

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre et de  
l'Univers

Département des Sciences Biologique



# MÉMOIRE

Elaboré par

**BENCHIRA Mohammed El Amine**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En : Biologie moléculaire et cellulaire

## Thème

Etude de la propagation du variant B.1.1.7 du Covid-19 en  
Angleterre

Soutenu le dimanche 04 juillet 2021, devant le jury composé de :

Président	Mme DALI-SAHI Madjda	Professeur	Université de Tlemcen
Encadrant	Mr AMEUR Djillali	MCA	Université de Tlemcen
Examineur	Mme DIB Joanna	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire : 2020/2021**

# *Dédicace*

## *A ma très chère mère*

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

## *A mon très cher père*

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A mon frère Abderrahmane et ma sœur Yasmine*

*A tous mes amis et mes proches qui m'ont soutenu moralement*

# *Remerciement*

modeste travail Je voudrais remercier en premier lieu tous les membres de la faculté des sciences de la Nature et de la Vie, le lieu où j'ai passé les meilleurs jours de ma vie, et où j'ai découvert le monde fascinant de la Biologie et du savoir, et je remercie tous les enseignants que j'ai eu la chance d'être leurs étudiant.

Je tiens à remercier notre enseignante professeur **Mme DALI-SAHI Madjda**, maitre de conférences à l'université de Tlemcen pour sa confiance en moi et toutes ses expressions d'encouragement, et sa disponibilité et bienveillance durant toute la période de la réalisation de ce travail.

Je remercie chaleureusement **Mr AMEUR Djilali**, Maitre de conférences A à l'université de Tlemcen pour son encadrement et son orientation, sa patience, sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je remercie également **Mme DIB Joanna** d'avoir acceptée l'examination de mon travail.

Et pour conclure je souhaite pouvoir remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

## ملخص

في نوفمبر 2020، ظهر متغير جديد من فيروس كورونا المسمى بـ VOC202012/01 أو B.1.1.7 في إنجلترا وأكثر تحديداً في الجنوب الشرقي. يتميز هذا المتغير بقابلية انتقاله العالية بفضل تقارب أكبر لمستقبلاته المستهدفة. في هذه الدراسة نعرض الخصائص الفيروسيّة والوبائية لهذا المتغير وظروف ظهوره.

لفهم ديناميات الوباء في إنجلترا وفعالية التدابير الصحية، نظهر التطور الزمني للبيانات المتوتنة من ظهور المرض حتى يونيو 2021 وباستخدام نموذج حسابي معرض - مصاب - مشفي (SIR) نحاول نمذجة انتشار Covid-19 والمتغير B.1.1.7. تظهر دراستنا أن العدد الأساسي للتكاثر R للمرض يتأثر بالإجراءات المتخذة بما في ذلك الاحتواء والاحتواء الجزئي والاحتواء الجزئي وكذلك حملة التطعيم.

## **Abstract**

In November 2020 a new variant of SARS-CoV-2, VOC202012/01 or B.1.1.7 had emerged in England and more specifically in the south-east. This variant is characterized by its high transmissibility thanks to a greater affinity to its target receptor. In this study we show the viral and epidemiological characteristics of this variant and the circumstances of its appearance.

To understand the dynamics of the epidemic in England and the effectiveness of sanitary measures we show the chronological evolution of endemic data from the emergence of the disease until June 2021 and using a mathematical model Susceptible-Infected-Restored (SIR) we try to model the spread of Covid-19 and variant B.1.1.7. Our study shows that the basic number of reproduction  $R$  of the disease is influenced by the measures taken including lockdown and partial lockdown and the release, as well as the vaccination campaign.

# Résumé

En Novembre 2020 un nouveau variant du SARS-CoV-2, VOC202012/01 ou B.1.1.7 avait émergée en Angleterre et plus spécifiquement dans le sud-est. Ce variant est caractérisé par sa forte transmissibilité grâce à une plus grande affinité a son récepteur cible.

Dans cette étude nous montrons les caractéristiques virales et épidémiologiques de ce variant et les circonstances de son apparition. Pour comprendre la dynamique de l'épidémie en Angleterre et l'efficacité des mesures sanitaires nous montrons l'évolution chronologique des données endémiques depuis l'émergence de la maladie jusqu'à juin 2021 et à l'aide d'un modèle mathématique Susceptible-Infecté-Rétablie (SIR) nous essayons de modéliser la propagation du Covid-19 et du variant B.1.1.7. Notre étude montre que le nombre de reproduction de base  $R$  de la maladie est influencé par les mesures prises, compris dans le confinement et le déconfinement et le confinement partial, ainsi que la campagne de vaccination.

# Table des matières

## Liste des abréviations

## Liste des figures

## Liste des tableaux

Introduction.....	1
1 Chapitre I : Synthèse Bibliographique .....	3
1.1 Présentation du Covid-19 .....	3
1.1.1 Transmission .....	3
1.1.2 Complication et symptômes clinique associé à la pathogénèse du SARS-CoV-24	
1.1.3 Généralités sur le SARS-CoV-2.....	5
1.2 SARS-CoV-2 Mutations et Variants .....	5
1.2.1 Variant d'intérêt (VOI).....	6
1.2.2 Variant de concerne (VOC).....	6
1.2.3 Mutations remarquables .....	6
1.3 Variant B.1.1.7 (VOC202012/01) .....	7
1.3.1 Détection du variant B.1.1.7.....	8
1.3.2 L'expansion et l'origine du variant anglais B.1.1.7 .....	9
1.3.3 Caractéristiques du variant B.1.1.7 .....	9
1.3.4 Epidémiologie du variant B.1.1.7.....	12
1.3.5 Transmission du variant B.1.1.7.....	13
1.3.6 Symptômes et gravité de la maladie.....	14
1.4 Autres variants circulants .....	14
1.4.1 Variant B.1.351 (Variant sud-africain) .....	14
1.4.2 Variant B.1.617 (Variant Indien) .....	15
1.5 COVID-19 et Vaccination .....	15
1.5.1 Vaccins viraux.....	16
1.5.2 Vaccins à base de vecteurs viraux.....	16
1.5.3 Vaccins à base de protéines.....	17
1.5.4 Vaccins à base d'acides nucléiques.....	17
1.6 Efficacité des vaccins sur les variants .....	19

2	Chapitre II : Modélisation mathématique .....	25
2.1	Modèle compartimenté SIR.....	25
2.1.1	Taux de reproduction .....	25
2.1.2	Equations de l'étude .....	27
3	Chapitre III : Déroulement de la pandémie en Angleterre.....	37
3.1	Evolution des incidences .....	37
3.2	Incidence et mortalité .....	39
3.3	Incidence et sévérité de la maladie .....	40
3.4	Vaccination et incidence.....	41
3.5	Emergence du variant B.1.1.7 .....	42
	Conclusion.....	35
	Références .....	36

# Liste des abréviations

**COVID-19** : Coronavirus disease 2019

**SARS-CoV** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus

**SARS-CoV-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**ACE 2** : Angiotensine Converting Enzyme 2

**VOC** : Variant Of Concern

**MERS-CoV** : Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

**AT 2** : Alveolar Type 2

**CCs** : Club Cells

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire

**Kb** : Kilo base

**NSPs** : Non-Structural Proteins

**SNP** : Single Nuclotide Polymorphism

**RBD** : Receptor Binding Domain

**UTR** : Untranslated Transcribed Region

**VOI** : Variant Of Interest

**RT-PCR** : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

**SGTF** : S Gene Target Failure

**Tyr** : Tyrosine

**Asn** : Asparagine

**Gly** : Glycine

**ORF** : Open Reading Frame

**VIH** : Virus de l'immunodéficience humaine

**WHO** : World Health Organisation

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Nombre et proportion hebdomadaire des cas COVID-19 en Angleterre avec SGTF (B.1.1.7) et avec les résultats de détections du gène S (3 septembre 2020 au 10 février 2021)	8
<b>Figure 2</b> : Prévalence du variant B.1.1.7 en Angleterre par rapport aux autres variants circulants du 1er février au 21 Mars 2021.....	9
<b>Figure 3</b> : Mutation N501 du SARS-CoV-2 B.1.1.7 augmentant l'affinité pour l'ACE2 en modifiant les interactions moléculaires.....	10
<b>Figure 4</b> : Représentation schématique des sites des mutations au niveau de la protéine de pointe S.....	11
<b>Figure 5</b> : Représentation graphique des valeurs R Covid-19 en Angleterre.....	26
<b>Figure 6</b> : Représentation graphique des valeurs R du variant B.1.1.7 en Angleterre .....	27
<b>Figure 7</b> : Représentation graphique de l'évolution des cas et les évènements majeurs en Angleterre.....	37
<b>Figure 8</b> : Représentation graphique de l'évolution des décès par jour. ....	38
<b>Figure 9</b> : Représentation graphique de l'évolution des décès avec les cas.....	39
<b>Figure 10</b> : Représentation graphique de l'évolution des cas avec l'admission en réanimation. ....	40
<b>Figure 11</b> : Représentation graphique des nombres d'admissions en réanimation avec le nombre de décès. ....	40
<b>Figure 12</b> : Représentation graphique de l'évolution des incidences en Covid-19 avec la vaccination. ....	41
<b>Figure 13</b> : Nombre de génomes du variant B.1.1.7 séquencés en Angleterre. ....	42
<b>Figure 14</b> : Proportions des cas liés au variant B.1.1.7 en Angleterre. ....	42

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Mutations de la protéine S et leurs effets.....	12
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques de la cohorte par variant SARS-CoV-2.....	13
<b>Tableau 3</b> : Comparaison des formes de vaccin COVID-19.....	18
<b>Tableau 4</b> : Taux de fatalité COVID-19 répartie par âge.....	29

# **Introduction générale**

# Introduction

---

L'émergence du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 l'agent pathogène du COVID-19 en Chine et sa propagation à l'échelle nationale et mondiale a provoqué une pandémie sans précédent que l'humanité n'a jamais vécu, en raison de sa forte transmission interhumaine à travers les gouttelettes salivaires et les aérosols (**Wiersinga et al., 2020 et Van Dormelan et al., 2020**), quant à la complexité de détecter et neutraliser les patients infectés, en particulier les patients asymptomatiques et présymptomatiques qui peuvent être contaminant sans en rendre compte (**Mizumoto et al., 2020**). Ainsi, parmi les choses qui rendent difficile la compréhension de cette maladie, son tropisme cellulaire et organique ubiquitaire.

Ce large virus à ARN se lie à sa cible à travers le récepteur ACE2 présent dans plusieurs types cellulaires, grâce à son domaine RBD situé dans sa protéine clé qui est la protéine du spicule responsable de la liaison et la fusion virale (**Gao et al., 2020**). Toutefois cette affinité peut être largement augmentée suite aux mutations génétiques survenant dans son ARN.

Depuis l'émergence du SARS-CoV-2, plusieurs mutations ont été identifiées telles que la mutation D614G présente dans presque toutes les séquences séquencées (**Boehm et al., 2021**). La divergence et la multitude des caractères nouveaux au virus permet de classer les nouveaux variants en variants d'intérêt étant soupçonnés de conférer des modifications phénotypiques virale et des variants préoccupant pouvant augmenter sa transmission et sa virologie.

Parmi ces derniers, un variant apparue dans le sud de l'Angleterre le mois de décembre 2020 appelé VOC202012/01 où B.1.1.7 entraînant une expansion accrue des incidences au COVID-19 (**Davies et al., 2021**), allant jusqu'à plus de 70 000 cas en 24 heures. Ce variant contient 17 mutations dont 8 situant dans le gène codant pour la protéine S. Ces mutations confèrent à ce nouveau variant une forte affinité à son récepteur cible ainsi qu'une puissance d'échappement immunitaire, ce qui pourrait être associé à une forte propagation et une sévérité accrue de la maladie (**Ostrov, David., 2021**).

Afin de réaliser des mesures de veille sanitaire et d'en mesurer l'efficacité, les modèles mathématiques s'avèrent être un moyen efficace et hautement significatif capable de prédire et de mimer l'évolution pandémique du COVID-19.

Parmi les modèles les plus utilisés en modélisation mathématique, le modèle Susceptible-Infecté-Rétablie (SIR), développé en 1927 par (**Kermack et McKendrick., 1927**) supposant que lors de l'introduction d'un individu infecté au sein d'une population n'ayant jamais été exposé à l'agent pathogène deviennent tous susceptibles d'être contaminés. Chaque individu infecté peut transmettre la maladie selon un taux de transmission  $\beta$  et les patients subsistant de la maladie sont définis comme les rétablies R.

Afin de comprendre l'évolution et la propagation de ce variant B.1.1.7 en Angleterre, nous utilisons dans notre étude des équations basées sur le modèle mathématique SIR, en présentant également le développement de l'épidémie en Angleterre durant les différentes phases et les mesures prises.

# **Chapitre I**

## **Synthèse Bibliographique**

---

## 1 Chapitre I : Synthèse Bibliographique

---

### 1.1 Présentation du Covid-19

Vers la fin décembre 2019 en Chine et exactement en province de Wuhan, une série de cas de pneumonie sévère incompréhensible sont apparus. Les causes potentielles ont été écartées l'une après l'autre en particulier la grippe, la grippe aviaire, SARS-CoV, MERS-CoV. Les examens épidémiologiques ont révélé que la source de l'infection est le marché des poissons à Wuhan.

Cet agent pathogène a été isolé et confirmé qu'il s'agissait d'un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 et la maladie a été nommée COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) par l'Organisation Mondiale de la Santé le 21 février 2020 (Li et al., 2020);(Akram & Mannan., 2020).

