

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université 8 Mai 1945 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de l'Univers



MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE MASTER

Domaine : Sciences Biologiques
Spécialité/Option : Immunologie Appliquée
Département : Biologie

Thème

L'utilisation des nouveaux vaccins et leurs impacts sur l'immunité

Présenté par :

- REZAIGUIA HANENE
- GHAOUI CHAIMA
- BAKIRI FEDOUA

Devant le jury :

Président	Dr. Drif F.	MCA	Université de Guelma
Examinatrice	Dr. Boukemara H.	MCB	Université de Guelma
Encadreur	Dr. Younsi M.	MCB	Université de Guelma

Juillet 2021

Remerciement

A Mon Enseignant: Mr **Younsi**

Mourad

J'ai eu l'honneur d'être parmi vos élèves et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour moi un modèle. Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité mon admiration. Veuillez bien monsieur recevoir mes remerciements pour le grand honneur que vous m'avez fait d'accepter l'encadrement de ce travail.

Aux membres du jury

Président du Jury : **Drif .F.**

Examineur : **Boukmara .H.**

Nous sommes conscientes de l'honneur que nous a fait Mm Drif.F en étant président du jury et Mm Boukmara. S d'avoir accepté d'examiner ce travail.



Dédicace

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu te garde dans son vaste paradis, à toi mon père *Ghaoui Saad*.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon Bonheur; maman que j'adore *Ghaoui Mebaraka*.*

A celui que j'aime beaucoup et qui m'a soutenue tout au long de ce memoir : mon fiancé *Aidaoui Walid*, et bien sur A mes frères *Ibrahim* et *dai eedin* et mes souers *Asma* et *Khawla* , A mes binôme *Hanene* et *Fedoua* , je vous dis merci.

Ghaoui chaïma.





Dédicace

*Avant tout je remercie dieu qui m'a donné la puissance, la santé, la volonté et le courage
pour achever ce travail.*

Je dédie ce modeste travail:

*A la plus douce et belle femme, à ma formidable maman « Fatima » qui m'a tout
donné. je te remercie du fond de mon cœur et je t'aime infiniment et mon très cher père
« Ahmed ».*

A mes adorables sœur « Zina, Hayette, » et leurs maris

A ma chère sœur « Sara »

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils ; votre affection et votre soutien
m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelles et personnelle.*

A mon frère « Abd Allah » et leur marie ;

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, reconnaissance et l'affection
que je porte pour vous.*

*Mes anges, mes bébés « Nardjes, Fasmine, rowaid, Fasmine, jouzifo, tasnim, roua,
jouri ».*

A mon petit frère « Adem »

*Qui présent dans tous mes moments d'examens par son moral et ses belles surprises
sucrées*

A mes très chères amies et macopines « samiha »,

Mes binômes « fedoua, chaïma »

Pour ses encouragements permanents, et leurs soutient moral au de ma vie.

A tous les cousins, les voisins et les amis que j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour

leurs amours et leurs encouragements.

Rezaiguita Hanene



Dédicace

Avant tout je remercie DIEU qui m'a donné la santé , la puissance , la volonté et le courage pour achever ce travail .

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mon très cher père

AMAR

A mon roi qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse, Qui a toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager.

A ma très chère mère

YAKOUBA

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

A ma chère sœur

Khouloud

A ma jumelle, mon bonheur et l'amie intime de ma vie.

A mes chers frères

MOHAMED SALAH & MADJELDINE & MOHAMED WASSIM

Avec lesquelles j'ai partagé mes moments inoubliables de joie et de bonheur.

A mon très cher

MOHAMED

Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles et pour son indéfectibles soutiens et sa patiences infinies.

*A toute ma famille paternelle et maternelle **BAKIRI & HASSANI***

Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

*Sans oublier Mes binôme **HANENE & CHAIMA** pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet*

Merci à tout pour leurs amours et leurs encouragements .

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

FEDOUA

Résumé

La vaccination est une des découvertes les plus importantes de la médecine. Le principe de la vaccination est d'induire une protection durable et efficace vis-à-vis d'un agent pathogène

Dans le sens de l'avancement technologique et de la génie génétique les nouveaux vaccins proposent des nouveaux horizons pour la lutte contre les maladies et les pandémies mais avec un risque pour les manipulations du génome.

Ces vaccins d'un genre nouveau sont aujourd'hui d'un grand espoir dans la lutte contre le Covid-19.

Pour notre étude les effets des nouveaux vaccins sur l'immunité humaine sont encore un mystère dans le temps est capable de le révéler avec plus de détails

Transmettre, expliquer et exposer les principes de la vaccination et les avantages des vaccins en termes de santé publique sont les nouveaux défis de la vaccination moderne.

Mots clés : Vaccin, immunité, génome, ARN

Summary

Vaccination is one of the most important discoveries in medicine. The principle of vaccination is to induce lasting and effective protection against a pathogen

In the direction of technological advancement and genetic engineering, new vaccines offer new horizons for the fight against diseases and pandemics, but with a risk for genome manipulation.

These new types of vaccines are nowadays of great hope in the fight against Covid-19.

For our study the effects of the new vaccines on human immunity are still a mystery in time is able to reveal it in more detail

Communicating, explaining and exposing the principles of vaccination and the public health benefits of vaccines are the new challenges of modern vaccination.

Keywords: Vaccine, immunity, genome, RNA

ملخص

التطعيم هو أحد أهم الاكتشافات في الطب. مبدأ التطعيم هو إحداث حماية دائمة وفعالة ضد العامل الممرض في اتجاه التقدم التكنولوجي والهندسة الوراثية، تقدم اللقاحات الجديدة آفاقاً جديدة لمكافحة الأمراض والأوبئة ، ولكن مع خطر التلاعب في الجينوم. هذه الأنواع الجديدة من اللقاحات تبشر بالخير في مكافحة Covid-19 اليوم. بالنسبة لدراستنا ، لا تزال آثار اللقاحات الجديدة على المناعة البشرية لغزاً مع مرور الوقت قادرة على الكشف عنها بمزيد من التفصيل إن نقل وشرح وتقديم مبادئ التطعيم وفوائد اللقاحات من حيث الصحة العامة هي التحديات الجديدة للتطعيم الحديث.

الكلمات المفتاحية : لقاح ، مناعة ، وراثية ، RNA

SOMMAIRE

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre 1 : Le système immunitaire

I –Généralité	4
I.1. Brève histoire de l’immunologie :	4
I.2. Définition :	5
II. Les fonctions du système immunitaire	5
III. L’immunité innée	7
III.1. Les barrières physico-biochimiques.....	7
III.2. Les cellules de la lignée myéloïde	8
III. 3. Les médiateurs solubles.....	9
III.4. La réponse inflammatoire locale	10
IV. L’immunité adaptative	11
IV.1. La lymphopoïèse T et B	11
IV.2. L’activation des lymphocytes T	16
IV.3. L’activation des lymphocytes B	17

Chapitre 2 : Généralité du vaccin

I. Généralités.....	23
II. Historique.....	24
III. Définition	25
III.1. Comprendre le principe d’un vaccin	27
III.2. Principe.....	27
III.3. Mémoire immunitaire	28
III.4. Durée de protection	29
IV. La réponse vaccinale :	30
V. Les types de vaccins.....	31
V. 1. Vaccins bactériens	31

V. 1.1. Vaccins bactériens vivants atténués.....	31
V. 1.2. Vaccins bactériens tués ou inactivés	31
V. 1 .2.1 Anatoxines	32
V.1 .2.2. Vaccins polysaccharidiques	32
V.1.2.2.1. Vaccins polysaccharidiques purifiés.....	32
V.1 .2.2.2 Vaccins polysaccharidiques conjugués.....	32
V. 2. Les vaccins viraux	33
V. 2.1 Vaccins viraux vivants atténués	33
V.2.2 Vaccins viraux inactivés.....	33
V. 2.3 Vaccins viraux en sous unités :.....	33
VI. Calendrier	35
VI.1. Principe	35
VI.2. Vaccinations obligatoires	35
VI.3. Vaccinations recommandées	35
VII. Développement d'un vaccin.....	37
VII.1. Phase préclinique.....	37
VII.2. Phases cliniques	38
VII.2.1. Phase I	38
VII.2.2. Phase II.....	38
VII.2.3. Phase III	39
VII.3. Pharmacovigilance	39
IIV. Composition	40
IV. Production du vaccin	41
Chapitre 03 : Les nouveaux vaccins et leur impact sur L'immunité	
I. les Vaccins de nouvelles technologies :.....	44
I .1. Le génie génétique :	44
I . 2. Vaccins à ADN :	44

I.3. Vecteurs vivants recombinants :	45
I.4. Pseudo-particules virales ou « VLP » :	45
I.5. lesplasmovLP :	46
I.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques :	46
I.7. Vaccins cellulaires :	46
II. Les nouveaux vaccins de covid-19 :	47
II .1. Vaccin Astrazeneca :	47
II .1.1. Principe:	47
II .1.2. Efficacité :	48
II .1.2. Les effets secondaires :	48
II.2. Vaccin Moderna / NIAID (Etats-Unis) :	49
II.2.1. Principe :	49
II.2.2. Efficacité :	49
II.2.3. Les effets secondaires :	49
.II.3.Vaccin Novavax NVX-CoV2373:	50
II.3.1. Principe :	50
II.3.2. Efficacité selon les essais cliniques :	51
II.3.3. Les effets secondaires :	51
II.4. vaccin sputnik V (Gam-COVID-Vac)	52
II.4.1. Principe	52
II.4.2. L'efficacité :	53
II.4.3. Les effets secondaires :	53
Conclusion.....	56
listes Bibliographiques	58

