

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de

Master en Biologie

Spécialité : Microbiologie Fondamentale

Thème

Vaccination et vaccins anti COVID-19

Présenté par : MABUNGU NDOMBE Jonathan

Soutenu publiquement le 11/ 07 /2021

Devant le Jury

Président : Pr CHERIGUEN Abderrahim

Professeur

U de Mostaganem

Encadrante : Mme DALACHE Fatiha

Professeur

U de Mostaganem

Examinatrice : Mme CHOUGRANI Fadela

Professeur

U de Mostaganem

Année Universitaire 2020 - 2021

Dédicace

A ma mère Jacqueline MAKAYA NUMBI

Remerciements

J'adresse mes plus vifs remerciements à **Mme DALACHE Fatiha**, enseignante à la faculté des Sciences de la Nature et de la vie, Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem département de Biologie, pour l'honneur qu'elle m'a donné pour encadrer ce travail, sa serviabilité remarquable ses conseils pertinents surtout sa patience.

J'exprime mes sincères remerciements à **Mme CHOUGRANI Fadela, Mr BOUZID Aman** et **Mr CHIRIGEN**.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à tous les enseignants (es) du département de Biologie de la faculté des Sciences et de la Nature et de la vie de l'université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem pour la formation dont j'ai pu bénéficier.

Je tiens également à remercier **ELAKEB NOURE El Houda**, je ne trouve pas les mots pour exprimer ma gratitude.

Mes remerciements vont à **Belghoraf Ichraf, Aïcha Yahayoui, Narimene Nanou, DERAR Sarah, Karima** à toute la promotion 2021 (Biologie), à la communauté congolaise et à la communauté chrétienne de Mostaganem.

Mes salutations à mon oncle **Germain NSAKALA**, à ma grand-mère chérie **Elisabeth YEKULUA**, à mon grand-père **Albert MABUNGU**, à mon père **Martin NDOMBE**, ainsi qu'à toute ma famille.

Résumé

La vaccination constitue l'un des principaux moyens pour lutter contre les maladies infectieuses et c'est de nos jours un véritable enjeu de santé publique puisqu'elle sauve des millions de vies dans le monde. Elle joue un rôle majeur en médecine moderne, car grâce à elle la variole a été éradiquée et tant d'autres épidémies ont été contrôlées.

Actuellement, le monde entier fait face à une maladie à coronavirus, la COVID-19, causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). Le taux de la mortalité a poussé les scientifiques à développer des vaccins sûrs et efficaces pour prévenir la propagation de la maladie. Les vaccins sont la principale stratégie d'intervention dans le contrôle de la transmission des coronavirus. Dans ce contexte, diverses stratégies ont été élaborées pour la fabrication de vaccins. Suite à la découverte de la protéine S, plusieurs types de vaccins anti COVID-19 ont été développés tels que : des vaccins inactivés, des vaccins à acide nucléique (ARNm), des vaccins à base d'adénovirus, vaccins viraux et vaccins à sous-unités recombinantes. Tant d'autres stratégies sont en cours de développement. En effet, plus de 200 vaccins candidats sont en cours de mise au point, dont plus d'une soixantaine en phase d'essai clinique.

Mots clés : vaccination, vaccin, SRAS-Cov-2, protéine S

Abstract

Vaccination is one of the main means to fight infectious diseases and it is nowadays a real public health issue since it saves millions of lives around the world. It plays a major role in modern medicine, because thanks to its mallpox has been eradicated and some any other epidemics have been brought under control.

Currently, the whole world is facing coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The death rate has prompted scientists to develop safe and effective vaccines to prevent the spread of the disease. Vaccines are the main intervention strategy in controlling the transmission of coronaviruses. In this context, various strategies have been developed for the manufacture of vaccines. Following the discovery of the Spike protein, several types of COVID-19 vaccines have developed such as : inactivated vaccines, nucleic acid (mRNA) vaccines, adenovirus vaccines, vector vaccines and recombinant subunit vaccines. So many other strategies are under development. In fact, more than 200 candidates vaccines are being developed, including more than 60 in the clinical trial phase.

Keywords : vaccination, vaccine, SARS-Cov-2, Spike protein

Table de matière

<i>Dédicace</i>	<i>ii</i>
<i>Remerciements</i>	<i>iii</i>
<i>Résumé</i>	<i>iv</i>
<i>Abstract</i>	<i>v</i>
<i>Liste de figures</i>	<i>viii</i>
<i>Liste de tableaux</i>	<i>viii</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>ix</i>
<i>Introduction générale</i>	<i>1</i>
<i>Chapitre I Historique et conception de la vaccination</i>	<i>3</i>
I.1. Principe de vaccination par Edward Jenner	5
I.2. Découvertes et premiers essais	6
I.3. Pasteur et le concept de l'atténuation	7
<i>Chapitre II Différents types de vaccins</i>	<i>10</i>
II.1. La conception des vaccins	11
II.2. Composition d'un vaccin	11
II.3. Classification des vaccins	12
II.3.1. Les vaccins vivants atténués	13
II.3.2. Les vaccins inactivés ou tués	13
II.3.3. Les sous-unités vaccinales	14
II.3.3.1. Les anatoxines	14
II.3.3.2. Les vaccins polysaccharidiques	14
II.3.4. Vaccins recombinants	15
II.3.5. Les vaccins vectoriels (vivants recombinants)	16
II.4. Est-ce que la dangerosité du pathogène va entraîner le ciblage d'une vaccination avec le pathogène entier ou seulement une partie du pathogène ?	16
II.5. Etat des lieux sur la vaccination virale (ou anti-rétrovirus)	17
II.6. Chronologie des vaccins commercialisés sur le marché mondiale	17
II.7. Les vaccins classiques et modernes	18
II.7.1. Les vaccins classiques	18
II.7.2. Les vaccins modernes	19
<i>Chapitre III : Contre quel pathogène sont-ils adaptés ?</i>	<i>20</i>
III.1. Impact de la vaccination	21
III.2. But de la vaccination	21
III.3. SARS-CoV-2 et COVID-19	22
III.3.1. Origine	22
III.3.2. Epidémiologie	23
III.3.3. Transmission	23

Table de matière

III.3.4. Traitement et Prévention	24
Chapitre IV. Vaccins anti COVID-19	25
IV.1. Antigène cible pour les vaccins SARS-COV-2	26
IV.2. Différents types vaccins anti COVID-19	27
IV.2.1. Les vaccins inactivés	27
Conception	28
Avantage	28
Désavantage	Erreur ! Signet non défini.
IV.2.1.1. Sinovac	29
IV.2.1.2. Sinopharm	30
IV.2.2. Les vaccins à base d'ARNm	31
Conception	31
Avantage	32
Désavantage :	33
IV.2.2.1. Pfizer	33
IV.2.2.2. Moderna	34
IV.2.3. Vaccins à vecteur d'adénovirus	35
IV.2.3.1. Johnson et Johnson	38
IV.2.3.2. Spoutnik V	39
IV.2.3.3. AstraZeneca	41
IV.2.4. Vaccins sous-unitaires	42
Conception	43
Avantage	43
Désavantage	43
IV.2.4.1. Novavax	44
Conclusion générale	45
Référence bibliographique	46

Liste de figures

Figure 1 : Edouard Jenner (1749-1823). Photo publiée avec l'aimable autorisation de la Bibliothèque nationale de médecine.	5
Figure 2 : Louis Pasteur (1822-1895)	7
Figure 3 : L'ARNm du vaccin	32

Liste de tableaux

Tableau 1 De la découverte de la maladie jusqu'à la conception du vaccin	17
Tableau 2 Vaccins inactivés contre la COVID-19	31
Tableau 3 les vaccins à ARNm	35
Tableau 4 vaccins vectoriels	42

Liste des abréviations

AAV : virus adéno-associés

Adv : Adénovirus

AND : Acide Désoxyribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

ACE2 : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CMV : Cytomégalovirus

COVID-19 : Corona virus disease 19

DTC : Diphtérie tétanos coqueluche

EMA : Agence Européenne des Médicaments

FDA : Food and Drug Administration

GSK : GlaxoSmithKline

HIB : Haemophilus Influenzae B

HPV : Papillomavirus humains

NAbs : Anticorps neutralisant

Nsps : Protéine non structurale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Protéine S : Spike (spicule)

RBD : Domaine liant le récepteur

ROR : Rougeole Oreillon Rubéole

SAGE : Groupe stratégique consultatifs d'experts sur la vaccination

VHB : Virus de l'hépatite B

VLP : Virus like particule

Introduction générale

Depuis la nuit des temps, l'homme a été confronté à différents épisodes épidémiques. L'interaction entre l'homme et les animaux et tant d'autres activités humaines ainsi que la dégradation de l'environnement ont favorisé la propagation des épidémies. De nombreuses maladies infectieuses telles que la rougeole, la rubéole, les oreillons, la grippe espagnole et la poliomyélite ont été responsables de la perte d'un grand nombre de vies humaines. [1]

La vaccination constitue l'un des principaux moyens de prévention contre les maladies infectieuses et c'est de nos jours un véritable enjeu de santé publique puisqu'elle sauve des millions de vies dans le monde. [2]

Un vaccin est une préparation qui stimule le système immunitaire afin qu'il fabrique des anticorps spécifiques pour immuniser l'organisme contre une maladie donnée et surtout développer une immunité acquise qui repose sur la mise en place d'une mémoire au sein du système immunitaire. Les vaccins servent à protéger la santé des personnes en leur permettant d'éviter de développer certaines maladies dont les conséquences pourraient être dangereuses ou fatales comme dans le cas de la Covid-19. [3]

La mise au point d'un vaccin nécessite une planification et une recherche en ce qui concerne sa conception, sa production et sa purification ainsi que des essais précliniques sur des animaux modèles pour confirmer sa sécurité et plusieurs étapes d'essais cliniques humains pour déterminer son efficacité dans l'intervention contre une maladie. [4]

Depuis décembre 2019, le monde scientifique a été chargé d'identifier, de tester et de traiter rapidement la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19 : corona virus disease 2019), causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2). [5]

La maladie à coronavirus 2019 a touché et tué, des dizaines de millions de personnes à l'échelle mondiale depuis qu'elle a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé le 11 mars 2020. [6]

La mortalité qui a atteint au moins 3 millions d'individus en 2020 (OMS) à inciter les chercheurs de par le monde à mettre au point une vaccination efficace vue l'absence de traitement sûr et efficace, pour pouvoir ralentir la propagation de la COVID-19. Pour cela, différentes stratégies ont été adoptées dans le but d'élaborer des vaccins. Ces vaccins sont de différents types, à savoir : les vaccins à acides nucléiques, les vaccins inactivés, les vaccins à

adénovirus et les vaccins à sous-unités recombinantes. C'est sans précédent dans l'histoire de l'homme. [7]

Dans notre travail, nous essayerons de décrire l'historique de la vaccination dans le premier chapitre. Dans le deuxième, nous nous proposons de définir de manière générale les différents types de vaccins et nous essayerons également d'établir un parallèle entre les vaccins classiques et les vaccins modernes.

Dans le troisième chapitre, nous tenterons de décrire l'impact de la vaccination et l'origine de la COVID-19, son épidémiologie et sa transmission.

Dans le quatrième chapitre, nous essayerons de décrire quelques vaccins anti SARS-Cov-2 correspondant à différentes stratégies adoptées par des firmes et des laboratoires de renommée mondiale. Dans notre synthèse, il sera aussi question des avantages et des inconvénients de ces vaccins, leur conception et plus précisément leur construction biologique, leur efficacité et enfin leur condition de conservation.

Chapitre I Historique et conception de la vaccination

Chapitre I Historique de la vaccination

Déjà les anciens avaient noté que certaines maladies graves, interprétées comme intoxications par des miasmes ambiants, ne pouvaient se contracter à deux reprises. Ainsi par exemple, **Thucydide** constate à propos de la terrible épidémie de la peste qui a ravagé Athènes en 430 avant Jésus Christ (J.C) [probablement une épidémie de rickettsiose] que : "ceux qui en avaient échappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon grave ou mortelle." Dans différentes civilisations, le constat empirique de la protection conférée à des individus par des maladies aiguës ainsi que les mithridatisations ont poussé les hommes à vouloir imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies. [8]

En Europe, depuis le Moyen-âge, la variole (aussi appelée petite vérole) était un mal endémo-épidémique, frappant et tuant surtout les enfants et les adolescents mais n'épargnant cependant pas les adultes qui ne l'avaient pas contractée dans leur jeune âge. Ceux qui en réchappaient, et étaient par là même immunisés, en gardaient toutefois des marques indélébiles sur le visage. D'après certains chercheurs, elle aurait causé la mort du Pharaon Ramsès V un millénaire avant J.C.