Ce nouveau coronavirus affiche une proche affinité avec des coronavirus de chauves-souris, Bat-SL-CoVZC45 et Bat-SL-CoVZXC21, avec 88% de similitudes, puis 79% avec le SARS-CoV, 50% pour MERS-CoV, et la plus élevée était Bat RatG3 avec une affinité nucléique de 96% (Naqvi et al., 2020);(Zhou et al., 2020), ce qui indique son origine à partir des chauves-souris et qu'il avait été transmis aux humains, soit directement ou à travers des hôtes intermédiaires (Zhou et al., 2020).

#### 1.1.1 Transmission

Le SARS-CoV-2 se transmet généralement par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires expulsées lors de la touse ou l'éternuement (Wiersinga et al., 2020). La contamination via les surfaces de contact constitue un éventuel mode de transmission, en effet les surfaces imperméables telles que l'acier inoxydable et le plastique participent au maintien d'une charge virale élevée, cependant la charge virale tend à se diminuer dans les surfaces perméables comme le carton.

Quant à elle, la viabilité du virus demeure jusqu'à 72 heures sur des surfaces imperméables, toutefois sur des surfaces perméables, aucune particule virale n'a été détectée après une période de 24h (Van Dormelan et al., 2020). La transmission via les aérosols constitue également une voie importante dans la transmission du virus (UC Davis Health., 2020).

Parmi les causes majeures qui ont contribué à la propagation du SARS-CoV-2 et qui compliquent le contrôle de la pandémie et l'isolation des cas infectés est le mode de transmission virale présymptomatique du SARS-CoV-2.

### 1.1.1.1 Transmission asymptomatique

Une étude ayant été faite sur 3 711 passagers et membres de l'équipage du bateau de croisière « Diamond Princess » ayant été restés en quarantaine au port de Yokohama (Japan), constitue un modèle quasi expérimental de l'infection asymptomatique par le SARS-CoV-2. Au sein de 634 cas confirmés de COVID-19, 17.9% étaient asymptomatiques (**Mizumoto et al., 2020**). Ainsi dans une étude de (**Hu et al., 2020**) 24 patients ayant été infectés lors des contacts familiaux et aient été hospitalisés pour but de surveillance et monitoring des symptômes alors que 29.2% de ces patients ne présentaient pas de symptômes ou des anomalies au scanner pulmonaire.

### 1.1.1.2 Transmission présymptomatique

La transmission présymptomatique contribue amplement à la propagation du virus, des études de modélisation chinoise ont estimé que le pourcentage d'infections transmises par un individu présymptomatique était de 48% à 62% (**Ganyani et al., 2020**). L'excrétion pharyngée est importante au cours de la première semaine d'infections, lorsque les symptômes sont encore légers, ce qui explique la transmission efficace du SARS-CoV-2, car les individus infectés peuvent être infectieux avant de se rendre compte de leurs maladie (**Wolfel et al., 2020**).

## 1.1.2 Complication et symptômes clinique associé à la pathogénèse du SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 a une grande capacité de transmission et un large tropisme qui cible d'avantage plusieurs organes grâce à la distribution multi-organe et multi cellulaire de son récepteur cible ACE2 (Enzyme de conversion de l'Angiotensine 2) (**Gao et al., 2020**). Au niveau des poumons le SARS-CoV-2 infecte principalement les cellules épithéliales basales, ciliées, les cellules club (CCs), cellules alvéolaires et les cellules alvéolaire type 2 (AT2) (**Ackermann et al., 2020**).

L'infection a été également détectée au niveau des cellules endothéliales vasculaire CD31+ ce qui explique les rapports des lésions endothéliales et les dysfonctionnements de la coagulation chez les patients atteints du COVID-19 (**Ackermann et al., 2020**).

La durée moyenne de l'incubation est aux alentours de 5 jours, suivi par une 2<sup>ème</sup> phase qui est symptomatique chez 70% des patients, caractérisée par les symptômes principales qui sont généralement la fatigue, la toux sèche et la fièvre (**Ahn et al., 2020**), ainsi que des symptômes moins fréquents tels que des douleurs musculaires, mal de gorge, diarrhée, conjonctivite, maux de tête et perte de l'odorat ou du gout (**WHO., 2020**), à la suite la 3<sup>ème</sup> phase du

syndrome de détresse respiratoire (SDRA) qui survient chez 3.4% des patients (**Plaçais et al., 2020**) qui sont surtout des patients âgés et ceux qui souffrent des comorbidités, tels que l'hypertension, l'asthme, les troubles cardiovasculaire et le diabète (**Huang et al., 2020**).

### 1.1.3 Généralités sur le SARS-CoV-2

Le SARS-CoV-2 est un virus enveloppé d'environ 120 nm de diamètre à ARN monocaténaire Sens (+) aux alentours de 30Kb. Inhabituellement, ce large virus à ARN possède une exo-ribonucléase de correction, qui réduit les mutations ce qui limite souvent sa diversité génétique. Toutefois le polymorphisme de nucléotide unique (SNPs) (délétion, insertions, substitution) bien que les événements de recombinaison confèrent au SARS-CoV-2 des nouveaux caractères (**Anderson et al., 2020**). L'enveloppe du SARS-CoV-2 à une structure sphérique est recouverte des glycoprotéines transmembranaires présents dans la partie externe du virus, la protéine S forme des homotrimères faisant saillie à la surface virale et effectuent la liaison du virus a son récepteur cible l'ACE2 (Enzyme de conversion de l'Angiotensine), cette glycoprotéine est clivée par la protéase de type furine de la cellule hôte en 2 sous unités S1 et S2, la partie S1 inclue un domaine de liaison au récepteur RBD qui permet une affinité 10x plus élevée que le SARS-CoV, tandis que S2 agit comme médiateur de la fusion du virus dans les cellules hôtes (**Guo et al., 2020**) ;(**Fehr et al., 2015**) ;(**Walls et al., 2020**).

Le SARS-CoV-2 contient six cadres de lecture ouverts fonctionnels (ORF) qui sont disposés de 5' a 3' :

- Réplicase (ORF1a/ORF1b),
- ORF2 (protéine S), ORF4 (protéine de l'enveloppe E),
- ORF5 (protéine de membrane M),
- ORF9 (protéine de la nucléocapside)
- 7 autre codant pour des protéine accessoires Nsp (non-structural proteins) ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9 et ORF10 (**Andersen et al., 2020**),
- Également une coiffe de 5' et une queue polyA avec une caractérisation du génome montrant deux régions non traduites, les 5'UTR- 265nucléotides et les 3'UTR- 358 nucléotides de long (**Anastasopoulou & Mouzaki., 2020**) ;(**Romano et al., 2020**).

## 1.2 SARS-CoV-2 Mutations et Variants

Le taux d'évolution du SARS-CoV-2 est approximativement  $1 \cdot 10^{-3}$  substitution/site/an. Ceci représente des changements de 1 à 2 nucléotides par mois et par lignée, dans les 30 000 paires de bases du virus (**Nie et al., 2020**).

Ces délétions, insertions ou substitutions de nucléotides peuvent être soit synonymes, avec peu ou sans effets sur le virus, soit non synonymes, conduisant à un changement de la séquence d'acides aminés (**Boehm et al.,2021**). Le grand nombre d'individus infectés et la forte charge virale produite lors de chaque infection offrent de nombreuses possibilités pour les mutations du SARS-CoV-2 de se développer et de subir une sélection, en particulier lors de l'augmentation de l'immunité de la population. Ces mutations, en particulier apparaissent sur le gène S codant pour la protéine de spicule (S), et peuvent affecter à la fois l'entrée virale dans des cellules ciblées médiées par la liaison de S à son récepteur ACE2 et l'efficacité des anticorps, car le domaine de liaison au récepteur (RBD) de S est la cible principale des anticorps neutralisants (**Ju et al.,2020**).

Au début de la pandémie, la mutation D614G de S est apparue et est actuellement présente dans presque toutes les séquences dans le monde, probablement en raison de facteurs épidémiologiques et d'un avantage de transmission (**Boehm et al.,2021**). Vers la fin de décembre 2020, de nouveaux variants ont émergé qui ont accumulé de multiples mutations.

### 1.2.1 Variant d'intérêt (VOI)

Ils conduisent à des modifications phénotypiques, ou ont des mutations génomiques soupçonnées d'entraîner de telles modifications, les VOI ont été identifiées dans de multiples événements de transmission et dans plusieurs pays (**WHO., 2021**).

### 1.2.2 Variant de concerne (VOC)

Susceptible d'être associés aux phénomènes suivants :

- Accentuation de la transmissibilité ou un changement des paramètres épidémiologiques.
- Accroissement de la capacité virulente du variant.
- Evasion immunitaire dérivée à partir d'une infection ancienne.
- L'inefficacité des mesures sanitaires publique et clinique (vaccination, traitement, dépistage) (**Public health england., 2021**).

### 1.2.3 Mutations remarquables

Plusieurs mutations combinées définissent chaque nouvelle lignée. Lorsqu'elles surviennent sur la protéine S et en particulier sur son RBD, ces mutations peuvent affecter la liaison aux récepteurs ou aux anticorps. Les mutations suivantes sont particulièrement remarquables

- La mutation N501Y dans le RBD de S, entraîne une plus grande affinité pour le récepteur ACE2 humain, ce qui peut augmenter la transmissibilité (**Luan et al.,2021**).
- La mutation E484K également présente dans la RBD de S, est associée à une fuite immunitaire (**Greaney et al.,2021**) et une affinité accrue pour l'ACE2 (**Nelson et al.,2021**). Notamment, une mutation similaire E484Q a également été associée à une fuite immunitaire (**Greaney et al.,2021**).
- Les mutations K417N et K417T de la protéine S sont impliquées dans le changement de conformation et dans l'échappement des anticorps (**Greaney et al.,2021 et Nelson et al.,2021**). Il a été trouvé que K417N atténue l'affinité pour l'ACEII, mais ceci est compensé par la présence de N510Y, car l'affinité est encore plus élevée que lorsque les deux mutations sont absentes (**Khavari et al.,2021**).
- La mutation L452R se trouve dans le RBD et peut donc être pertinente pour la transmissibilité ou l'échappement immunitaire (**Zhang et al., 2021**) et l'échappement des médicaments (**Starr et al.,2021**).
- Les mutations  $\Delta$ H69- $\Delta$ V70 de la protéine S sont associées à une infectivité accrue et à une diminution de la neutralisation des anticorps (**Mccarthy et al.,2021**) ;(**Guo et al.,2021**), ainsi qu'à une défaillance de la cible du gène S (SGTF) dans certains tests de RT-PCR multiplex.

### 1.3 Variant B.1.1.7 (VOC202012/01)

Appelée aussi 501Y.V1 ou VOC202012/01. Apparue en décembre 2020 au sud de l'Angleterre et a rapidement surpassé les variants préexistants dans cette région (**Public health england., 2021**). L'incidence du variant a augmenté au cours d'un confinement national établi en novembre 2020, qui a été ordonné suite à une augmentation précédente et non liée des cas COVID-19, et a continué à se propager après la fermeture malgré les restrictions.

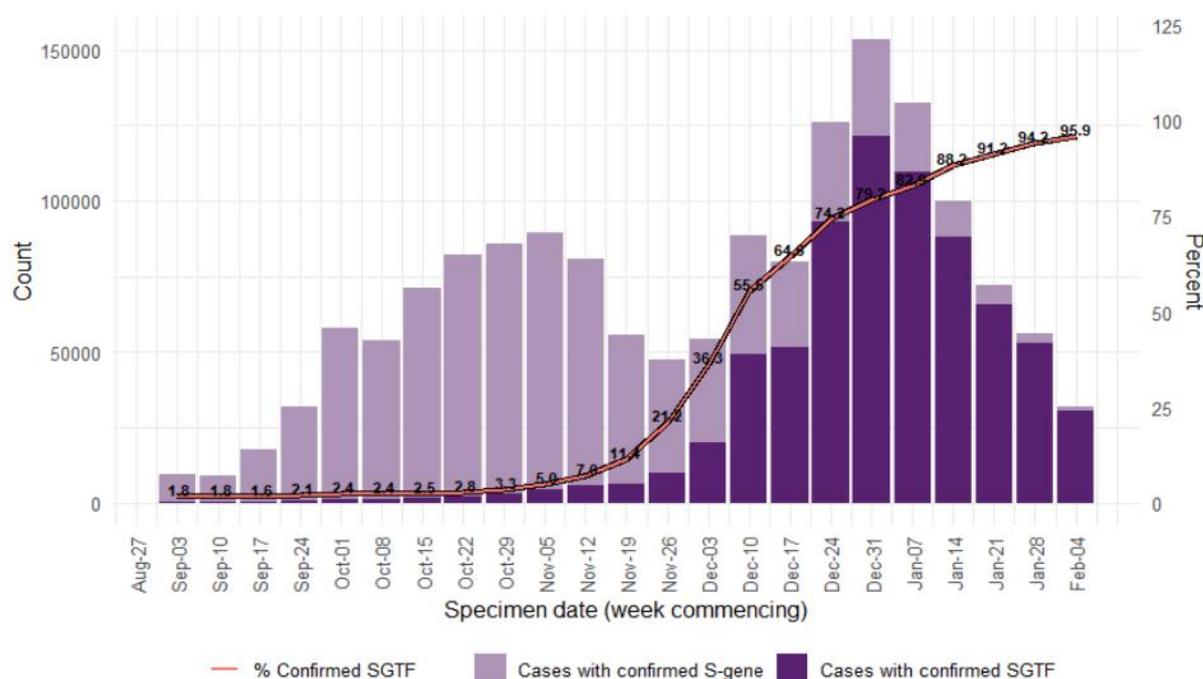
Les inquiétudes suscitées par ce variant ont conduit le gouvernement britannique à adopter des restrictions plus sévères dans ces régions le 20 décembre 2020 et à imposer finalement un troisième confinement national le 5 janvier 2021. En date du 15 février 2021, 95% des nouvelles infections au SARS-CoV-2 étaient liées au variant B.1.1.7 en Angleterre, et ont submergé dans au moins 82 pays (**Davies et al., 2021**).