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Le système immunitaire

Figure 1 : Schéma du système immunitaire représentant le Soi et le Non Soi.....	6
Figure 2 : Différenciation de la lignée myéloïde.....	8
Figure 3 : Etapes de la lymphopoïèse T	12
Figure 4 : Structure d'un TCR $\alpha\beta$	13
Figure 5 : Etapes de la lymphopoïèse B.	14
Figure 6 : Structure d'un BCR.	15
Figure 7 :Activation des Lymphocytes B par les antigènes T-indépendants et T-dépendants dans la rate.	19
Figure 8 : TLR-4 et transduction du signal.	20

Chapitre II : Généralité du vaccin

Figure 9 :frise chronologique du développement de différents vaccins.....	25
Figure 10 : Infographie sur le principe d'un vaccin	28
Figure 11 : schéma fonctionnement d'un vaccin	29
Figure 12 : infographie sur les objectifs de la vaccination au niveau collectif	30
Figure 13 : les étapes de fabrication d'un vaccin	42

Chapitre III : Les nouveaux vaccins et leur impact sur L'immunité

Figure 14 : vaccin a deux vecteurs contre le coronavirus.	53
---	----

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre II : Généralité du vaccin

Tableau 1 : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles	34
Tableau 2 : calendrier vaccinal 2020	36
Tableau 3 : La composition des vaccins est variable et complexe	41

Chapitre 03 : Les nouveaux vaccins et leur impact sur L'immunité

Tableau 4 : les différents types de vaccins Covid	47
Tableau 5 : comprendre les points importants des différents vaccins de Covid 19	54

Liste D'abréviations

- AAV : virus adénoassociés
- Ac : anticorps
- ADN : Acide désoxyribonucléique
- ARN : acide ribonucléique
- BCR : Récepteur des Cellules B
- CD : Cluster de Différenciation
- CLP : Progéniteurs lymphoïdes communs
- CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- CMH : Le complexe majeur d'histocompatibilité
- CPAg : Cellule Présentatrice d'Antigène
- CSH : Cellule Souche Hématopoïétique
- CTL : lymphocyte T cytotoxique
- DN : Double Négative
- DP : Double Positive
- E2A:Early region 2A
- EBF: Early B cell Factor
- EMA : l'Agence européenne du médicament
- Fc : Fragment constant
- HPV : papillomavirus humains
- IFN : Interféron
- Ig : Immunoglobuline
- IL : Interleukine
- LB : Lymphocyte B
- LMPP : Progéniteurs Lymphoïdes "Marqués"
- LPS : Lipopolysaccharide
- LT : Lymphocyte T
- LTc : Lymphocyte T cytotoxique (LT CD8+)
- LTh1 : Lymphocyte T helper type 1 (LT CD4+ auxiliaire de type 1)
- LTh17 : Lymphocyte T helper type 17 (LT CD4+ auxiliaire de type 17)
- LTh2 : Lymphocyte T helper type 2 (LT CD4+ auxiliaire de type 2)
- LTreg : Lymphocyte T régulateur (LT CD4+ auxiliaire de type régulateur)
- MPP : Progéniteurs Multipotents
- MyD88: Myeloid differentiation primary response gene 88

- NK : Natural Killer
- PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern = motifs moléculaires associés aux pathogènes
- PAX5 : Paired box 5
- PRR : Pathogen Recognition Receptor = récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires
- SNC : Système Nerveux Central
- SP : Simple Positive
- TCR : Récepteur des Cellules T
- TLR:Toll-Like Receptor
- TNF: Tumor Necrosis Factor
- VHC : virus de l'hépatite C

Introduction

Introduction

La vaccination est une des découvertes les plus importantes de la médecine. Il est admis qu'en dehors de l'eau potable, rien n'a eu un effet aussi important sur la réduction de la mortalité et sur la croissance démographique (**Plotkin , 2014**). Des premières immunisations volontaires il y a plusieurs siècles, à Jenner et Pasteur qui ont fait naître la vaccination et les vaccins jusqu'à nos jours, avec le développement de plusieurs vaccins, les principes de la vaccination ont été développés. Ainsi, plus d'une dizaine de maladies infectieuses majeures ont été contrôlées dans la plus grande partie du monde. Mais seule la variole est à ce jour éradiquée grâce aux campagnes mondiales de vaccination de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (**Plotkin , 2014**) (**Autran et al , 2015**).

D'autres maladies infectieuses ont reculé, sont éliminées dans certaines régions du monde et pourraient être éradiquées dans les prochaines années. Cependant, il persiste de nombreux défis posés par la complexité de certaines maladies infectieuses telles que la tuberculose, le paludisme ou l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi que par l'émergence ou la réémergence de nouveaux agents infectieux. Le principe de la vaccination est d'induire une protection durable et efficace vis-à-vis d'un agent pathogène (bactérie ou virus principalement) responsable d'une maladie infectieuse et cela, sans provoquer de symptômes cliniques ou d'effets secondaires (**Rappuoli et al , 2011**). Ainsi, les vaccins sont des préparations antigéniques permettant d'induire chez un individu une réponse immunitaire active, capable d'éviter la survenue de la maladie ou d'en atténuer les manifestations cliniques (**Plotkin,2014**) (**Autran et al, 2015**).

Cette protection individuelle, basée sur la capacité du système immunitaire à reconnaître, mémoriser et optimiser la réponse immune, spécifique à un antigène lors d'une seconde rencontre avec ce dernier, permet, lorsqu'une proportion suffisamment importante de la population est vaccinée, une protection collective qui fait le succès de la vaccination et qu'il est important de promouvoir. Cet article détaille les grands principes de la vaccination en 5 s'intéressant à l'histoire de leurs découvertes, les principes immunologiques des vaccins en termes de composition et de réponse immunitaire attendues ainsi que les conséquences sur les schémas et voies d'administration des différents vaccins (**Plotkin,2014**).

Dans le sens de l'avancement technologique et de la génie génétique les nouveaux vaccins proposent des nouveaux horizons pour la lutte contre les maladies et les pandémies mais avec un risque pour les manipulations du génome.

Dans ce sens s'inscrit notre travail pour essayer d'évaluer l'impact de ces vaccins selon la bibliographie et les différents articles.



Chapitre 1
Le système
immunitaire

I –Généralité

Le système immunitaire a pour mission de protéger l'organisme contre des envahisseurs étrangers ou dangereux. Ces envahisseurs peuvent être : Micro-organismes (généralement appelés germes, tels que bactéries, virus ou champignons) Parasites (tels que des vers) Cellules cancéreuses Organes et tissus greffés Afin de défendre l'organisme contre ces envahisseurs, le système immunitaire doit être capable de distinguer Ce qui appartient au corps (soi) Ce qui n'en fait pas partie (exogène ou étranger) (Peter, 2020).

I.1. Brève histoire de l'immunologie :

Le terme Immunologie est dérivé du latin Immunis, signifiant décharger de fardeau où le mot fardeau désigne un impôt ou l'astreinte à une loi. Appliqué à la médecine, il désigne l'état de protection spécifique d'une maladie conféré aux survivants d'une épidémie.

L'immunologie est vieille, au moins d'un demi-milliard d'années pour immunologie adaptative et beaucoup plus longtemps pour l'immunité innée. L'étude de l'immunologie est cependant novice, avec une histoire d'étude scientifique qui remonte à seulement quelques centaines d'années, bien qu'une compréhension empirique ou phénoménologique de cette dernière atteigne probablement loin dans l'antiquité. Aujourd'hui, la science, qui se manifeste dans la discipline de l'immunologie, peut décrire ces phénomènes de façon plus détaillée. L'immunité est intimement liée à la maladie, elle se réfère à l'état de protection de l'individu vis-à-vis d'agressions étrangères notamment infectieuses. Mais aussi les maladies auto-immunes, et les maladies génétiques multifactorielles, le cancer et les allergies. Actuellement on préfère une définition plus large, qui considère l'immunologie comme la science de la discrimination du soi et du non-soi. L'immunité peut donc être définie comme l'ensemble des mécanismes biologiques permettant à un organisme pluricellulaire de maintenir la cohérence de ses cellules et tissus, et d'assurer son intégrité en éliminant ses propres constituants altérés et les substances étrangères auxquelles il est exposé (Daoudi,2016).

