type rAd26 et rAd5 dont le gène de la protéine Spike S est inséré dans le génome de l'adénovirus.[26] Une étude randomisée à double aveugle en phase 3 d'essai clinique, a été réalisée par Denis Y Logunov et al pour évaluer l'efficacité du Spoutnik V. Les résultats de cette étude montrent une efficacité de 91,4% pour prévenir l'infection par le SARS-CoV-2. [27]

Le vaccin Moderna mRNA-1273 est un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus

SARS CoV-2 (entouré par des nanoparticules lipidiques). Une étude randomisée d'essai clinique de phase 3 a été réalisée par L.R. Baden et al a montré que le vaccin Moderna avait une efficacité de 94,1% pour prévenir les symptômes de COVID-19 et une efficacité de 100% pour prévenir les formes graves.[26], [28]

Le vaccin Pfizer/BioNtech BNT162b2 un vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike S du virus SARS CoV-2 (entouré par des nanoparticules lipidiques)[26]. Une étude randomisée d'essai clinique de phase 3 a été réalisée par Fernando P. Polack et al a montré une efficacité de 95 % contre l'infection par le SARS-CoV-2.[26], [29].

Le vaccin à ADN AstraZeneca/Oxford ou Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) a été développé par l'Université d'Oxford. C'est un vaccin vecteur non répliquatif utilisant un adénovirus atténué du Chimpanzé, le génome est constitué d'une séquence codante pour la protéine de spike S du virus SARS-CoV-2. Une étude randomisée a été réalisée par Merry Voysey et al a montré une efficacité de 70,4% contre l'infection par le SARS-CoV-2[26], [30]

Tableau6. Efficacité de vaccins antiSARS CoV-2

Nom du vaccin	Type du vaccin	Développeur	Efficacité
Comirnaty, BNT162b2	Vaccin à base d'ARNm	Pfizer, BioNTech; Fosun Pharma	95% [29]
Moderna mRNA-1273	Vaccin à base d'ARNm	Moderna, U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)	94.5%[28]
CoronaVac	Vaccin inactivé	Sinovac	49.6%[31]
BBIBP-CorV	Vaccin inactivé	Beijing Institute of Biological Products; China National Pharmaceutical Group (Sinopharm)	80.7%[32]
Covaxin	Vaccin inactivé	Bharat Biotech, Indian Council of Medical Research (ICMR)	81% [33]
AstraZeneca, AZD1222	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	AstraZeneca, University of Oxford	70,4%[30]
Sputnik V, GamCovid-Vac	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus Ad5 et Ad26)	Gamaleya Research Institute, Acellena Contract Drug Research and Development	91,4%[27]
Janssen 78436735	vaccin vecteur non répliquatif (adénovirus)	Janssen Biotech Inc.—Janssen Pharmaceutical Company of Johnson & Johnson	66% [34]

Effets indésirables

La plupart des effets indésirables rapportés durant les essais cliniques sont des effets indésirables d'intensité légère à modérée. Ils sont communs aux autres types de vaccinations : douleurs au site d'injection, céphalées, fatigue, myalgies, frissons, arthralgies, fièvre d'intensité légère à modérée. D'autres effets d'intensité plus sévère (des réactions d'hypersensibilité par exemple) ont été rapportés. [26], [35] Les effets indésirables ont été classés en 5 grades (grade 1 : effets indésirables légers, grade 2 : effets indésirables modérés, grade 3 : effets indésirables sévères, grade 4 : effets indésirables graves, et grade 5 : effets indésirables mortels) [26]

Les effets secondaires du vaccin Spoutnik V, Gam-COVID-Vac : Au cours des essais cliniques de phase 1/2, les événements indésirables systémiques les plus fréquents étaient une hyperthermie (50% des participants), des céphalées (42%), une asthénie (28%), et des douleurs musculaires/ douleurs articulaires (25%).[36] Néanmoins, au cours des essais cliniques de phase 3, les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe des sujets vaccinés étaient un syndrome pseudo-grippal (15,2 % contre 8,8 % dans le groupe placebo) et une réaction locale (5,4 % contre 1,2 % dans le groupe placebo). Cependant, aucun effet indésirable de grade supérieur ou égal à 3 n'a été relié à la vaccination. [27].