Jusqu'au XVIe siècle, la variole sévissait essentiellement en Europe. Elle apparaît en Amérique au moment des colonisations et l'Afrique australe est touchée au milieu du XVIIe siècle. [9]

Les données démographiques concernant la variole sont rares et souvent lacunaires. On peut pourtant considérer la variole comme étant le premier facteur de mortalité avant la vaccine. Le nombre total des victimes de la variole au XVIIIe siècle aurait été de 60 millions et sa mortalité de 15%. La variole, représente un cas particulier car elle a été à l'origine des premières méthodes rationnelles de protection.

Cependant, le moyen le plus efficace de lutter contre la variole avant la découverte de la vaccination était l'inoculation. Le mot est dérivé du latin « inoculare », qui signifie « greffer ». L'inoculation se référait à l'instillation sous-cutanée du virus de la variole à des individus non immuns. [10]

I.1.Principe de vaccination par Edward Jenner



Figure 1 : Edouard Jenner (1749-1823).

À la fin du XVIII^e siècle, une observation du médecin anglais Edward Jenner, qui pratiquait couramment l'inoculation, allait bouleverser le cours de la médecine. Les trayeuses de lait qui avaient contracté une maladie des vaches, la vaccine ou cowpox, étaient épargnées lorsque survenait une épidémie de variole. Chez les femmes, la vaccine se manifestait sous forme de pustules sur les mains. » [9]

En mai 1796, Edward Jenner trouva une jeune laitière, Sarah Nelms, qui avait des lésions fraîches de la variole bovine sur les mains et les bras. En utilisant de la matière provenant des lésions de Nelms, il inocula un garçon de 8 ans, James Phipps. Par la suite, le garçon a développé une légère fièvre et une gêne au niveau des aisselles. [10]

L'expérience d'inoculation de vaccine chez James Phipps est décrite comme suit : « les symptômes apparaissent alors, à savoir, rougeur, vésicules, pustules. Le septième jour, l'enfant éprouve « une sensation de malaise à l'aisselle », le neuvième jour, « des frissons, du dégoût, un léger mal de tête », et le dixième jour, il est complètement rétabli. L'expérience se poursuit en inoculant la variole au jeune garçon, variole qu'il ne contracte pas. » [9]

I.2. Découvertes et premiers essais

En 1798, Jenner publie un ouvrage dont un compte-rendu parut l'année suivante en français, dans lequel il explique sa démarche. La technique était complexe : on amorçait une chaîne en vaccinant des individus avec du pus prélevé sur une vache, puis le vaccin est transmis de bras à bras, en prélevant sur les pustules d'un individu le pus qu'on inoculait au suivant. Les enfants des hospices étaient utilisés comme réservoir vaccinal et en les vaccinant par roulement, on disposait en permanence de quelques jeunes porteurs des précieux boutons. Le succès fut immédiat. [9]

Les premières vaccinations eurent lieu en France en août 1799, grâce à une souche de virus de la vaccine venue de Genève. C'est à partir de 1804 que deux chercheurs italiens, Michèle Troia et Gennato Galbiati développèrent une nouvelle technique consistant à cultiver la vaccine sur la peau des génisses. La méthode italienne fut officiellement reconnue et recommandée en 1864 lors du Congrès Médical International à Lyon.

La vaccination fut rendue obligatoire dans l'armée française à partir du 21 novembre 1888. La vaccination associée à la revaccination devint obligatoire en 1902. [9]

À la fin du XIXe siècle, on s'est rendu compte que la vaccination ne conférait pas une immunité à vie et qu'une revaccination ultérieure était nécessaire. La mortalité due à la variole avait diminué, mais les épidémies montraient que la maladie n'était toujours pas maîtrisée. [10]

Dans les pays tropicaux, ce vaccin montra ses limites car s'avéra s'inactiver à la chaleur lors d'essais effectués avec du vaccin glycérimé. Ces essais montrèrent que les taux de réussite n'étaient que de 27% en Inde et de 7 à 20% en Afrique centrale.

Au début des années 1900, des scientifiques néerlandais et français tentèrent, en prévision de la vaccination dans leurs colonies, de produire des vaccins déshydratés plus résistants à la chaleur. Mais malgré de nombreuses tentatives, les méthodes de cryodessiccation permettant la mise au point de vaccins actifs à l'échelle mondiale ne furent mises au point que dans les années 1950.

Cette innovation décida le premier Directeur Général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à proposer à l'assemblée de cette organisation un programme d'éradication mondiale de la variole en 1953. [9]

En 1967, une campagne mondiale a été lancée sous la tutelle de l'Organisation mondiale de la santé et a finalement réussi à éradiquer la variole en 1977.

Chapitre I Historique de la vaccination

Le 8 mai 1980, l'Assemblée mondiale de la santé a annoncé que le monde était indemne de variole et a recommandé à tous les pays de cesser la vaccination : « Le monde et tous ses habitants ont été libérés de la variole, qui était la maladie la plus dévastatrice qui a balayé sous forme épidémique de nombreux pays depuis les temps les plus reculés, laissant dans son sillage la mort, la cécité et la défiguration. » [10] La prédiction de Jenner sur l'éradication de la variole venait alors de se réaliser. [9]

Le travail de Jenner a représenté la première tentative scientifique de contrôler une maladie infectieuse par l'utilisation délibérée de la vaccination. A proprement parler, il n'a pas découvert la vaccination mais a été la première personne à conférer un statut scientifique à la procédure et à poursuivre son enquête scientifique. [11]

On peut donc attribuer à Jenner la découverte du principe de la vaccination par germes atténués ainsi que les concepts de virulence, d'atténuation et de revaccination qui ont vu le jour au début du XIX^{ème} siècle. [8]

I.3. Pasteur et le concept de l'atténuation



Figure 2 : Louis Pasteur (1822-1895)

L'œuvre de Jenner ne fût pas suivie immédiatement par la découverte de nouveaux vaccins. Il a fallu attendre près d'un siècle pour pouvoir comprendre la problématique de la vaccination, grâce à Louis Pasteur. [11]

Ce dernier a démontré l'origine des maladies infectieuses. Il a également prouvé qu'il est possible de se protéger contre toute infection par l'injection de germes atténués, provoquant

Chapitre I Historique de la vaccination

une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable. [8]

L'étape fondamentale de la vaccination humaine fût franchie, le 4 juillet 1885, quand Louis Pasteur appliqua pour la première fois, au petit Joseph Meistre, le premier traitement antirabique en post exposition. Pasteur lui fit injecter par le Dr Grancher un vaccin cultivé sur moelle de lapin, ayant déjà prouvé son efficacité chez le chien. Les inoculations se sont poursuivies avec succès, pendant dix jours. [11]

A la fin du XIX^{ème} siècle de nombreux travaux sur les vaccins sont menés de façon indépendante par différents chercheurs. Ainsi, à la fin du siècle, l'humanité disposait de deux vaccins antiviraux vivants : le vaccin antirabique et le vaccin antivariolique, ainsi que de trois vaccins bactériens "tués" contre : la typhoïde, le choléra et la peste. [12]

De nombreuses innovations dans le domaine de la vaccination sont en train de voir le jour. En effet, ces dernières années, les technologies de production de vaccins ont évolué rapidement, parallèlement aux évolutions réalisées dans d'autres domaines, tels que la biologie moléculaire, la microbiologie, l'immunologie...

Jusqu'à présent, les vaccins étaient développés dans l'optique de prévenir des maladies infectieuses. Les nouvelles découvertes ouvrent la porte à l'utilisation des vaccins dans la prévention d'autres maladies telles que les cancers, les allergies ou les maladies auto-immunes.

Des vaccins sont développés via des nouvelles techniques de recombinaison d'acide désoxyribonucléique (ADN). De nouveaux types d'adjuvants sont également en production. Une autre évolution porte sur la stabilité des vaccins et leur stockage. Il est en effet important, d'une part, de déduire les problèmes liés à leur exposition au gel et à la chaleur et d'autre part, de pouvoir obtenir des vaccins qui restent efficaces à température ambiante c'est-à-dire sans nécessité de les conserver au frais. [13]

La vaccination utilisant des acides nucléiques s'est développée au cours des dernières décennies. Elle représente une méthode prometteuse et particulièrement attractive pour prévenir ou guérir des maladies infectieuses ou cancéreuses. Cette approche a suscité un regain d'intérêt mondial au cours de ces dernières années, suite aux progrès réalisés dans la compréhension du système immunitaire humain. Les vaccins à base d'acides nucléiques reposent essentiellement sur deux types de molécules, ADN et Acide Ribonucléique messenger (ARNm), qui, lorsqu'elles sont injectées chez un individu, permettent la synthèse de la protéine immunogénique.

Chapitre I Historique de la vaccination

Néanmoins, le développement de cette nouvelle génération de vaccins à ARNm ou à ADN nécessite encore de nouvelles méthodes pour augmenter l'expression et l'immunogénicité de la protéine produite. [14]

Bien que les vaccins à ARN messenger contre la COVID-19 soient les premiers vaccins de ce type, fabriqués à large échelle et approuvés par beaucoup d'instances médicales et principalement l'OMS, les chercheurs étudient et travaillent avec les vaccins à ARN messenger depuis des décennies. Ces vaccins ne sont pas nouveaux, car ils ont déjà été étudiés pour la grippe, le Zika, la rage et le cytomégalovirus (CMV) ainsi que pour une immunothérapie anticancéreuse. [15]

Chapitre II Différents types de vaccins

II.1. La conception des vaccins

La conception des vaccins a fait des progrès significatifs dans le siècle dernier, évoluant d'un heureux hasard vers une conception plus rationnelle grâce aux progrès de la compréhension du mécanisme et technologies immunologiques.

Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui déclenche une réponse immunitaire, ou le schéma de fabrication du composant actif. L'antigène peut être une petite partie de l'organisme à l'origine de la maladie, comme une protéine ou un sucre, ou il peut s'agir de l'organisme entier sous une forme atténuée ou inactive. [16]

Selon la biologie de l'infection et la maladie à prévenir, un vaccin peut nécessiter l'induction de différents mécanismes immunitaires adaptatifs humoraux (c'est-à-dire des anticorps) ou à médiation cellulaire (c'est-à-dire des cellules T) pour qu'il soit efficace.

Comprendre le mode d'action des vaccins est donc important pour prédire leur efficacité, leur profil d'innocuité et leur bénéfice attendu pour les individus vaccinés et la population générale.

Bien que les vaccins soient principalement considérés comme des outils pour la protection individuelle, les vaccins peuvent également protéger les populations non vaccinées en réduisant le taux de transmission d'une personne à une autre et en limitant le risque pour les individus d'être exposés. [17]

II.2. Composition d'un vaccin

Le composant principal d'un vaccin est bien sûr le ou les antigènes sous différentes formes en fonction du type de vaccin. Mais au-delà de cet ingrédient indispensable, on retrouve différents composés et ceci selon les différents types de vaccins :

- Un **diluant** : eau ou eau saline, utilisée pour diluer le vaccin jusqu'à la bonne concentration d'administration ;
- Des **stabilisateurs** : sucres (lactose ou saccharose) ou acides aminés (glycine...) ou albumine ou gélatine. Ils permettent de maintenir l'efficacité du vaccin au cours du temps et empêchent les composants du vaccin d'adhérer aux parois du flacon ou de l'aiguille ;
- Des **conservateurs** : thiomersal ou phénoxyéthanol ou phénol. Utilisés pour éviter les contaminations du vaccin par des agents bactériens ou fongiques, ils ne sont pas présents dans tous les vaccins. Seuls les vaccins multi-doses (comme ceux utilisés pour la

pandémie grippale de 2009) en contiennent à l'état de traces. Ce type de vaccin est très peu utilisé en France car les enfants ne sont plus vaccinés à l'école de manière collective aujourd'hui.