I.2. Définition :

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble complexe d'organes individualisés et de tissus entre lesquels circulent, de façon constante, des cellules immunocompétentes de l'immunité innée et de l'immunité adaptative. L'organisation du système immunitaire, en réseau de communication, lui confère 3 propriétés essentielles (**Lionel et al.**) :

- Une importante capacité d'échanges d'informations, par des contacts membranaires intercellulaires, ou par la libération de médiateurs solubles. Ces échanges intéressent soit le système immunitaire lui-même (exemple des interactions entre les cellules de l'immunité innée et celles de l'immunité adaptative), ou d'autres systèmes d'adaptation (exemple des échanges neuro-immuno-endocriniens). (**Lionel et al.**)
- Une forte régulation permettant de préserver, en permanence, l'équilibre du système immunitaire (encore appelée homéostasie) pour aboutir à une réponse immunitaire adaptée. (**Lionel et al.**)
- Un rôle effecteur performant capable de protéger l'intégrité de l'organisme. La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de graves dérèglements pathologiques comme des déficits immunitaires, des maladies auto-immunes ou des états d'hypersensibilité (**Lionel et al.**)

II. Les fonctions du système immunitaire

L'immunité correspond à l'ensemble des mécanismes biologiques qui permettent à un organisme de maintenir son intégrité. Le système immunitaire est composé d'un ensemble de cellules et de molécules qui assurent la défense de l'organisme lorsqu'il perçoit une menace. Celle-ci peut être externe lorsqu'il s'agit de substances étrangères ou d'agents infectieux, comme les microorganismes pathogènes ; ou interne, lorsque les propres constituants de l'organisme s'altèrent, comme les cellules tumorales. Pour ce faire, il doit apprendre à reconnaître et à tolérer ce qui lui appartient, le Soi, et à reconnaître et à rejeter ce qui lui est étranger, le Non Soi (Fig.1).

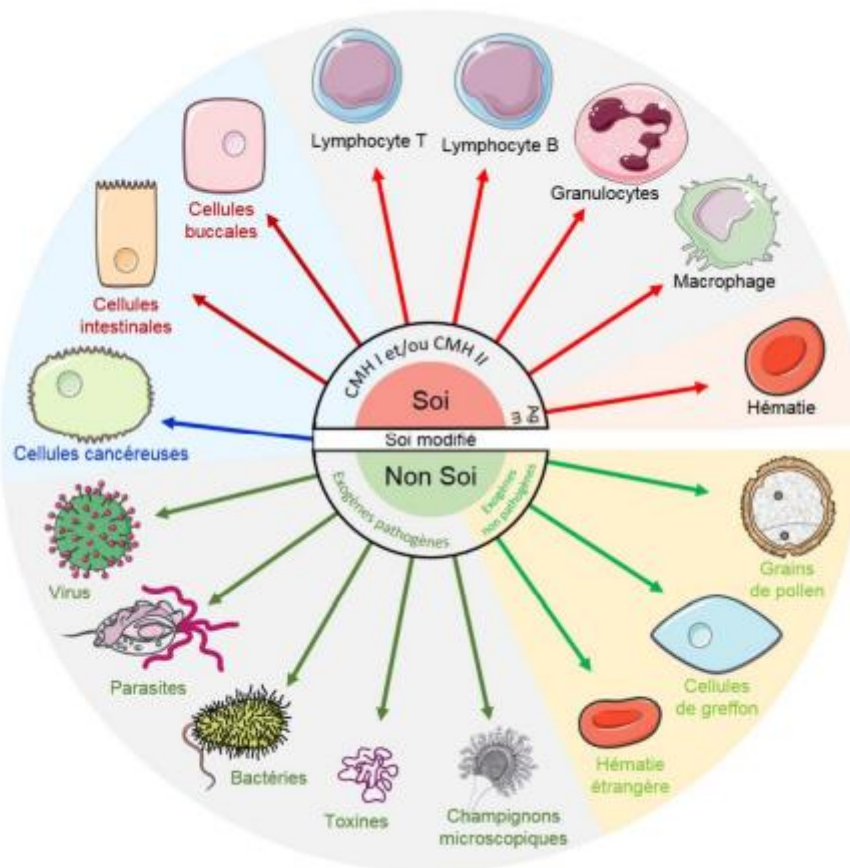


Figure 1 : Schéma du système immunitaire représentant le Soi et le Non Soi. (Schéma réalisé avec les images de ServierMedical Art).

Le système immunitaire défend l'organisme en reconnaissant et tolérant les éléments qui lui appartiennent (Soi) et en rejetant les éléments étrangers (Non Soi).

Le système immunitaire est donc en mesure de reconnaître et de différencier les molécules étrangères à l'hôte, aussi appelées antigènes, qui sont associées à des menaces microbiennes ou à du Soi modifié (Kind et al , 2008). Au cours de l'évolution, deux types d'immunité se sont développés : tout d'abord l'immunité innée, dite aussi naturelle ou non spécifique, puis l'immunité adaptative, appelée également acquise ou spécifique. L'immunité innée, d'action immédiate, fait intervenir principalement des molécules et des cellules cytotoxiques. Elle permet entre autre de reconnaître les motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs), communs à de nombreux microorganismes et très conservés au cours de l'évolution, grâce à des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRRs) qui sont présents à la surface des cellules du système immunitaire. Lorsque cette réponse n'est pas

suffisante, l'immunité adaptative se développe après quelques jours. Elle repose sur la reconnaissance précise de l'antigène qui permet d'adapter la réponse à la nature de celui-ci, un parasite, un virus, une cellule tumorale ou encore une bactérie, par exemple. De plus, la persistance de quelques cellules mémoires spécifiques de cet antigène après son élimination permet une réponse plus efficace lors d'une rencontre ultérieure avec ce même antigène (**Kind et al , 2008**). Chez les Vertébrés, l'immunité innée et l'immunité adaptative sont étroitement liées. En effet, l'immunité innée est indispensable à l'activation de l'immunité adaptative et en retour les constituants de l'immunité adaptative cellulaire et humorale améliorent les performances de l'immunité innée (**Kind et al , 2008**).

III. L'immunité innée

L'immunité innée représente la première ligne de défense de l'organisme contre les infections. Elle va reconnaître les molécules du Non Soi et agir de manière indépendante de la nature précise de l'antigène, ce qui lui confère une certaine polyvalence. Ses constituants existent avant tout contact avec l'antigène et a donc une mise en œuvre immédiate. Son mode d'action reste le même quel que soit l'agent infectieux rencontré (virus, bactérie ou parasite) : la phagocytose, entretenue par la réaction inflammatoire. Par contre, elle ne s'améliore pas lors de contacts répétés avec le même pathogène. Cette immunité est assurée par plusieurs constituants cellulaires et moléculaires de l'organisme (**Chatenoud et Bach, 2012**).

III.1. Les barrières physico-biochimiques

Les premiers obstacles rencontrés par un pathogène sont les barrières anatomiques. Ces dernières sont constituées de cellules épithéliales qui bordent les différents tissus : peau, muqueuses (tractus respiratoire, gastro-intestinal...). Elles sont efficaces pour empêcher le passage des pathogènes vers les tissus cibles. Les cellules épithéliales produisent des médiateurs solubles qui inhibent la croissance et détruisent parfois les microorganismes, comme par exemple le lysozyme présent dans la salive qui va hydrolyser les glycosaminoglycanes constituant la paroi des bactéries à Gram+. Le tractus gastro-intestinal quant à lui, possède un pH acide et l'estomac contient des enzymes digestives et des sels biliaires pour éliminer les microorganismes pathogènes (**Chatenoud et Bach , 2012**).

III.2. Les cellules de la lignée myéloïde

Cette lignée intervient principalement dans les réponses immunitaires innées. Ces cellules, des leucocytes aussi appelés globules blancs, ont pour fonction d'éliminer les substances/particules étrangères à l'organisme en les phagocytant ou en les lysant. Certaines d'entre elles peuvent aussi enclencher une réponse immunitaire adaptative en présentant des antigènes aux lymphocytes T. Elles dérivent toutes d'une cellule souche hématopoïétique qui se différencie en un progéniteur hématopoïétique commun situé dans la moelle osseuse, le progéniteur myéloïde, qui se multiplie et se différencie en plusieurs sous-populations, les granulocytes, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques (Fig.2).

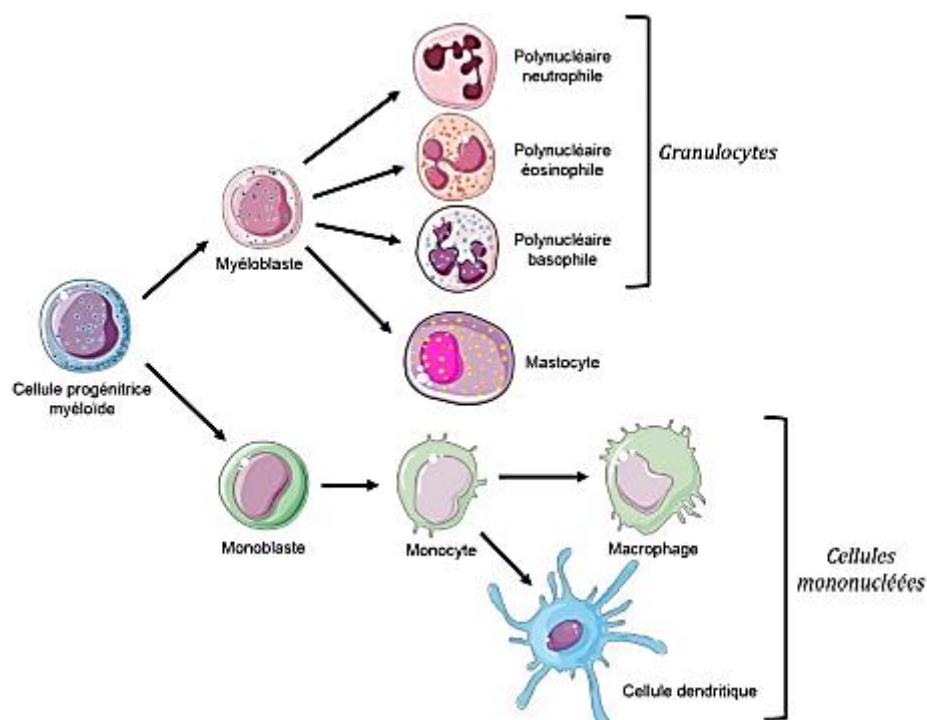


FIGURE 2 : DIFFERENCIATION DE LA LIGNEE MYELOÏDE. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIER MEDICAL ART).

