

COVID-19 : Point épidémiologique

Bulletin hebdomadaire n°25 – 26 Septembre au 12 Octobre 2020 -

Editorial : Réfléchir la Maitrise de l'Epidémie

A son septième mois le virus SARS-COV-2 circule toujours dans le monde entier et fait craindre la persistance et l'aggravation de cette pandémie. Jamais la science n'a avancé aussi vite dans l'identification d'un virus et pourtant on en ignore encore beaucoup de choses, ce qui limite nos interventions sur l'arrêt de sa propagation (traitement, vaccin etc...). Seule la surveillance épidémiologique active et les mesures de prévention demeurent efficaces.

Ce que l'expérience et les connaissances ont bien démontré, reste que l'interruption de la transmission d'une maladie à flambées épidémiques et fortement contagieuse comme la CoViD-19, se fonde sur la détection précoce et l'isolement rapide des nouveaux cas. Lors d'une transmission interhumaine, les nouveaux cas ont une grande probabilité d'apparaître parmi les **contacts identifiés** d'un cas suspect, probable ou confirmé. C'est pour cette raison que la recherche, et le suivi des contacts, élément essentiel des enquêtes épidémiologiques, représente l'un des piliers de contrôle et de lutte contre de l'épidémie covid19, sachant que souvent ces cas sont asymptomatiques. Cette activité vise à limiter au maximum la diffusion du virus à partir des nouveaux cas, de détecter d'éventuels épisodes de cas groupés (clusters) et briser prospectivement les chaînes de transmission le plus rapidement possible.

Un autre volet de l'enquête épidémiologique est l'appréciation de la vulnérabilité des lieux d'éclosion des flambées épidémiques. Ce critère n'est pas évident à définir, mais on doit en tenir compte pour élaborer les indicateurs les plus rationnels possibles, nécessaires à l'organisation de la surveillance des territoires de santé : *" Une approche territorialisée de la santé et de la prévention permet d'agir en fonction des publics qui y vivent, des spécificités géographiques, économiques et culturelles."*

Dans notre pays cette tâche relève essentiellement de l'activité des SEMEP (comme précisé dans le plan national de préparation à la menace de l'infection coronavirus COVID-19). La ramification et l'homogénéité de ces entités sur le territoire nationale en font un élément fort de riposte, vu la formation et l'expérience de leur personnel dans la pratique de l'enquête épidémiologique.

Toute l'attention et les moyens (informatique, communication et transport) qui leurs sont indispensables doivent être à leur accordés (comme rappelé par l'instruction ministérielle du 14 Mai relative au renforcement des SEMEP) pour que cette activité se fasse sur le terrain, dans les meilleures conditions et permette de répondre à un double objectif pour le contrôle de l'épidémie :

- Identifier, et isoler les chaînes de transmissions par un dépistage actif et un suivi des contacts (de J1 à J14), source de propagation du SARS-COV-2.
- Mener des actions de prévention à la source.

"La prévention efficace oblige à prendre en compte et s'adapter à la dimension humaine, à la complexité du quotidien et à la réalité des modes de vie des personnes concernées."

Sommaire

Objectifs et méthode.

Situation COVID-19 :

-En Algérie.

-Dans la région Est.

COVID-19 et vaccins.

COVID-19 : ce que l'on sait, ce que l'on ignore encore.

Bon à savoir.

Objectifs

Ce bulletin hebdomadaire permet le suivi de l'épidémie COVID-19 en région Est. Sur la base de ce suivi, il constitue un moyen de communication entre les différentes wilayas et d'échange sur les méthodes et les moyens de mise en œuvre du plan national de lutte contre cette épidémie ainsi que sur la mise à jour des connaissances récentes essentiellement en matière de prévention et de surveillance épidémiologique.

Méthode :

Sources des données :

-Site officiel du ministère de la santé (chiffres quotidiens base de suivi de l'évolution de l'épidémie).

-Réseau de surveillance épidémiologique e-MADO: surveillance COVID –19.

Les indicateurs calculés:
- **% Décès:** nombre des décès/ nombre cas confirmés.

- **% COVID-19 Région sanitaire:** nombre cas dans la région/ nombre cas en Algérie.

Situation En Algérie

Du 26 Septembre au 12 Octobre

Depuis le 25 Février, début de l'épidémie COVID-19 dans notre pays, et jusqu'au 12 Septembre 2020:

- Nombre des cas confirmés (par RT-PCR): **53 225 (2471 nouveau cas)**.
- Nombre de décès: **1809 (102 nouveau décès)**.
- % Décès: **3.4%**.
- Moyenne des cas déclarés par jour: **151 cas**.
- Nombre des cas en soins intensifs : **36**.
- Nombre des cas guéris: **37 382 (1626 nouveau cas guéris)**.

La période du 26 Septembre au 12 Octobre a été caractérisée par la poursuite de la régression du nombre des cas confirmés et une stabilité relative du nombre des décès due au COVID-19.

NB: Les données entre parenthèses représentent la semaine du période du 26 Septembre au 12 Octobre.