### 1.3.1 Détection du variant B.1.1.7

Le variant B.1.1.7 est dispersé à travers le Royaume-Uni. Les cas confirmés sont ceux identifiés par le séquençage du génome entier ou détectés par l'échec de ciblage du gène S par RT-PCR (**Public health england., 2021**).

#### 1.3.1.1 Echec ciblage gène S (SGTF : S Gene Target Failure)

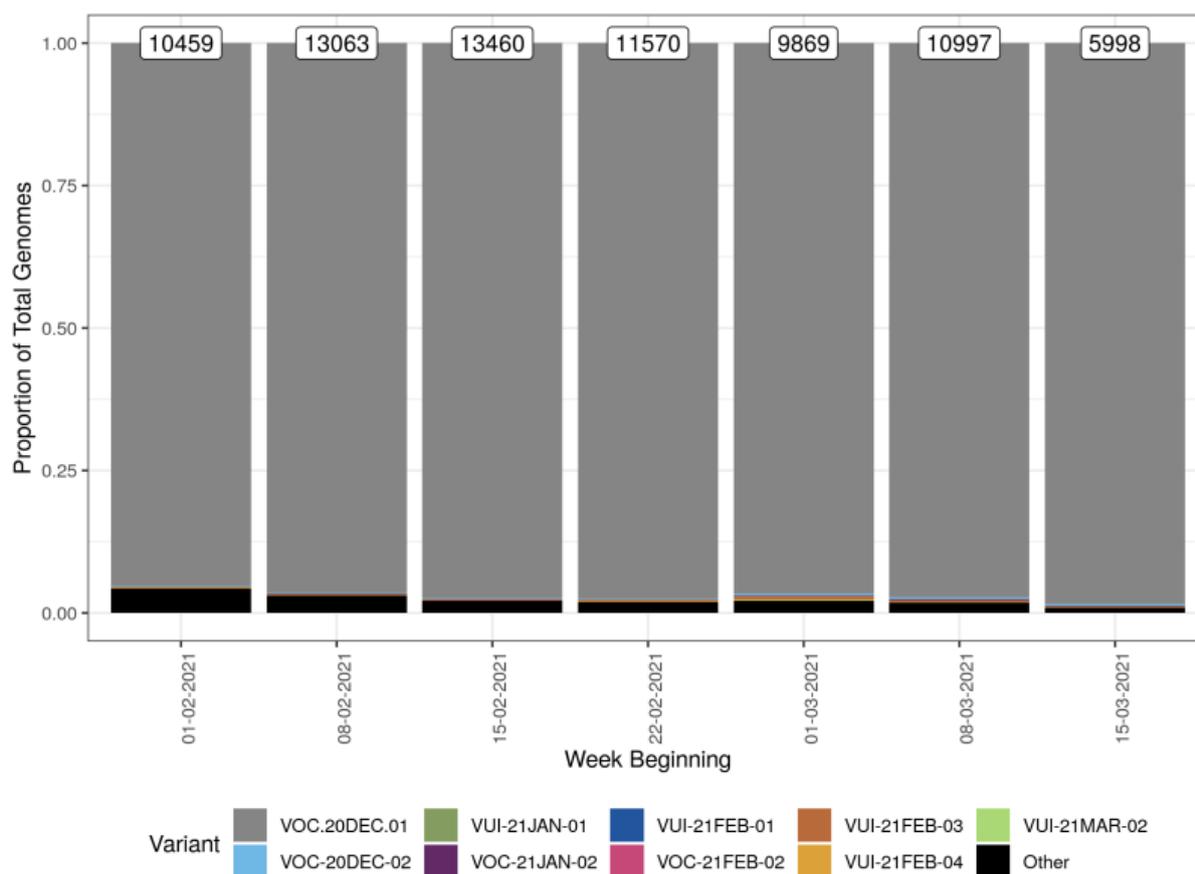
La délétion des acides aminés 69 et 70 dans le gène spike (S) de SARS-CoV-2 B.1.1.7, parfois attribuable à la mutation N501Y, peut entraîner une cible indétectable du gène S (échec de ciblage du gène S, SGTF) pour certaines méthodes de test en temps réel de la réaction en chaîne de la polymérase à transcriptase inverse (RT-PCR). Une augmentation rapide de la proportion d'échantillons du SARS-CoV-2 avec un échec de ciblage de protéine S (SGTF) ont été identifiés dans les régions de l'Angleterre touchées par le variant B.1.1.7. Après la validation par le séquençage du génome entier, la SGTF a été déterminée comme étant un marqueur fiable de B.1.1.7 dans tout le pays (**Brown et al., 2021**). Ceci est détecté par le test ThermoFisher TaqPath utilisé dans les laboratoires LightHouse Uk « TaqPath laboratory" (**Public health england.,2021**).



**Figure 1** : Nombre et proportion hebdomadaire des cas COVID-19 en Angleterre avec SGTF (B.1.1.7) et avec les résultats de détections du gène S (3 septembre 2020 au 10 février 2021) (**Public health england., 2021**).

### 1.3.2 L'expansion et l'origine du variant anglais B.1.1.7

L'examen de la date et du lieu des prélèvements de 1 904 génomes entiers du VOC202012/01 dans la période entre le mois d'octobre et le 5 décembre 2020, a montré que les séquences VOC202012/01 aient été largement distribuées dans 199 autorités locales en Angleterre, mais présentes en grande concentration dans le sud-est (875), Londres (636) et dans l'est de l'Angleterre (293). La croissance du variant B.1.1.7 a subi un avantage sélectif par rapports aux autres variants circulants en Angleterre. Bien que cette croissance rapide ait été observé initialement dans le sud de l'Angleterre, cette croissance a été observé plus tard également à Londres et dans l'est de l'Angleterre et a continué à se propager à travers tout le pays (Volz et al., 2021).



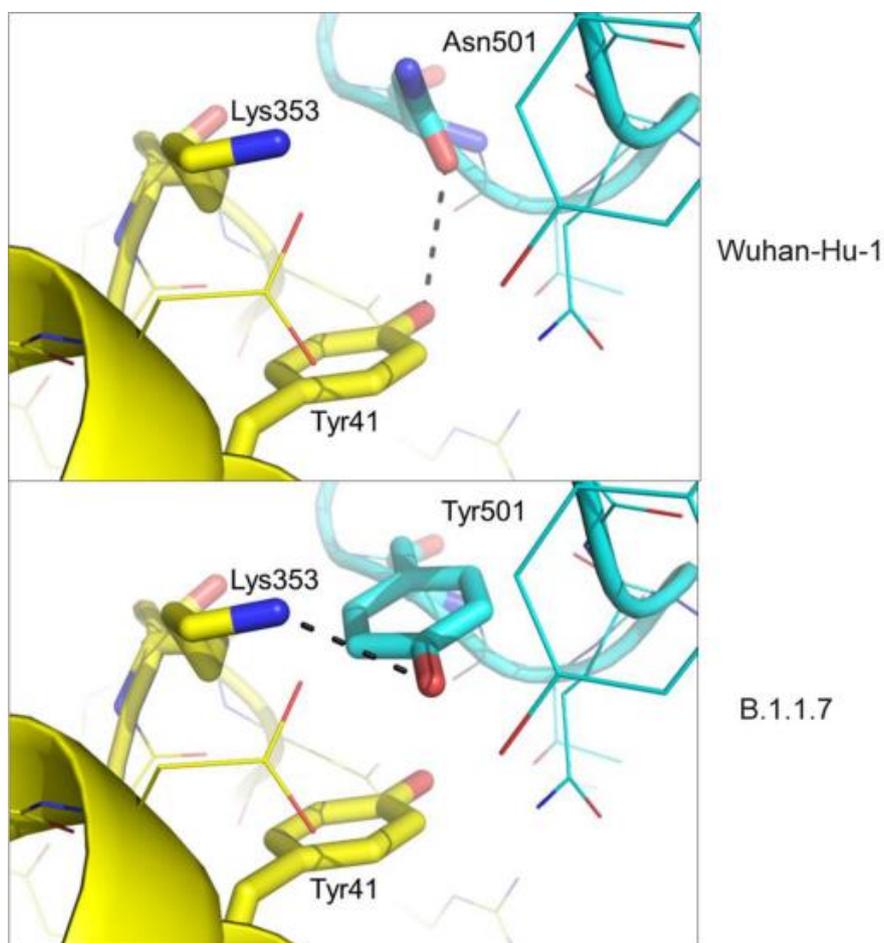
**Figure 2 :** Prévalence du variant B.1.1.7 en Angleterre par rapport aux autres variants circulants du 1er février au 21 Mars 2021. (Public health england., 2021).

### 1.3.3 Caractéristiques du variant B.1.1.7

VOC202012/01 est caractérisé par 17 mutations, 14 faux sens, 3 délétions et 8 se situe au niveau de la séquence codante pour la protéine S qui induit la fixation du SARS-CoV-2 et l'entrée dans les cellules humaines, 3 mutations au moins affectent potentiellement la fonction virale. La majorité des mutations de substitutions de la protéine S sont localisées dans les sites

d'interactions moléculaires (4 substitutions/7) (Ostrov, David., 2021 ; Gu et al., 2020 ; Starr et al., 2021)

- Mutation N501Y résidu clé du contact avec le domaine de liaison au récepteur augmentant ainsi l'affinité de liaison de la protéine S du virus pour son récepteur cible ACE2 (Luan et al., 2021). Cette affinité résulte probablement des interactions aromatiques (empilements) entre le Tyr501 et Tyr41 de l'ACE2 (Ostrov, David., 2021). Toutefois la mutation N501Y ne modifie pas considérablement la liaison aux anticorps ce qui indique que les différences peptidiques entre les séquences SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 et le variant B.1.1.7 n'influencent pas radicalement la fonction globale de la réponse des lymphocytes T polyclonaux à l'infection (Ostrov, David., 2021).

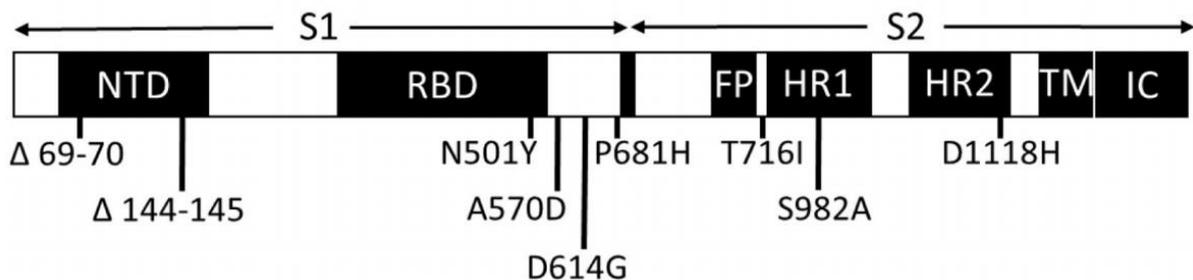


**Figure 3 :** Mutation N501 du SARS-CoV-2 B.1.1.7 augmentant l'affinité pour l'ACE2 en modifiant les interactions moléculaires (Ostrov, David., 2021).

Asn501 dans la glycoprotéine de pointe S du SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 (bleu) forme une liaison Hydrogène (traits noirs) avec Tyr41 dans ACE2 (jaune). Cependant

Tyr501 du variant B.1.1.7 forme un empilement aromatique avec Tyr41 (ACE2) et une liaison Hydrogène avec Lys353 (Ostrov, David., 2021).

- Mutation P681H adjacente au site de clivage des furines de la protéine S (Peacock et al.,2020). Une différence remarquable a été détectée entre la séquence du SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 et le variant anglais B.1.1.7 au niveau de la position 681 adjacente au motif de la pro-protéine convertase RRAR (PRRAR pour la séquence de Wuhan-Hu-1 (Shang et al., 2020), HRRAR pour B.1.1.7). Cette pro-protéine convertase est considérée comme un aspect de forte pathogénèse. Ce site subi un clivage par la furine et d'autres protéase afin de séparer les sous-unités S1 et S2 de la protéine S lors de la fixation, ce clivage se produit dans un environnement acidifié, l'acide aminé histidine protoné en position 681 pour le variant B.1.1.7 influence la vitesse de clivage de la protéine S et les prochains mécanismes de fusion membranaire (Ostrov, David., 2021).
- Délétion  $\Delta$ H69- $\Delta$ V70 protéine S, liée à l'échappement immunitaire chez les patients immunodéprimés ainsi à l'échec du diagnostic par des Kit des tests rapides commerciales (Mccarthy et al.,2021) ;(Guo et al.,2021).
- Les mutations (A570D, S982A, D614G) sont susceptibles d'améliorer les mécanismes dynamiques de la fusion virale en réduisant la stabilité intermoléculaire des sous-unités de la protéine S (Ostrov, David., 2021).



**Figure 4 :** Représentation schématique des sites des mutations au niveau de la protéine de pointe S (Ostrov, David., 2021).

**NTD** : Domaine N-terminal ; **RBD** : Domaine de liaison du récepteur ; **FP** : Peptide De Fusion ; **HR1** : Répétition de Heptade 1 ; **HR2** : Répétition de l'heptade 2 ; **TM** : site d'ancrage transmembranaire ; **IC** : Queue intracellulaire.