Le progéniteur myéloïde va se différencier soit en myéloblaste soit en monoblaste. Les myéloblastes se différencient en granulocytes circulants, dont font partie les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, et en mastocytes dans les tissus. Les monoblastes vont devenir des monocytes se différenciant en macrophages dans les tissus ou en cellules dendritiques.

Les granulocytes : sont composés de trois types cellulaires représentant 60 à 70% des leucocytes sanguins. Ils sont identifiés grâce à la présence de granules dans leur cytoplasme. Les neutrophiles sont les granulocytes les plus nombreux dans le sang (90%) et ont une courte

durée de vie. Ils vont migrer par chimiotactisme vers le lieu de l'infection afin d'y phagocyter et digérer toute substance/particule étrangère, principalement les bactéries. Les éosinophiles représentent seulement 2 à 5% des leucocytes sanguins, mais sont plus nombreux dans les tissus. Ils vont majoritairement entraîner la lyse des agents pathogènes par libération d'enzymes même s'ils sont capables de phagocyter. Ils sont également impliqués dans les réponses d'hypersensibilité, via leurs récepteurs pour les parties Fc des IgE. Les basophiles sont très rares dans le sang (0,5% des leucocytes circulants). Ils sont impliqués majoritairement dans l'activation de l'inflammation et les allergies à IgE. Les mastocytes qui se trouvent dans les tissus possèdent les mêmes fonctions.

La seconde population est un ensemble de cellules composant le système phagocytaire mononucléé ou encore système réticulo-histiocytaire. Les monocytes circulants ont une durée de vie courte et peuvent devenir adhérents après activation. Lorsqu'ils entrent dans un tissu, ils deviennent alors des macrophages et acquièrent les caractéristiques du tissu. Leur fonction principale est la phagocytose, mais ils effectuent aussi la cytolysse et sécrètent des médiateurs solubles tels que des protéines du complément, des enzymes et des cytokines. Enfin, ils peuvent présenter aux lymphocytes T auxiliaires un antigène phagocyté (**Chatenoud et Bach, 2012**) Le second type cellulaire correspond à des cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPAg). Leur fonction principale est de présenter des parties d'antigènes aux lymphocytes T auxiliaires. Pour cela, elles doivent d'abord internaliser et digérer l'antigène. Ce sont les cellules dendritiques folliculaires (à l'intérieur des follicules des organes lymphoïdes), les cellules de Langerhans (dans la peau et les muqueuses) ou encore les cellules interdigitées (dans le thymus).

III. 3. Les médiateurs solubles

Ces médiateurs solubles ont pour fonction d'attirer puis d'activer les cellules de l'immunité innée sur le site de l'infection ou de participer directement à l'élimination du pathogène. Il s'agit de chimiokines, de cytokines, des protéines de la phase aiguë et du système du complément.

Les chimiokines sécrétées par les cellules activées par la présence de microorganismes vont attirer de nouvelles cellules à partir du sang sur le site de l'infection. Des cytokines vont alors renforcer l'activation des cellules effectrices pour enclencher la phagocytose ou la dégranulation par exemple. Les protéines de la phase aiguë sont sécrétées en grande quantité lors d'une infection. Elles facilitent la fixation des molécules du complément sur les éléments

pathogènes et donc favorisent l'élimination rapide du pathogène. Les protéines du complément sont naturellement présentes dans le sang sous forme de proenzymes. Elles peuvent être activées directement par certains microorganismes, dans le cadre de la voie alterne et de celle des lectines, ou par la présence de complexes antigène-anticorps, dans le cadre de la voie classique. Ces voies aboutissent à : (I) la lyse de la paroi des bactéries à Gram-, (II) l'opsonisation, ou recouvrement, des microorganismes pathogènes, (III) le chimiotactisme qui va attirer les phagocytes et (IV) l'augmentation du flux sanguin et de la perméabilité des vaisseaux sanguins à proximité des sites infectés. Dans le cas d'infection virale, les interférons (IFN) α et β , ou interférons de type I, sont des cytokines sécrétées par les cellules infectées qui aident les cellules saines aux alentours à résister à la contamination virale.

III.4. La réponse inflammatoire locale

Lorsque des microorganismes passent les barrières physico-chimiques de la peau ou des muqueuses et pénètrent dans les tissus, ils déclenchent, l'activation du complément et des cellules du système immunitaire déjà sur le site. La libération au niveau de la zone infectée des fragments C5a ou C3a du complément et de molécules telles que l'histamine, les prostaglandines et les leucotriènes, sécrétées par les mastocytes, augmente alors la perméabilité des vaisseaux sanguins à proximité et l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales de ces vaisseaux. Les phagocytes, attirés par ces molécules du complément, peuvent alors traverser la paroi du vaisseau sanguin pour rejoindre les zones infectées par diapédèse. Le chimiotactisme est renforcé par la sécrétion de chimiokines, comme l'interleukine 8 (IL-8), par les macrophages (**Revillard , 2001**).

Les cellules phagocytaires, possédant des récepteurs de molécules du complément et des parties Fc des immunoglobulines, peuvent se déplacer à la rencontre d'une particule étrangère recouverte par des anticorps ou par des fragments C3b, libérés par l'activation du complément, pour la capter puis la détruire par lyse ou phagocytose. De plus, les motifs communs à un grand nombre de microorganismes, les PAMPS, peuvent être reconnus par des récepteurs présents à la surface des cellules phagocytaires, les PRRs et les Toll-LikeReceptor (TLR) (**Revillard , 2001**).

Des cytokines, comme l'IL-1 β , le TumorNecrosis Factor α (TNF α) et l'IL-6, qui sont sécrétées par les cellules présentes dans le tissu lésé ou infecté, vont stimuler cette réponse inflammatoire. Elles peuvent aussi agir à distance dans d'autres organes tels que le foie, pour

stimuler la production des protéines de la phase aigüe, et le système nerveux central (SNC) pour déclencher notamment l'augmentation de la température corporelle. Ces cytokines, dites proinflammatoires, peuvent aussi, en retour, réguler cette réponse inflammatoire en induisant la production de neurotransmetteurs et d'hormones telles que les glucocorticoïdes qui auront un effet immunosuppresseur (**Revillard , 2001**).

IV. L'immunité adaptative

La réponse immunitaire innée n'est pas toujours efficace, lorsque par exemple les microorganismes sont très nombreux, ou très virulents, ou qu'ils échappent aux mécanismes de défense de l'immunité innée. C'est alors l'immunité adaptative qui va entrer en jeu en faisant appel à des médiateurs cellulaires particuliers : les lymphocytes T et B, capables de développer des réactions plus adaptées à la nature du pathogène. Cette immunité est donc spécifique de l'agent infectieux. Elle nécessite une reconnaissance préalable de celui-ci, qui induit une phase de latence lors de la réponse "primaire", c'est-à-dire de la première rencontre avec l'antigène. De plus, l'immunité adaptative va permettre de conserver cet antigène en mémoire grâce à la persistance de lymphocytes spécifiques de celui-ci après son élimination. Une infection ultérieure entraînera alors une réponse plus rapide et plus intense, appelée réaction "anamnésique" ou réponse "secondaire" (**Revillard , 2001**).

IV.1. La lymphopoïèse T et B

Chez les mammifères, le système lymphoïde est composé d'organes lymphoïdes primaires (foie fœtal, moelle osseuse et thymus) et secondaires (rate, ganglions lymphatiques et tissu lymphoïde associé aux muqueuses) contenant des cellules telles que les lymphocytes et les cellules spécialisées dans la présentation des antigènes (CPAg). Les organes primaires permettent la maturation et la sélection des lymphocytes présentant chacun un récepteur d'antigène à leur surface. Les organes lymphoïdes secondaires sont le lieu de rencontre des antigènes avec les lymphocytes et le siège de l'activation et de la multiplication de ces derniers. A l'issue de cette activation, les lymphocytes T et B spécifiques de l'antigène vont acquérir des fonctions effectrices qui, à terme, permettront le plus souvent l'élimination de l'antigène (**Revillard , 2001**).