Les effets secondaires du vaccin Moderna : Les effets indésirables signalés sont une douleur au point d'injection (244 participants (0,8 %) après la première dose et 68 participants (0,2 %) après la deuxième dose), des effets indésirables

systémiques (54,9 % après la première dose et 79,4 % après la deuxième dose). Parmi les effets indésirables systémiques les plus fréquemment signalés, on cite : une fatigue (70 %) , des céphalées (64,7 %) , des myalgies (61,5 %) , des arthralgies (46,4 %) , des frissons (45,4 %) , des nausées et des vomissements (23 %) , et une fièvre (15,5 %) [28] Des cas de paralysie faciale de Bell ont été rapportés dans les essais cliniques [37] des vaccins à ARNm (Moderna et Pfizer-BioNTech). Dans l'essai de Moderna, il y a eu 95 cas sur 844 cas de paralysie faciale (11,25%) [38].

Les effets secondaires de Pfizer/BioNTech BNT162b2 : L'étude randomisée de Fernando P et al a révélé la présence des effets indésirables systémiques dans le groupe des participants vaccinés de type fièvre, céphalées, fatigue, frissons, troubles digestives, douleurs musculaires et douleurs articulaires, à des taux variés selon l'âge des participants (de 16-55ans, et plus de 55ans). Le tableau (7) résume les effets indésirables retrouvés chez les participants de 16-55ans, et plus de 55ans.[29] Des cas de paralysie faciale de Bell ont été rapportés dans les essais cliniques [37] des vaccins à ARNm (Moderna et Pfizer-BioNTech). Dans l'essai de Pfizer-BioNTech, il y a eu 749 cas sur 844 cas de paralysie faciale (88.7%). [38]. En Israël, 62 cas de myocardite ont été enregistrés quelques jours après la vaccination. [39]

Tableau 7. Effets indésirables systémiques de Pfizer/BioNTech BNT162b2[29]

Sujets vaccinés	Fièvre	Fatigue	Céphalées	Frissons	Vomissements	Diarrhée	Douleurs musculaires	Douleurs articulaires
plus de 55ans	11%	51%	39%	23%	1%	8%	29%	19
Moins de 55 ans	16%	59%	52%	35%	2	10%	37%	22%

Les effets secondaires du vaccin AstraZeneca ChAdOx1 : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par Pedro M Folegatti et al ont été les suivants: fièvre (51%), douleurs musculaires/articulaires (60 %), frissons (56 %) et fatigue (61 %). [40] Des cas rares d'association de thrombose et de thrombocytopénie ont été rapportés [41]

Immunité générée par les vaccins contre la COVID-19 :

Les antigènes viraux sont pris en charge par les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), en l'occurrence la cellule dendritique (CD), par la suite ces antigènes sont présentés sous forme du complexe peptide- CMH classe I et II aux lymphocytes T CD8 et TCD4 respectivement. Après leurs activations, Ces lymphocytes subissent une différenciation en cellules effectrices LT Helper (Th1, Th2) et LT

cytotoxique. En parallèle, les antigènes viraux stimulent une réponse immunitaire humorale en induisant la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et par la suite la production des anticorps neutralisants contre le virus du SARS CoV-2. En plus des effecteurs, des cellules mémoires vont être générés permettant une réponse plus rapide et plus ample lors d'un nouveau contact avec l'antigène. [2] Des anticorps neutralisants sont été détectés chez les sujets vaccinés après 3 semaines de vaccination [2] L'étude d'Alba Grifoni et al a révélé la présence une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD8+ chez 70 % des patients atteints de COVID-19, et une réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4 chez 100% des cas[3]