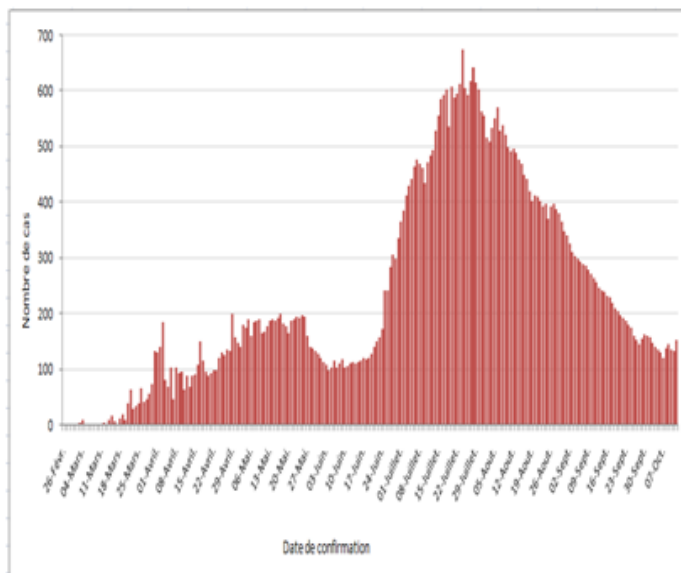
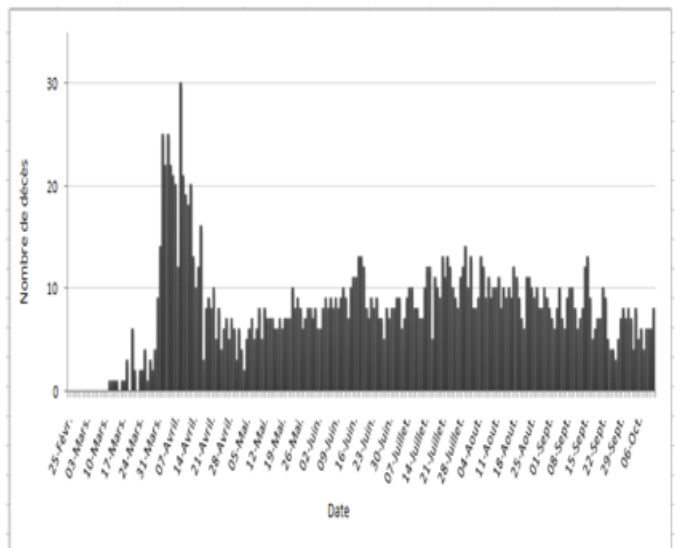


Figure 1 : Répartition des cas confirmés COVID-19 par date de confirmation
Algérie, 12/10/2020
(Source: ministère de la santé)



*: la date est celle de confirmation ou de décès.

Figure 2: Répartition des décès COVID-19 par date
Algérie, 12/10/2020
(Source: ministère de la santé)

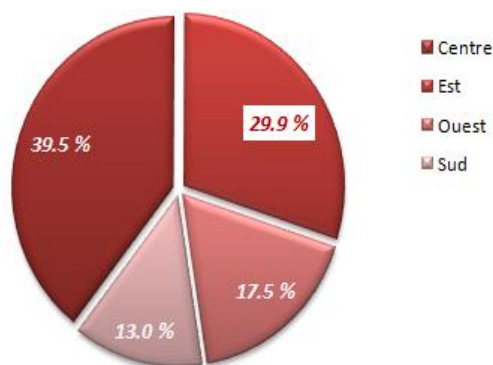


Figure 3 : Répartition des cas confirmés COVID-19 selon la Région sanitaire
Algérie, 12/10/2020
(Source: Institut national de santé publique)

Tableau 1: Répartition de la proportion des décès COVID-19 par région sanitaire
Algérie, 12/10/2020

(Source: Institut National de Santé Publique)

Région sanitaire	Cas confirmés		Décès		% Décès
	Cumulés	Nouveau *	Cumulés	Nouveau **	
Centre	21 040	1156	864	50	4.1
Est	15 923	908	579	45	3.6
Ouest	9340	271	173	4	1.9
Sud	6922	136	193	3	2.8
Total	53 225	2471	1809	102	3.4

*: Nouveaux cas COVID-19 enregistrés pendant la période du 26 Septembre au 12 Octobre.

*: Nouveaux décès COVID-19 enregistrés pendant la période du 26 Septembre au 12 Octobre.

Situation dans l'Est Algérien

Du 26 Septembre au 12 Octobre

Depuis l'enregistrement du premier cas le 12 Mars à l'Est Algérien et jusqu'au 12 Octobre 2020:

Proportion du COVID-19 en Région Est: **29.9% de l'ensemble des cas en Algérie.**

14 wilayas touchées **soit** tout l'Est Algérien.

Nombre de cas confirmés: **15 923 (908 nouveaux cas).**

46 % des nouveaux cas étaient enregistrés au niveau des wilayas de **Jijel et Batna.**

Nombre de décès: **579 (45 nouveaux décès).**

% Décès: **3.6%.**

NB: les données entre parenthèses représentent période du 26 Septembre au 12 Octobre.

Tableau 2: Répartition de la proportion des décès COVID-19 par wilaya

Est Algérien, 12/10/2020

(Source: ministère de la santé)

Wilaya	Cas confirmés		Décès		% Décès
	Cumulés	Nouveau *	Cumulés	Nouveau **	
Sétif	3289	76	149	9	4,5
Batna	2009	183	50	1	2,5
Constantine	1699	55	55	3	3,2
Annaba	1517	58	43	3	2,8
Msila	1348	45	48	2	3,6
Jijel	1242	237	41	10	3,3
Tébessa	1005	66	58	9	5,8
Oum El Bouaghi	742	19	37	2	5,0
Skikda	696	10	19	1	2,7
Khencchla	607	15	16	0	2,6
Guelma	542	20	10	0	1,8
Souk Ahras	458	39	14	0	3,1
Mila	441	26	25	2	5,7
El Tarf	328	59	14	3	4,3

* : Nouveaux cas COVID-19 enregistrés pendant la période du 26 Septembre au 12 Octobre.