Au cours de la lymphopoïèse, des cellules souches hématopoïétiques (CSH) se différencient en progéniteurs multipotents pour devenir des progéniteurs lymphoïdes communs dans la moelle osseuse qui, ensuite, pourront s'engager dans la voie des cellules T,

B ou Natural Killer (NK). Des progéniteurs multipotents (MPP) vont rejoindre le thymus où ils subiront une maturation progressive au contact des cellules du stroma dans le cortex (Fig.3). Celle-ci est caractérisée par les changements progressifs d'activité des gènes aboutissant à l'expression du récepteur de l'antigène, le TCR (T Cell Receptor), et de marqueurs protéiques tels que CD3, CD4 et CD8. Ces changements reflètent le degré de maturation des thymocytes. Le facteur de transcription Ikaros est nécessaire pour la formation des progéniteurs T et NK, tandis que Notch-1, Pax5, GATA3 et IL-7R α sont impliqués dans la différenciation de la lignée T (Revillard, 2001).

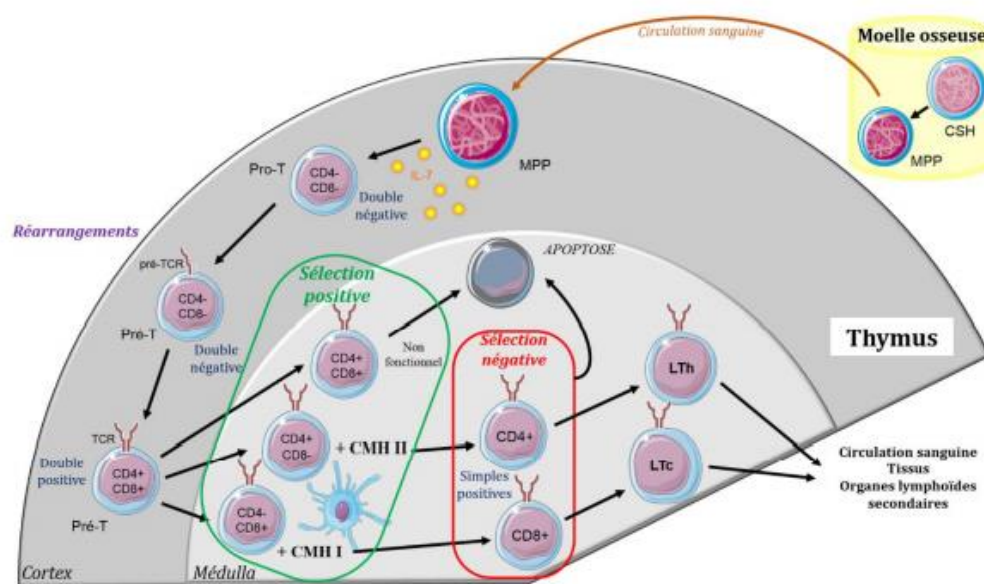


FIGURE 3 : ETAPES DE LA LYMPHOPOÏÈSE T (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIER MEDICAL ART).

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) vont se différencier en progéniteurs multipotents (MPP). Ces cellules vont migrer vers le thymus pour se multiplier et acquérir le récepteur d'antigène des cellules T (TCR) associé au CD3 et subir la sélection positive, sélectionnant les cellules reconnaissant les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; puis négative, éliminant les cellules reconnaissant des molécules du Soi. Les lymphocytes T (LT) matures vont ensuite migrer vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique.

Les progéniteurs de cette lignée, les cellules pro-T, vont tout d'abord se multiplier dans la zone corticale du thymus, sans exprimer ni CD4 ni CD8, à ce stade de différenciation elles sont appelées double-négatives (DN). Elles vont tout d'abord donner naissance à une lignée minoritaire, les T $\gamma\delta$, dont le TCR est constitué d'une chaîne γ et d'une chaîne δ non associées

aux molécules CD4 ou CD8. Puis la population majoritaire, les T $\alpha\beta$, va ensuite se développer. Leur TCR est constitué d'une chaîne α et d'une chaîne β qui sera associée aux molécules CD4 et CD8 (Fig.4). La partie N-terminale extracellulaire du TCR sera complémentaire d'une fraction de molécule étrangère à l'organisme, donc d'un antigène, et la partie C-terminale intra-cytoplasmique sera associée aux molécules du complexe CD3 qui assurera la transduction du signal.

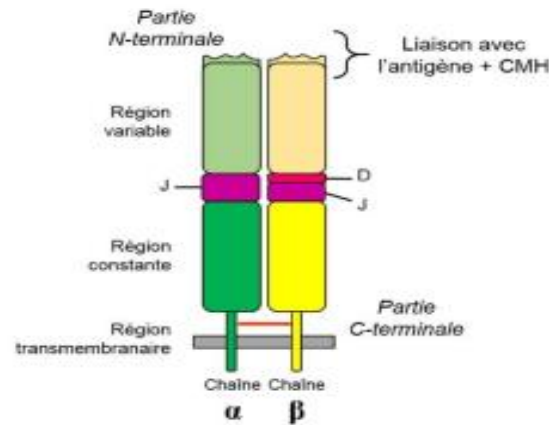


FIGURE 4 : STRUCTURE D'UN TCR AB. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIERMEDICAL ART).

Les chaînes α et β sont composées chacune d'une région variable et d'une région constante. Le segment de diversité (D) est présent uniquement sur la chaîne β tandis que le segment de jonction (J) est présent sur les deux chaînes. Le pont disulfure est représenté par un trait orange. La structure d'un TCR $\gamma\delta$ est similaire, avec la chaîne γ correspondant à la chaîne α et la chaîne δ à la chaîne β .

Une très grande diversité de TCR sera produite grâce aux réarrangements des gènes V(D)J codant les différentes parties du récepteur qui ont lieu au cours de la maturation des LT dans le thymus. Ce large répertoire de lymphocytes T, chacun exprimant un seul type de TCR, permettra à l'organisme de répondre à un très grand panel d'antigènes. Les TCR de type $\alpha\beta$ reconnaissent les antigènes lorsque ceux-ci ont été apprêtés par une cellule, sous forme de peptide associé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présente à la surface des cellules de l'hôte. C'est pourquoi seules les cellules pré-T dont le pré-TCR a une affinité pour une molécule du CMH présentée par les cellules épithéliales du thymus pourront poursuivre leur maturation, les autres, environ 95%, seront éliminées par apoptose (Fig.3). Ce mécanisme est appelé « sélection positive ». A ce stade les pré-T expriment aussi les marqueurs CD4 et CD8, elles sont appelées double positives (DP). Enfin, après plusieurs

divisions, ces cellules DP termineront leur maturation au niveau de la zone médullaire de l'organe, en exprimant de forts taux de TCR associé à un seul type de co-récepteur, CD4 ou CD8. Les cellules DP reconnaissant une molécule du CMH de classe I vont devenir simple positives (SP) CD8⁺ et constitueront la population de lymphocyte T cytotoxiques. Les cellules DP reconnaissant une molécule du CMH de classe II deviennent des SP CD4⁺, qui constitueront la population de lymphocyte T auxiliaires. De plus, les cellules reconnaissant les antigènes de l'hôte, ou molécules du Soi, seront éliminées par apoptose lors de la « sélection négative ». Ces lymphocytes T matures (SP) quitteront progressivement le thymus par la circulation sanguine pour rejoindre les tissus ou les organes lymphoïdes secondaires où ils rencontreront leur antigène. Environ 2% des cellules T seulement survivront à cette double sélection.

La maturation des lymphocytes B (LB) a lieu dans le foie fœtal ou la moelle osseuse après la naissance à partir de CSH (Fig.5). Au cours de celle-ci, les CSH donnent naissance à des progéniteurs multipotents (MPP), puis aux progéniteurs lymphoïdes "marqués" (LMPP) et lymphoïdes communs (CLP). L'engagement dans la lignée B est contrôlé par les facteurs de transcription E2A, Ebf et Pax5 (Rothenberg., 2014). De plus, l'IL-7 joue un rôle crucial dans la différenciation des cellules B (Clark *et al.*, 2014). Les premières étapes de maturation des cellules B se font en association étroite avec les cellules stromales situées sous l'endosteum et débutent par le réarrangement des gènes V(D) J codant le récepteur de l'antigène (BCR). Celui-ci est une immunoglobuline membranaire constituée de deux chaînes lourdes (H) et de deux chaînes légères (L) associées entre elles par des ponts disulfures (Fig.6).

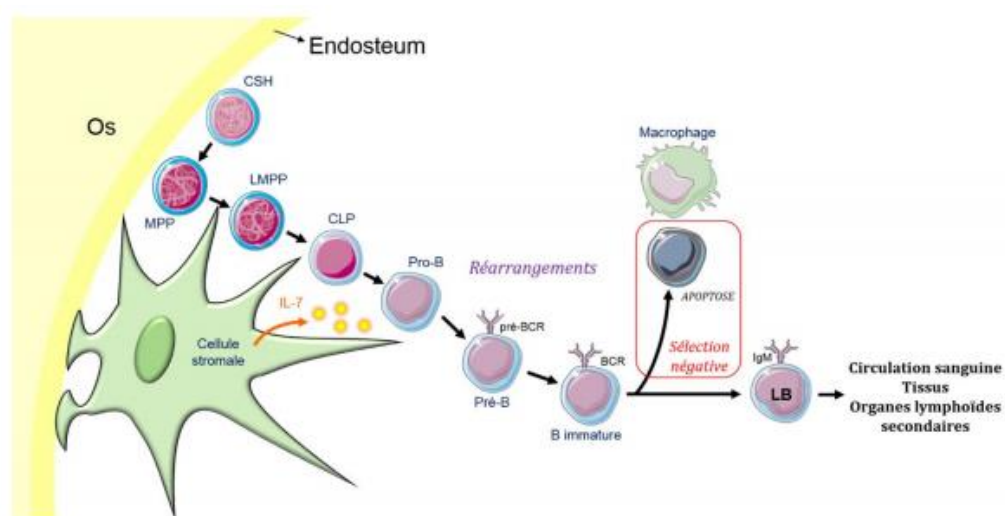


FIGURE 5 : ETAPES DE LA LYMPHOPOÏÈSE B. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIERMEDICAL ART).