**Tableau 1** : Mutations de la protéine S et leurs effets (Ostrov, David., 2021).

Mutation	Localisation	Effets potentiels
Délétion 69-70	Domaine N-terminal	Perte des épitopes des Lymphocyte B et T
Délétion 144-145	Domaine N-terminal	Perte des épitopes des Lymphocyte B et T
Asn501Tyr	Domaine de liaison au récepteur (RBD)	Augmentation de l'affinité de liaison à l'ACE2
Ala570Asp	Entre le RBD et la sous unité S1/S2	Stabilité du protomère, dynamique du clivage et de fusion
Asp614Gly	Entre le RBD et la sous unité S1/S2	Stabilité du protomère, dynamique du clivage et de fusion
Pro681His	Proche au site de clivage de furine	Altération du clivage S1/S2
Thr716Ile	Sous unité S2 entre le peptide de fusion et la répétition de l'heptade 1	Petite altération des épitopes des lymphocytes T et B
Ser982Ala	Répétition de l'Heptade dans la sous unité S2	Stabilité du protomère, dynamique du clivage et de fusion
Asp1118His	Sous unité S2	Altération des épitopes des Lymphocyte T

### 1.3.4 Epidémiologie du variant B.1.1.7

Dans une étude cohorte de (Frampton et al., 2021) ayant été réalisé en période d'émergence et de propagation du variant B.1.1.7 au sud de l'Angleterre qui représente une proportion importante des infections liées au COVID-19 dans le centre-nord de Londres.

Aucune preuve d'augmentation de sévérité de la maladie en cas d'infection par le variant B.1.1.7 n'a été trouvé. Parmi les points fort de cette étude sa période pré le pic des admissions hospitalières à Londres avant toute importante limitation des ressources ou pression sur les soins cliniques.

**Tableau 2 : Caractéristiques de la cohorte par variant SARS-CoV-2 (Frampton et al., 2021).**

	<b>Infections non liées au B.1.1.7</b>		<b>Infections liées au B.1.1.7</b>		<b>P value</b>
<b>Maladie sévère ou décès (n=339)</b>					0.82
<b>Non</b>	88/141	(62%)	126/198	(64%)	
<b>Oui</b>	53/141	(38%)	72/198	(36%)	
<b>Sexe (n=339)</b>					0.85
<b>Male</b>	67/141	(48%)	92/198	(46%)	
<b>Femelle</b>	74/141	(52%)	106/198	(54%)	
<b>Age (n=339)</b>					0.044
<b>≤45</b>	34/141	(24%)	44/198	(22%)	
<b>46-59</b>	23/141	(16%)	65/198	(33%)	
<b>60-74</b>	39/141	(28%)	49/198	(25%)	
<b>≥75</b>	45/141	(32%)	40/198	(20%)	
<b>Origine ethnique (n=292)</b>					0.0004
<b>Blanc</b>	85/120	(71%)	86/172	(50%)	
<b>Autres</b>	35/120	(29%)	86/172	(50%)	
<b>IMC, Kg/M<sup>2</sup> (n=194)</b>					0.088
<b>&lt;25</b>	40/90	(44%)	35/104	(34%)	
<b>25-30</b>	23/90	(26%)	27/104	(26%)	
<b>≥30</b>	27/90	(30%)	42/104	(40%)	

### 1.3.5 Transmission du variant B.1.1.7

Ce variant serait de 43 à 82 % plus transmissible (Davies et al.,2021), les données suggèrent que les charges virales élevées persistent plus longtemps (Calistri et al.,2021), où

aucune différence significative dans la charge virale (Walker et al.,2021). Les patients infectés par le variant B.1.1.7 peuvent être associés à une plus longue période d'excrétion virale ce qui prolongera la période infectieuse et participe à une forte transmission (Kissler et al., 2021). Ainsi que la mutation de délétion  $\Delta H69-\Delta V70$  qui contribue à l'échappement immunitaire et surtout chez les patients immunodéprimés qui propageront plus le virus (Mccarthy et al., 2021).

### 1.3.6 Symptômes et gravité de la maladie

Il a d'abord été rapporté qu'il n'entraîne pas une sévérité accrue, et qu'il contient une mutation fonctionnelle dans ORF8 qui est liée à une maladie plus légère (Young et al.,2020), Des rapports ultérieurs ont indiqués qu'il était associé à un risque accru de maladie grave et de décès. Car les infections liées au variant B.1.1.7 sont éventuellement associées à des hautes concentrations virales dans les écouillons nasopharyngés. L'augmentation de la mortalité observée pourrait être en partie causé par cette haute charge virale (Davies et al., 2021). Mais des études plus contrôlées ont montré que ce n'était pas le cas (Frampton et al.,2021) ;(Graham et al.,2021). Les résultats préliminaires d'une enquête sur les symptômes autodéclarés révèlent que, par rapport aux infections par les variants précédents, l'infection B.1.1.7 causes plus fréquemment la toux, le mal de gorge, la fatigue et la myalgie, tandis que l'anosmie qui est moins fréquente (Graham et al.,2021).

## 1.4 Autres variants circulants

### 1.4.1 Variant B.1.351 (Variant sud-africain)

VOC 202012/02 ce variant est apparu après la première vague épidémique dans la région métropolitaine la plus touchée de la province du Cap oriental. Le variant B.1.351 s'est rapidement répandue dans la mesure où il est devenu le variant dominant dans les provinces du Cap-Occidental (Tegally et al.,2020).

#### 1.4.1.1 Mutations

Le B.1.351 possède 18 mutations d'acides aminés dont 7 se situe au niveau de la protéine S, et 3 délétions d'acides aminés dans la protéine S, ce variant contient 3 mutations dans des sites clé du RBD (K417N, E484K, N501Y) (Tegally et al.,2020).

#### 1.4.1.2 Transmissibilité

B.1.351, a émergé dans un contexte de forte prévalence du VIH et de taux élevés d'exposition de la population, il s'est rapidement propagé pour devenir le variant dominant en Afrique du Sud (Tegally et al.,2020). La transmission serait 1,5 fois plus élevée pour ce

variant, en février 2021, elle a atteint près de 80% des cas séquencés en Afrique (**Tegally et al.,2020**).

#### 1.4.1.3 Symptômes et gravité de la maladie

Le taux de mortalité de la deuxième vague a été plus élevé, ce qui laisse croire à la possibilité d'une sévérité accrue, bien que les différences démographiques et la surcharge des hôpitaux soient des facteurs confondants (**Boehm et al.,2021**).

#### 1.4.2 Variant B.1.617 (Variant Indien)

Le Consortium indien la génomique pour le SARS-CoV-2 a signalé la détection d'un variant avec la mutation L452R et les mutations E484Q, mais très peu de données sont disponibles pour le moment. Initialement signalé comme un "double mutant" pour la présence de 2 mutations proéminentes de RBD (E484Q et L452R), des séquences de cette lignée manquant de E484Q ont été trouvées (**Boehm et al.,2021**). Les données préliminaires suggèrent une réduction de la capacité de neutralisation d'environ 2x. Il existe maintenant 3 sous-variants reconnus de B ».1.617 : B.1.617.1 (tous avec E484Q), B.1.617.2 et B.1.617.3, bien que E484Q et  $\Delta$ 157-158 se trouvent également dans B.1.617.3. La mutation V382L a également été signalée, bien que son effet soit inconnu (**BOEHM et al.,2021**).

##### 1.4.2.1 Transmissibilité

La détection de ce variant correspond temporellement à une augmentation des cas, et ce variant aurait représenté 15 à 20% des échantillons en mars 2021 (**Boehm et al., 2021**).

### 1.5 COVID-19 et Vaccination

L'immunisation par la vaccination est une méthode de protection préférée en santé publique. Des vaccins sont mis au point pour renforcer l'immunité passive chez des individus qui ne présentent pas les symptômes de la maladie contre l'agent pathogène ciblé, afin de prévenir l'apparition de la maladie après exposition à l'agent pathogène spécifique (**Han et al.,2015**). La mise au point d'un vaccin efficace est un processus complexe qui nécessite beaucoup de temps pour réussir l'optimisation, la production et les essais cliniques visant à établir la pureté, la capacité et l'efficacité du vaccin chez les personnes vaccinées (**Han et al.,2015**). Il existe au moins huit types de vaccins contre le SARS-CoV-2 : vaccins viraux (atténués ou inactivés), vaccins à base de vecteurs viraux (réplicatifs ou non réplicatifs), vaccins à base de protéines (sous-unités de protéines ou particules virales) et vaccins à base d'acides nucléiques (ADN ou ARN) (**Callaway et al.,2020**). Ils nécessitent généralement deux composants de base : le ou les antigènes et un signal d'infection qui active le système immunitaire. Les

vaccins non viraux ou à virus inactivés peuvent fournir des antigènes mais nécessitent généralement des adjuvants pour induire le signal (**Callaway et al.,2020**)

### 1.5.1 Vaccins viraux

Les vaccins viraux utilisent le virus lui-même, sous forme atténuée ou inactivée, avec une virulence réduite. Cette stratégie peut induire une réponse immunitaire rapide et forte, mais elle peut être dangereuse pour les personnes immunodéprimées. De nombreux vaccins existants sont fabriqués de cette manière, comme ceux contre la rougeole et la poliomyélite, mais ils nécessitent des tests de sécurité approfondis. Les virus atténués sont classiquement transmis à travers des animaux ou des cellules humaines jusqu'à ce qu'ils acquièrent des mutations qui les rendent moins pathogènes. Les virus inactivés deviennent moins infectieux par exposition à des produits chimiques, tels que le formaldéhyde, ou à la chaleur (**Callaway et al.,2020**). Parmi ces vaccins PiCoVacc/ Sinovac, BBIBP-CorV Sinopharm (**Chung et al.,2020**).

### 1.5.2 Vaccins à base de vecteurs viraux

Les vaccins à base de vecteurs viraux utilisent une structure virale pour introduire les gènes SARS-CoV-2 dans l'hôte. Cette stratégie peut augmenter l'immunogénicité sans adjuvant et favorise une réponse robuste des lymphocytes T cytotoxiques pour éliminer les cellules infectées par un virus. Dans certains vaccins, le vecteur pénètre dans les cellules et gère la production de protéine SARS-CoV-2, mais ne peut pas se répliquer car les gènes clés ont été inactivés. Dans d'autres vaccins, le vecteur se réplique lentement, portant des protéines SARS-CoV-2 à sa surface (**Machhi et al.,2021**). Ces vaccins ont tendance à être sûrs et à induire une forte réponse immunitaire. L'immunité existante contre le vecteur peut réduire l'efficacité du vaccin (**Machhi et al.,2021**). Cependant Une administration supplémentaire du vaccin après une dose initiale (rappel) peut être nécessaire pour induire une immunité à long terme (**Ura et al.,2014**). Les avantages de ce type de vaccin consistent en des années d'expérience dans le domaine de la thérapie génique et surtout sur le vecteur adénovirus, l'étude de la sécurité et de la réponse immunitaire, une réponse cellulaire forte, et la production d'anticorps.

Alors que les inconvénients incluent le risque d'intégration chromosomique et d'oncogénèse, l'absence de possibilité d'utilisation chez les individus immunodéprimés, la préexistence d'anticorps contre certains vecteurs, risque d'événements indésirables inflammatoires, immunogénicité variable et barrières significatives à la fabrication à grande échelle (**Strizofa et al.,2021**) parmi ces vaccins le vaccin développés par l'Université d'Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson/Janssen, les vaccins de Merck-Institut Pasteur, le vaccin Spoutnik V de

Gamaleya développé en Russie, le vaccin de CanSinoBio développé en Chine ... (**Chung et al.,2020**).

### 1.5.3 Vaccins à base de protéines

Dans ce type de vaccin, les protéines du SARS-CoV-2 sont injectées directement dans l'organisme. De même, des protéines imitant la structure du virus sont utilisés. La plupart des vaccins sont basés sur des sous-unités des protéines virales en mettant l'accent sur la protéine de pointe ou, plus précisément, sur la RBD. Ces vaccins peuvent nécessiter des adjuvants, des molécules immunostimulantes, ainsi que des doses multiples pour bien fonctionner. Un vaccin à base de particules de type virus ou de virus vides enveloppés qui imitent la structure du SARS-CoV-2 n'est pas infectieux parce qu'ils manquent de matériel génétique (**Park et al.,2020**). Parmi ces vaccins Novavax, Sanofi Pasteur/ GSK (**Chung et al.,2020**).

### 1.5.4 Vaccins à base d'acides nucléiques

L'acide nucléique du SARS-CoV-2 est inséré dans des cellules humaines qui produisent des copies de protéines virales qui stimulent une réponse immunitaire. La plupart de ces vaccins codent pour la protéine S (**Strizofa et al.,2021**).

Les vaccins à base d'ADN utilisent l'ADN plasmidique pour administrer et exprimer efficacement les antigènes SARS-CoV-2 aux cellules hôtes (**Strizofa et al.,2021**) parmi ces vaccins INO-4800, COVID-19 Vaccine/ Takara Bio, GX19/ Genexine (**Chung et al.,2020**).

Les vaccins à ARNm codent un antigène SARS-CoV-2 et utilisent un système d'administration, tel qu'un liposome, pour transporter la molécule d'ARNm dans les cellules hôtes. Les avantages des vaccins à base d'ADN et d'ARN sont qu'ils sont sûrs et faciles à développer. Pour les produire, seul le génome du virus est nécessaire, pas le virus complet (**Strizofa et al.,2021**) (mRNA-1273, Moderna/NIAID, BNT-162, BioNTech/ Fosun Pharma/ Pfizer, ...) (**Chung et al.,2020**).