Facilitation de l'infection par des anticorps

(Antibodydependentenhancement ou ADE en anglais) :

Lors de la réponse humorale contre le virus du SARS CoV-2, on note la présence des anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S (en particulier le domaine RBD). Ces anticorps vont interférer dans la liaison entre le virus et notamment la partie RBD et son récepteur cellulaire l'ACE2, par la suite la fusion du virus à la cellule hôte. Cependant, les complexes formés IgG – virus du SARS CoV-2 peuvent se fixer sur le récepteur de Fcγ des IgG à la surface des macrophages et intériorisent le virus, en induisant la synthèse des nouveaux virions. [42] Ce mécanisme induit une réaction inflammatoire qui peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë SDRA. [2]

Vaccins et nouveaux variants du SRAS-CoV-2 :

De nouveaux variants du SRAS-CoV-2 apparaissent à mesure que le virus continue de se

propager dans le monde. L'OMS en distingue deux catégories[43]:

- Les variants préoccupants ou VOCs (« variants of concern » en anglais) pour lesquels il a été démontré en comparant avec une souche virale de référence:

- ✓ Une augmentation de la transmissibilité ou un impact défavorable sur l'épidémiologie du COVID-19 :
- ✓ Une augmentation de la gravité ou un changement de présentation clinique
- ✓ Ou une diminution de l'efficacité des mesures de contrôle mises en place (mesures de prévention, tests diagnostiques, vaccins, molécules thérapeutiques)

- Les variants d'intérêt ou VOIs (« variants of interest » en anglais), caractérisés par un changement phénotypique par rapport à un virus de référence ou des mutations qui conduisent à des changements en acides aminés associés à des implications phénotypiques confirmées ou suspectées et responsables d'une transmission communautaire ou de multiples cas confirmés ou clusters, ou qui ont été détectés dans de multiples pays.

À l'heure actuelle, trois variants préoccupants du SRAS-CoV-2 ont été identifiés: la lignée B.1.1.7 (501Y.V1, VOC 202012/01, originaire du Royaume-Uni); la lignée B.1.351 (501Y.V2, VOC 202012/02, originaire d'Afrique du Sud), et la lignée B.1.1.28.1 (501Y.V3, VOC 202101/02 originaire du Brésil, désignée auparavant comme P.1) (tableau (8)).

Tableau 8. Description des caractéristiques principales des VOCs du SAARS-CoV-2, sur la base des données disponibles au 20/04/2021 [44]

	Variant britannique	Variant sud africain	Variant brésilien
	B.1.1.7	B.1.351	B.1.1.28.1
Première détection	Royaume unis	Afrique du sud	Japon (02 voyageurs du Brésil)
	Septembre 2020	Aout 2020	Décembre 2020
Nombre de pays ayant rapporté des cas	137	85	52

Principales mutations clés de la protéine spike	H69/V70 del, Y144 del, N501Y , A570D, P681H	L242/A243/L244 del, K417N , E484K , N501Y	K417T , E484K , N501Y
Transmission	Augmentation de la transmission (43-90%) [45]	Augmentation de la transmission (2.6 fois supérieure à la souche de référence) [46]	Augmentation de la transmission (1.4-2.2 fois supérieure aux autres lignées) [47]
Virulence	Données contradictoires : - Aucune association avec la gravité de la maladie ni le risque de décès [48] - Augmentation du risque de décès [49], [50]	Aucune donnée suggérant une mortalité accrue [51]	Associé aux formes graves et une augmentation du risque de décès [52]