Dans la moelle osseuse, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) vont se différencier en progéniteurs multipotents (MPP) puis en progéniteurs lymphoïdes marqués (LMPP) et ensuite en progéniteurs lymphoïdes communs (CLP). Les cellules pro-B engagées dans la lignée B vont rester dans la moelle osseuse et acquérir le récepteur d'antigène des cellules B (BCR). Après sélection négative, les lymphocytes B (LB) vont migrer vers les tissus et les organes lymphoïdes secondaires à la rencontre de leur antigène spécifique.

Les parties N-terminales extracellulaires, qui correspondent au paratope, sont complémentaires de l'antigène et les parties C-terminales intra-cytoplasmiques sont associées aux molécules responsables de la transduction du signal, comme par exemple CD79 α , CD79 β et CD19. Comme pour les lymphocytes T, une très grande diversité de BCR peut être produite grâce aux mécanismes de réarrangement. Ceux-ci se font dans un ordre précis qui permet de définir le degré de maturité de la cellule B (Fig.6). Ce sont tout d'abord les gènes codant les chaînes lourdes qui se réarrangent, au stade pro-B, pour aboutir à l'expression d'une chaîne μ . Puis ceux des chaînes légères se réarrangent à leur tour, au stade pré-B. A chaque étape les cellules se multiplient, permettant ainsi d'augmenter la diversité du répertoire, et progressent vers la cavité médullaire. Enfin, les B immatures, exprimant une IgM à leur surface sont sélectionnés négativement, afin d'éliminer par apoptose

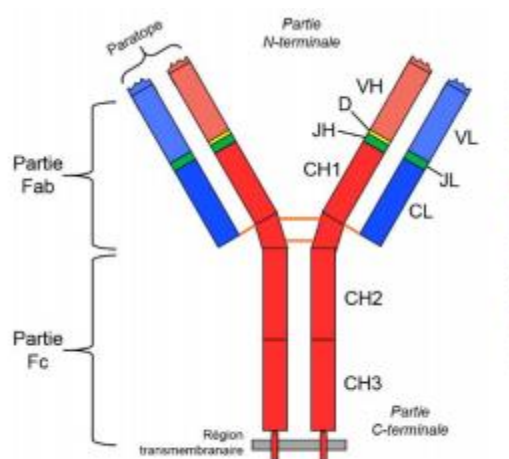


FIGURE 6 : STRUCTURE D'UN BCR. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIERMEDICAL ART).

Les chaînes lourdes (H) sont représentées en rouge. Les chaînes légères (L) sont en bleu. Les domaines variables (V) et constants (C) permettent d'identifier les parties Fab (fragment antigen binding) et Fc (fragment constant). Le segment de diversité (D) est présent uniquement sur les chaînes lourdes tandis que le segment de jonction (J) est présent sur les chaînes lourdes et légères. Les ponts disulfures sont représentés par des traits orange. Les

divers isotypes d'immunoglobulines se différencient par la nature des domaines CH qui composent la chaîne lourde.

Toutes les cellules pour lesquelles le BCR aurait une affinité pour une molécule du Soi. Les LB immatures continuent leur différenciation en lymphocytes B matures exprimant une IgM et une IgD spécifique d'un antigène, puis passent dans la circulation sanguine et se rendent dans les organes lymphoïdes secondaires où ils pourront rencontrer leur antigène.

IV.2. L'activation des lymphocytes T

L'activation des lymphocytes T (LT), d'une part les LT auxiliaires ou helper CD4+ (LTh) et d'autre part les LT cytotoxiques CD8+ (LTc), se fait au sein des organes lymphoïdes secondaires en association avec des cellules présentatrices d'antigène (CPAg) exprimant à leur surface des molécules du CMH. Les LTh reconnaissent les antigènes présentés sous forme d'un peptide exogène par les molécules du CMH de classe II exprimées à la surface d'une CPAg. Les LTc reconnaissent les antigènes sous forme d'un peptide endogène via des molécules du CMH de classe I exprimées à la surface de CPAg, de cellules tumorales ou infectées par un pathogène intracellulaire (**Kind et al , 2008**). Cette reconnaissance doit être accompagnée de signaux de stimulation provenant de la CPAg.

Une fois activés, les LTh ont pour rôle d'adapter la réponse immunitaire primaire à la nature de l'antigène. En effet, ils agissent en libérant des cytokines qui permettent la communication entre les différentes cellules du système immunitaire, en véhiculant des signaux de croissance, de différenciation et d'activation. C'est le type de cytokines libérées qui orientera la réponse vers celle qui sera la plus appropriée à l'élimination du pathogène. Si le pathogène est intracellulaire (virus, bactérie ou parasite par exemple), les LTh vont se différencier en lymphocytes Th1 sécrétant des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-2, l'IL-12 et l'IFN γ , qui vont stimuler une réponse à médiation cellulaire avec comme effecteurs principaux les LTc, les cellules dendritiques, les cellules NK et les macrophages activés. Les LB ayant eu aussi reconnu l'antigène pourront se transformer en cellules sécrétrices d'anticorps, les plasmocytes, et produiront alors des immunoglobulines d'isotypes particuliers (IgG2a, IgG3).

Une fois activés, les LTc sont alors en mesure de reconnaître les cellules cibles infectées ou devenues anormales. Les granules du LTc se polarisent et libèrent leur contenu en perforine et granzyme (protéase et estérase) à l'interface formée avec la cellule cible. Cette

dégranulation va aboutir à la mort de la cellule cible. En effet, la perforine forme tout d'abord des canaux dans la membrane de la cellule à détruire ; les granzymes pénètrent ensuite par ces canaux pour provoquer la mort cellulaire (**Kind et al , 2008**). Les LTc activés peuvent aussi exprimer le ligand de Fas, qui enclenchera l'apoptose des cellules devenues dangereuses pour l'organisme exprimant Fas à leur surface. Les cellules Natural Killer (NK) dérivent de la lignée des LT, mais ne possèdent pas de récepteur spécifique d'antigène. Ces cellules sont spécialisées dans l'élimination des cellules anormales (cellules cancéreuses ou infectées par un antigène) par effet cytotoxique, s'il y a absence ou altération des molécules du CMH de classe I à la surface des cellules cibles. De plus, elles peuvent également lyser des cellules recouvertes d'anticorps et sont également capables de tuer directement des bactéries. Leur rôle est complémentaire de celui des LTc.

Si le pathogène est extracellulaire (parasite extracellulaire ou toxine bactérienne par exemple), les LTh vont alors se différencier en lymphocytes Th2 sécrétant des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 qui stimuleront notamment les LB qui se transformeront en cellules sécrétrices d'anticorps d'isotypes particuliers (IgG1, IgA, IgE) spécifiques de l'antigène, c'est la réponse à médiation humorale (**Chatenoud et Bach, 2012**). Les LTh peuvent également se différencier en d'autres types cellulaires comme celui des lymphocytes Th17 qui stimulent une réponse pro-inflammatoire ou en lymphocytes T régulateurs qui induisent une tolérance aux auto-antigènes. Ces derniers interviennent également dans la régulation de la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines immunosuppressives telles que l'IL-10 et le TGF β .

Quel que soit le type de réponse, cellulaire ou humorale, des cellules mémoires T et B seront produites à l'issue de l'activation et persisteront longtemps dans l'organisme pour assurer une seconde réponse plus rapide lors d'un contact ultérieur avec le même pathogène.

IV.3. L'activation des lymphocytes B

De la même façon, les lymphocytes B (LB) rencontrent leur antigène dans les organes lymphoïdes secondaires, principalement la rate et les ganglions lymphatiques et leur activation nécessite des signaux de co-stimulation. Ces signaux sont délivrés soit directement par des constituants microbiens, c'est le cas des antigènes T-indépendants ; soit par des LTh, c'est le cas des antigènes T-dépendants (Fig. 7).