- **D'autres substances** sont retrouvées sous formes de traces, car utilisées pendant le processus de fabrication du vaccin (et dépendent donc des procédés de fabrication de chaque type de vaccin) :
 - **Des antibiotiques : néomycine, gentamicine (lors de la culture de virus sur cellules),**
 - Des **traces de milieux de culture** (lors de la culture du pathogène),
 - Des **agents d'inactivation** de l'agent pathogène ou de la toxine : formaldéhyde ou glutaraldéhyde,
 - Des **traces de protéines d'œufs** (par exemple dans le vaccin grippal produit par culture sur œufs de poule embryonnés),
 - Des **adjuvants**, utilisés pour augmenter l'efficacité du vaccin (augmenter la réponse immunitaire au vaccin). [18]

Les adjuvants les plus utilisés compte tenu de nombreuses données en faveur de leur sécurité sont les **sels d'aluminium**. Et depuis les années 90, de nouveaux adjuvants ont vu le jour : le **squalène** (précurseur des stéroïdes), des **dérivés bactériens** ou encore des **vésicules artificielles** composées de lipides et incluant ou non des protéines virales (liposomes et virosomes). Ils sont développés pour les situations où l'aluminium n'est pas efficace (par exemple dans le vaccin contre la grippe) ou pour augmenter encore l'effet de l'aluminium (par exemple dans l'un des vaccins anti-HPV). [19]

II.3. Classification des vaccins

Il existe différentes classifications qui varient en fonction du germe pathogène ou des procédés de fabrication. La littérature n'a pas précisé une classification de référence du fait du développement continu dans le monde des vaccins. Ces progrès ciblent non seulement la composition, mais aussi la production et le mode d'administration. Ainsi, la vaccinologie moderne intègre de nouvelles connaissances en immunologie fondamentale et en microbiologie, dans les récentes technologies. [8]

II.3.1. Les vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués contiennent des agents pathogènes qui ont été affaiblis, modifiés ou sélectionnés pour être moins virulents que leurs homologues de type sauvage. Sous leur forme altérée, ils sont incapables de provoquer la maladie dans la cellule hôte. [9]

Ils se multiplient dans l'organisme du vacciné et c'est l'antigène constitué par la masse de bactéries ou de virus produite qui induit l'immunité.

Ils doivent présenter un compromis entre la capacité à se multiplier, importante pour leur efficacité, et l'absence de pouvoir pathogène, essentielle pour la sécurité. Les vaccins entrant dans cette catégorie sont le **Bacille de Calmette et Guérin (BCG)**, le vaccin **antipoliomyélitique Sabin oral**, le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (ROR), le vaccin contre la varicelle et celui contre la fièvre jaune.

Cette catégorie de vaccins est très efficace dans les infections qui induisent principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Ils déclenchent l'apparition d'anticorps comme le ferait une infection naturelle asymptomatique. Une seule injection suffit en général, mais pour un patient répondant mal, des revaccinations peuvent être nécessaires.

Ces vaccins sont utilisés lorsque le pathogène responsable de la maladie, essentiellement des virus, est difficile à cultiver ou à purifier. Ils restent le meilleur mode de vaccination. Mais si on ne peut atténuer le germe, on procède de façon différente. Toutefois, ces vaccins sont contre indiqués chez les femmes enceintes et chez les personnes immunodéprimées.

En général, pour obtenir un vaccin vivant atténué, on utilise directement le pathogène concerné que l'on cherche à adapter ou à modifier à l'aide de différentes techniques, telles que les passages successifs sur un organisme différent de l'organisme naturellement atteint ou la culture sur des cellules provenant d'un organisme différent.

II.3.2. Les vaccins inactivés ou tués

Ils contiennent des agents infectieux qui ont été tués grâce à un produit chimique ou par la chaleur. Ils sont donc inoffensifs, mais restent capables de susciter une réponse du système immunitaire.

Ils ont l'avantage d'éliminer tout risque lié au caractère infectieux. Ces préparations sont inertes et ne peuvent provoquer que de faibles réactions d'intolérance ou d'hypersensibilité, ou encore une réaction fébrile temporaire. C'est la raison pour laquelle tous les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte et les personnes immunodéprimées. [9]

Parmi les vaccins inactivés on trouve **le vaccin contre la coqueluche**. Il contient quelques protéines de la surface de la bactérie. Son action est soutenue par un sel d'aluminium (adjuvant). [20]

II.3.3. Les sous-unités vaccinales

Les vaccins sous-unitaires contiennent un antigène purifié au lieu d'utiliser des micro-organismes entiers. Les antigènes purifiés peuvent être des anatoxines, des fragments subcellulaires ou des molécules de surface, qui sont transportés par différents transporteurs. [9]

Dans cette partie, nous allons présenter les différents éléments d'un agent pathogènes qui peuvent être utilisés dans le cas des sous-unités vaccinales.

II.3.3.1. Les anatoxines

La pharmacopée Européenne définit les anatoxines bactériennes comme étant des substances « préparées à base de toxines par réduction de leur toxicité à un niveau non décelable ou par neutralisation complète de cette toxicité aux moyens de méthodes physiques ou chimiques, tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates ». Les toxines sont obtenues à partir de souches sélectionnées de microorganismes. Donc l'anatoxine est un antigène. [9]

Parmi les anatoxines, on trouve :

L'anatoxine diphtérique est préparée à partir d'une toxine produite à partir d'une souche de *Corynebacterium diphtheriae* dans un milieu de culture immergé aéré. La toxine est purifiée par précipitation, convertie en anatoxine par addition de formaldéhyde et concentrée par ultrafiltration.

Le vaccin antidiphtérique monovalent est rarement administré seul, il est souvent associé à d'autres vaccins.

Les vaccins combinés contre diphtérie-tétanos-coqueluche-polio-méningite à HIB (avec ou sans hépatite B) ont été développés spécialement pour les nourrissons. Pour les adolescents et les adultes, le vaccin contre la coqueluche est combiné aux vaccins contre le tétanos, la diphtérie et éventuellement la poliomyélite. [21]

II.3.3.2. Les vaccins polysaccharidiques

Les vaccins polysaccharidiques, ou polysidiques, sont constitués de substances pouvant être extraites de la capsule de certaines bactéries et qui, comme les protéines, sont antigéniques, c'est-à-dire qu'ils induisent la formation d'anticorps protecteurs. [9]

II.3.3.2.1. Les vaccins polysaccharidiques non conjugué ou purifiés

Les vaccins non conjugués sont obtenus uniquement à partir de sucres spécifiques d'une bactérie. Ils induisent des réponses immunitaires de plus courte durée. L'effet de rappel est faible ou nul et l'efficacité de ces vaccins est faible chez les enfants de moins de 2 ans. [22]

Le vaccin non conjugué protège contre les 23 types de pneumocoque les plus fréquents. Le vaccin est recommandé aux personnes âgées de 65 ans et plus. Il est aussi indiqué pour les personnes âgées de 2 à 64 ans qui ont un risque plus élevé d'infection grave à pneumocoque. [23]

Le polysaccharide constitue, avec le lipopolysaccharide et les protéines, le principal immunogène et antigène bactérien. Les polysaccharides capsulaires sont très bien supportés comme vaccins par l'organisme et sont relativement faciles à purifier.

Une réponse immunitaire est obtenue après une seule injection intramusculaire. Malheureusement les anticorps ne vont pas persister longtemps : ils décroissent en général en quelques mois, ce qui entraîne une production limitée dans le temps. [9]

Cependant, ces vaccins n'ont pas toujours un bon pouvoir immunogène. Pour cela, des vaccins polysaccharidiques conjugués ont été conçus.

II.3.3.2.2. Les vaccins polysaccharidiques conjugués :

Les vaccins conjugués sont obtenus en assemblant des sucres très spécifiques d'une bactérie à une protéine naturelle. Ils permettent d'obtenir une réponse immunitaire intense et durable. [22]

Comme exemple on trouve les vaccins contre les infections à pneumocoque ; le vaccin **Prevenar13** indiqué pour des personnes de six semaines et plus. [24]

II.3.4. Vaccins recombinants

Ils sont obtenus par génie génétique. Le gène codant un antigène donné peut être introduit dans une bactérie, une levure ou une cellule animale, qui vont servir d'« usines biologiques » pour la synthèse de l'antigène. Ces antigènes « recombinants » sont ensuite purifiés et peuvent servir de base à des vaccins moléculaires aussi appelés vaccins sous-unités. Il ne s'agit donc plus ici d'utiliser des germes entiers pour la vaccination, mais uniquement les molécules antigéniques des microorganismes. Nous pouvons citer par exemple le vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB).

II.3.5. Les vaccins vectoriels (vivants recombinants)

La stratégie de vaccination au moyen des vecteurs vivants recombinants peut être perçue comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, grâce à l'efficacité de l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule hôte. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Ils constituent les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert du matériel génétique dans la cellule hôte. Ainsi, ils sont majoritairement utilisés en essais cliniques.

Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés (le virus est alors défectif pour la réplication) et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt.

De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin qu'ils puissent être utilisés comme vecteurs de vaccination. Parmi eux on peut citer, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, Pseudo-particules virales ou « VLP »

Les VLP « virus-like particule » sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière reproduisant fidèlement la structure des particules virales. L'assemblage particulière de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur haut niveau de sécurité.

À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus. [8]

II.4. Est-ce que la dangerosité du pathogène va entraîner le ciblage d'une vaccination avec le pathogène entier ou seulement une partie du pathogène ?

La conception des vaccins est passée par plusieurs étapes, qui ont été dictées par l'état des connaissances scientifiques et méthodologiques (microbiologie, virologie, immunologie, biologie moléculaire...), l'agent pathogène (bactéries, virus), sa pathogénicité et sa virulence. En effet plus un agent pathogène est dangereux et plus la tendance pour la vaccination optera pour l'utilisation d'une partie seulement de l'agent pathogène. Cependant, les vaccins qui contiennent l'agent pathogène entier offrent une immunité plus durable dans le temps par rapport aux vaccins qui comportent seulement une partie de l'agent pathogène.

II.5. Etat des lieux sur la vaccination virale (ou anti-rétrovirus)

Nous résumons dans le tableau 1, l'état des lieux sur la vaccination depuis la découverte de la maladie jusqu'à la conception du vaccin.

Tableau 1 De la découverte de la maladie jusqu'à la conception du vaccin

Maladies	Date d'identification	Date d'introduction du vaccin	Types de vaccins
Rage	1881 ^a	1885	Virus vivant atténué
Fièvre jaune	1900	1936	Virus vivant atténué
Influenza	1933	1938	Virus inactivé
Polio	1907	1955	Virus atténué ; virus inactivé
Rougeole	1911	1963	Virus vivant atténué
Oreillons	1934	1967	Virus vivant atténué
Rubéole	1962	1969	Virus vivant atténué
Encéphalite japonaise	1935	1974	Virus inactivé
Adénovirus	1953	1980	Virus vivant atténué
Hépatites B	1971	1981	Vaccin recombinant
Varicelle	1952	1983	Virus vivant atténué
COVID-19 ^b	2019	2020	ARNm, virus inactivé, adénovirus, sous-unité.

- a. Le cas de la rage est unique en ce que l'agent transmissible n'a pas été complètement caractérisé avant de nombreuses années plus tard. [25]
- b. Si on compare la date d'apparition de la COVID-19 et la production de différentes variétés de vaccins par rapport aux autres maladies infectieuses, on peut dire que la technologie a beaucoup évolué.

II.6. Chronologie des vaccins commercialisés sur le marché mondiale

- A la fin du XIXe siècle, on disposait de deux vaccins antiviraux vivants : vaccin antirabique et vaccin antivariolique, ainsi que trois vaccins bactériens tués pour la typhoïde, le choléra et la peste.
- En 1921, Naissance du BCG, contre la Tuberculose.