Les VOCs présentent de nombreuses mutations dont certaines touchent le gène codant pour la protéine S (tableau 7), protéine clé de reconnaissance et la cible de nombreux vaccins actuellement approuvés ou en cours de développement. Ces mutations peuvent par conséquent avoir un impact épidémiologique, clinique et en particulier affecter l'efficacité vaccinale. En Effet, la mutation N501Y, commune aux trois variants préoccupants, augmente la transmissibilité de la maladie de 52% car elle entraîne une augmentation de l'affinité à l'ACE2 [53], [54] Les deux autres variants, sud-africain et brésilien, porte en plus la mutation E484K qui est associée à une diminution de l'activité

neutralisante des anticorps post vaccinaux [55], [56]

Pour analyser l'impact de ces mutations sur l'efficacité vaccinale, des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 ont été isolés à partir du sérum de sujets vaccinés. Les données disponibles avec les tests de neutralisation in vitro, retrouvent une efficacité vaccinale relativement conservée contre le variant B.1.1.7 et ce quel que soit le type de vaccin considéré [57]–[59] Les variants sud africain et brésilien sont associés à une diminution plus prononcée de l'efficacité vaccinale (tableau 8). Ainsi, l'infection par le variant B.1.351 entraîne une perte de l'activité neutralisante avec le vaccin AstraZeneca, effet biologique associé par ailleurs à une perte de l'efficacité clinique [60]

Tableau 9. Efficacité des vaccins sur les VOCs lors des tests de neutralisation par pseudovirus ou virus vivants [61]

	Variant britannique B.1.1.7	Variant sud africain B.1.351	Variant brésilien B.1.1.28.1
BioNTech/Pfizer	Diminution par un facteur de 2	Diminution par un facteur $\leq 6,5$	Diminution par un facteur 6,7
Moderna	Diminution par un facteur 1,8	Diminution par un facteur $\leq 8,6$	Diminution par un facteur 4,5
Oxford/AstraZeneca	ND	Diminution par un facteur ≤ 86	ND
Novavax	Diminution par un facteur 1,8	ND	ND

Toutefois la résolution de l'infection au SARS-CoV-2 implique également des mécanismes cellulaires [62], [63] Tarke et al rapportent que les épitopes de la protéine S reconnus par les lymphocytes T sont différents de ceux impliqués dans la réponse humorale [64] Ceci pourrait expliquer le fait que, les mutations associées aux VOCs n'influence pas in vitro la réponse lymphocytaire T anti-SARS-

CoV-2 post-vaccinale (vaccins Moderna et Pfizer/BioNTech) [65]

De nombreuses sociétés savantes projettent de développer et d'évaluer dans des études précliniques de nouveaux candidats vaccinaux, notamment à ARNm, qui tiendront compte des mutations des VOCs.

Conclusion :

Grâce aux connaissances acquises lors du développement de vaccins contre le SRAS (SARS CoV) et le MERS, les chercheurs ont pu commencer à développer des vaccins contre le SARS-CoV-2, et la sélection des antigènes cibles et le type de plateforme de vaccins sont fondés sur les études préalables de vaccins dirigés contre ces deux autres coronavirus. La recherche pour un vaccin anti-COVID-19 est de plus en plus active à l'échelle internationale. De nombreux vaccins ont été développés sont en phase des essais cliniques et précliniques.