** : Nouveaux décès COVID-19 enregistrés pendant la période du 26 Septembre au 12 Octobre.

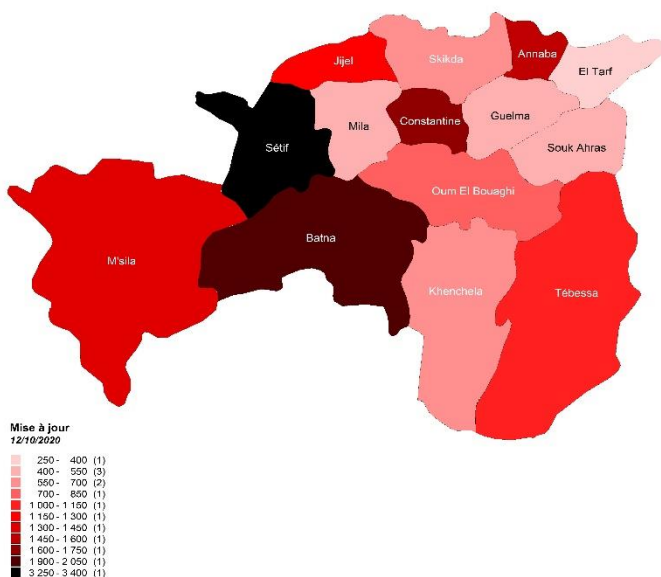


Figure 4 : Répartition du nombre de cas confirmés COVID-19 Région Est, 12/10/2020

(Source: ministère de la santé)

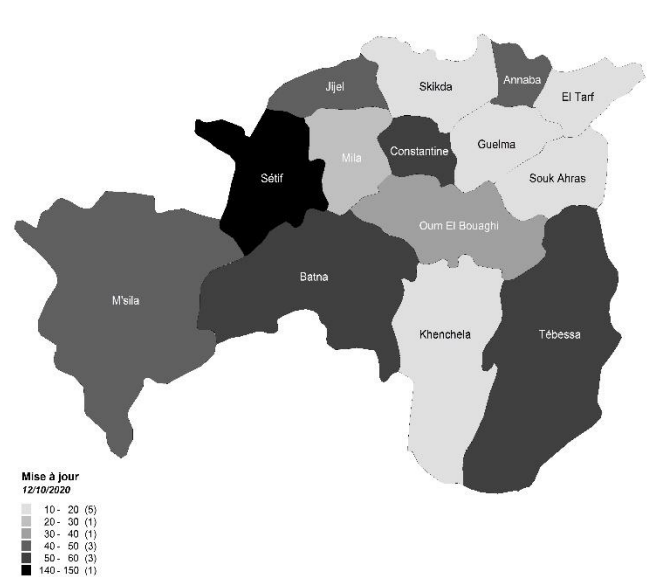


Figure 5 : Répartition du nombre de décès par COVID-19 Région Est, 12/10/2020

(Source: ministère de la santé)

COVID-19 : Réseau e-MADO

Du 26 Septembre au 12 Octobre

Entre le **26 Septembre au 12 Octobre**, **114 cas COVID-19** ont été signalés via le réseau de surveillance e-MADO :

- 88 cas ont été confirmés.
- 25 cas probables.
- 01 suspect.

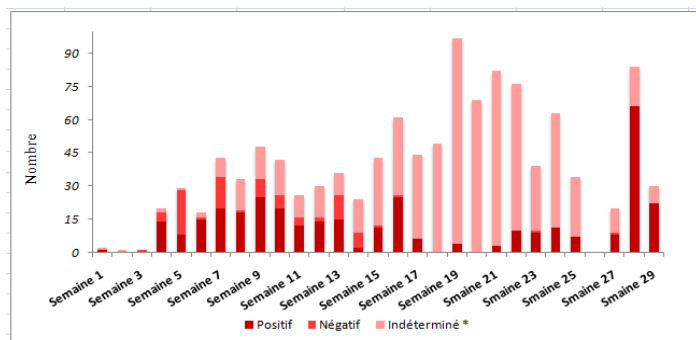


Figure 6: Répartition des cas COVID-19 selon le résultat du prélèvement et la semaine d'enregistrement sur e-MADO
26 Septembre au 12 Octobre (Source: Réseau e-MADO)

Tableau 4 : Prise en charge des cas confirmés et probables COVID-19
12 au 25 Septembre (Source: Réseau e-MADO)

Caractéristiques	Cas confirmés (88)	Cas probables (25)
Hospitalisation (n/N)		
Service clinique	17/88	22/25
Soins intensifs	-	-
Non précisée	71/88	3/25
Délai d'hospitalisation (jour) (entre début des signes et hospitalisation)		
Médiane (IIQ)	05 (03 - 07)	14 (04 - 20)
Délai de prélèvement (jour) (entre début des signes et réalisation de prélèvement)		
Médiane (IIQ)	06 (03 - 08)	15 (10 - 24)
Délai de confirmation (jour) (entre réalisation de prélèvement et résultat)		
Médiane (IIQ)	04 (02 - 07)	-
Durée de séjour (jour)		
Médiane (IIQ)	- **	09 (06 - 10)
Test RT-PCR (n/N)		
Réalisé	88/88	-
Non réalisé	-	19/25
Résultat en cours	-	6/25
Traitement au protocole (n/N)		
Oui	17/88	18/25
Non	-	-
Non précisé	71/88	7/25
Evolution (n/N)		
Guérison	48/88	15/25
Favorable	19/88	3/25
Décès	9/88	3/25
Complication	-	-
Non précisée	12/88	4/25

* : Intervalle Inter Quartile.

** : Données non disponibles.

Tableau 3 : Caractéristiques des cas confirmés et probables COVID-19
26 Septembre au 12 Octobre (Source: Réseau e-MADO)

Caractéristiques	Cas confirmés (88)	Cas probables (25)
Wilaya (n/N)		
Sétif	87/88	22/25
Oum El Bouaghi	1/88	3/25
Sexe (n/N)		
Hommes	51/88	10/25
Femmes	37/88	15/25
Age ans (n/N)		
Médiane (IIQ)	46 (37 - 66)	68 (54 - 79)
15 - 44 ans	2/88	-
45 - 64 ans	59/88	12/25
65 et plus	27/88	13/25
Nature d'exposition (n/N)		
Séjour dans une zone à risque	-	-
Contact avec un cas confirmé	5/88	-
Travail dans un établissement de santé	6/88	-
Indéterminée ou en cours d'investigation	77/88	25/25
Co morbidité (n/N)		
Avec co morbidité	11/88	4/25
Sans co morbidité ou non précisée	77/88	21/25
Caractéristiques cliniques (n/N)		
Fièvre	18/88	20/25
Toux	16/88	21/25
Asthénie	15/88	20/25
Céphalées	2/88	2/25
Anosmie et/ou agueusie	-	1/25
Signes digestifs	2/88	3/25
Myalgies/courbatures	3/88	1/25
Dyspnée	10/88	4/25

* : Intervalle Inter Quartile.