**Tableau 3 :** Comparaison des formes de vaccin COVID-19 (Chung et al.,2020).

Forme du vaccin	Antigène	Production	Avantages	Inconvénients
Virus inactivé	Virion entier	Particules virales inactivées par la chaleur, les produits chimiques ou par rayonnement.	Anticorps neutralisants. Faciles à préparer, sûrs et efficaces.	Cause possible d'hypersensibilité
Virus vivant atténué	Virion entier	Atténuation de la virulence	Développement rapide, effets moins néfastes, induisent une réponse immunitaire élevée	Réversion phénotypique ou génotypique, non adaptée à tous les groupes d'âge (essais de sécurité)
ARN	Protéine S	ARN génétiquement modifié pour la production directe d'un antigène	Facile à concevoir, grande adaptabilité, induit une forte réponse immunitaire	Instabilité plus génétique
ADN	Protéine S	ADN génétiquement modifié pour la production directe d'un antigène	Anticorps neutralisants, faciles à concevoir et à mettre à l'échelle, sécurité élevée et à titre élevé	Outil d'administration spécifique requis, réponses immunitaires plus faibles, doses répétées pouvant

					entraîner une toxicité
Protéine recombinante	Protéine S	Composants antigéniques produits en totalité ou sous-unité	Une sécurité élevée, en production cohérente induire une réponse immunitaire cellulaire et humorale		Coût élevé, immunogénicité réduite, doses répétées et adjuvants
Vaccin à base de vecteur viral	Protéine S	Génétiquement modifié avec un gène cible codé	Innocuité, induit des réponses immunitaires cellulaires et humérales élevées		Possibilité de présenter des réponses immunitaires différentes

## 1.6 Efficacité des vaccins sur les variants

Il est important de connaître l'efficacité des vaccins COVID-19 envers les nouveaux variants du SARS-CoV-2, des études suggèrent que des sérums d'individus ayant été immunisés avec les vaccins COVID-19 à ARNm neutralisent un pseudo-virion contenant la mutation 501, cependant la neutralisation est moins efficace quand il s'agit de mutations 501-484-417 à la fois (Wang et al., 2021). Et également des essais clinique préliminaire du vaccin Oxford, AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) indiquent que leur efficacité est de 74% au Royaume uni (Voysey et al., 2021). Et de 22% en Afrique du sud ou le variant B.1.351 est le dominant (Cohen., 2021). Le vaccin à base de protéine Novavax (NVX-CoV2373) à démontrer une efficacité de 89% au Royaume-Uni alors que son efficacité en Afrique du Sud est estimée à 49% (Wadman, Cohen., 2021). De plus une immunisation de 85% contre le COVID-19 a été rapportée pour le vaccin Johnson & Johnson (Ad26COV2.S) en Afrique du Sud (Fontanet et al., 2021). Ces données nous laissent assumer que la stratégie de la vaccination pourrait être efficace même contre les variants circulants.

# **Chapitre II : Modélisation mathématique**

---

## 2 Chapitre II : Modélisation mathématique

---

### 2.1 Modèle compartimenté SIR

Afin de mieux contrôler et prévenir les épidémies et les pandémies, les modèles mathématiques fournissent une forte perspicacité du comportement de ces complexes. Dès les travaux de (Ross., 2020) dans la modélisation du paludisme et l'introduction au modèle SIR par (Kermack et McKendrick., 1927) l'intérêt de l'utilisation des modèles mathématique pour étudier les maladies infectieuses s'est augmenter de plus en plus. Dans une perspective de modélisation mathématique et pour but de comprendre la propagation du COVID-19 en Angleterre nous utilisons dans cette étude le modèle compartimenté SIR (Susceptible-Infecté-rétablie) basé sur le comportement moyen de la population dans l'étude. Le modèle SIR est un système d'équations différentielles ordinaires qui modélisent la propagation des épidémies dans une population fermée, dans l'hypothèse d'une immunité permanente et d'un mélange homogène (Hethcote, Harbert., 1976). Notre modèle se présente comme ainsi :

- $S(t)$  représente le nombre des sujets susceptibles
- $I(t)$  les sujets infectés
- $R(t)$  les sujets rétablis
- $D(t)$  représentant le nombre des personnes décédés
- $Q(t)$  les sujets mis en quarantaine

Ces compartiments entrent librement en contact les uns avec les autres avec le  $B$  taux de transmission et le  $G$  taux de rétablissement

#### 2.1.1 Taux de reproduction

Le taux de reproduction de base est un indice très important lorsque nous discutons de la propagation d'une certaine maladie, car il représente les cas attendus qui sont générés par un cas infecté dans une population entièrement susceptible d'être infecté (non immunisé contre l'agent infectieux). Ce qui permet la prédiction du sens de la maladie (Al-Raee et al.,2021) afin de réduire la propagation de la pandémie, en adoptant des mesures préventives efficace pour une période définie tel que la distanciation sociale et le port des masques (Riou et al.,2020). En outre ça permet également de développer des modèles mathématiques épidémiologique précises en considérant les voies de transmission possible tel que les gouttelettes et les contacts directs avec les patients infectés par le coronavirus, qui sont

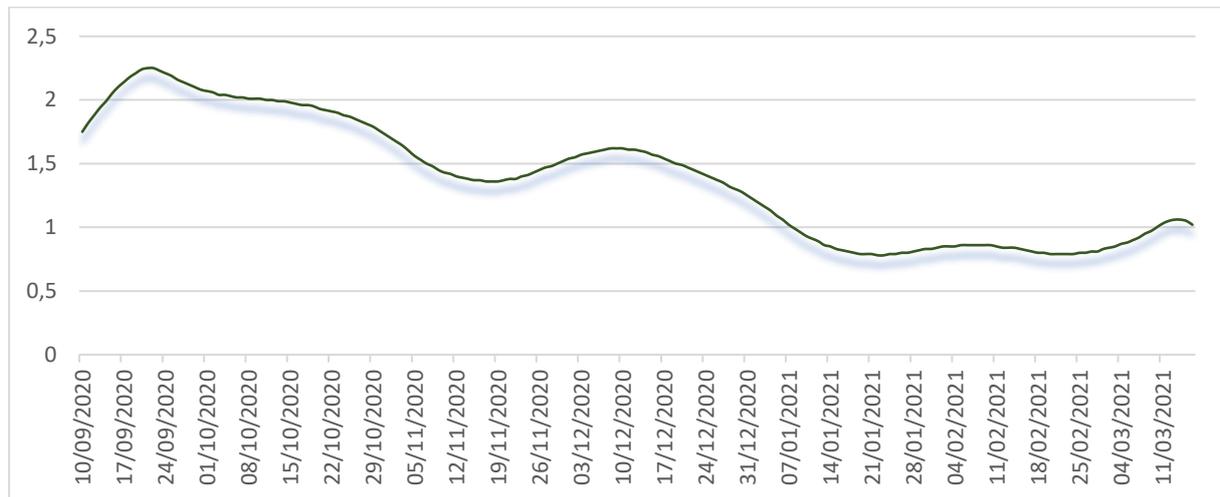
importants pour connaître la population à risque et les paramètres épidémiologiques appropriés (Swerdlow et al.,2020) ;(Heesterbeek et al.,2020).

Lorsque le  $R_0$  est inférieur à 1 cela indique la régression de la maladie dans la population cependant lorsqu'il est supérieur à 1 c'est un indice de l'expansion de la maladie (Al-Raee et al.,2021) Par exemple, un  $R_0$  de 2 signifie qu'en moyenne un cas index primaire infecterait deux autres personnes, générant deux cas index secondaires. Une transmission horizontale continue (humain à humain) se produit si  $R_0$  est supérieur au seuil critique de 1 (Uddin et al.,2020). Le taux de reproduction  $R$  est susceptible de changer avec le temps selon le comportement de la population concernée et les mesures prises. Par exemple, lorsque le taux d'interactions entre individus se réduit le  $R$  diminue, ce qui réduit la transmission.  $R$  augmente lorsque les interactions entre les personnes augmentent, ce qui entraîne une augmentation de la transmission virale (Public Health England., 2020).



**Figure 5 :** Représentation graphique des valeurs R Covid-19 en Angleterre

Le graphe ci-dessus représente les variations des taux de reproduction  $R$  du covid-19 en Angleterre par semaine. Les valeurs maximales ont été enregistré dans la semaine du 2 octobre 2020 où la 2eme vague avait été débuté, et les valeurs minimales dans la semaine du 12 Mars 2021 où les mesures préventives ont été modérément établie et la campagne de vaccination avait place. Les données sont extraites du site gouvernemental du Royaume Uni (Public Health England).



**Figure 6 :** Représentation graphique des valeurs R du variant B.1.1.7 en Angleterre

Le graphe ci-dessus représente les variations des taux de reproductions journaliers pour le variant B.1.1.7 de la période de 10 septembre 2020 jusqu'au 16 Mars 2021, la valeur maximale du taux de reproduction a été enregistré le 22 septembre 2020 avec 2,25, en raison de la possibilité de la forte transmission de ce variant et le relâchement des mesures ayant été établie dans cette période, le taux de reproduction de ce variant a diminué après la 3eme vague suite a la vaccination et l'émergence des nouveaux variant tel que le variant indien et sud-africain.

Ces données ont été extraite à partir de l'institut Sanger de la surveillance génomique du Covid-19 (**Wellcome Sanger Institute's**).

### 2.1.2 Equations de l'étude

Soit le système suivant :

- (1)  $S'(t) = -B I(t) S(t)$
- (2)  $I'(t) = B I(t) S(t) - gI(t) - dI(t) - fI(t)$
- (3)  $R'(t) = gI(t)$
- (4)  $D'(t) = dI(t)$
- (5)  $Q'(t) = fI(t)$

Dans notre modèle la variable indépendante est le temps ( $t$ ) exprimé par jour.

Les variables dépendantes sont S (nombre de sujets susceptibles à un moment  $t$ ), I (nombre de sujets infectés à un moment  $t$ ), R (le nombre d'individus rétablies au moment  $t$ ), D (nombre de décès au moment  $t$ ) et Q (nombre d'individus en quarantaine au moment  $t$ ).

La nombre d'individus susceptible commence près de 1, avec une quasi-susceptibilité de toute la population, et baisse avec le temps, le nombre de sujets infectées s'initient avec une valeur positive proche de 0, le nombre des sujets rétablies commence à 0 et augmentent ainsi avec le temps

On démontre que

$$S'(t) + I'(t) + R'(t) + D'(t) + Q'(t) = 0$$

Equivalent à dire que

$$S(t) + I(t) + R(t) + D(t) + Q(t) = N$$

Car la somme de ces compartiments représente la population à l'échelle générale N, chaque sujet infecté a tendance à propager la maladie a des nouveaux individus chaque jour, lorsque le paramètre B est élevé, la maladie propagera plus rapidement

### Données initiales

$$S(0) = 56287000$$

$$B = 1.03/N = 1.03/56287000$$

$$I(0) = 1$$

$$g = 0.1$$

$$D(0) = 0$$

$$Q(0) = 0$$

$$R(0) = 0$$

$$0 < f < 1$$

Le nombre de population (N) estimé en Angleterre est estimé à 56287000 (ONS., 2020).

Le taux de guérisons (g) représente la partie de la population ayant été infecté et qui se rétablit par jour estimé à 0.1 (Cont et al., 2020).

(d) représente le taux de décès lié à l'infection par la maladie pour un groupe d'âge, représentant ainsi la probabilité qu'un sujet infectée meurt de la maladie (Cont et al., 2020).

**Tableau 4** : Taux de fatalité COVID-19 répartie par âge (Cont et al., 2020).

Groupe d'âge	[0,10)	[10,20)	[20,30)	[30,40)	[40,50)	[50,60)	[60,70)	[70,75)	[75,100)
Taux de décès	0,002	0,01	0,05	0,1	0,2	0,6	2	4	7,5

**Discrétisation selon le schéma d'Euler explicite**

Soit le schéma D'Euler explicite dans le cas général

$t_{n+1} = t_n + h$ , avec  $h$  qui s'exprime en jour

$$y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n)$$

**Discrétisation de l'équation (1)**

Soit

$$S'(t) = -B I(t) S(t)$$

Cette première équation décrit l'évolution de la population susceptible dans le temps. Nous débutons avec une population susceptible de 1 qui se réduit avec le temps, nous supposons que le taux de changement sera négatif. Ce changement est proportionnel au taux de transmission  $B$ , ce taux de changement est ainsi proportionnel à la population susceptible et infectée actuelle.

On écrit

$$S(0) = N = 56287000$$

$$S_{n+1} = S_n + h(-BI_n S_n)$$

$$S_{n+1} = S_n(1 - hBI_n)$$

**Discrétisation de l'équation (2)**

Soit

$$I'(t) = B I(t) S(t) - g I(t) - d I(t) - f I(t)$$

Cette équation décrit l'évolution de la population infectée dans le temps, constitué de 2 terme, le premier pareil que l'équation de S sauf qu'ici est positif ce terme représente l'augmentation de la population infectée et le deuxième terme qui est négatif représente la diminution des cas infecté suite au rétablissement ou décès

On écrit alors

$$I(0) = 1$$

$$\begin{aligned} I_{n+1} &= I_n + h (B I_n S_n - g I_n - d I_n - f(I_n)) \\ &= I_n (1 + h B S_n - h g - h d - h f) \end{aligned}$$

**Discrétisation de l'équation (3)**

Soit

$$R'(t) = g I(t)$$

Cette équation décrit l'évolution de la population rétablie (guérisons) avec le temps. Son côté droit représente la transition des infections vers les guérisons.

On écrit alors

$$\begin{aligned} R(0) &= 1 \\ R_{n+1} &= R_n + h(g I_n) \end{aligned}$$

**Discrétisation de l'équation (4)**

Soit

$$D'(t) = d I(t)$$

Dans cette équation nous décrivons l'évolution des décès dans le temps, et représente l'influence du taux de décès sur la population infecté.

On écrit alors

$$\begin{aligned} D(0) &= 0 \\ D_{n+1} &= D_n + h d I_n \end{aligned}$$

### Discrétisation de l'équation (5)

Soit

$$Q'(t) = f I(t)$$

Cette équation décrit l'évolution des sujets mis en quarantaine dans le temps, la mise en quarantaine est soumise à un terme de détection ( $f$ ) qui représente la probabilité de détection d'un cas infecté et sa mise en quarantaine.