- En 1927, est mis sur le marché le vaccin contre le tétanos par Pierre Descombey et Gaston Ramon.
- En 1956, une mise au point du vaccin antipoliomyélitique oral.
- En 1994, le Labo. Pasteur/Mérieux a mis sur le marché le vaccin pentavalent DTCP et Hib (diphthérie, tétanos, coqueluche, polio et *haemophilus influenzae b*).
- En 1995, commercialisation du vaccin contre la Varicelle et l'hépatite A.
- En 1999/2000, amélioration des vaccins pentavalent (D, T, C acellulaire, P et Hib), hexavalent (pentavalent + hépatite B), les vaccins contre les méningites A et C conjugué et pneumo-conjugué, la varicelle + ROR, le virus respiratoire syncytial, le choléra, la typhoïde (nouveaux vaccins) et la grippe.
- En 2006, Deux vaccins anti-rotavirus (contre les gastro-entérites) sont mis sur le marché en France.
- En 2008, le laboratoire pharmaceutique britannique GlaxoSmithKline (GSK) annonce avoir obtenu de la Commission européenne la première autorisation de commercialisation dans les 27 pays de l'Union Européenne du vaccin pré-pandémique contre la grippe aviaire (virus H5N1) : le Prépandrix.
- En 2009, mise sur le marché mondial du vaccin pandémique H1N1. [8]
- En 2019, un virus a été découvert, qu'on appelle **SARS-CoV-2**, et De nombreuses équipes travaillent sur le développement d'un vaccin prophylactique de l'infection à SARS-CoV-2, capable d'induire une réponse cellulaire et/ou humorale spécifique et neutralisante. Nous donnerons plus de détails dans le troisième chapitre.
- En 2020, les vaccins à ARNm commencent déjà à être élaborés en vue de lutter contre la COVID-19.

II.7. Les vaccins classiques et modernes

II.7.1. Les vaccins classiques

Un vaccin classique est une « préparation antigénique destinée à susciter le développement d'une immunisation active spécifique » définit le Dr Gayet. Cette immunisation peut être obtenue en injectant une particule virale atténuée (vaccins vivants atténués) ou inactivée (vaccins inactivés) ou une partie de l'enveloppe virale (antigène protéique d'enveloppe) afin de provoquer une première rencontre entre le principal antigène viral et les cellules immunitaires. Ce sont des vaccins qui nécessitent l'utilisation d'adjuvants. Exemple : le vaccin ROR, vaccin antigrippal...

II.7.2. Les vaccins modernes

Un vaccin moderne est un vaccin conçu d'une technique vaccinale très récente particulièrement innovante réalisée avec des techniques de biologie moléculaire. C'est un vaccin basé sur une technologie à base d'ARNm ou acide ribonucléique. L'ARN messenger est une molécule qui sert d'intermédiaire entre l'ADN et les protéines pour lesquelles il code. Le vaccin à ARN messenger est un vaccin qui consiste à utiliser le gène du virus qui code pour la formation de la protéine de surface (Spike ou S).

Ces vaccins sont plus faciles à produire que les vaccins classiques ce qui explique en partie leur développement rapide. "Les vaccins classiques sont constitués de particules virales ou de parties de la particule virale. Avec le vaccin à ARN messenger il n'y a plus besoin de cultures cellulaires, ni l'utilisation des adjuvants.

Exemple : les vaccins contre la COVID-19 ; Moderna, Pfizer [26]

Chapitre III : Contre quel pathogène sont-ils adaptés ?

III.1. Impact de la vaccination

L'homme est dans une recherche constante de moyens efficaces pour se protéger contre différents agents pathogènes. L'antibiothérapie, qui a fait ses preuves surtout dans le cas des agents pathogènes bactériens, remplit un aspect curatif, ce qui n'est pas suffisant face à des maladies mortelles. L'émergence de nouvelles épidémies (surtout des maladies respiratoires) très mortelles à différente période a conduit à l'adoption de stratégies préventives reposant sur la large diffusion de règles d'hygiène simples et la vaccination.

En termes curatif, les antibiotiques n'ont pas d'effet sur les virus respiratoires et il existe aujourd'hui peu de traitements antiviraux qui ont fait la preuve de leur efficacité.

Cependant, l'émergence de résistance aux traitements antiviraux et l'identification de nouveaux virus respiratoires compliquent l'approche thérapeutique des infections virales respiratoires. Le problème majeur auquel est confronté le praticien réside dans la multiplicité des virus respiratoires susceptibles d'être responsables d'une même symptomatologie, et de l'approche thérapeutique actuelle ne ciblant qu'un seul virus.

Ceci nécessite d'une part de disposer d'un test permettant d'identifier très rapidement le virus en cause car les traitements curatifs actuels ne sont efficaces qu'à un stade précoce de l'infection, et en parallèle, de développer de nouvelles approches thérapeutiques ciblées plus largement sur le renforcement des défenses immunitaires antivirales. La recherche est actuellement très active dans ce domaine. [17]

III.2. But de la vaccination

La vaccination a deux buts principaux stopper la circulation de l'agent pathogène et prévenir la maladie en préparant le corps de la personne vaccinée à une réponse immunitaire plus forte et plus rapide en cas d'infection. En effet, les vaccins antiviraux vont prévenir ou modifier la sévérité de la maladie chez l'individu et interrompre ou réduire la transmission du virus à d'autres personnes sensibles. (Arvin et Greenberg, 2005) [in 27]

Dans certains cas des vaccins à plusieurs valences ont été conçus, ils permettent d'apporter une protection contre plusieurs maladies à la fois. Comme les exemples suivants :

1) **Le PRIORIX** est commercialisé depuis 1999. On retrouve les valences suivantes :

- Virus de la rougeole vivant atténué de la souche Schwarz, qui dérive de l'isolement originale Edmonston (WER 9217)

- Virus des oreillons vivant atténué de la souche RIT 4385 dérivée de la souche Jeryl Lynn
- Virus de la rubéole vivant atténué de la souche Wistar RA 27/3

2) **MMR VAXPRO** est commercialisé depuis 2008. On retrouve les valences suivantes :

- Virus de la rougeole de la souche Edmonston Enders
- Virus des oreillons de la souche Jeryl Lynn
- Virus de la rubéole de la souche Wistar RA 27/3 [27]

Avec le début du 21^{ème} siècle, les avancées scientifiques en virologie et l'immunité humaine promettent plus de progrès dans le contrôle des maladies virales humaines même si le grand challenge est de concevoir des vaccins contre les virus à ARN dont l'instabilité constitue le plus gros problème à gérer. Les mutations du génome viral font apparaître des variants viraux qui peuvent être plus dangereux et qui nécessitent le renouvellement du vaccin pour une meilleure protection contre les nouveaux variants.

L'année 2020 a posé un grand défi à l'humanité avec l'apparition fin 2019 de l'épidémie de la Covid-19. Vu l'effet mortel sur une partie des patients infectés, il était primordial de concevoir un vaccin puisque les traitements curatifs présentaient une efficacité variable. Différents vaccins ont pu être mis au point, en utilisant différentes stratégies.

III.3. SARS-CoV-2 et COVID-19

III.3.1. Origine

Les marchés aux animaux ont été impliqués dans l'épidémie de SRAS-CoV en 2002-2003. On supposait que les animaux sauvages étaient également impliqués dans l'émergence du SARS-CoV-2 2019. Les premières enquêtes sur l'origine de COVID-19 suggèrent que le SARS-CoV-2 2019 est peut-être passé des chauves-souris à l'homme. [28]

La proximité génétique du SARS-CoV-2 avec la souche BatCoV RaGT13 indique une origine chauve-souris très probable mais cela reste à démontrer. L'existence d'un hôte intermédiaire reste hypothétique, le pangolin a été cité mais là aussi des preuves restent à apporter. Le SARS-CoV-2 aurait émergé, avant 2009, par recombinaison puis mutations successives à partir d'une souche ancestrale. Le coronavirus humain le plus proche est le SARS-CoV-1 avec lequel il partage l'organisation génomique. [29]

Depuis son émergence à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, l'épidémie de maladie à coronavirus 2019 a rapidement évolué vers une **pandémie**. La COVID-19 est caractérisée par de la fièvre, une toux, de la fatigue, un essoufflement, une pneumonie et d'autres symptômes des voies respiratoires, et dans de nombreux cas progresse vers la mort. [5]

III.3.2. Epidémiologie

Tous les âges sont à risque de contracter la maladie. En effet, la maladie est transmise par de grosses gouttelettes résultant de la toux et des éternuements d'individus symptomatiques. Dans certains cas, l'infection peut survenir chez des personnes asymptomatiques et avant le début des symptômes. En mars 2020, l'OMS a annoncé qu'il y avait environ 87 317 cas de COVID-19 dans le monde ainsi que 2 977 cas confirmés de décès. [6]

Le virus et la maladie qu'il cause (COVID-19) se sont maintenant propagés dans le monde entier et sont responsables d'une pandémie en cours qui a coûté la vie à des centaines de milliers des personnes. Dans les mois qui ont suivi son émergence, la communauté des agents de santé et des chercheurs a agi rapidement pour séquencer le virus, établir des chaînes de transmission, élucider le récepteur et tester les agents thérapeutiques.

Ces efforts ont révélé des similitudes et des différences entre le SRAS-CoV-2 et le virus associé, le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV). Les deux virus ont des présentations cliniques similaires, la charge virale la plus élevée étant identifiée dans les échantillons des voies respiratoires inférieures.

Depuis la reconnaissance de la maladie à coronavirus 2019, un large éventail de gravité de la maladie a été décrit, à partir d'une infection asymptomatique (définie par l'OMS comme une personne infectée qui ne développe finalement pas des symptômes cliniquement apparents) à une maladie grave et à la mort. Suite à son émergence, plus de 115 millions de cas ont été identifiés et pas moins de 3 millions de décès attribuables dans le monde. [30]

III.3.3. Transmission

Depuis le premier rapport en provenance de Chine, la maladie s'est propagée rapidement et le nombre de cas a augmenté de façon exponentielle. La propagation de la maladie parmi les personnes qui ne se sont pas rendues à Wuhan et parmi les travailleurs de la santé a suggéré une propagation du virus d'une personne à une autre, ce qui est considéré comme la principale forme de transmission. [6] [30]

Le mode exact de transmission de ce virus est inconnu. Mais, comme avec d'autres virus respiratoires, l'infection transmise par des gouttelettes, directement ou indirectement, par des vecteurs passifs est probablement le mode de transmission prédominant. [6]

C'est que l'interaction avec les personnes atteintes de la maladie peut conduire à contracter la maladie car la propagation se produit à partir de la libération de gouttelettes respiratoires, principalement par la toux. Par conséquent, un contact étroit avec des personnes atteintes de COVID-19 peut entraîner une transmission. [31]

D'autres travaux de recherche sont en cours pour mieux comprendre la propagation du virus et déterminer les environnements les plus risqués et les raisons pour lesquelles ils le sont. Des chercheurs étudient également les nouveaux variant et les raisons pour lesquelles le taux de transmission de certains d'entre eux est plus élevé (lien vers les rapports de situation de l'OMS). [32]

III.3.4. Traitement et Prévention

La pandémie de COVID-19 qui a frappé le monde bat aujourd'hui son plein. Parallèlement aux actions menées par l'OMS et ses partenaires pour riposter à cette pandémie (suivi de la pandémie, conseils sur les interventions essentielles, distribution de fournitures médicales vitales à ceux qui en ont besoin), une course aux vaccins a été engagée. [6]

La première étape du traitement des personnes suspectées d'avoir COVID-19 est un isolement adéquat afin d'éviter la propagation à d'autres contacts. En outre, les personnes suspectées d'avoir la maladie doivent être invitées à porter un masque chirurgical et à répéter l'hygiène de la toux. [32]

Les vaccins sont une nouvelle arme essentielle dans la lutte contre la COVID-19 et il est extrêmement encourageant de constater que beaucoup d'entre eux s'avèrent efficaces et passent en phase de mise au point. Travaillant le plus vite possible, des scientifiques du monde entier collaborent et innovent pour fournir des tests de dépistage, des traitements et des vaccins qui, ensemble, permettront de sauver des vies et de mettre fin à la pandémie. [59]

Dans le chapitre suivant, nous tenterons de donner des indications sur les différents vaccins contre la COVID-19.

Chapitre IV. Vaccins anti COVID-19

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par une maladie aiguë sévère syndrome respiratoire du SARS-CoV-2 a posé une menace grave pour la santé publique.