Tableau 5 : Contact tracing des cas confirmés et probables COVID-19
12 au 25 Septembre (Source: Réseau e-MADO)

Contact tracing	Cas confirmés (88)	Cas probables (25)
Nombre des enquêtes réalisées (n/N)	41/88	23/25
Nombre des sujets contacts des cas	333	197
Nombre moyen des sujets contacts par cas	8	9
Nombre des cas positifs parmi les contacts	11	4
Nature des contacts		
Contacts familiaux	27	21
Indéterminée ou en cours d'investigation	-	-

Vaccins contre la COVID-19 [5] Un point sur les essais de phase III en cours

La recherche vaccinale contre la COVID-19 mobilise une multitude d'équipes de chercheurs et des moyens considérables, y compris dans des pays émergents comme l'Inde ou le Kazakhstan. Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus de 180 vaccins sont actuellement étudiés, mais, à ce stade, seulement une poignée d'entre eux ont fait ou font l'objet d'essais cliniques chez les primates non humains ou chez l'homme. Nous vous proposons une **synthèse rapide des données cliniques et immunologiques** à ce jour. Pour celles et ceux qui voudraient aller plus loin, candidat vaccin par candidat vaccin, nous recommandons la lecture du remarquable point de situation publié par Florian Krammer le 23 septembre 2020 dans la revue *Nature*. Avant d'aborder les résultats actuellement disponibles, il est bon de rappeler **les facteurs qui vont déterminer si un candidat vaccin doit être commercialisé**.

Évaluer l'immunogénicité dans différentes populations

L'immunogénicité d'un candidat vaccin est habituellement sa capacité à éliciter, après injection intramusculaire ou intradermique, **la production d'anticorps neutralisants (IgG)** spécifiques (dans la COVID-19, ce sont ceux qui semblent essentiels pour protéger les tissus « profonds » comme le poumon). Néanmoins, dans le cas de la COVID-19 (et des coronavirus respiratoires en général), il est également important de s'intéresser à sa capacité à produire une immunité locale des muqueuses ORL (**IgA sécrétoires**, possible avec des vaccins à administration intranasale) et la formation d'une **immunité cellulaire** (lymphocytes CD4 et CD8), spécifique et plus durable que celle des IgG. Il est aussi essentiel de mesurer l'immunogénicité d'un protocole de vaccination à la fois chez les enfants, les adultes et les personnes âgées. Attention, les résultats d'immunogénicité observés dans les divers essais cliniques décrits dans cet article sont **difficiles à comparer entre eux**. En effet, l'immunogénicité dépend, non seulement du vaccin, de la dose, de la voie d'injection et du protocole de vaccination, mais aussi du choix des outils de mesure des taux d'anticorps neutralisants. Cette hétérogénéité des modalités d'évaluation représente un obstacle à l'analyse comparée des résultats d'immunogénicité. Elle rend indispensable les essais de phase III mesurant la protection réelle contre une infection.

Surveiller la toxicité à court et long terme

Les effets indésirables d'un candidat vaccin varient selon le type de vaccin, la présence et la nature des adjuvants, le calendrier de vaccination, et également les effets à long terme de l'immunité obtenue. Ce dernier point est essentiel concernant les infections à coronavirus pour lesquelles il a été observé l'apparition d'**anticorps facilitants** (qui aggravent l'infection éventuelle d'une personne déjà infectée ou vaccinée). Avec les coronavirus, la possibilité de la survenue d'anticorps facilitants lors de réinfection ou de primo-infection d'une personne vaccinée est réelle, comme illustrée par les données obtenues avec les coronavirus animaux tel le coronavirus de la péritonite infectieuse féline. Une réunion du Comité Vaccins de la *Food and Drug Administration* (FDA) aura lieu le 22 octobre 2020 pour affiner les exigences de l'agence en termes de résultats des essais cliniques de phase III. Dans les documents préparatoires à cette réunion, déjà disponibles en ligne, l'Appendice 2 signale que l'agence sera vigilante à la démonstration que **le vaccin évalué ne présente pas de risque de maladie respiratoire aggravée** (*Enhanced Respiratory Disease*, ERD).

Quel seuil d'efficacité pour un vaccin contre la COVID-19 ?

Au vu de l'expérience des vaccins disponibles en médecine vétérinaire contre les coronavirus, il est probable que les premiers vaccins contre la COVID-19 aient une efficacité moindre que celles des vaccins courants (à l'exception de celui contre la grippe saisonnière). Dans ses recommandations concernant la recherche vaccinale contre la COVID-19, la FDA a estimé qu'un vaccin pourrait être mis sur le marché s'il **prévenait au moins 50 % des infections**. À l'exception du vaccin d'AstraZeneca (qui a choisi un objectif de 50 % de protection), les autres études de phase III ont choisi **une valeur seuil de 60 %**. Ce qui, à l'échelle de la plupart des grands essais de phase III en cours (entre 30 et 44 000 participants), entraînerait un arrêt de l'étude après l'observation de 150 à 160 cas de COVID-19 en moins dans le groupe vacciné par comparaison avec le groupe témoin. Dans l'ensemble de ces essais, le groupe contrôle reçoit un placebo (sérum physiologique). Mais quels types de cas ? Légers, modérés, sévères ? En dehors de l'essai Janssen qui prend en compte les formes modérées à sévères, la plupart des études de phase III ont choisi **la prévention des formes légères à modérées comme critère principal d'efficacité** (car elles sont plus fréquentes). Mais **rien n'indique qu'un vaccin capable de prévenir ces formes puisse prévenir les formes plus sévères, voire les décès**. Par exemple, dans le cas de la grippe saisonnière,

l'augmentation du pourcentage de personnes âgées vaccinées ces dernières années ne s'est pas traduite par une réduction du nombre de décès, malgré l'efficacité du vaccin pour prévenir les formes légères à modérées dans cette population. De plus, parce que les effets indésirables des vaccins en cours d'étude ressemblent aux symptômes des formes légères de COVID-19 (fièvre, fatigue), l'analyse des essais qui ont choisi les formes légères à modérées comme critère primaire (AstraZeneca, Moderna, Pfizer) risque d'être complexe. Dans les documents préparatoires à la réunion du 22 octobre à la FDA, des exigences sont posées en termes de **nombre de formes sévères de la maladie** (au moins 5 cas dans le groupe recevant le placebo), tant pour juger de l'efficacité du vaccin que de sa sécurité en termes d'ERD. Il est donc possible que les règles d'évaluation évoluent à la suite de cette réunion et que les promoteurs doivent attendre d'avoir **suffisamment de formes sévères**.