Déclaration d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt

Références bibliographiques

- [1] M. Jeyanathan, S. Afkhami, F. Smaill, M. S. Miller, B. D. Lichty, et Z. Xing, « Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies », *Nat Rev Immunol*, vol. 20, no 10, p. 615-632, oct. 2020, doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.
- [2] J. Y. Chung, M. N. Thone, et Y. J. Kwon, « COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 170, p. 1-25, mars 2021, doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011.
- [3] A. Grifoni et al., « Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals », *Cell*, vol. 181, no 7, p. 1489-1501.e15, juin 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- [4] S. Faure, « Vaccins (1/2) », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 52, no 527, p. 57-60, juin 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.03.024.
- [5] C. Miot, C. Poli, E. Vinatier, P. Jeannin, et C. Beauvillain, « Vaccins, adjuvants et réponse immunitaire post-vaccinale : bases immunologiques », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2019, no 512, p. 42-51, mai 2019, doi: 10.1016/S1773-035X(19)30257-6.
- [6] S. Chakraborty, V. Mallajosyula, C. M. Tato, G. S. Tan, et T. T. Wang, « SARS-CoV-2 vaccines in advanced clinical trials: Where do we stand? », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 172, p. 314-338, mai 2021, doi: 10.1016/j.addr.2021.01.014.
- [7] « Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines ». <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consulté le avr. 30, 2021).
- [8] Y. Yan et al., « The COVID-19 Vaccines: Recent Development, Challenges and Prospects », *Vaccines*, vol. 9, no 4, p. 349, avr. 2021, doi: 10.3390/vaccines9040349.
- [9] J. S. Tregoning et al., « Vaccines for COVID-19 », *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 202, no 2, p. 162-192, nov. 2020, doi: 10.1111/cei.13517.
- [10] A. Chevaillier et al., *Immunologie fondamentale et immunopathologie: enseignements thématique et intégré: tissu lymphoïde et sanguin, immunopathologie et immuno-intervention*. 2018.
- [11] « Status_COVID_VAX_23April2021.pdf ». Consulté le: mai 03, 2021. [En ligne]. Disponible à: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23April2021.pdf.
- [12] B. Bellier, « Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2009, no 417, p. 69-77, déc. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70311-9.
- [13] J. A. Malik, A. H. Mulla, T. Farooqi, F. H. Pottou, S. Anwar, et K. R. R. Rengasamy, « Targets and strategies for vaccine development against SARS-CoV-2 », *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 137, p. 111254, mai 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111254.
- [14] G. A. Poland, I. G. Ovsyannikova, S. N. Crooke, et R. B. Kennedy, « SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status », *Mayo ClinProc*, vol. 95, no 10, p. 2172-2188, oct. 2020, doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.021.
- [15] R. Chilamakuri et S. Agarwal, « COVID-19: Characteristics and Therapeutics », *Cells*, vol. 10, no 2, p. 206, janv. 2021, doi: 10.3390/cells10020206.
- [16] A. Bhardwaj et al., « COVID-19: Immunology, Immunopathogenesis and Potential Therapies », *Int Rev Immunol*, p. 1-36, doi: 10.1080/08830185.2021.1883600.
- [17] F. Wang, R. M. Kream, et G. B. Stefano, « An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development », *Med SciMonit*, vol. 26, p. e924700-1-e924700-8, mai 2020, doi: 10.12659/MSM.924700.
- [18] T. R. F. Smith et al., « Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19 », *Nat Commun*, vol. 11, no 1, p. 2601, déc. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-16505-0.