La propagation interhumaine du SRAS-CoV-2 a été confirmée et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré COVID-19 une urgence sanitaire de portée mondiale. [6]

Pour mieux comprendre le virus, de nombreuses études ont été réalisées et des stratégies ont été mis en place dans le but d'empêcher la propagation de la COVID-19, et de développer des médicaments et des vaccins sûrs et efficaces. Par exemple, la découverte de la structure des protéines virales, telles que la protéine S a fourni des informations pour la conception des traitements curatifs et préventifs contre le SRAS-CoV-2. De plus, élucider les réponses immunitaires induites par le SARS-CoV-2 accélère le développement de différentes thérapies. Essentiellement, des divers médicaments à petites molécules et des vaccins sont en cours de développement pour traiter la COVID-19. [33]

IV.1. Antigène cible pour les vaccins SARS-COV-2

Les coronavirus, y compris le SARS-CoV, le MERS-CoV et le SARS CoV-2, sont des virus à ARN simple brin à répllication cytoplasmique, à sens positif, avec quatre protéines structurales, à savoir la protéine S, la protéine d'enveloppe, la protéine membranaire et protéine de la nucléocapside. Généralement, la protéine S joue un rôle crucial dans le déclenchement de la réponse immunitaire au cours de la progression de la maladie. [34]

La principale cible antigénique à l'heure actuelle est la sous-unité S1 de la protéine Spike, à l'instar des vaccins développés pour le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV car son exposition membranaire facilite sa reconnaissance par le système immunitaire. De plus, cibler ce site permettrait d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules. Cependant, d'autres sites de la protéine Spike ou d'autres protéines non structurales pourraient être de bons candidats. Une fois la cible antigénique définie, plusieurs stratégies vaccinales peuvent être évaluées : vaccination à partir d'ARN, d'ADN, de protéine recombinante, ou de vecteur viral. [33]

Des études ont rapporté que les vaccins codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 provoquaient de puissantes réponses immunitaires cellulaires et humorales dans des modèles murins et dans des essais cliniques. De même, le gène S est considéré comme une cible clé pour les vaccins contre le SRAS-CoV-2.

La protéine S de SRAS-CoV-2, en particulier le domaine liant le récepteur (RBD), est capable d'induire des anticorps neutralisants (NAbs) et des réponses immunitaires des

lymphocytes T. Ainsi, RBD est une solution prometteuse cible pour les vaccins contre le SRAS-CoV-2 et les connaissances antérieures de l'utilisation de vaccins à base de RBD contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV pourrait informer la conception des vaccins SARS-CoV-2 basés sur le RBD.

Outre la protéine S, d'autres protéines, telles que la protéine N, Protéine M, protéines non structurales (nsps) et protéines accessoires, peuvent avoir un potentiel antigénique.

En effet, les protéines virales et leurs interactions avec les facteurs de l'hôte ont été associées à des réponses immunitaires déséquilibrées, telles que de faibles niveaux d'interférons de type I (IFN-I) et d'IFN-III, et des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires.

Une autre étude a rapporté que les antisérums contre les protéines M présentaient un titre élevé en Anticorps neutralisations contre le SRAS-CoV, indiquant l'importance de protéine M pour le développement d'un vaccin efficace à base de protéines. [35]

IV.2. Différents types vaccins anti COVID-19

Les vaccins sont la principale stratégie d'intervention dans le contrôle de la transmission et de l'infection des coronavirus. Plusieurs types de vaccins contre le SRAS-CoV-2 sont actuellement en cours de développement, notamment des vaccins inactivés, des vaccins à acide nucléique (ARNm), des vaccins à base d'adénovirus, vaccins vectoriels et vaccins à sous-unités recombinantes.

Cependant, en raison de l'identification et de la publication rapide de la séquence du gène du SRAS-CoV-2, ce n'était qu'une question de mois avant que le premier vaccin candidat ne soit prêt pour les tests cliniques. Actuellement, plus de 60 vaccins contre le SRAS-CoV-2 sont en cours de développement à différentes phases d'essais cliniques. [35]

La durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques. [30]

IV.2.1. Les vaccins inactivés

Le développement de vaccins inactivés nécessite un virus cible, initialement inactivé, soit par voie chimique, ou par irradiation. Cela permet de détruire les acides nucléiques du virus, tout en gardant les antigènes viraux intacts. Les caractéristiques immunologiques et l'efficacité des vaccins inactivés anti COVID-19 ont été étudiées dans des modèles animaux lors de l'émergence du premier SRAS virus. [36]

En raison de la présence du virus entier dans le système immunitaire, les réponses immunitaires sont susceptibles de cibler non seulement **la protéine S** du SRAS-CoV-2 mais également plusieurs éléments comme la membrane, l'enveloppe et la nucléoprotéine.

Conception

Les vaccins inactivés, également appelés vaccins tués, sont produits en cultivant d'abord le virus, puis en l'inactivant par traitement avec des produits chimiques, de la chaleur ou des radiations. Les vaccins contre l'hépatite A, la polio, et la rougeole entrent dans cette catégorie. Les virus contenus dans ces vaccins ne peuvent pas se reproduire et ne risque donc pas de provoquer une infection, même chez les patients immunodéprimés.

Par exemple, CoronaVac de Sinovac a été développé avec de la β -propiolactone comme agent inactivant et formulé avec de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant.

Par ailleurs, son procédé relève des vaccins classiques, le virus est inactivé au moyen d'un traitement chimique et injecté dans l'organisme pour faire réagir l'organisme et produire des anticorps capables de reconnaître le coronavirus. [37]

La plate-forme de vaccins à virus entiers inactivés est une plate-forme de fabrication établie pour la production de vaccins, et les sels d'aluminium ajoutés à ces virus sont les adjuvants les plus couramment utilisés dans les vaccins humains, mais nécessitent fréquemment des doses multiples pour induire une protection. [38]

Avantage

Les vaccins produits par cette méthode sont plus stables que les vaccins vivants atténués mais leur limite est principalement liée à la courte durée de la réponse immunitaire qui nécessite l'inoculation de quantités plus importantes de vaccin ou l'association du microorganisme inactivé à un adjuvant. La réponse immunitaire déclenchée est dirigée non seulement contre la protéine Spike mais également contre de nombreux autres antigènes du SRAS-CoV-2. Alors que la réponse induite est généralement plus faible concernant celle induite par les virus atténués, le vaccin est plus facile à manipuler, moins coûteux et beaucoup plus sûr.

Par rapport à d'autres vaccins ciblant uniquement la protéine S, les vaccins inactivés pourraient apporter un avantage supplémentaire aux femmes enceintes et aux personnes immunodéprimées en renforçant leurs réponses des lymphocytes T contre de nombreuses protéines du SRAS-CoV-2. [35]

Inconvénients

Cependant, il existe un risque potentiel associé à la santé publique qui peut être dû à une inactivation incomplète, ce qui conduit à des réponses immunitaires ou inflammatoires indésirables. [39]

Deux vaccins candidats inactivés contre le SRAS-CoV-2 sont actuellement, les plus utilisés :

IV.2.1.1. Sinovac

Initialement lancé sous le nom de « PiCoVacc », CoronaVac, il s'agit d'un vaccin candidat purifié et inactivé avec adjuvant d'alun. Le candidat vaccin a été produit par propiolactone ensuite activation de la souche CN2 du SRAS-CoV-2 isolée du lavage bronchoalvéolaire d'un patient hospitalisé à Wuhan. [40]

Efficacité

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a approuvé un deuxième vaccin chinois pour une utilisation d'urgence. CoronaVac s'est avéré efficace à 51% pour prévenir la COVID-19 dans les essais de stade avancé et les chercheurs disent qu'il sera essentiel pour freiner la pandémie.

Le groupe stratégique consultatifs d'experts sur la vaccination (SAGE) a évalué de manière approfondie les données sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin et a recommandé son utilisation pour les personnes âgées de 18 ans et plus.

Nombre de dose

SAGE recommande l'utilisation du vaccin CoronaVac en 2 doses (0,5 ml) administrées par voie intramusculaire. L'OMS recommande un intervalle de 2 à 4 semaines entre la première et la deuxième dose. [42]

Sur la base des données rapportées jusqu'à présent, le vaccin semble sûr puisque seules quelques personnes ont présenté des symptômes bénins tels que des maux de tête. [41]

Condition de conservation

Zeng a déclaré que le vaccin CoronaVac peut être conservé dans un réfrigérateur de température normal c'est-à-dire 2 °C à 8 °C et il reste valable pour une période allant jusqu'à trois ans, offrant un avantage pour la distribution dans des endroits où l'accès à la réfrigération est un défi. [43]

IV.2.1.2. Sinopharm

Le vaccin BBIBP-CorV contient une souche SARS-CoV-2 inactivée à l'intérieur des cellules vero. L'enquête montre que ce vaccin induit des anticorps neutralisants chez plusieurs espèces de mammifères tout en montrant également une efficacité protectrice avec le défi SARS-CoV-2 chez les macaques rhésus. Depuis août 2020, ce vaccin est testé pour la prophylaxie contre le COVID-19 dans le cadre d'essais cliniques sur l'homme. [44]

Efficacité

Un vaste essai multi-pays de phase 3 a montré que deux doses, administrées à un intervalle de 21 jours, ont une efficacité de 79 % contre l'infection à SARS-CoV-2 symptomatique 14 jours ou plus après la deuxième dose. Le SAGE a rigoureusement évalué les données de qualité, d'innocuité et d'efficacité du vaccin et a recommandé son utilisation pour les personnes âgées de 18 ans et plus. L'OMS actualisera ses recommandations à la lumière des nouvelles données disponibles. Ce vaccin n'a pas encore été évalué dans le contexte de la circulation étendue de variant préoccupant. [45]

Nombre de dose

Le SAGE recommande d'utiliser le vaccin BBIBP-CorV selon un calendrier de deux doses (0,5 ml chacune) administrées par voie intramusculaire. L'OMS recommande un intervalle de trois à quatre semaines entre la première et la deuxième dose. [44]

Le profil d'innocuité du vaccin était assez bon car tous les effets indésirables documentés étaient légers ou modérés et aucun événement grave n'a été signalé. [39]

Condition de conservation

Tout comme le vaccin CoronaVac, le vaccin Sinopharm peut également être conservé dans un réfrigérateur de température normal entre 2 °C à 8 °C. [43]

Nous résumons tout ce dont on doit savoir sur les vaccins inactivés contre la COVID-19 dans le tableau 2.

Tableau 2 Vaccins inactivés contre la COVID-19

	Sinovac	Sinopharm
Age des vaccinés	de 18 ans et plus	de 18 ans et plus
Nombre de dose	Deux injections après 2 ou 4 semaines	Deux injections après 3 ou 4 semaines
Efficacité	51%	79 %
Mode d'administration	voie intramusculaire	voie intramusculaire
Condition de conservation	Entre 2 à 8°C	Entre 2 à 8°C
Effets indésirables	Maux de tête	Légère

IV.2.2. Les vaccins à base d'ARNm

Les vaccins à acides nucléiques, tels que les vaccins à ARNm et les vaccins à ADN, sont d'autres formes de vaccins dont l'avenir semble prometteur en cancérologie et infectiologie. Ces vaccins sont livrés dans les cellules humaines, où elles seront ensuite transcrites en protéines virales. Parmi les protéines du SARS-CoV-2, la protéine S a été la candidate la plus communément utilisée. Les vaccins à ARNm représentent une alternative par rapport aux vaccins conventionnels en raison de leur puissance, leur rapide capacité de développement et leur production rentable. [33]

Conception

Dans la plupart de ces projets de vaccins, l'ARNm est porté par des microvésicules lipidiques (liposomes). [38]

L'ARN du SARS-CoV-2 a une longueur de 30 kb, qui comprend un Structure 5'-cap et queue 3'-poly-A. Le premier cadre de lecture ouvert (ORF) avec plus de 65% de son génome code pour 16 protéines non structurales, tandis que les autres ORF sur 35% de son génome plus proche de l'extrémité 3' codent au moins 4 principales protéines structurales à savoir les protéines des spicules (S), membrane (M), enveloppe (E) et nucléocapside (N).