Les capacités de production et la stabilité des stocks
Certains types de vaccins sont connus pour être **difficiles à produire** (par exemple, les vaccins recombinants exprimant une protéine entière) ou pour être **peu stables** (les vaccins à ARN). Considérant qu'un protocole de primovaccination à deux injections nécessiterait de rendre disponibles plus de 16 milliards de doses en quelques mois, la facilité de production pourrait devenir un facteur important du choix d'un candidat vaccin (tout du moins si l'on se soucie d'une disponibilité universelle, etc.). Sans compter le goulot d'étranglement que pourrait représenter la production des conditionnements !

Les enjeux politiques et économiques
Plus que pour toute autre infection jusqu'à ce jour, la production d'un vaccin contre la COVID-19 est devenue, en ces temps de poussées nationalistes, un **enjeu politique**. Préemption de productions à venir par des états financeurs, mise en avant d'un vaccin « national » dont on ne sait pas grand chose, volonté d'apparaître comme une nation scientifiquement avancée, autant de facteurs politiques qui viendront polluer l'évaluation médicale des candidats vaccins. Ces enjeux politiques, **en jetant le doute sur la sécurité d'un vaccin commercialisé à la va-vite**, viendront nourrir le sentiment de méfiance exprimé par les mouvements « antivax », mais aussi celui de prescripteurs, inquiets de prescrire un vaccin dont l'évaluation manque de recul. La responsabilité des laboratoires producteurs en cas d'accident iatrogène pourrait être levée, comme cela avait été le cas avec le vaccin contre la grippe H1N1. Les enjeux économiques sont bien sûr gigantesques, à l'image du marché planétaire et de l'investissement considérable que représente la recherche vaccinale. La **course au premier vaccin** (dans un contexte où la pandémie pourrait avoir disparu dans quelques mois) risque également d'être un obstacle à une évaluation objective du rapport bénéfice/risque. C'est dans ce contexte agité que le monde scientifique et médical essaie de trier le bon grain de l'évaluation objective de l'ivraie de l'emphase médiatique et des coups de menton étatiques.

Vaccin vectorisé ChAdOxCoV-19 (AstraZeneca et Oxford University)
Ce vaccin utilise un **vecteur viral incapable de se reproduire** (l'adénovirus AdV du chimpanzé) recombiné pour exprimer l'**intégralité de la protéine S(pike)** de SARS-CoV-2, y compris son site de clivage. Chez les macaques rhésus vaccinés (1 injection ou 2 injections séparées de 4 semaines), un challenge infectieux se traduit par la production de **quantités significatives de virus dans le nasopharynx**, mais une **absence de signe de réplication virale dans les poumons** et de **symptômes pulmonaires**. Les anticorps neutralisants sont présents en concentrations modérées et une réponse cellulaire est détectable. Dans un essai de phase I/II, mené sur 1 077 personnes âgées de 18 à 55 ans (2 injections à 4 semaines), une réponse humorale a été observée, ainsi qu'une réponse cellulaire transitoire (entre la 2^e et la 7^e semaine). Les effets indésirables sont plus fréquents dans le groupe recevant ChAdOxCoV-19 : plus de 60 % des patients ont été fébriles, plus de 70 % ont ressenti de la fatigue. Le groupe témoin recevait un vaccin contre la méningite ce qui a pu masquer l'importance des effets indésirables dus à ChAdOxCoV-19. Ce vaccin fait l'objet d'un essai de phase III sur 30 000 participants. Les formes légères à modérées (par exemple, toux ou fièvre + PCR positive) constituent le critère principal. Deux cas de **myélite transverse** ont été signalés dans le groupe recevant le vaccin, occasionnant un arrêt temporaire de l'essai.

Vaccins vectorisés Ad26.COV2.S (Janssen) et Ad5 (CanSino)
Des résultats préliminaires sur deux autres vaccins utilisant des **adénovirus du rhume humains** ont été publiés : **Ad26/protéine S sans site de clivage** (Janssen, chez des primates non humains et chez l'homme, avec des résultats proches de ceux de ChAdOxCoV-19), et **Ad5/Protéine S** (CanSino, essai randomisé de phase II) avec de faibles taux d'anticorps neutralisants et un **problème d'immunité croisée** (présence d'anticorps contre Ad5 qui est un virus relativement fréquent).

Une étude de phase III vient d'être lancée avec le vaccin Janssen, qui doit recruter 60 000 participants avec une efficacité cible de 60 %. Pour la première fois, le critère principal d'efficacité concerne les **formes modérées à sévères de la maladie**.

Un essai de phase III est également en cours avec le vaccin Ad5 CanSino.

Vaccin inactivé CoronaVac (anciennement PiCoVacc, SinoVac)
Ce vaccin, assez « traditionnel », est un **vaccin inactivé à partir de l'ensemble des protéines virales et adjuvé à l'alumine**.

Chez les macaques rhésus, 3 injections à 1 semaine d'intervalle ont provoqué l'apparition de concentrations modérées d'anticorps neutralisants. Un challenge infectieux se traduit par une absence de formes pulmonaires de la maladie et de faibles traces d'ARN viral dans le nasopharynx (mais le challenge était intratrachéal). Un autre vaccin inactivé produit par le **Beijing Institute of Biological Products** a produit des résultats similaires. Dans un essai de phase II randomisé chez 600 patients, CoronaVac (2 injections à 2 ou 4 semaines d'intervalle) s'est traduit par des taux modérés d'anticorps neutralisants, en particulier chez les patients les plus jeunes (moins de 39 ans). Le profil d'effets indésirables semble bon. Un essai de phase III est en cours en Chine, au Brésil et en Indonésie sur 8 870 professionnels de santé. Ce vaccin serait déjà utilisé dans l'armée de la République populaire de Chine.