On écrit alors

$$Q(0) = 0$$

$$Q_{n+1} = Q_n + hfI_n$$

### Schéma d'Euler explicite

$$S(0) = N = 56287000$$

$$I(0) = 1$$

$$R(0) = 1$$

$$D(0) = 0$$

$$Q(0) = 0$$

$$S_{n+1} = S_n - hBS_n$$

$$I_{n+1} = I_n(1 + hBS_n - hg - hd - hf)$$

$$R_{n+1} = R_n + hgI_n$$

$$D_{n+1} = D_n + hdI_n$$

$$Q_{n+1} = Q_n + hfI_n$$

$$g =$$

$$d =$$

$$0 < f < 1$$

$$B =$$

### Discrétisation selon le schéma de Euler modifiée ou Lax-Wendroff

Soit le schéma de Euler modifiée dans le cas général

$$t_{n+1} = t_n + h$$

$$L_n = hf(t_n, y_n)$$

$$y_{n+1} = y_n + hf\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{h}{2}f(t_n, y_n)\right)$$

**Discrétisation de l'équation (1)**

Soit

$$S'(t) = -BI(t)S(t)$$

On écrit alors

$$\begin{aligned} S_{n+1} &= S_n + h \left( S_n + \frac{h}{2} (-BI_n S_n) \right) \\ &= S_n + h S_n - \frac{h^2}{2} BI_n S_n \\ S_{n+1} &= S_n \left( 1 + h - \frac{h^2}{2} BI_n \right) \end{aligned}$$

**Discrétisation de l'équation (2)**

Soit

$$I'(t) = BI(t)S(t) - gI(t) - dI(t) - fI(t)$$

On écrit alors

$$\begin{aligned} I_{n+1} &= I_n + h \left( I_n + \frac{h}{2} (BI_n S_n - gI_n - dI_n - fI_n) \right) \\ I_{n+1} &= I_n + hI_n + \frac{h^2}{2} BI_n S_n - \frac{h^2}{2} gI_n - \frac{h^2}{2} dI_n - \frac{h^2}{2} fI_n \\ I_{n+1} &= I_n \left( 1 + h + \frac{h^2}{2} S_n - \frac{h^2}{2} g - \frac{h^2}{2} d - \frac{h^2}{2} f \right) \end{aligned}$$

**Discrétisation de l'équation (3)**

Soit

$$R'(t) = gI(t)$$

On écrit alors

$$\begin{aligned} R_{n+1} &= R_n + h \left( R_n + \frac{h}{2} gI_n \right) \\ R_{n+1} &= R_n + (1 + h) + \frac{h^2}{2} gI_n \end{aligned}$$

**Discrétisation de l'équation (4)**

Soit

$$D'(t) = dI(t)$$

On écrit alors

$$D_{n+1} = D_n + h \left( D_n + \frac{h}{2} dI_n \right)$$

$$D_{n+1} = D_n(1 + h) + \frac{h^2}{2} dI_n$$

**Discrétisation de l'équation (5)**

Soit

$$Q'(t) = fI(t)$$

On écrit alors

$$Q_{n+1} = Q_n + h \left( Q_n + \frac{h}{2} fI_n \right)$$

$$Q_{n+1} = Q_n(1 + h) + \frac{h^2}{2} fI_n$$

**Schéma d'Euler modifiée ou Lax-Wendroff**

$$S(0) = N = 56287000$$

$$I(0) = 1$$

$$R(0) = 1$$

$$D(0) = 0$$

$$Q(0) = \text{à}$$

$$S_{n+1} = S_n \left( 1 + h - \frac{h^2}{2} BI_n \right)$$

$$I_{n+1} = I_n \left( 1 + h + \frac{h^2}{2} S_n - \frac{h^2}{2} g - \frac{h^2}{2} d - \frac{h^2}{2} f \right)$$

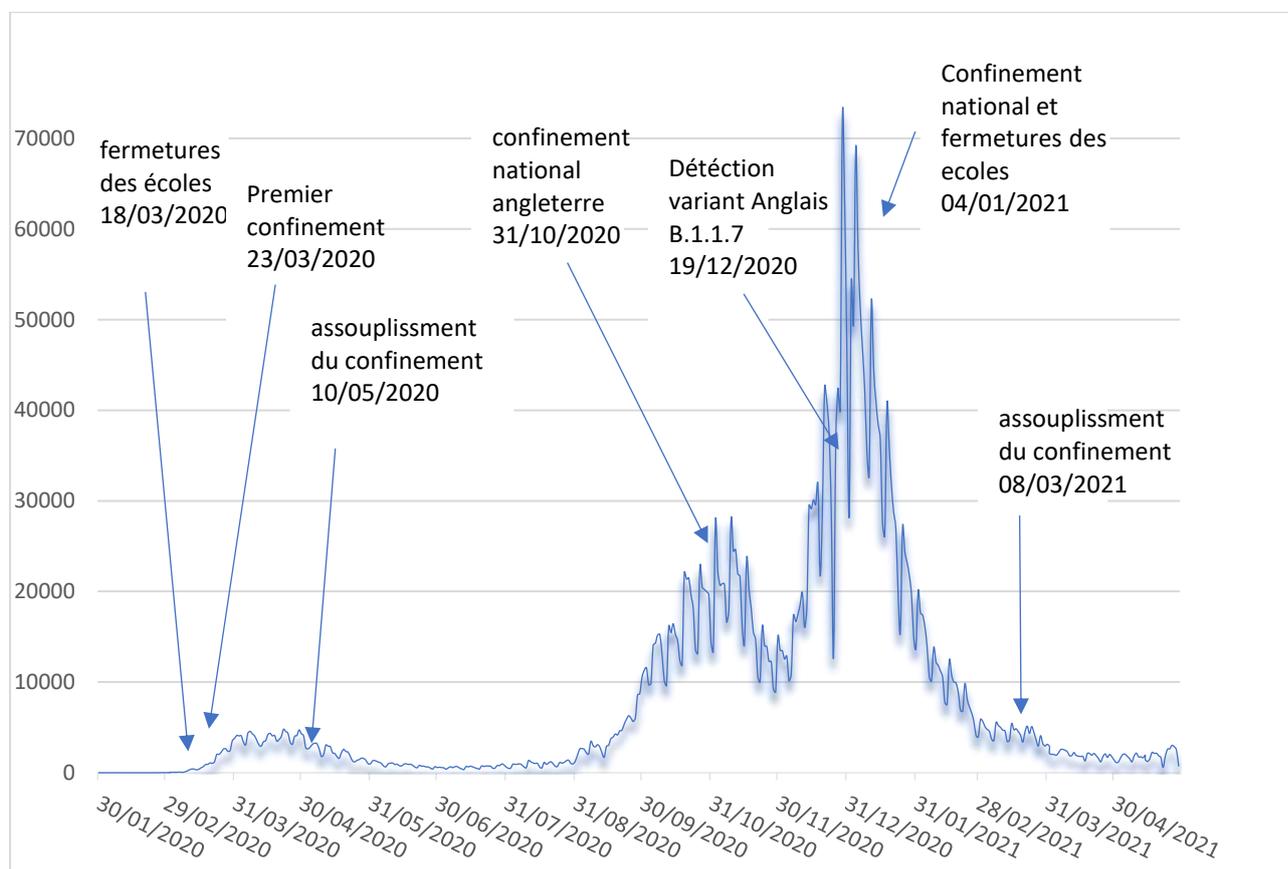
$$D_{n+1} = D_n(1 + h) + \frac{h^2}{2} dI_n$$

$$Q_{n+1} = Q_n(1 + h) + \frac{h^2}{2} fI_n$$

# **Chapitre III : Déroulement de la pandémie en Angleterre**

### 3 Chapitre III : Déroulement de la pandémie en Angleterre

#### 3.1 Evolution des incidences



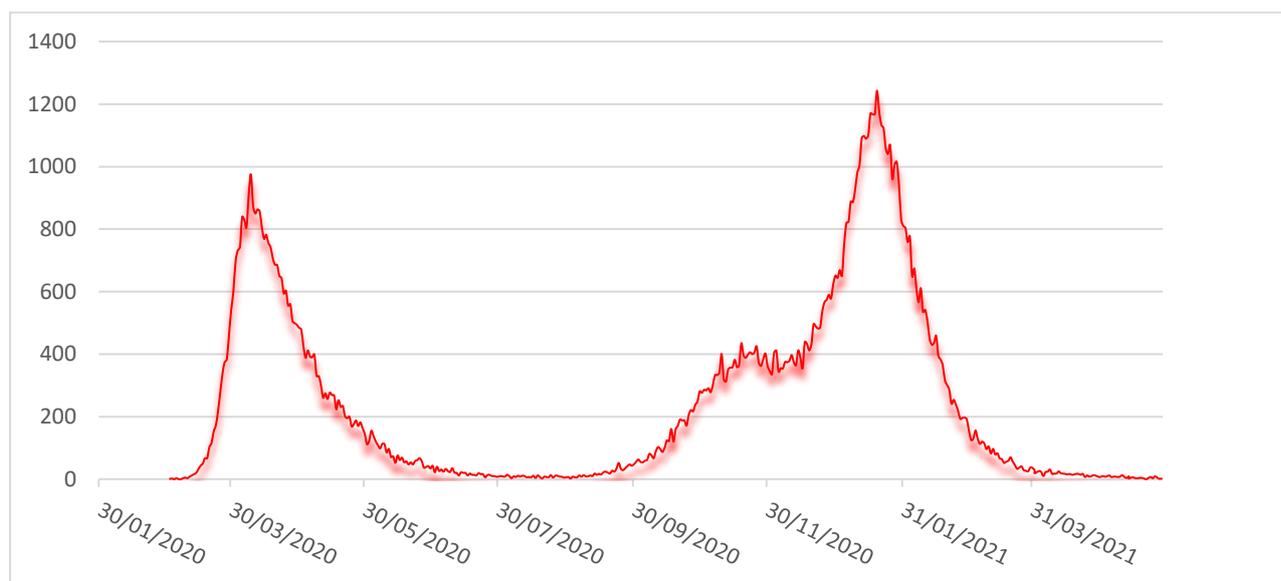
**Figure 7 :** Représentation graphique de l'évolution des cas et les événements majeurs en Angleterre.

Lors de l'émergence du covid-19 en Angleterre et la détection des 2 premiers cas le 30/01/2020, le nombre des cas a continué à augmenter rapidement comme dans tous les pays. La 1<sup>ère</sup> vague de la pandémie a commencé le 13 mars et un premier confinement national a été établie le 23 du même mois, le pic de cette vague a été enregistré le 24 avril avec 4355 cas enregistré.

Ensuite le nombre des cas a régressé avec l'entrée de l'été et atteint sa valeur minimale le 12 juillet avec 352 cas enregistré. Toutefois l'incidence a réaugmenter vers la fin aout introduisant ainsi la 2<sup>ème</sup> vague attendue ou 28094 cas a été enregistré le 9 novembre, une baisse des nombres des cas enregistrés a été remarqué du 9 novembre jusqu'au 5 décembre, où subitement l'incidence s'est accélérer en raison de l'apparition du variant anglais B.1.1.7

caractérisé par sa forte transmissibilité, le pic a atteint sa valeur maximale pendant toute la pandémie 72508 cas enregistré le 29 décembre ce qui a poussé le gouvernement à instaurer un confinement national stricte le 4 janvier 2021.

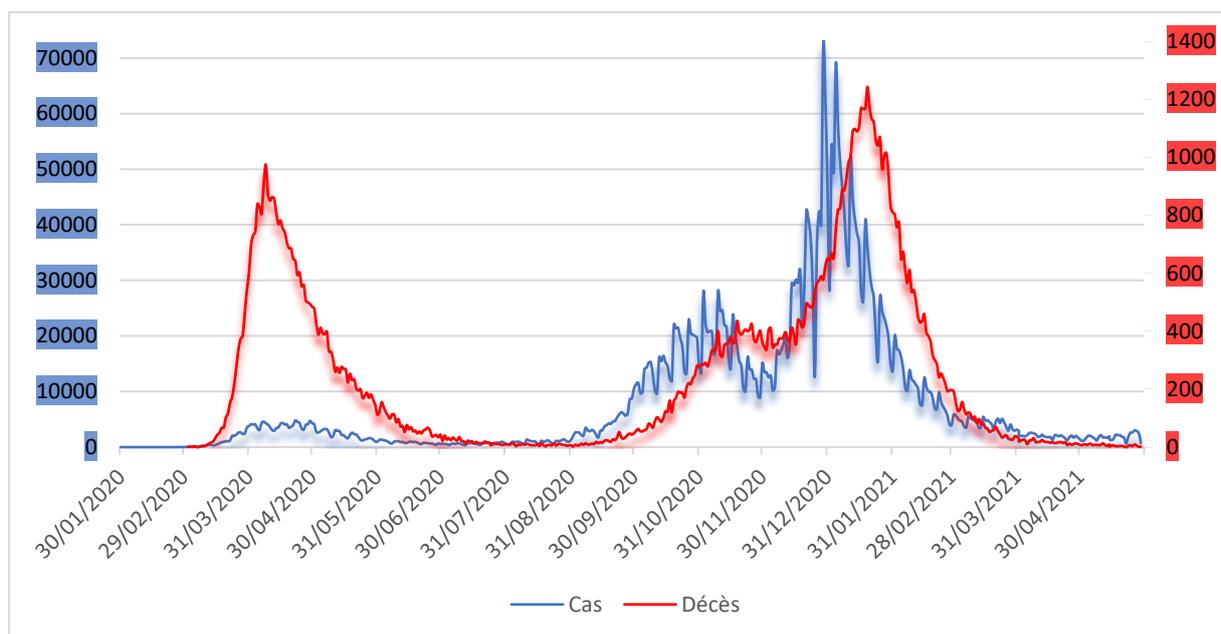
Avec la campagne de vaccination et les mesures sanitaires établie la propagation a diminué considérablement malgré l'émergence des autres variants



**Figure 8 :** Représentation graphique de l'évolution des décès par jour.

Le nombre des décès suite au Covid-19 a augmenté proportionnellement avec l'incidence, jusqu'à atteindre sa valeur maximale le 8 avril avec 975 de patients décédés et a baissé avec la baisse des cas. Dans la 2eme vague le taux de décès était moins important que la 1ere vague, mais avec l'émergence du variant Anglais et suite à sa forte transmissibilité le nombre de décès a explosé et atteint sa valeur maximale journalière le 19 janvier 2021 avec 1243 décès ensuite à diminuer jusqu'à atteindre ses valeurs modérées actuelles.