- [19] J. Zhao et al., « COVID-19: Coronavirus Vaccine Development Updates », *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 602256, déc. 2020, doi: 10.3389/fimmu.2020.602256.
- [20] S. Kochharet D. A. Salmon, « Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance », *Vaccine*, vol. 38, no 40, p. 6194-6198, sept. 2020, doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.013.
- [21] D. van Riel et E. de Wit, « Next-generation vaccine platforms for COVID-19 », *Nat. Mater.*, vol. 19, no 8, p. 810-812, août 2020, doi: 10.1038/s41563-020-0746-0.
- [22] M. Eloït, « Vaccins traditionnels et vaccins recombinants », *INRA Prod. Anim.*, vol. 11, no 1, p. 5-13, févr. 1998, doi: 10.20870/productions-animales.1998.11.1.3912.
- [23] M. Robert-Guroff, « Replicating and non-replicating viral vectors for vaccine development », *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 18, no 6, p. 546-556, déc. 2007, doi: 10.1016/j.copbio.2007.10.010.
- [24] E. Callaway, « The race for coronavirus vaccines: a graphical guide », *Nature*, vol. 580, no 7805, Art. no 7805, avr. 2020, doi: 10.1038/d41586-020-01221-y.
- [25] F. Krammer, « SARS-CoV-2 vaccines in development », *Nature*, vol. 586, no 7830, p. 516-527, oct. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2798-3.
- [26] P. Joseph Angel De Soto MD, « Evaluation of the Moderna, Pfizer/BioNtech, Astrazeneca/Oxford and Sputnik V Vaccines for COVID-19 ». *OSF Preprints*, déc. 16, 2020, doi: 10.31219/osf.io/e4rqu.
- [27] D. Y. Logunov 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*, vol. 397, no 10275, p. 671-681, févr. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- [28] L. R. Baden et al., « Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine », *N Engl J Med*, vol. 384, no 5, p. 403-416, févr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2035389.
- [29] F. P. Polack et al., « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *N Engl J Med*, vol. 383, no 27, p. 2603-2615, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [30] M. Voysey 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*, vol. 397, no 10269, p. 99-111, janv. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.
- [31] « 5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf ». Consulté le: mai 05, 2021. [En ligne]. Disponible à: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/5_sage29apr2021_critical-evidence_sinovac.pdf.
- [32] « 2_sage29apr2021_critical-evidence_sinopharm.pdf ». Consulté le: mai 05, 2021. [En ligne]. Disponible à: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2021/april/2_sage29apr2021_critical-evidence_sinopharm.pdf.
- [33] « COVAXIN - India's First Indigenous Covid-19 Vaccine | Bharat Biotech ». <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html> (consulté le mai 05, 2021).
- [34] J. Ad, « Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting February 26, 202 », p. 62.
- [35] « covid-guide-vaccination-professionnels-sante.pdf ». Consulté le: mai 07, 2021. [En ligne]. Disponible à: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-guide-vaccination-professionnels-sante.pdf>.
- [36] D. Y. Logunov 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*, vol. 396, no 10255, p. 887-897, sept. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
- [37] « download.pdf ». Consulté le: mai 07, 2021. [En ligne]. Disponible à: <https://www.fda.gov/media/144434/download>.
- [38] « Association of Facial Paralysis With mRNA COVID-19 Vaccines: A Disproportionality Analysis Using the World Health Organization Pharmacovigilance Database | Facial Nerve | JAMA Internal Medicine | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2779389> (consulté le mai 07, 2021).
- [39] « Israel examines myocarditis linked to Pfizer-BioNTech Covid-19 vaccine ». <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/israel-myocarditis-pfizer-vaccine/> (consulté le mai 07, 2021).
- [40] P. M. Folegatti et al., « Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine

against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial », *The Lancet*, vol. 396, no 10249, p. 467-478, août 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.

[41] A. Greinacher, T. Thiele, T. E. Warkentin, K. Weisser, P. A. Kyrle, et S. Eichinger, « Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination », *N Engl J Med*, p. NEJMoa2104840, avr. 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2104840.

[42] J. Wang et M. S. Zand, « The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: Translational implications for vaccine development », *J ClinTranslSci*, p. 1-4, doi: 10.1017/cts.2020.39.

[43] « COVID-19 Weekly Epidemiological Update », <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update> (consulté le mai 04, 2021).

[44] « Weekly epidemiological update on COVID-19 - 20 April 2021 », <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021> (consulté le mai 04, 2021).

[45] N. G. Davies et al., « Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England », *Science*, vol. 372, no 6538, p. eabg3055, avr. 2021, doi: 10.1126/science.abg3055.

[46] R. M. Coutinho et al., « Model-based estimation of transmissibility and reinfection of SARS-CoV-2 P.1 variant », *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, preprint, mars 2021. doi: 10.1101/2021.03.03.21252706.

[47] N. R. Faria et al., « Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil », *Epidemiology*, preprint, mars 2021. doi: 10.1101/2021.02.26.21252554.