Vaccin mRNA-1273 (Moderna et National Institutes of Health)

Ce vaccin fait appel à la technologie des **ARN messagers** (mARN), considérés comme très prometteurs en vaccinologie, mais dont aucun exemple de vaccin n'a été commercialisé à ce jour. En l'occurrence, le mARN utilisé code pour **l'intégralité de la protéine S**. Chez les macaques rhésus (2 doses à 4 semaines d'intervalle, 10 microgrammes ou 100 microgrammes), mRNA-1273 a stimulé la sécrétion de quantités élevées d'anticorps neutralisants (en particulier avec la dose de 100 microgrammes) ainsi qu'une réponse cellulaire. Un challenge viral a montré **une protection quasi systématique contre les formes pulmonaires avec les deux doses**. La réplication du virus dans le nasopharynx était identique à celle du groupe contrôle avec la faible dose, mais **relativement réduite avec la dose la plus élevée** (réplication chez 3 singes sur 8 à J1 post challenge, 1 singe sur 8 à J4). Dans un essai de phase I/II sur 45 personnes, des anticorps neutralisants ont été mis en évidence chez moins de 50 % des patients après la 1^{ère} injection, davantage après la seconde avec des taux sanguins d'IgG similaires à ceux de patients convalescents. Les effets indésirables étaient plus importants après la 2^e injection, mais sans gravité. Un essai de phase III est en cours avec la dose de 100 microgrammes sur 30 000 participants et un critère primaire d'efficacité concernant les formes légères à modérées (toux ou fièvre + PCR positive, par exemple).

Vaccins à mARN BNT162b (Pfizer)

Ces vaccins (162b1 et 162b2, voire 162b3) sont, comme mRNA-1273, des **vaccins à ARN**. BNT162b1 code pour le **RBD (Receptor-Binding Domain)** de la protéine S, BNT162b2 pour la **protéine S complète**. Pour BNT162b1, un essai de phase I/II a été mené auprès de 45 personnes âgées de 18 à 45 ans, avec 3 dosages (10, 30 et 100 microgrammes, 2 injections à 3 semaines d'intervalle). Après la 1^{ère} injection, les taux d'anticorps neutralisants étaient faibles, mais ont augmenté une semaine après la 2^e injection. Les effets indésirables ont été particulièrement observés après la 2^e injection (plus de 70 % des participants signalant de la fièvre et de la fatigue). Les résultats de l'essai de phase I/II de BNT162b2 sont similaires sur le plan de l'immunogénicité, mais avec une meilleure tolérance, **y compris chez les participants les plus âgés (65-85 ans)**. Chez ces derniers, l'immunogénicité était moins convaincante, avec des taux d'anticorps atteignant **seulement 40 % des valeurs observées chez les participants les plus jeunes**. Seul BNT162b2 fait l'objet d'un essai clinique de phase III, chez 44 000 adultes et personnes âgées. De nouveau, les formes légères à modérées (par exemple, toux et PCR positive) constituent le critère primaire d'efficacité. Un essai de phase I/II vient d'être lancé sur un troisième avatar, **BNT162b3**, un autre vaccin à ARN sur lequel très peu d'informations ont été communiquées.

Vaccin recombinant protéique NVX-CoV2373 (Novavax)

Ce **vaccin recombinant** se compose d'une **protéine S privée de son site de clivage et éventuellement d'un adjuvant** (Matrix M, de la famille des saponines). Par une légère modification, les protéines S s'assemblent sous la forme de **rosettes** (abusivement nommées « nanoparticules » par le laboratoire promoteur). Un essai de phase I/II, mené chez 131 participants, a montré que la version sans adjuvant n'avait aucune immunogénicité, mais que cette dernière était fortement améliorée par l'ajout de l'adjuvant. Les taux d'IgG après la seconde injection étaient particulièrement élevés. Une bonne réaction immunitaire cellulaire a également été observée.

Une étude de phase III vient d'être lancée sur 10 000 participants, mais son protocole et ses critères d'efficacité n'ont pas encore été publiés.

En conclusion, et malgré les difficultés à comparer les données d'immunogénicité obtenues avec les différents vaccins, il semble que le **vaccin NVX-CoV2373** (Novavax, protéine recombinante adjuvée) soit **le plus immunogène**, suivis des **vaccins à mARN** (Moderna, Pfizer) et du **vaccin ChAdOx1CoV-19** (AstraZeneca). Le vaccin inactivé (**CoronaVac**) et ceux à Ad5 (**CanSino**) et Ad26 (**Janssen**) semblent les moins immunogènes. En termes de **tolérance**, les vaccins **NVX-CoV2373** et **CoronaVac** apparaissent les mieux tolérés, suivis des **vaccins à mARN** (Moderna, Pfizer) dont les effets indésirables surviennent plutôt après la 2^e injection. Les **vaccins à AdV** (AstraZeneca, CanSino, Janssen) semblent ceux dont les effets indésirables sont les plus importants. Aucun des vaccins testés n'a provoqué d'**immunité mucoale**, comme en témoigne la répllication du coronavirus dans le rhinopharynx après challenge infectieux. De ce fait, il est possible que les vaccins actuellement en études de phase III aient un effet protecteur contre les **formes sévères**, en stimulant la production d'IgG (même si la plupart des essais ne sont pas conçus pour le montrer), mais qu'ils n'aient aucun effet sur la **contagiosité de personnes vaccinées** qui se contamineraient (et développeraient une forme rhinopharyngée légère, voire asymptomatique). Trois **vaccins vivants atténués administrés sous forme intranasale** font l'objet d'études cliniques de phase I/II.