La protéine S, qui permet au virus d'entrer dans les cellules hôtes en se liant aux récepteurs ACE2, a donc été considérée comme la principale cible vaccinale pour prévenir l'infection et la prolifération virale. L'ARNm peut être délivré par des nanoparticules lipidiques pour protéger contre la dégradation, faciliter l'échappement endosomal. Un choix des cellules cibles peut être réalisé, grâce à des ligands à la surface de ces liposomes. [46]

D'autres modifications sont apportées à l'ARNm du vaccin pour lui permettre de ne pas d'être dégradé, d'être identifié comme un ARNm c'est-à-dire d'être traduit par les ribosomes de la cellule hôte et enfin de permettre à la protéine S produite d'être dirigée vers une localisation précise. Les modifications apportées peuvent être résumées en :

- Une coiffe : elle joue plusieurs rôles, dont celle de montrer à la cellule l'origine de l'ARNm (dans le noyau). Cela évite à la cellule de détruire cet ARNm injecté lors de la vaccination. Les deux premiers nucléotides de la séquence (GA) jouent le rôle de la coiffe.
- La région 5' non traduite : l'ARNm est lu par les ribosomes dans le sens 5' – 3' lors de la traduction. Les régions 5'-UTR jouent un rôle fondamental dans la stabilité de la molécule d'ARNm et dans l'efficacité de la traduction.
- Le peptide signal S : le début de la séquence codante code pour un peptide signal servant à l'adressage de la protéine après sa traduction. L'adressage est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une protéine d'être dirigée vers la bonne position.
- Partie codante : la partie codante de l'ARNm est en réalité constituée de 3 777 nucléotides.
- La queue poly A : la fin de l'ARNm est polyadénylée. Elle est indispensable à la maturation et à l'activité de l'ARNm qui la porte. [47]

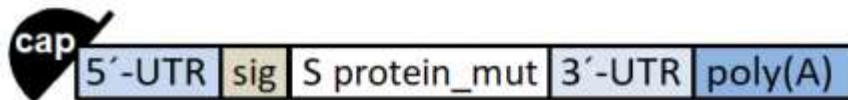


Figure 3 : L'ARNm du vaccin

Une fois le vaccin administré, l'ARNm contenu dans les nanoparticules lipidiques atteint les cellules cibles et est adsorbé par des mécanismes spécifiques aux cellules. Dans le cytoplasme cellulaire, l'ARNm est traduit par les ribosomes en la protéine codée (par exemple ; la protéine S), qui est ensuite exprimée à la surface de la cellule hôte.

Lorsque la protéine S est détectée par le système immunitaire inné, adaptatif l'immunité est déclenchée pour assurer une reconnaissance future et une réponse rapide aux rencontres ultérieures, telles que les infections par le SRAS-CoV-2. [46]

Avantage

Il y a plusieurs avantages à utiliser des vaccins à ARNm par rapport à d'autres plateformes. L'ARNm pénètre dans les cellules et est utilisé pour produire des protéines

d'antigène viral à partir de la cellule qui inclue des modifications post-traductionnelles naturelles. Cela imite le processus par lequel les infections virales naturelles se produisent, où les informations des génomes viraux sont utilisées pour produire des protéines virales à partir d'une cellule. Cela peut potentiellement améliorer la réponse immunitaire, y compris l'amélioration des réponses des cellules B et T. [48]

Le plus grand avantage des vaccins à base d'ADN et d'ARN est leur potentiel de développement rapide et de réduction des effets secondaires. De plus, les vaccins à base d'ARNm évitent le risque d'intégration avec le génome de la cellule hôte et sont capables de produire une protéine virale pure. [49]

Il peut être conçu pour avoir une efficacité de traduction élevée, avec modifications structurales pour améliorer sa stabilité. Enfin, l'ARNm peut être fabriqué rapidement à grande échelle, ce qui facilite une réponse rapide à la pandémie. [46]

Inconvénients :

La fragilité de l'ARN rend le stockage de ce type de vaccin beaucoup plus difficile. Un défi pratique des 2 vaccins à ARNm (BNT1262b2 de Pfizer et mRNA-1273 de Moderna) sont les exigences de la chaîne du froid pour le stockage et le transport à -70 et -20 degrés Celsius respectivement. Alors que les mécanismes de la dégradation physico-chimique clé des vaccins à ARNm restent flous, des efforts supplémentaires sont nécessaires pour améliorer leur stabilité. Un développement de méthodes analytiques pour surveiller la stabilité de ces ARNm à différentes températures est nécessaire, pour une vaccination efficace. [35] [36]

Actuellement, il existe deux types de vaccins à ARNm qui sont en phase III, d'essai clinique : BNT162b2 (Pfizer) et ARNm-1273 (Moderna).

IV.2.2.1. Pfizer

Issu d'une collaboration entre le laboratoire américain Pfizer et l'allemand BioNTech, le vaccin « BNT162 b2 » est créé le 18 novembre 2020. Il aura fallu seulement 10 mois aux laboratoires pour le fabriquer, un temps record.

L'un des vaccins à base d'ARN développé par Pfizer/Biotech BNT162b1 et BNT162b2 est entré dans un grand essai clinique de phase 3 avec 29481 participants. BNT162b1 est un ARNm modifié par des nucléosides codant le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 et a été préparé en tant que vaccin formulé à partir de nanoparticules lipidiques. [50]

Efficacité

Les résultats intermédiaires de cet essai clinique, utilisant les données des participants avec un suivi médian de 2 mois, indiquent que le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 était efficace à 95,0 % pour prévenir la COVID-19 symptomatique confirmé en laboratoire chez des personnes sans preuve d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. L'efficacité était tout aussi élevée dans une analyse secondaire incluant des participants avec ou sans preuve d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. [52]

Nombre de dose

Il est administré en deux doses avec un intervalle de 21 jours, par une injection intramusculaire.

Condition de conservation

La conservation de ce vaccin est par ailleurs très contraignante car il doit être maintenu dans un lieu où la température est entre -70°C à -80°C .

Le flacon congelé peut être conservé pendant 6 mois à une température comprise entre -90°C et -60°C au congélateur. Une fois décongelé, le flacon peut être conservé jusqu'à 1 mois entre $2-8^{\circ}\text{C}$. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30°C . [51]

IV.2.2.2. Moderna

Le vaccin Moderna (**ARNm-1273**), a été créé par une entreprise de biotechnologie américaine Moderna Therapeutics, et est aussi très similaire à celui du vaccin Pfizer.

Efficacité

Aux USA, lors de l'analyse intermédiaire de 95 cas COVID-19, il y avait 90 cas dans le groupe placebo contre 5 dans le groupe ARNm-1273, représentant un vaccin d'une efficacité de 94,5%. [46]

Nombre de dose

Il est administré en deux doses avec un intervalle de 28 jours, par une injection intramusculaire.

Condition de conservation

L'avantage que possède le vaccin Moderna sur celui de Pfizer/BioNTech repose sur une conservation moins contraignante : à moins 20 degrés plutôt que moins 80 degrés, une

Chapitre IV. Vaccin anti COVID-19

température que l'on peut retrouver dans un simple congélateur. Il peut aussi se conserver au réfrigérateur pendant un mois. [46]

Les vaccins à ARNm se résument de la manière suivante :

Tableau 3 les vaccins à ARNm

	BNT162b2 (Pfizer)	ARNm-1273 (moderna)
Age des vaccinés	A partir de 16 ans et plus	De 18 ans et plus
Nombre de dose	Deux injections après 21 jours	Deux injections après 28 jours
Efficacité	95 %	94.1 %
Mode d'administration	Voie intramusculaire	Voie intramusculaire
Condition de conservation	- 80°C	- 20°C
Effets indésirables	Douleur à court terme, légère à modérée au site d'injection, fatigue et maux de tête.	

Enfin, alors que 2 vaccins à ARNm sont actuellement disponibles contre la COVID-19, la logistique de fabrication, de stockage, de distribution et de vaccination de masse du public nécessite de la prévoyance et la planification. Cela testera de nombreux systèmes de santé nationaux et nécessite une approche fondée sur des preuves, y compris une évaluation pour tirer des leçons qui peuvent être appliquées pour de futures situations de pandémie. [33]

IV.2.3. Vaccins à vecteur d'adénovirus

Les adénovirus sont des virus non enveloppés composés d'une nucléocapside icosaédrique et d'un seul génome à ADN linéaire double brin. Il existe au moins 88 types d'adénovirus humains, répartis en sous-groupes A-G sur la base de la neutralisation par des antisérums et du génotypage. Le génome adénoviral est bien caractérisé et relativement facile à manipuler. [53]

Un vaccin, pour être efficace et durable, doit induire une immunité protectrice dans une population vis-à-vis d'un épitope/antigène spécifique. Actuellement, bon nombre des vaccins les plus efficaces et les plus sûrs utilisent des variantes atténuées d'un agent pathogène cible, entraînant une infection bénigne capable de produire une immunité de longue durée.

Par conséquent, les adjuvants sont considérés comme des composants clés supplémentaires du vaccin pour un processus d'immunisation réussi chez un individu en augmentant la réponse adaptative à un vaccin. L'un de ces adjuvants puissants peut être le vecteur adénoviral. [55]

Conception

Un certain nombre d'instituts de recherche et d'entreprises ont utilisé des adénovirus recombinants comme porteurs de vaccins. L'adénovirus a été modifié de telle sorte qu'il ne peut pas initier une infection virale productive. Le virus porteur pénètre dans les cellules, exprime la protéine S du SARS-CoV-2 puis arrête le cycle de vie du virus en raison d'un blocage de réplication. [49]

Les vaccins à vecteur viral sont basés sur un autre type de plate-forme de nouvelle génération, plus stable et moins coûteuse à fabriquer que les vaccins à ARNm. Ces vaccins utilisent des formes modifiées de virus, autres que l'agent pathogène cible, pour transmettre des messages génétiques aux cellules hôtes.

Le vecteur viral pénètre à l'intérieur des cellules hôtes, en produisant l'antigène vaccinal, sans pour autant induire la génération de nouveaux virions. Les protéines S sont synthétisées par la suite et vont stimuler une réponse immunitaire dirigée contre le virus du SARS CoV-2. [55]

Dans le but de concevoir des vaccins de manière rationnelle, différentes études ont testé des vecteurs d'adénovirus (Ad) défectueux pour la réplication en tant que plate-forme vaccinale. Les vecteurs adénoviraux sont prometteurs en tant que :

- Vecteurs vaccinaux en raison de leurs propriétés à stimuler les réponses immunitaires.
- Adjuvant en raison de leur capacité à stimuler la réaction immunitaire.

En plus de l'immunogénicité des adénovirus, les vecteurs adénoviraux ont été largement caractérisés, montrant :

- Un génome qui peut être facilement modifié en insérant des gènes exogènes d'intérêt.
- Une capsid virale relativement stable. [39]

Une fois administré, le vaccin délivre le gène du SARS-CoV-2 dans les cellules du corps. Les cellules utiliseront le gène pour produire la protéine S. Le système immunitaire de

la personne traitera cette protéine S comme étrangère et produira des défenses naturelles, des anticorps et des cellules T contre cette protéine.

Si, plus tard, la personne vaccinée entre en contact avec le SARS-CoV-2, le système immunitaire reconnaîtra la protéine S sur le virus et sera prêt à l'attaquer : les anticorps et les cellules T peuvent agir ensemble pour tuer le virus, empêcher sa pénétration dans les cellules du corps et détruire également les cellules infectées, aidant ainsi à se protéger contre la COVID-19. [56]

Les antigènes délivrés par des vecteurs adénoviraux sont connus pour induire à la fois une immunité cellulaire et humorale après une seule immunisation, ce qui permet leur utilisation comme outil de prophylaxie d'urgence en cas de pandémie. De plus, l'utilisation de deux immunisations donne une réponse immunitaire durable et de longue durée. [57]

Avantage

Les vecteurs adénoviraux sont considérés comme extrêmement sûrs et sont parmi les plus faciles à concevoir. Les vecteurs sont des virus dont le gène responsable de la réplication a été supprimé. Par conséquent, ils ne représentent plus aucune menace d'infection. [49]

Les vaccins à vecteur viral sont plus stables que les vaccins à ARNm pour plusieurs raisons. Premièrement, l'ADN est, par nature, plus stable dans l'environnement que l'ARN ; et deuxièmement, la coquille d'adénovirus aide à protéger le message génétique qui est transporté à l'intérieur.

Les vaccins anti-COVID-19 à base d'adénovirus sont moins exigeants en termes de stockage et ont le potentiel d'être protecteur avec une seule injection.

Inconvénients

Les vaccins anti-COVID-19 à base d'adénovirus sont moins coûteux dans la chaîne de fabrication, mais plus lents à produire que ceux à base d'ARNm.

Cependant, l'utilisation d'adénovirus (AdV) comme adjuvant présente également certains inconvénients. Cela inclut l'immunité préexistante chez l'homme conduisant à la production d'anticorps neutralisants. [55]

Les adénovirus comme adjuvant prometteur

En raison de la grande polyvalence et de la diversité des sous-types d'adénovirus, ils sont considérés comme des vecteurs précieux et préférables pour la production de vaccins contre un large spectre d'agents pathogènes.