[48] D. Frampton et al., « Genomic characteristics and clinical effect of the emergent SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage in London, UK: a whole-genome sequencing and hospital-based cohort study », *The Lancet Infectious Diseases*, p. S1473309921001705, avr. 2021, doi: 10.1016/S1473-3099(21)00170-5.

[49] R. Challen, E. Brooks-Pollock, J. M. Read, L. Dyson, K. Tsaneva-Atanasova, et L. Danon, « Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study », *BMJ*, p. n579, mars 2021, doi: 10.1136/bmj.n579.

[50] N. G. Davies et al., « Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 », *Epidemiology*, preprint, févr. 2021. doi: 10.1101/2021.02.01.21250959.

[51] J. R. Mascola, B. S. Graham, et A. S. Fauci, « SARS-CoV-2 Viral Variants—Tackling a Moving Target », *JAMA*, vol. 325, no 13, p. 1261, avr. 2021, doi: 10.1001/jama.2021.2088.

[52] A. R. R. Freitas et al., « The increase in the risk of severity and fatality rate of covid-19 in southern Brazil after the emergence of the Variant of Concern (VOC) SARS-CoV-2 P.1 was greater among young adults without pre-existing risk conditions », *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*, preprint, avr. 2021. doi: 10.1101/2021.04.13.21255281.

[53] S. Zhao et al., « Quantifying the transmission advantage associated with N501Y substitution of SARS-CoV-2 in the UK: an early data-driven analysis », *Journal of Travel Medicine*, vol. 28, no 2, p. taab011, févr. 2021, doi: 10.1093/jtm/taab011.

[54] T. N. Starr et al., « Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding », *Cell*, vol. 182, no 5, p. 1295-1310.e20, sept. 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.08.012.

[55] Z. Liu et al., « Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization », *Cell Host Microbe*, vol. 29, no 3, p. 477-488.e4, mars 2021, doi: 10.1016/j.chom.2021.01.014.

[56] Y. Weisblum et al., « Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants », *eLife*, vol. 9, p. e61312, oct. 2020, doi: 10.7554/eLife.61312.

[57] K. R. W. Emary et al., « Efficacy of ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC (B.1.1.7) », *SSRN Journal*, 2021, doi: 10.2139/ssrn.3779160.

[58] A. Muik et al., « Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera », *Science*, vol. 371, no 6534, p. 1152-1153, mars 2021, doi: 10.1126/science.abg6105.

[59] X. Shen et al., « SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines », *Cell Host & Microbe*, vol. 29, no 4, p. 529-539.e3, avr. 2021, doi: 10.1016/j.chom.2021.03.002.

[60] S. A. Madhi et al., « Efficacy of the ChAdOx1 nCov-19 Covid-19 Vaccine against the

B.1.351 Variant », *N Engl J Med*, p. NEJMoa2102214, mars 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2102214.

[61] S. S. Abdool Karim et T. de Oliveira, « New SARS-CoV-2 Variants — Clinical, Public Health, and Vaccine Implications », *N Engl J Med*, p. NEJMc2100362, mars 2021, doi: 10.1056/NEJMc2100362.

[62] A. T. DiPiazza, B. S. Graham, et T. J. Ruckwardt, « T cell immunity to SARS-CoV-2 following natural infection and vaccination », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 538, p. 211-217, janv. 2021, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.10.060.

[63] A. Sette et S. Crotty, « Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19 », *Cell*, vol. 184, no 4, p. 861-880, févr. 2021, doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

[64] A. Tarke et al., « Comprehensive analysis of T cell immunodominance and immunoprevalence of SARS-CoV-2 epitopes in COVID-19 cases », *Cell Reports Medicine*, vol. 2, no 2, p. 100204, févr. 2021, doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100204.

[65] A. Tarke et al., « Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4 + and CD8 + T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees », *Immunology*, preprint, mars 2021. doi: 10.1101/2021.02.27.433180.