NB : En l'absence de données fiables, nous n'évoquons pas le **vaccin russe**, possiblement en phase III lui aussi. Il s'agit d'un vaccin utilisant **les adénovirus Ad5 et Ad26** comme vecteurs (une sorte de mélange des vaccins CanSino et Janssen). Des données d'immunogénicité préliminaires (phase I/II) ont été publiées dans *The Lancet*.

D'où provient le coronavirus SARS-CoV-2 ?

Depuis le printemps dernier, plusieurs équipes de recherches tentent d'identifier l'origine du SARS-CoV-2. Tous les scientifiques s'accordent pour dire que la Covid-19 est une maladie zoonotique, autrement dit qu'elle est due à un microbe qui serait passé de l'animal à l'être humain. En l'occurrence, le microbe incriminé est un virus, et plus précisément un coronavirus qui dériverait d'un coronavirus de chauve-souris.

Reste à déterminer précisément comment on est passé d'un virus de chauve-souris à un virus capable d'infecter l'être humain. Il semblerait qu'un autre animal ait pu jouer le rôle d'intermédiaire entre la chauve-souris et notre espèce. La comparaison du matériel génétique du SARS-CoV-2 révèle en effet qu'il pourrait être apparenté à un coronavirus infectant le pangolin.

En compilant l'ensemble des études, trois scénarios possibles se dessinent :

- Le coronavirus initial de la chauve-souris serait passé au pangolin où il aurait pu acquérir la capacité d'infecter l'être humain puis du pangolin à notre espèce humaine ;
- Le passage au pangolin et à l'être humain depuis la chauve-souris aurait été concomitant, et des infections entre pangolin et humain auraient aussi pu se produire ;
- Le passage aurait pu être direct entre la chauve-souris et l'humain.

Reste encore à déterminer précisément où, quand et comment ce virus est passé de son hôte animal à l'humain. Le marché de Wuhan, où les premiers cas ont été détectés, aurait pu jouer un rôle amplificateur alors que le coronavirus circulait déjà. La présence sur un même lieu d'animaux sauvages et domestiques vivants, dans des conditions de promiscuité difficiles à imaginer en Europe, a certainement joué un rôle qui reste à préciser. Les choses sont loin d'être claires pour le moment.

Une autre émergence est-elle possible ?

Depuis l'émergence, au début des années 2000, du SARS-CoV-1 responsable de l'épidémie de SARS (*severe acute respiratory syndrome*, syndrome respiratoire aigu sévère ou SRAS en français) de 2002-2003, on décrit chaque année de nouveaux coronavirus de chauve-souris. Quelles que soient leur origine géographique et leur espèce, ces animaux sont colonisés par des coronavirus (on parle de colonisation, et non d'infection, car lesdits coronavirus ne rendent pas les chauves-souris malades).

Une équipe a réalisé récemment des prélèvements chez des chauves-souris en Asie. Leurs analyses ont révélé la présence de coronavirus inconnus. Elles révèlent aussi que le génome de ces coronavirus a une grande « malléabilité » : il a tendance à se réarranger au fil des multiplications du virus (on parle de « plasticité » du génome). Ces événements pourraient être à l'origine de nouvelles émergences chez l'être humain.

Le meilleur moyen de s'en prémunir : stopper la chasse et le commerce des animaux sauvages, interdire les marchés où ces derniers côtoient des animaux domestiques...

En quoi le SARS-CoV-2 diffère-t-il des autres coronavirus pathogènes ?

On ne connaissait jusqu'ici que deux coronavirus hautement pathogènes, le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*, coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient).

Sur le plan épidémique, le SARS-CoV-1 avait été responsable d'une petite épidémie : entre novembre 2002 et juillet 2003, il a contaminé environ 8 000 personnes et entraîné près de 800 décès. Il est donc caractérisé par un fort taux de létalité (nombre de décès par rapport au nombre de personnes infectées), puisqu'il a tué à peu près 10 % des personnes infectées. Ce virus semble avoir aujourd'hui disparu grâce aux mesures sanitaires mises en place après l'alerte de l'OMS : arrêt de la consommation de civette, l'animal qui semble avoir contaminé l'être humain (même si le virus provient très probablement initialement de la chauve-souris), identification précoce et isolement des personnes infectées. Cependant ce virus circule peut-être encore chez des animaux sauvages.

Contrairement à la pandémie de SARS-CoV-2 qui sévit actuellement, dont on pense que l'évolution dépend notamment de **la propagation du virus par des malades atteints de formes d'infection asymptomatiques**, au cours de l'épidémie de SARS-CoV-1 aucune infection asymptomatique n'avait été constatée.

Le MERS-CoV circule quant à lui depuis juin 2012 dans la Péninsule arabique. Plus de 2 200 cas avaient été recensés au 5 mai 2018, dont la majorité sur le territoire de l'Arabie saoudite. Environ 36 % des cas confirmés par des analyses de laboratoires se sont traduits par le décès du malade. Ce virus n'a pour l'instant pas diffusé ailleurs, à l'exception de la Corée du Sud, touchée en 2015, suite à l'importation du virus par un voyageur. **On ne comprend pas pourquoi il ne se propage pas mieux dans la population humaine.**

Le SARS-CoV-2 est-il plus dangereux que le SARS-CoV ou le MERS-CoV ?

Le taux de létalité du SARS-CoV-2 semble moins important que celui des deux autres coronavirus pathogènes. Il est cependant difficile à estimer, notamment parce que de nombreux malades n'ont pas été testés. Selon la Haute Autorité de Santé, en France le taux de létalité global est estimé entre 0,3 et 0,6 % (celui de la grippe saisonnière est estimé à 0,1 %). Cependant ce taux varie fortement en fonction des tranches d'âge considérées, du sexe, des comorbidités... Il augmente fortement après 60 ans : les chiffres espagnols indiquent qu'il passe à 11,6 % pour les hommes de plus de 80 ans (contre 4,6 % pour les femmes de cette tranche d'âge). Des chiffres cohérents avec ceux relevés en Angleterre.