De nombreux adénovirus présentent une séroprévalence très faible. AdV2, AdV26 et AdV35 sont considérés comme des candidats prometteurs pour le développement d'un vaccin. Les deux adénovirus AdV26 et AdV35 ont été testés dans des études cliniques, où il a été prouvé qu'ils sont bien tolérés et sûrs. [58]

Il existe de très nombreux projets de vaccins à base de vecteurs viraux qui sont déjà en essais cliniques avancés. Trois d'entre eux sont actuellement en essai de phase III ou approuvés pour une utilisation limitée. L'ADN du vaccin est inséré à l'intérieur :

Exemples de vecteurs de virus non répliquatifs conçus :

1. Adénovirus du chimpanzé : astrazeneca
2. Adénovirus humains : Janssen et Sputnik V. [59]

IV.2.3.1. Johnson et Johnson

Le vaccin anti-COVID-19 de Janssen (Johnson & Johnson), (Ad26.COV2.S) est basé sur la plateforme technologique AdVac et est un vaccin monovalent composé d'un vecteur adénovirus humain recombinant incompetent pour la réplication de type 26 (rAd26), construit pour coder une forme stabilisée de la protéine Spike (S) du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Le vecteur Ad26 ne peut pas se répliquer après administration à l'homme, et les données disponibles démontrent qu'il est éliminé des tissus après injection (FDA 2021). [49]

Le vaccin J&J diffère de Pfizer et Moderna en ce qu'il utilise une plate-forme de vecteur viral, qui repose sur un adénovirus recombinant inoffensif, pour aider à transmettre son message génétique ciblé aux cellules hôtes.

Comme Moderna et Pfizer, J&J cible la protéine S SARS-CoV-2. L'ADN codant pour le gène S est ajouté à rAd26. La vaccination introduit les vecteurs viraux spécialisés résultants dans les cellules hôtes. Une fois englouti, l'adénovirus pousse son ADN dans le noyau de la cellule hôte, mais comme son propre ADN a été modifié pour ne pas se répliquer, le gène codant pour la protéine S est la seule information génétique qui est copiée et transcrite en ARNm.

Cet ARNm quitte ensuite le noyau pour être ensuite traduit par les ribosomes et initier la production de la protéine S par la cellule hôte. Les cellules présentatrices d'antigène affichent ensuite l'antigène à leur surface et le système immunitaire commence à produire des anticorps et des lymphocytes T contre la protéine étrangère. [55]

Efficacité

Il a été constaté que le vaccin Ad26.CoV2.S de Janssen, vingt-huit jours après son inoculation, présente une efficacité de 85,4 % contre les formes graves de la COVID-19 et l'hospitalisation liée à cette maladie. Il est ressorti des essais cliniques qu'une dose de vaccin Ad26.CO2.S de Janssen présente une efficacité de 66,9 % contre une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 modérée ou grave.

Le SAGE a étudié en détail les données sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité du vaccin et a recommandé son utilisation pour les personnes âgées de 18 ans et plus. Ce vaccin a aussi fait l'objet d'un examen par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, qui ont conclu qu'il peut être utilisé sans danger. [60]

Nombre de doses

Le vaccin de Janssen offre le potentiel de vaccination rapide d'une population en raison de la dose unique administrée par voie intramusculaire. Les réactions systémiques les plus courantes sont les maux de tête et la fatigue. [55]

Condition de conservation

Ad26.CO2.S peut être conservé pendant au moins 3 mois à des températures normales de réfrigérateur de 2°C à 8°C. Le vaccin peut également être conservé entre - 25 °C et -15 °C pour une conservation à long terme. Son expédition et son stockage s'intègrent dans l'infrastructure d'approvisionnement médicale existante. [61]

IV.2.3.2. Sputnik V

Le vaccin contre le coronavirus **Sputnik V** développé par une société russe, connue sous le nom de Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology. [62]

Sputnik V, aussi appelé Gam-COVID-Vac, est composé de deux vecteurs différents : l'adénovirus 26 (r**Ad26**) lors de la première dose, puis l'adénovirus 5 (r**Ad5**) lors de la deuxième, tous deux exprimant la protéine Spike du SARS-CoV-2. Pourquoi cette approche ?

Les adénovirus recombinants ont été largement utilisés comme vecteurs de vaccins, car ils peuvent accueillir de larges séquences génétiques et, bien qu'incapables de se répliquer, ils sont capables de déclencher une réponse immune innée, même en l'absence d'adjuvant. Cependant, la première injection « **prime** » peut provoquer une réponse contre le vecteur, qui peut être atténué, lors de la deuxième injection « **boost** » la réponse contre la protéine Spike du SARS-CoV-2, donc l'effet du vaccin. [49]

Efficacité

L'efficacité de Spoutnik V contre COVID-19 a été signalée à 91,6%. Le chiffre est basé sur l'analyse des données de 19 866 volontaires, qui ont reçu à la fois les première et deuxième doses du vaccin Spoutnik V ou du placebo au point de contrôle final de 78 cas confirmés de COVID-19.

Afin de garantir une immunité durable, des scientifiques russes ont eu l'idée révolutionnaire d'utiliser deux types différents de vecteurs d'adénovirus (rAd26 et rAd5) pour la première et la deuxième vaccination, renforçant ainsi l'effet du vaccin.

Nombre de dose

Il est unique en ce que son schéma à deux doses repose sur 2 vecteurs adénoviraux différents (rAd26 et rAd5) pour transporter l'ADN de la protéine S vers les cellules hôtes.

Le vaccin ou le placebo (première dose rAd26, deuxième dose rAd5) ont été administrés par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde avec un intervalle de 21 jours entre les doses. Les critères d'éligibilité étaient l'âge de 18 ans ou plus. Les événements indésirables les plus courants étaient les syndromes grippaux, les réactions au site d'injection, les maux de tête et l'asthénie.

Condition de conservation

Le vaccin est stocké et distribué à -18°C, mais le stockage à 2-8°C, un profil de température favorable pour une distribution mondiale, a également été approuvé par le ministère de la Santé de la Fédération de Russie. [56]

IV.2.3.3. AstraZeneca

Ce vaccin, élaboré par le groupe britannique AstraZeneca avec l'université d'Oxford, est à vecteur viral. Il utilise une forme modifiée et déficiente en répllication de l'adénovirus de chimpanzé ChAdOx nCoV-19, contenant la séquence de l'antigène de glycoprotéine de surface structurale du coronavirus 2, pour délivrer l'ADN de la protéine S aux cellules hôtes. [63]

C'est un vaccin vecteur non répliatif utilisant un adénovirus atténué du Chimpanzé, le génome est constitué d'une séquence codante pour la protéine S du virus SARS-CoV-2.

Il ne se traduit pas par une injection d'ARN messenger mais par une tierce virus, modifié pour transporter une séquence d'ARNm qui code les protéines virales « spikes » et contre lesquelles des anticorps seront rapidement fabriqués par l'organisme. [49]

Efficacité

Le 22 novembre 2020, AstraZeneca a annoncé que lors de l'analyse intermédiaire de son essai clinique, le vaccin avait une efficacité moyenne de **70 %**. Cependant, la société a simultanément révélé qu'il y avait un écart de dosage entre les sites de test de l'essai (Royaume-Uni et Brésil).

Une analyse groupée de l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, réalisé avant l'émergence des variantes B.1.351 et P.1, ont rapporté une efficacité vaccinale globale de 66,7%.

L'analyse récente de l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 contre le variant B.1.1.7 dans le Royaume-Uni était de 74,6.

Nombre de dose

La posologie recommandée est de deux doses (0,5 ml pour chaque dose) administrées par voie intramusculaire dans le deltoïde. Selon l'étiquetage du produit du fabricant, les deux doses vaccinales peuvent être administrées en respectant un intervalle de 4 à 12 semaines. Compte tenu du fait que l'efficacité et l'immunogénicité de deux doses augmentent proportionnellement à l'allongement de l'intervalle entre les doses, l'OMS recommande un intervalle de 8 à 12 semaines. Les critères d'éligibilité étaient l'âge de 18 ans ou plus.

Condition de conservation

Il peut être conservé avec une température de 2°C à 8°C.

Chapitre IV. Vaccin anti COVID-19

Nous résumons tout ce qu'on peut savoir sur les vaccins vectoriels contre le SRAS-Cov-2 dans le tableau N°4

Tableau 4 vaccins vectoriels

	Johnson & Johnson	Sputnik V	Astrazeneca
Age des vaccinés	De 18 ans et plus	De 18 ans ou plus	De 18 ans et plus
Nombre de dose	Dose unique	Deux doses après trois semaines	Deux doses après 4 à 12 semaines
Efficacité	85,4 %	91,6%	70 %
Mode d'administration	Intramusculaire	Intramusculaire	Intramusculaire
Condition de conservation	De 2°C à 8°C	De 2°C à 8°C	De 2°C à 8°C
Effets indésirables	Maux de tête, fatigue et myalgie	Les syndromes grippaux, les réactions au site d'injection, les maux de tête et l'asthénie.	Rougeur et/ou gonflement local, état fébrile, céphalée, myalgie ou asthénie.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient bénins : rougeur et/ou gonflement local, état fébrile, céphalée, myalgies ou asthénie durant communément 2 à 3 jours. [63]

IV.2.4. Vaccins sous-unitaires

Les vaccins sous-unitaires dans lesquels des protéines virales sont injectées dans l'hôte ont le potentiel d'être efficaces pour protéger les animaux ou les humains d'une infection virale. Ils sont formés d'une partie antigénique des constituants de l'agent pathogène. Dans le cas du SARS-coV-2 il s'agit du RBD ou des séquences d'acides aminés correspondant aux parties S1 ou S2 de la protéine S.

En outre, étant donné que seuls quelques composants viraux sont inclus qui ne présentent pas l'intégralité des antigènes du virus, leur efficacité protectrice peut être limitée et, dans certains cas, ils peuvent provoquer des réponses immunitaires déséquilibrées.

Pour cela, ils nécessitent l'ajout d'adjuvants afin d'induire une réponse immunitaire plus intense puis la synthèse des anticorps neutralisants, car ils ont une immunogénicité limitée.

Conception

La protéine S du SRAS-CoV-2 est un composant majeur de l'enveloppe virale, essentielle pour la liaison au récepteur, la fusion, l'entrée du virus et une cible de la défense immunitaire de l'hôte. C'est une protéine de fusion de classe I produite en tant que grand précurseur inactif de 1273 acides aminés. [39]

Une pléthore de candidats sous-unités protéiques contre le SRAS-CoV-2 est actuellement en essais cliniques chez l'homme. Chacun de ces candidats utilise différents immunogènes, principalement des formes différentes de la protéine Spike entière ou de son domaine de liaison au récepteur (RBD), la région de la protéine S qui médie la liaison virale à l'ACE2 récepteur des cellules hôtes cibles.

Lors de la liaison au récepteur ACE2 de la cellule hôte, la conformation de préfusion de la protéine S subit un changement conformationnel étendu à une post-fusion très stable, conformation qui permet la fusion entre la particule virale et les membranes des cellules hôtes.

Avantage

Les vaccins à sous-unités utilisent des fragments spécifiques du germe, comme sa protéine, son sucre ou sa capsid (une enveloppe autour du germe). Ils donnent une réponse immunitaire très forte qui cible les parties clés du germe. Ils peuvent également être utilisés sur presque toutes les personnes qui en ont besoin, y compris les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou ayant des problèmes de santé à long terme. En termes de tolérance, les vaccins NVX-CoV2373 semble le mieux toléré. [25]

Désavantage

Semblables aux vaccins pathogènes inactivés, les candidats sous-unités protéiques présentent généralement un profil d'innocuité extrêmement favorable, mais nécessitent des doses de rappel multiples et provoquent des réponses cellulaires de faible qualité.

À l'heure actuelle, de nombreux vaccins anti COVID-19 protéiques sous-unitaires sont en cours des essais cliniques.

Parmi les vaccins Covid-19 en cours de développement se trouve un vaccin à nanoparticules recombinant SARS-CoV-2 ; Novavax.