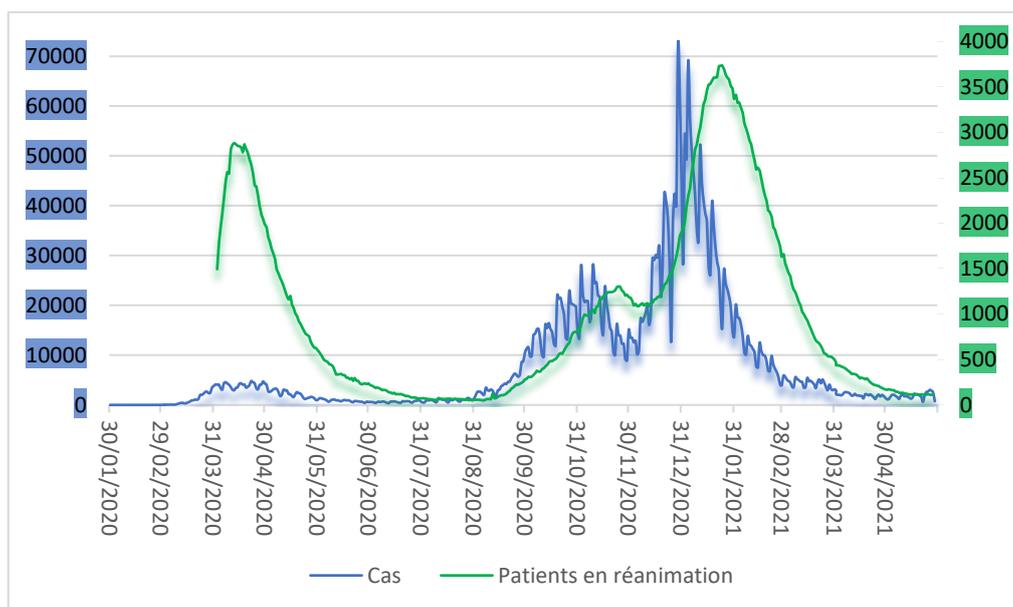
### 3.2 Incidence et mortalité



**Figure 9** : Représentation graphique de l'évolution des décès avec les cas.

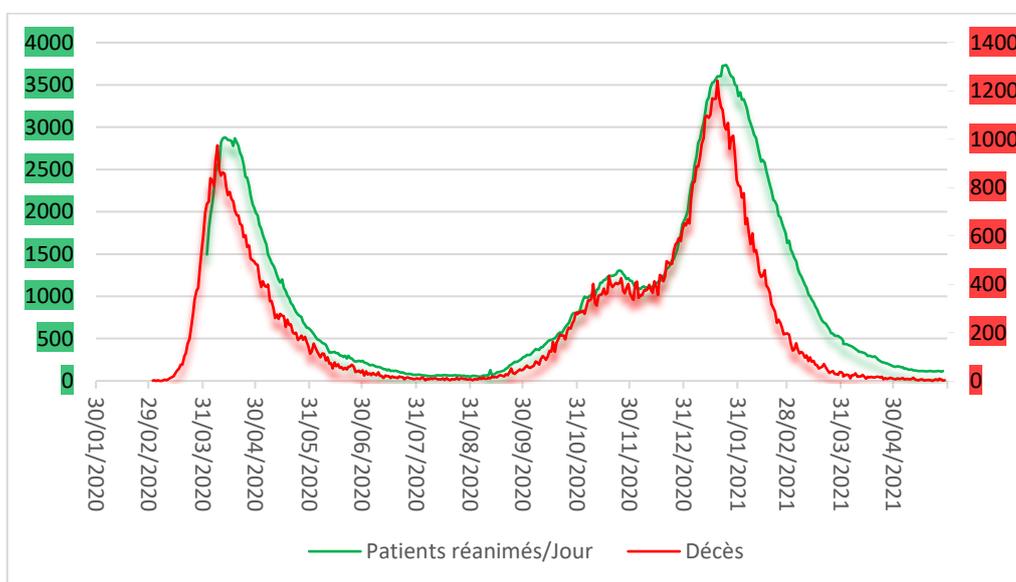
Dans ce graphique nous représentons l'évolution des cas avec les décès, nous remarquons que lors de la 1<sup>ère</sup> vague, la mortalité était très importante par rapport au nombre des cas enregistrés. La mortalité lors de la 1<sup>ère</sup> vague était plus élevée que lors de la 2<sup>ème</sup> avant la propagation du variant B.1.1.7.

### 3.3 Incidence et sévérité de la maladie



**Figure 10 :** Représentation graphique de l'évolution des cas avec l'admission en réanimation.

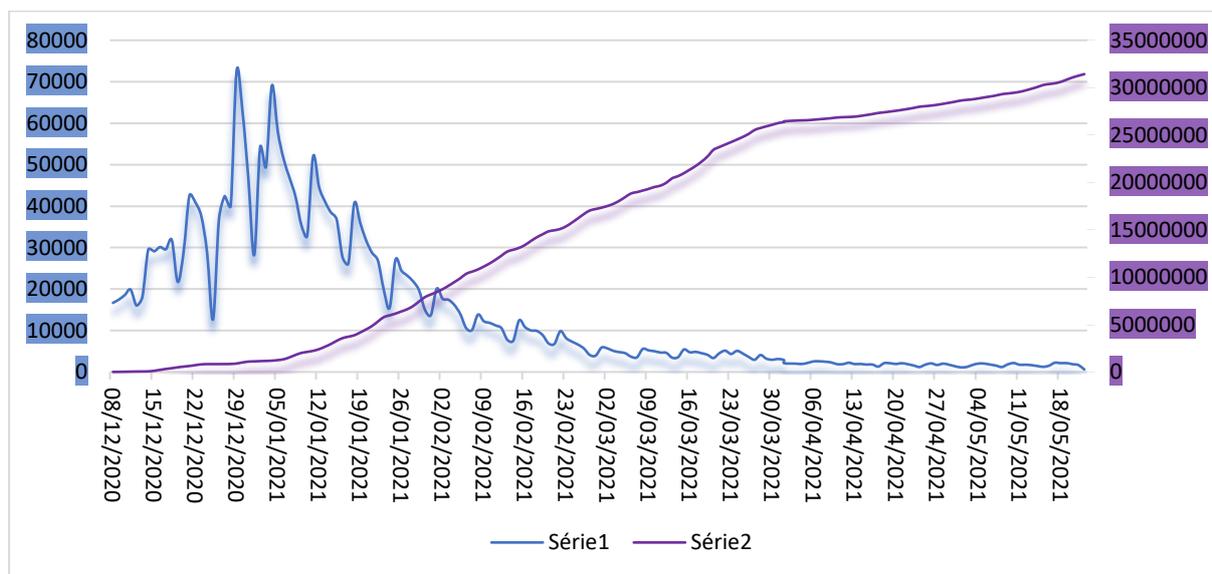
Ce graphique représente l'évolution des admissions en réanimation des patients infecté par le Covid-19 avec l'évolution des incidences au cours de la pandémie.



**Figure 11 :** Représentation graphique des nombres d'admissions en réanimation avec le nombre de décès.

Ce graphe représente l'évolution des admissions en réanimation des patients avec le nombre des décès, nous remarquons une proche corrélation entre la gravité de la maladie et la mortalité.

### 3.4 Vaccination et incidence

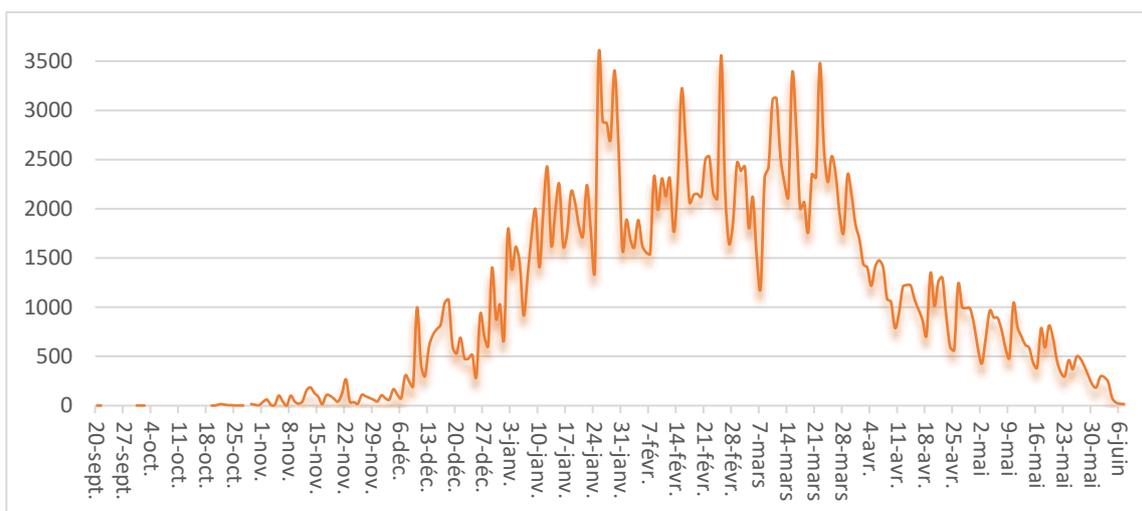


**Figure 12 :** Représentation graphique de l'évolution des incidences en Covid-19 avec la vaccination.

Ce graphe représente l'évolution des cas confirmé (en bleu) après le début de la campagne de vaccination (mauve), nous remarquons qu'après le début de la vaccination le 04 décembre 2020 le nombre des cas enregistré par jour a légèrement diminué, malgré la présence du variant B.1.1.7 hautement transmissible. Le graphe de la vaccination représente les nombres des 1ere doses de vaccins cumulés ayant été injectés.

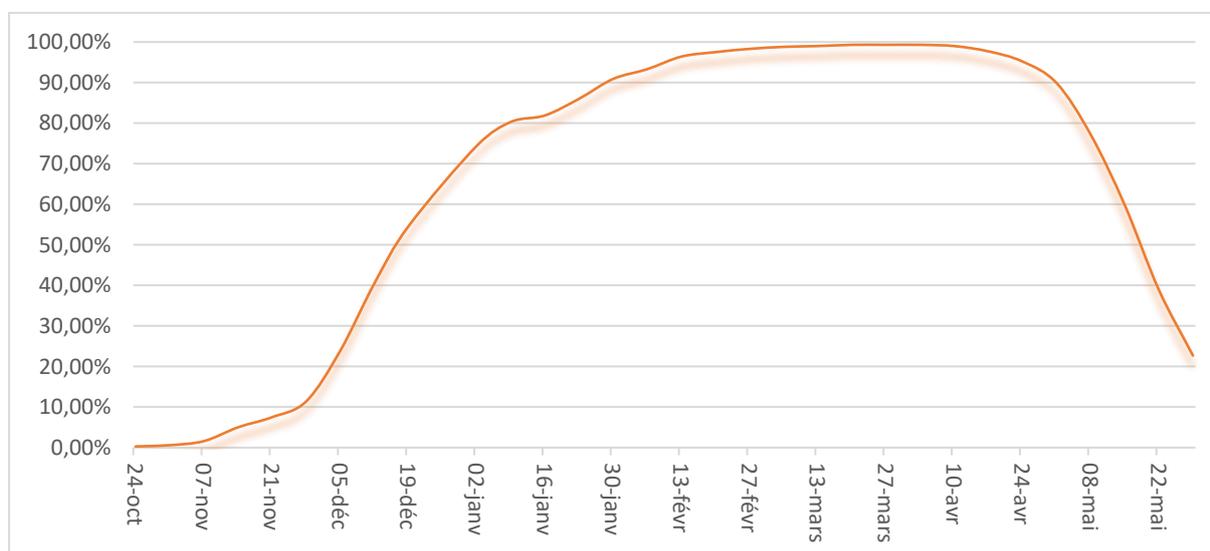
Les données de l'épidémie en Angleterre ont été extrait du site gouvernemental du Royaume uni (Public Health England).

### 3.5 Emergence du variant B.1.1.7



**Figure 13 :** Nombre de génomes du variant B.1.1.7 séquencés en Angleterre.

Le graphe représente le nombre de génomes SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 séquencés, prélevés à partir des patients atteints du Covid-19 en Angleterre. Le nombre de génomes séquencés peut être représentatif des proportions d'infections par le variant B.1.1.7.



**Figure 14 :** Proportions des cas liés au variant B.1.1.7 en Angleterre.

Le graphe précédent représente la proportion des cas liée au variant B.1.1.7 parmi les cas enregistrés générale pour chaque semaine depuis son émergence. Le variant B.1.1.7 a augmenté en croissance jusqu'à former 99,30% des cas Covid-19 enregistré vers le mois

d'Avril, et vers la fin du même mois cette proportion a diminué brutalement perdant son avancement aux autres variants circulants.

Les données concernant ce variant ont été extrait de l'institut Sanger de la surveillance génomique du SARS-CoV-2 (Wellcome Sanger Institute's).

## *Conclusion*

---

Afin de contrarier l'évolution des tendances pandémiques, la modélisation mathématique par les équations donnent des prévisions et des estimations permettant l'intervention des autorités pour réduire le nombre des cas et baisser la contagion de la maladie.