Mais un point est important à souligner : le virus SARS-CoV-2 est responsable de pathologies plus sévères que les deux autres coronavirus hautement pathogènes. Dans leur cas, la formation de caillots n'avait jamais été observée lors des infections, par exemple. En outre, si la « tempête cytokinique » qui se déclenche chez les patients victimes de formes sévères de Covid-19 ressemble à celle qu'on voit au cours de la grippe, elle survient plus tardivement, dure longtemps, et semble difficile à contrôler par l'organisme.

Enfin, on soupçonne le SARS-CoV-2 d'être à l'origine de séquelles chez les malades qui ont été infectés et se sont rétablis, même en cas de formes bénignes : des études ont par exemple révélé chez des patients rétablis le développement d'inflammations du cœur (myocardites) et d'autres anomalies.

Que sait-on de la survie du virus dans l'environnement ?

Des études ont montré que le SARS-CoV-2 était capable de persister sur différentes surfaces. Il peut survivre une journée sur le bois ou le carton d'emballage, de un à deux jours sur le tissu ou le verre, et de trois à quatre jours sur le plastique et l'acier inoxydable. Sur le cuivre, en revanche, il ne tient pas plus de quatre à huit heures.

Des chercheurs de l'Université de médecine de Kyoto ont évalué la stabilité du SARS-CoV-2 sur la peau humaine, en le comparant avec celui de la grippe A. Leurs travaux révèlent que le SARS-CoV-2 survit plus longtemps que le virus de la grippe (9 heures en moyenne contre 1,8 heure). Les deux virus sont plus rapidement inactivés lorsqu'ils sont présents sur la peau que sur d'autres surfaces (acier inoxydable, verre ou plastique) : **un traitement par l'éthanol à 80 % pendant 15 secondes est suffisant.**

Conclusion des chercheurs : **une bonne hygiène des mains est importante pour prévenir la propagation des infections par le SARS-CoV-2...**

Antiviraux, vaccins : à quelles parties du virus s'attaquent-ils ?

Les recherches se sont concentrées sur certaines des molécules du SARS-CoV-2, en raison de leur rôle dans l'infection.

La glycoprotéine Spike, située à sa surface, a été particulièrement étudiée. Il s'agit en effet non seulement de la « clé » qui permet à ce coronavirus de pénétrer dans nos cellules, mais aussi de la principale cible des anticorps produits par notre organisme lors de l'infection. C'est sur elle que les vaccins en cours de développement sont focalisés. De ce fait, il est nécessaire de bien la caractériser pour s'assurer d'avoir des vaccins efficaces.

Deux enzymes virales font aussi l'objet de toutes les attentions des scientifiques. Il s'agit de la polymérase RdRp, que le virus utilise pour recopier son matériel génétique, et de la protéase virale, qui lui sert à découper les éléments qui constitueront l'enveloppe protectrice dans laquelle sera emballé ledit matériel. Sans ces enzymes, le virus ne peut plus se reproduire, il ne peut donc infecter l'être humain. Les chercheurs espèrent parvenir à les bloquer en utilisant d'autres molécules. Le problème est que pour y parvenir, il faut connaître parfaitement la structure de ces enzymes, qui sont propres à ce virus. Il faut donc d'abord caractériser, ce qui prend du temps, avant de trouver un moyen de les bloquer.

Une autre approche peut être d'intervenir sur l'entrée du virus dans la cellule humaine. Pour cibler cette étape, il faut bien comprendre les interactions entre la glycoprotéine Spike et le récepteur ACE2, la « serrure » dans laquelle elle s'insère. Une fois accrochée à ACE2, Spike change de forme. Comprendre les tenants et les aboutissants de ces modifications, comment elles permettent l'entrée du virus dans la cellule, comment il est possible de les bloquer sont autant de questions auxquelles devront répondre des travaux de virologie fondamentale !

Au-delà de ces quelques points, il reste encore de nombreuses interrogations sans réponses : **quels sont les mécanismes de la réaction inflammatoire observée chez les patients qui développent des maladies sévères ? Quelles sont les molécules virales impliquées ? Pourquoi certains sujets sont asymptomatiques et pas d'autres ? Pourquoi la protection liée à la réaction immunitaire développée après l'infection semble-t-elle de courte durée (on estime actuellement que l'immunité acquise après une infection protège pendant 6 mois à 1 an) ?**

On le voit, les scientifiques ne manqueront pas d'occupation dans les mois à venir...

COVID-19 : Bon à savoir

1- Produire et utiliser en temps opportun des preuves comparatives sur les médicaments: leçons tirées des essais cliniques sur la covid-19.

Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3869>

Références bibliographiques:

1- Coronavirus disease (COVID-2019) Pandemic, Viewdashboard, WHO.
Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

2- Situation update worldwide, ECDC.
Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.

3- Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière.
Disponible sur: <http://covid19.sante.gov.dz/fr/acceuil/>

4- Institut national de santé publique.
Disponible sur: <http://insp.dz>

5- Vaccins contre la COVID-19 : un point sur les essais de phase III en cours.

Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/25914/vaccins_contre_la_covid_19_un_point_sur_les_essais_de_phase_iii_en_cours/

6- SARS-COV-2 : ce que l'on sait, ce que l'on ignore encore.

Disponible sur: <https://theconversation.com/coronavirus-sars-cov-2-ce-que-lon-sait-ce-que-lon-ignore-encore-146545>

Equipe de rédaction:

D. Zoughailech¹

Professeur en épidémiologie.

M. Hamouda¹

Assistante en épidémiologie.

S.Naidja¹

Assistante en épidémiologie.

H. Naidja²

Doctorante en Urbanisme.

1/ Observatoire Régional de Santé « Est ».

2/ Université 3 Constantine.

Nous tenons à remercier les SEMEP de Ain Beida et Ain Abessa et Hammam Sokhna des wilayas d'Oum El Bouaghi et Sétif pour leur collaboration et participation au signalement des cas COVID-19 sur le réseau e-MADO durant cette semaine.

**O
R
S
T**



Laboratoire d'hygiène Daksi Abdesslem Constantine



031 61 36 57



orstedz@gmail.com