IV.2.4.1. Novavax

Novavax Inc. a récemment présenté son candidat vaccin COVID-19 NVX-CoV2373, une protéine de préfusion stable préparée à l'aide de la technologie de nanoparticules exclusive de Novavax, pour les essais cliniques de phase 1 en mai 2020. Ce vaccin candidat a montré une immunogénicité élevée et la stimulation de niveaux élevés d'anticorps neutralisants dans les études précliniques. [64]

Le vaccin est produit par ingénierie d'un baculovirus (virus d'insecte) qui contient un gène codant pour le SARS-CoV-2 de pleine longueur de la glycoprotéine spike (séquence prototype Wuhan-Hu-1) stabilisée dans la conformation de préfusion et est administrée avec un adjuvant nommé Matrix M1. Les nanoparticules sont ensuite coformulées avec l'adjuvant à base de saponine Matrix-M1. [39]

L'adjuvant Matrix M1 est utilisé précisément pour lutter contre l'absence de réponses immunitaires à médiation cellulaire qui caractérisent les vaccins à sous-unités protéiques et la stimulation de niveaux élevés d'anticorps neutralisants. [65]

La plate-forme de technologie recombinante exclusive de la société combine la puissance et la vitesse du génie génétique pour produire efficacement des nanoparticules hautement immunogènes conçues pour répondre aux besoins urgents de santé mondiale. [148]

Efficacité

Novavax, Inc., a annoncé que NVX-CoV2373, son vaccin anti-COVID-19 à base de nanoparticules de protéines recombinantes, a démontré une protection de 100 % contre les maladies modérées et graves, 90,4 % d'efficacité globale et a atteint le critère d'évaluation principal de son essai de phase III. [63]

Nombre de dose

Le vaccin NVX-CoV2373 est administré en deux doses à 21 jours d'intervalle, présente un profil d'innocuité acceptable et est associé à une forte polyfonctionnalité spécifique de l'antigène. Les effets indésirables produits étaient nuls ou légers et de courte durée. [39]

Condition de conservation

Le NVX-CoV2373 est stocké et stable entre 2° et 8°C, ce qui permet d'utiliser les canaux de la chaîne d'approvisionnement en vaccins existants pour sa distribution. [65]

Conclusion générale

La COVID-19, maladie causée par le SRAS-Cov-2 apparue en Décembre 2019, a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé le 11 mars 2020. Pour cela, la vaccination s'est avérée comme la meilleure alternative pour stopper la propagation de cette pandémie vue qu'aucun traitement n'a été efficace pour l'ensemble des patients atteints de cette maladie.

De nombreuses firmes et laboratoires ont élaboré divers types de vaccins notamment ceux à ARNm dont la technologie constitue une première dans l'histoire de la vaccination contre une maladie infectieuse dans le cas de l'homme. D'autres vaccins ont aussi été élaborés dans ce cadre il s'agit des vaccins inactivés, des vaccins à base d'adénovirus, et vaccins à sous-unités recombinantes.

Parmi ces vaccins élaborés, certains se sont avérés plus efficaces que d'autres. Les vaccins à ARNm par exemple, sont en tête en termes d'efficacité et les vaccins inactivés sont plus faciles à conserver car ils peuvent être conservés à la température du réfrigérateur tandis que ceux à adénovirus sont les moins chers sur le marché.

Bien que la vaccination soit le moyen le plus sûr pour lutter contre la pandémie, l'efficacité de tous les vaccins reste à confirmer dans les années ou mois à venir. En revanche, l'apparition des nouveaux variant dont certains sont assez dangereux a poussé la communauté scientifique à commencer à concevoir des vaccins de deuxième génération.

En effet, même si tous ces vaccins apportent une solution efficace face à la pandémie qui sévit, les scientifiques sont déjà en train d'élaborer des vaccins de deuxième génération qui auront par exemple un autres mode d'administration (orale ou nasal) ce qui pourra être très intéressant pour faciliter leur distribution en zones rurales, ne nécessitent pas une conservation au froid, ne requièrent pas deux doses mais une seule, avec des effets secondaires réduits et pouvant être produits de manière efficace. Dans ce contexte, certains vaccins comme celui de Pfizer semble être favori et ceci grâce à sa nature et son mode de conception.

Malgré le fait que le développement de vaccins soit un processus long et coûteux qui implique généralement plusieurs candidats et nécessite beaucoup de temps pour produire un vaccin homologué, il est essentiel de continuer à développer des vaccins pour la prévention et le traitement de la COVID-19.

Référence bibliographique

- [1] : OMS, vaccin et vaccination dans le monde,
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44209/9789242563863_fre.pdf?sequence=1
- [2] : Goel K et al, Stability of Vaccines, *PharmSciTech* (2019) vol.20 n 42
- [3] : Volkar V et al, Understanding modern-day vaccines: what you need to know, *Annals of Medicine*, 2017
- [4] : Tetanus vaccines, *Weekly Epidemiological Record*, 2006, 81(2) :197–208
- [5] : Zhang Z et al, Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: *infection diseases* (2020)
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5)
- [6] : A Milibari Current Situation of Coronavirus Disease, *heath science journal*, (2020)
DOI: 10.36648/1791-809X.S1.005
- [7] : Luo H et al, Anti-COVID-19 drug screening: Frontier concepts and core technologies, *Chinese Medicine*, 2020
- [8] : Thèse « la vaccination », soutenu en 2010, Université MOHAMMED V, Faculté de médecine et de pharmacie rabat, Maroc, par KHAOULA SASSIOUI
- [9] : Thèse « la vaccination : histoire et conséquences épidémiologiques » soutenu le 01/07/2011, Université de Limoges, France, par Julie LECLERC
- [10] : Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination, 2005, disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1200696/>, consulté le 01/07/2021
- [11] : Thèse « Maîtrise des procédés de culture cellulaire pour la production de vaccins », soutenu le 04/05/2010, faculté de pharmacie, université Henri Poincaré - Nancy 1, France.
- [12] : histoire de la vaccination disponible sur <https://www.vaccination-info.be/histoire-de-la-vaccination/> consulté le 13/04/2021
- [13] : Nanotaxi® pour les vaccins ARN et ADN, disponible sur https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2019/09/msc190192/msc190192.html consulté le 13/04/2021

- [14] : Vaccination contre la COVID-19, disponible sur <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/covid-19/vaccination-contre-la-covid-19/vaccins-a-arn-messenger/> consulté le 13/04/2021
- [15] : how are vaccines developed, disponible sur <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed/>
- [16] : V. Vetter et al, Understanding modern-day vaccines: what you need to know, *annals of medicine*, (2018) vol. 50, no. 2, 110–120
- [17] : Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rotavirus surveillance – worldwide, 2001–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1255–8.
- [18] : Thèse « scepticisme vaccinal : enquête sur le ressenti et les croyances des parents autour de la vaccination de leurs enfants et élaboration d'un outil destiné à aider les professionnels de santé », Université de Nante, Faculté de Sciences pharmaceutiques et biologiques, France, par CAUDAL Héléna, soutenu le 19/09/ 2017
- [19] : vaccins et vaccination disponible sur <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations> consulté le 20/05/2012
- [20] : Coqueluche, disponible sur <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/coqueluche>, consulté le 01/07/2021
- [21] : Vaccin diphtérique et tétanique adsorbés, disponible sur <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/527-vaccin-diphterique-et-tetanique-adsorbe> consulté le 01/07/2021
- [22] : Mieux comprendre la vaccination, disponible sur https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=913 consulté le 02/07/202
- [23] : Vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque, disponible sur <https://www.quebec.ca/sante/conseils-et-prevention/vaccination/vaccin-pneumocoque-polysaccharidique>, consulté le 02/07/2021
- [24] : Vaccin contre les infections à pneumocoques, <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/prevenar-13-44585.html> consulté le 02/07/2021

- [25] : Vaccines against retroviruses, https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4899-1721-8_8 consulté le 20/04/2021
- [26] : Vaccin à ARN messager : principes, conservation, c'est quoi ? <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2684285-vaccin-a-arn-principes-conservation-pourquoi-messager-composition-definition-effet-secondaire/> consulté le 06/05/2021
- [27] : vaccin contre la rougeole <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2529474-vaccin-ror-rougeole-age-rappels-efficacite-prix-remboursement-autisme/>, consulté le 06/05/2021
- [28] : J. Sun et al, COVID-19 : Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives, *Trends in Molecular Medicine* 2020, vol. 26, no. 5
- [29] : HAS, Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2.
- [30] : F. David et al, Influenza virus and SARS-CoV-2 : pathogenesis and host responses in the respiratory tract, microbiology, *nature review* 2021,
- [31] : OMS, 2020, Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : comment se transmet la COVID-19 ?, <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
- [32] : OMS, vaccin contre la COVID-19 <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
- [33] : Y. Dong et al, A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates, ; <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
- [34] : V. Bonny et al, COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages, *Elsevier* (2020),
- [35] : Y. Tushar et al, Vaccins recombinants contre la COVID-19, vol 16, 2020, numéro 12
- [36] : Florian Kramme, SARS-CoV-2 vaccines in development, *Review*, 2020
- [37] : Iversen and Bavari, 2021, COVID-19 : vaccine's progress, *microbial technology*
- [38] : C. Sarah, Developing a vaccine for covid-19, *BMJ* 2020

[39] : Nikolaos. C, SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates, *npj vaccine* 2021

[40] : WHO approval of Chinese CoronaVac COVID vaccine will be crucial to curbing pandemic, *Nature* (2021) vol.594, n.161-162

[41] : The Sinovac COVID-19 vaccine : What you need to know,

<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

[42] : China COVID vaccine reports mixed results what does that mean for the pandemic?, *nature* 2021, doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00094-z>

[43] : alexandre. A et al, Refrigeration of COVID-19 vaccines: ideal storage characteristics, energy efficiency and environmental impacts of various vaccine options, *energies* 2021

[44] : BBIBP-CorV, Sinopharm COVID-19 vaccine, *Lancet Infectious Diseases*, 2021, <https://laptrinhx.com/news/bbibp-corv-sinopharm-covid-19-vaccine-xb9PRa9/amp/>

[45] : OMS, 24 mai 2021, Recommandations provisoires pour l'utilisation du vaccin anti-COVID-19 inactivé CoronaVac développé par Sinovac,

<file:///E:/M%C3%A9moire/Covid%203/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-Sinovac-CoronaVac-2021.1-fre.pdf>

[46] : Teo. S, Review of COVID-19 mRNA Vaccines: BNT162b2 and mRNA-1273, *Journal of Pharmacy Practice*, 2021

[47] : Comment le vaccin de Biontech/Pfizer a-t-il été fabriqué ?,

<https://pedagogie.ac-rennes.fr/spip.php?article5130>

[48] : The Advantages of mRNA Vaccines, <https://www.modernatx.com/pipeline/therapeutic-areas/mrna-therapeutic-areas-infectious-diseases>

[49] COVID-19 Vaccine FAQs, *American society for microbiology* 2021, <https://asm.org/Articles/2020/December/COVID-19-Vaccine-FAQs>

[50] : Sara E, The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine United States, 2020, https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6950e2.htm?s_cid=mm6950e2_w

[51] : Comirnaty (Pfizer &BioNTech), <https://ansm.sante.fr/tableau-vaccin/comirnaty-pfizer-biontech>

[52] : Edson D et al, Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine, *journal of medicine*, 2020, vol 383, N27

[53] : Sadoff. J et al, Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19, *journal of medicine*, 2021

[54] : Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, meeting date : 26 february 2021

[55] : Monika S et al, Prospects of, Replication-Deficient Adenovirus Based Vaccine Development against SARS-CoV-2, *vaccines*, 2020, vol8 n293

[56] : Denis Y, Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine : an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia, *the lancet* 2021

[57] : adenoviral vaccines, <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/human-adenoviral-vaccines/>

[58] : Oscar S et al, COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward, *nature nanotechnology* 2020, Vol 15, n. 646

[59] : COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–Gynecologic Care,

https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care?utm_source=redirect&utm_medium=web&utm_campaign=int

[60] : OMS, Le vaccin de Johnson & Johnson contre la COVID-19 : ce qu'il faut savoir,

<https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-j-j-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>

[61] : Here's a look at how the different coronavirus vaccines work,

<https://edition.cnn.com/2020/11/24/health/covid-vaccines-design-explained/index.html>

[62] general information, <https://sputnikvaccine.com/about-vaccine/>

[63] : Kwatra et al, Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant, *journal of medicine*, 2021, vol.384, n.20

[64] : Shinde V et al, Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant, *journal of medicine*, 2021,

[65] : <https://novavax.reportablenews.com/pr/novavax-covid-19-vaccine-19-demonstrates-90-overall-efficacy-and-100-protection-against-moderate-and-severe-disease-in-prevent-19-phase-3-trial>