Les antigènes T-indépendants de nature polysaccharidique ou lipopolysaccharidique sont divisés en deux groupes, les types I et les types II, qui permettent l'activation des LB selon deux mécanismes différents (**Kind et al , 2008**). Les antigènes T-indépendants de type I possèdent une activité intrinsèque qui permet la prolifération et la différenciation polyclonale de lymphocytes B, c'est le cas par exemple du lipopolysaccharide bactérien (LPS) (Fig.7A). Il fait partie des PAMPs et interagit avec deux récepteurs présents à la surface des LB : le BCR et le Toll-LikeReceptor 4 (TLR-4) (**Kind et al , 2008**). L'activation de la voie du TLR-4 chez les LB va engendrer une cascade de signalisation qui est impliquée dans la réponse immunitaire innée (**Delneste et al, 2007**). Elle nécessite l'interaction du LPS avec son récepteur mais aussi avec d'autres protéines telles que la LPS Binding Protein (LBP), la MD-2 et le CD14, qui sont des molécules associées au domaine extracellulaire (Fig.8). Ces deux derniers composés sont indispensables pour la transduction du signal (**Kawasaki et al, 2003**). Du côté cytoplasmique, l'activation du domaine TIR (Toll-Interleukin-1 Receptor) de la protéine adaptatrice MyD88 va déclencher une cascade de signalisation qui peut suivre deux voies : la voie MyD88-dépendante et la voie MyD88-indépendante. La première conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires alors que la seconde entraîne la synthèse d'IFN de type I (**Kind et al, 2008**) (**Minguet et Setal , 2008**). Ce type de réponse présente l'avantage de produire rapidement des anticorps spécifiques de l'antigène, mais sans commutation de classe, ni maturation de l'affinité, ni production de cellules mémoires. En effet, ces mécanismes nécessitent l'aide des LT auxiliaires qui expriment des molécules de co-stimulation, telles que le CD40 Ligand (CD40-L), indispensables à la maturation de la réponse humorale.

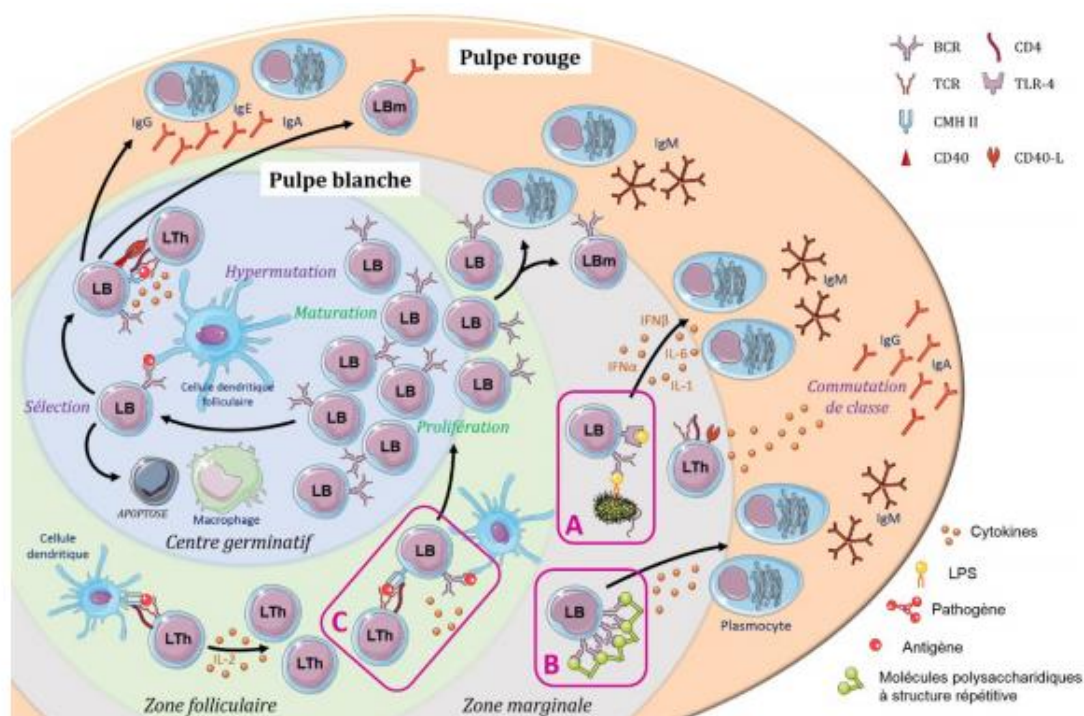


FIGURE 7: ACTIVATION DES LYMPHOCYTES B PAR LES ANTIGÈNES T-INDEPENDANTS ET T-DEPENDANTS DANS LA RATE. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIERMEDICAL ART)

Les lymphocytes B (LB) sont activés par des signaux délivrés soit directement par des constituants microbiens, c'est le cas des antigènes T-indépendants ; soit par l'intermédiaire des LT auxiliaires (LTh), c'est le cas des antigènes T-dépendants. (A) Les antigènes T-indépendants de type I possèdent une activité intrinsèque stimulant les Toll-LikeReceptor (TLR) et le récepteur des cellules B (BCR) qui va activer le LB. Celui-ci va se différencier en plasmocytes sécréteurs d'IgM. (B) Les antigènes T-indépendants de type II, molécules polysaccharidiques à structures répétitives, sont reconnus par une population de LB matures qui vont ensuite se différencier en plasmocytes sécréteurs d'IgM. La sécrétion de cytokines par les LTh peut induire une commutation de classe des IgM vers des IgG et IgA. (C) Les antigènes T-dépendants présentés par des cellules dendritiques aux LB se fixent sur le BCR. Les LTh ayant reconnu ce même antigène présenté à la surface de cellules dendritiques par le biais d'une molécule du CMH de classe II (CMH II), vont proliférer, se différencier et sécréter des cytokines qui vont activer les LB. Certains vont alors proliférer et se différencier en plasmocytes sécréteurs d'anticorps d'isotype M ou en cellules B mémoires (LBm). D'autres vont proliférer dans les centres germinatifs et subir une sélection antigène-dépendante. Les LB ayant une meilleure affinité pour les antigènes présentés par les cellules dendritiques folliculaires sont retenus, tandis que les autres meurent par apoptose. Les LB sélectionnés vont recevoir un second signal par le biais du ligand de CD40 (CD40-L) à la

surface des LTh, induisant ainsi la commutation de classe, les hypermutations somatiques et la différenciation en plasmocytes ou en LBm.

Les antigènes T-indépendants de type II sont des molécules polysaccharidiques de la paroi bactérienne à structures répétitives. Ils sont reconnus par une population de lymphocytes B matures apparaissant très tôt dans l'organisme et s'accumulant avec l'âge, notamment dans la zone marginale de la pulpe blanche de la rate (Fig. 7B). La réponse à ce type d'antigène est rapide et spécifique vis-à-vis de nombreuses bactéries extracellulaires ayant une paroi riche en polysaccharides les protégeant de la phagocytose.

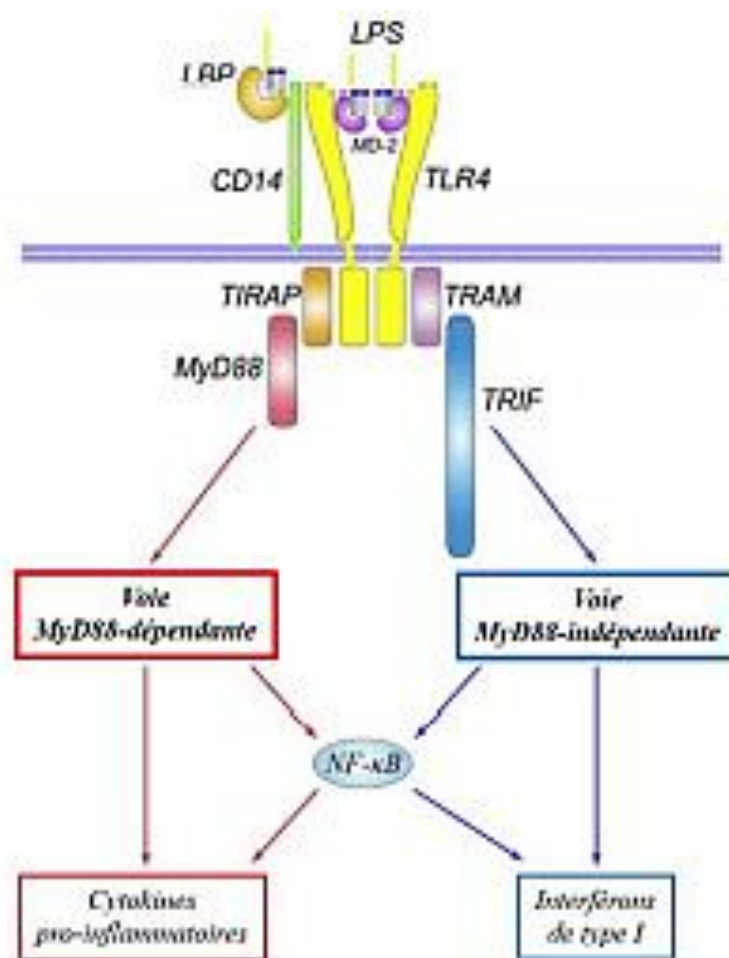


FIGURE 8 : TLR-4 ET TRANSDUCTION DU SIGNAL. (SCHEMA REALISE AVEC LES IMAGES DE SERVIERMEDICAL ART)

Le récepteur spécifique du LPS sur les lymphocytes B est le récepteur Toll-Like 4 (TLR-4). Celui-ci va fixer le LPS avec la présence de la molécule MD-2 et ensuite activer la

voie de signalisation permettant la stimulation et la prolifération des LB en suivant une des deux voies d'activation MyD88-dépendante ou MyD88-indépendante.(**Lu et al, 2008**).