Dans notre étude nous avons collecté les données de la pandémie en Angleterre qui s'expriment par le nombre des cas journaliers et le nombre de décès et l'hospitalisation en réanimation etc. Depuis son émergence jusqu'au mois de juin lors de la synthèse de ce travail, et nous avons également collecté les nombres du taux de reproduction  $R$  du Covid-19 hebdomadaires et le taux de reproduction du variant B.1.1.7 quotidiens, ainsi que les paramètres nécessaires aux modélisations par le modèle SIR, afin de présenter les changements endémiques en Angleterre et l'efficacité des interventions sanitaires et l'efficacité de la campagne de vaccination.

Les taux de reproduction de base des infections Covid-19 causé par le variant B.1.1.7 enregistrés sont plus grand que celui des infections Covid-19 liée au virus initial.

La vaccination a réduit largement les infections depuis son début le 4 décembre 2020, malgré l'émergence des nouveaux variants tel que le variant B.1.351 (sud-africain) et le variant B.1.617 (indien).

## *Références Bibliographique*

---

- 1- ACKERMANN, Maximilian, VERLEDEN, Stijn E., KUEHNEL, Mark, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020, vol. 383, no 2, p. 120-128.
- 2- AHN, Dae-Gyun, SHIN, Hye-Jin, KIM, Mi-Hwa, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of microbiology and biotechnology*, 2020, vol. 30, no 3, p. 313-324.
- 3- AKRAM, Arifa et MANNAN, Nusrat. Molecular Structure, Pathogenesis and Virology of SARS-CoV-2: A Review. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*, 2020, p. S36-S40.
- 4- AL-RAEELI, Marwan. The basic reproduction number of the new coronavirus pandemic with mortality for India, the Syrian Arab Republic, the United States, Yemen, China, France, Nigeria and Russia with different rate of cases. *Clinical epidemiology and global health*, 2021, vol. 9, p. 147-149.
- 5- ANASTASOPOULOU, Spyridoula et MOUZAKI, Athanasia. The biology of SARS-CoV-2 and the ensuing COVID-19. *Achaiki Iatriki*, 2020, vol. 39, no 1, p. 29-35.
- 6- ANDERSEN, Kristian G., RAMBAUT, Andrew, LIPKIN, W. Ian, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 2020, vol. 26, no 4, p. 450-452.
- 7- ANDERSEN, Kristian G., RAMBAUT, Andrew, LIPKIN, W. Ian, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, 2020, vol. 26, no 4, p. 450-452.

- 8- BOEHM, Erik, KRONIG, Ilona, NEHER, Richard A., et al. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021.
- 9- BROWN, Kevin A., GUBBAY, Jonathan, HOPKINS, Jessica, et al. S-Gene Target Failure as a Marker of Variant B. 1.1. 7 Among SARS-CoV-2 Isolates in the Greater Toronto Area, December 2020 to March 2021. *JAMA*, 2021.
- 10- CALLAWAY, Ewen. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*, 2020, vol. 580, no 7805, p. 576.
- 11- CHUNG, Jee Young, THONE, Melissa N., et KWON, Young Jik. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Advanced drug delivery reviews*, 2020.
- 12- COHEN, Jon. South Africa suspends use of AstraZeneca's COVID-19 vaccine after it fails to clearly stop virus variant. *Science*, 2021, vol. 10.
- 13- CONT, Rama, KOTLICKI, Artur, et XU, Renyuan. Modelling COVID-19 contagion: Risk assessment and targeted mitigation policies. *Available at SSRN 3681507*, 2020.
- 14- COVID, WHO. Weekly Epidemiological Update, 25 February 2021. Special edition: Proposed working definitions of SARS-CoV-2 Variants of Interest and Variants of Concern, 2021.
- 15- CRUZ, Oswaldo et ROSS, R. Prophylaxis of malaria in central and southern Brazil. The prevention of malaria. New York: EP Dutton & Company, 1910, vol. 390, p. 399.
- 16- DAVIES, Nicholas G., ABBOTT, Sam, BARNARD, Rosanna C., et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7 in England. *Science*, 2021, vol. 372, no 6538.

- 17- DAVIES, Nicholas G., JARVIS, Christopher I., EDMUNDS, W. John, *et al.* Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B. 1.1. 7. *Nature*, 2021, vol. 593, no 7858, p. 270-274.
- 18- FEHR, Anthony R. et PERLMAN, Stanley. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses*, 2015, p. 1-23.
- 19- FONTANET, Arnaud, AUTRAN, Brigitte, LINA, Bruno, *et al.* SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 2021, vol. 397, no 10278, p. 952-954.
- 20- FRAMPTON, Dan, RAMPLING, Tommy, CROSS, Aidan, *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*, 2021.
- 21- GANYANI, Tapiwa, KREMER, Cécile, CHEN, Dongxuan, *et al.* Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance*, 2020, vol. 25, no 17, p. 2000257.
- 22- GAO, Shan *et* ZHANG, Leiliang. ACE2 partially dictates the host range and tropism of SARS-CoV-2. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2020.
- 23- GREANEY, Allison J., STARR, Tyler N., GILCHUK, Pavlo, *et al.* Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. *Cell host & microbe*, 2021, vol. 29, no 1, p. 44-57. e9.
- 24- GUO, Shuxin, LIU, Kefang, *et* ZHENG, Jun. The Genetic Variant of SARS-CoV-2: would It Matter for Controlling the Devastating Pandemic?. *International journal of biological sciences*, 2021, vol. 17, no 6, p. 1476.

- 25- GUO, Yan-Rong, CAO, Qing-Dong, HONG, Zhong-Si, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Military Medical Research*, 2020, vol. 7, no 1, p. 1-10.
- 26- HAN, Seunghoon. Clinical vaccine development. *Clinical and experimental vaccine research*, 2015, vol. 4, no 1, p. 46.
- 27- HEESTERBEEK, J. A. P. et ROBERTS, M. G. The type-reproduction number  $T$  in models for infectious disease control. *Mathematical biosciences*, 2007, vol. 206, no 1, p. 3-10.
- 28- HETHCOTE, Herbert W. Qualitative analyses of communicable disease models. *Mathematical Biosciences*, 1976, vol. 28, no 3-4, p. 335-356.
- 29- HU, Zhiliang, SONG, Ci, XU, Chuanjun, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Science China Life Sciences*, 2020, vol. 63, no 5, p. 706-711.
- 30- HUANG, Chaolin, WANG, Yeming, LI, Xingwang, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 2020, vol. 395, no 10223, p. 497-506.
- 31- KERMACK, William Ogilvy et MCKENDRICK, Anderson G. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 1927, vol. 115, no 772, p. 700-721.
- 32- KHAVARI, Paul, RAMANATHAN, Muthukumar, FERGUSON, Ian D., et al. SARS-CoV-2 B. 1.1. 7 and B. 1.351 Spike variants bind human ACE2 with increased affinity. *BioRxiv*, 2021.
- 33- KISSLER, Stephen M., FAUVER, Joseph R., MACK, Christina, et al. Densely sampled viral trajectories suggest longer duration of acute infection with B. 1.1. 7 variant relative to non-B. 1.1. 7 SARS-CoV-2. *medRxiv*, 2021.

- 34- Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K. S. M., Lau E. H. Y., Wong J. Y. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 382(13), pp. 1199-1207.
- 35- LUAN, Binqun, WANG, Haoran, et HUYNH, Tien. Enhanced binding of the N501Y-mutated SARS-CoV-2 spike protein to the human ACE2 receptor: insights from molecular dynamics simulations. *FEBS letters*, 2021.
- 36- LUAN, Binqun, WANG, Haoran, et HUYNH, Tien. Enhanced binding of the N501Y-mutated SARS-CoV-2 spike protein to the human ACE2 receptor: insights from molecular dynamics simulations. *FEBS letters*, 2021.
- 37- MACHHI, Jatin, SHAHJIN, Farah, DAS, Srijanee, et al. Nanocarrier vaccines for SARS-CoV-2. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2021.
- 38- MCCARTHY, Kevin R., RENNICK, Linda J., NAMBULLI, Sham, et al. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science*, 2021, vol. 371, no 6534, p. 1139-1142.
- 39- MIZUMOTO, Kenji, KAGAYA, Katsushi, ZAREBSKI, Alexander, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, 2020, vol. 25, no 10, p. 2000180.
- 40- NAQVI, Ahmad Abu Turab, FATIMA, Kisa, MOHAMMAD, Taj, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2020, p. 165878.

- 41- NIE, Qing, LI, Xingguang, CHEN, Wei, et al. Phylogenetic and phylodynamic analyses of SARS-CoV-2. *Virus research*, 2020, vol. 287, p. 198098.
- 42- Office of national statistics UK, 2020.  
<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates/timeseries/enpop/pop>
- 43- OSTROV, David A. Structural Consequences of Variation in SARS-CoV-2 B. 1.1. 7. *Journal of cellular immunology*, 2021, vol. 3, no 2, p. 103.
- 44- PARK, Kyung Soo, SUN, Xiaoqi, AIKINS, Marisa E., et al. Non-viral COVID-19 vaccine delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 2020.
- 45- PEACOCK, Thomas P., GOLDHILL, Daniel H., ZHOU, Jie, et al. The furin cleavage site of SARS-CoV-2 spike protein is a key determinant for transmission due to enhanced replication in airway cells. *bioRxiv*, 2020.
- 46- Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: technical briefing 6. Publiée 13 février 2021.  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/961299/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_6\\_England-1.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/961299/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_6_England-1.pdf)
- 47- Public Health England. Investigation of novel SARS-CoV-2 variant: technical briefing 8. Publiée 1 avril 2021.  
[https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/975742/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_8\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/975742/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_8_England.pdf)
- 48- Public Health England “The R value and growth rate“ (2020) ;  
<https://www.gov.uk/guidance/the-r-value-and-growth-rate#history>
- 49- Public Health England, Daily summary / Coronavirus in the UK, 26 june 2021.,  
<https://coronavirus.data.gov.uk/>

- 50- RIOU, Julien et ALTHAUS, Christian L. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance*, 2020, vol. 25, no 4, p. 2000058.
- 51- ROMANO, Maria, RUGGIERO, Alessia, SQUEGLIA, Flavia, et al. A structural view of SARS-CoV-2 RNA replication machinery: RNA synthesis, proofreading and final capping. *Cells*, 2020, vol. 9, no 5, p. 1267.
- 52- SHANG, Jian, YE, Gang, SHI, Ke, *et al.* Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, vol. 581, no 7807, p. 221-224.
- 53- STARR, Tyler N., GREANEY, Allison J., DINGENS, Adam S., et al. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Reports Medicine*, 2021, p. 100255.
- 54- STRIZOVA, Zuzana, SMETANOVA, Jitka, BARTUNKOVA, Jirina, et al. Principles and challenges in anti-COVID-19 vaccine development. *International Archives of Allergy and Immunology*, 2021, p. 1-11.
- 55- SWERDLOW, David L. et FINELLI, Lyn. Preparation for possible sustained transmission of 2019 novel coronavirus: lessons from previous epidemics. *Jama*, 2020, vol. 323, no 12, p. 1129-1130.
- 56- TEGALLY, Houriiyah, WILKINSON, Eduan, GIOVANETTI, Marta, 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.
- 57- UC Davis Health, 2020. Novel coronavirus (COVID-19) transmission, health.ucdavis.edu. 3 Aug 2020. <https://health.ucdavis.edu/coronavirus/covid-19-transmission/index.html>

- 58- UDDIN, Mohammed, MUSTAFA, Farah, RIZVI, Tahir A., et al. SARS-CoV-2/COVID-19: viral genomics, epidemiology, vaccines, and therapeutic interventions. *Viruses*, 2020, vol. 12, no 5, p. 526.
- 59- URA, Takehiro, OKUDA, Kenji, et SHIMADA, Masaru. Developments in viral vector-based vaccines. *Vaccines*, 2014, vol. 2, no 3, p. 624-641.
- 60- VAN DOREMALEN, Neeltje, BUSHMAKER, Trenton, MORRIS, Dylan H., et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England journal of medicine*, 2020, vol. 382, no 16, p. 1564-1567.
- 61- VOLZ, Erik, MISHRA, Swapnil, CHAND, Meera, et al. Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data. *medRxiv*, 2021, p. 2020.12. 30.20249034.
- 62- VOYSEY, Merryn, CLEMENS, Sue Ann Costa, MADHI, Shabir A., 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, vol. 397, no 10269, p. 99-111.
- 63- WADMAN, M. et COHEN, J. Novavax vaccine delivers 89% efficacy against COVID-19 in UK—but is less potent in South Africa. *Science*, 2021.
- 64- WALLS, Alexandra C., PARK, Young-Jun, TORTORICI, M. Alejandra, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, vol. 181, no 2, p. 281-292. e6.
- 65- WANG, Zijun, SCHMIDT, Fabian, WEISBLUM, Yiska, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*, 2021, vol. 592, no 7855, p. 616-622.

- 66- Wellcome Sanger Institute's, Covid-19 Genomic Surveillance, 21 juin 2021., <https://covid19.sanger.ac.uk/lineages/raw>
- 67- WIERSINGA, W. Joost, RHODES, Andrew, CHENG, Allen C., et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*, 2020, vol. 324, no 8, p. 782-793.
- 68- WÖLFEL, Roman, CORMAN, Victor M., GUGGEMOS, Wolfgang, *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020, vol. 581, no 7809, p. 465-469.
- 69- World Health Organization. COVID-19 Situation Report [Online]. WHO; 15 Feb 2020. Report No.: 26. [accessed 18 Apr 2020]. Available: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200215-sitrep-26-covid-19.pdf?sfvrsn=a4cc6787\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200215-sitrep-26-covid-19.pdf?sfvrsn=a4cc6787_2)
- 70- ZHANG, Wenjuan, DAVIS, Brian D., CHEN, Stephanie S., et al. Emergence of a novel SARS-CoV-2 variant in Southern California. *Jama*, 2021, vol. 325, no 13, p. 1324-1326.
- 71- ZHOU, Peng, YANG, Xing-Lou, WANG, Xian-Guang, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *nature*, 2020, vol. 579, no 7798, p. 270-273.