Enfin, pour les antigènes T-dépendants, lorsqu'ils se fixent sur leur récepteur, un BCR présent à la surface des LB, et en présence de cytokines sécrétées par les LTh, ils entraînent, dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires, la différenciation des LB en plasmocytes qui vont alors sécréter cette immunoglobuline (fig.7C). Le BCR des LB naïfs est une immunoglobuline d'isotype M, c'est donc cet isotype qui sera sécrété en premier lieu par les plasmocytes issus de l'activation du LB. Par la suite, des mécanismes génétiques s'opérant au sein de certains LB activés permettront un changement d'isotype (G, A ou E) appelé commutation de classe. L'isotype sera dépendant de la nature des cytokines sécrétées par les LTh. De plus, des hyper mutations somatiques au niveau des gènes codant les parties variables des immunoglobulines augmenteront l'affinité de l'anticorps pour l'antigène. Cette maturation permet de produire des plasmocytes, sécrétant des anticorps dont l'efficacité dans l'élimination de l'antigène sera meilleure, et également des LB mémoires, qui persisteront dans l'organisme même après la disparition de l'antigène. Ces derniers pourront agir plus rapidement et plus efficacement lors d'un second contact avec ce même antigène (**Chatenoud et Bach , 2012**).



Chapitre 2
Généralité du
vaccin

I. Généralités

Les vaccins restent aujourd'hui un des piliers de la médecine moderne. On leur attribue souvent une bonne part de l'augmentation de l'espérance de vie au cours des cent dernières années et ils représentent, avec la sérothérapie, un des fondements de la révolution médicale.

Le principe de la vaccination, exposé par Pasteur en 1881, était d'une grande simplicité : exposer à une forme atténuée de la maladie pour prémunir de la forme grave. Ce terme a été proposé en l'honneur de Jenner et de la vaccine. La découverte des vaccins a initié une des interventions les plus efficaces des politiques de santé publique, à l'échelle individuelle et collective, marquée par l'éradication de la variole, près de cent ans après la découverte du vaccin.

Après plus d'un siècle de recherches, les vaccins sont de plus en plus utiles, tant dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés. Mais dans la mesure où les épidémies meurtrières ont disparu et que certaines maladies infectieuses sont en voie d'extinction, il est difficile de faire comprendre à la population la nécessité de vacciner les enfants contre un risque qui semble devenir mineur.

Il apparaît que les parents vivant en pays industrialisés sont de plus en plus réfractaires à faire vacciner leurs enfants de façon systématique, par peur des éventuels effets indésirables. Ils ignorent souvent les effets délétères des maladies à prévention vaccinale, et leur attitude entraîne ainsi une diminution de la couverture vaccinale.

Cette attitude peut participer à la résurgence de certaines pathologies, telles que la diphtérie, la coqueluche ou la rougeole.

Il m'apparaît donc important en tant que professionnel de santé de pouvoir appréhender le sujet dans sa globalité afin de guider au mieux le patient (**Leclerc .,2011**).

II. Historique

La vaccination est l'une des interventions sanitaires les plus performantes au monde en prévenant certaines maladies [1].

C'est en 1798 qu'Edward Jenner publia un article sur l'inoculation de la vaccine des bovins pour préserver les hommes de la variole : c'est ainsi que le terme vaccination est né (**Riedel , 2005**). Une grande découverte, dont l'application fut longtemps insuffisante.

En 1958, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a décidé de lancer un programme au niveau mondial visant à éradiquer la variole par la vaccination. C'est en 1980 que ces mesures ont abouti à l'éradication de la variole (**Belongia et Naleway, 2003**).

En 1877, le français Louis Pasteur commence ses travaux sur le rôle des micro-organismes dans la survenue des maladies infectieuses [2].

Il énonce, en 1881, le principe de la vaccination : « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne, qui préserve de la maladie mortelle »(**Bègue, 2014**).

En 1885, presque un siècle après Edward Jenner, Louis Pasteur prépare avec succès le premier vaccin humain à virulence atténuée contre la rage [3]. Suite à l'impact mondial de cette découverte, il fonde l'Institut Pasteur.

Au XXe siècle, dans la continuité des découvertes de Pasteur, la recherche sur les vaccins se poursuit avec notamment, la mise au point [3] (**Plotkin , 2014**) :

- Des vaccins inactivés à protéines purifiées contre la diphtérie et le tétanos respectivement en 1923 et 1926.
- Du BCG, vaccin vivant atténué contre la tuberculose, en 1927.
- Du vaccin vivant atténué contre la fièvre jaune en 1935.
- Du vaccin entier inactivé contre la poliomyélite en 1955.

Depuis près de deux siècles, la vaccination est un mode de prévention essentiel des maladies infectieuses et a largement contribué à diminuer la mortalité et la morbidité qui leur sont associées [4].

Ainsi, les programmes de vaccination du XXe siècle en France ont eu un impact remarquable sur le recul de ces maladies en évitant des milliers de décès et en dispensant de nombreux individus de souffrir de séquelles et de handicaps [5].

Ces dernières années, de nouveaux vaccins protégeant contre le pneumocoque, le rotavirus et le papillomavirus humain ont été mis sur le marché. Ainsi, cette première décennie du XXIe siècle a été la plus productive dans toute l’histoire du développement des vaccins. Cependant, les enjeux pour les années à venir en matière de vaccination restent nombreux. L’OMS souligne l’importance d’accélérer la recherche sur les vaccins pour lesquels il y a un besoin urgent : contre des maladies comme le paludisme et le SIDA[6].

Mais il est aussi nécessaire d’améliorer la couverture vaccinale mondiale, l’éradication de la poliomyélite étant le premier objectif que s’est fixé l’OMS à travers son plan d’action mondial pour les vaccins [7] (fig.9).

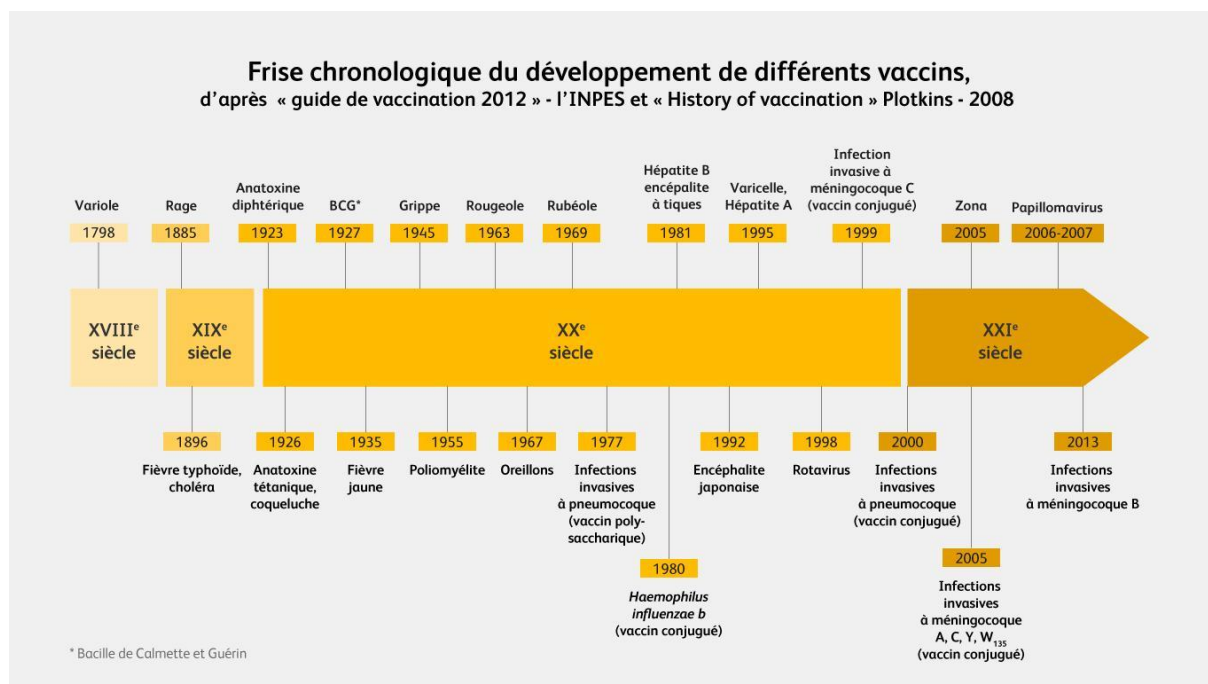


FIGURE 9 :FRISE CHRONOLOGIQUE DU DEVELOPPEMENT DE DIFFERENTS VACCINS (GUIDE DE VACCINATION. 2012, L’INPES ET « HISTORY OF VACCINATION » (PLOTKINS., 2008).

III. Définition

Selon la Pharmacopée Européenne, les vaccins peuvent être définis comme suit : « Les vaccins pour usage humain sont des préparations contenant des antigènes ayant la propriété de créer chez l’homme une immunité active spécifique contre l’agent infectant ou la toxine, ou

l'antigène élaboré par celui-ci. Les réponses immunitaires comprennent l'induction des mécanismes innés et adaptifs (cellulaires, humoraux) du système immunitaire. Il doit être démontré que les vaccins à usage humain possèdent une activité immunogène et une innocuité acceptable chez l'homme lorsqu'ils sont administrés selon le programme de vaccination préconisé.

Les vaccins pour usage humain peuvent être constitués par :

- des microorganismes entiers (bactéries, virus ou parasites), inactivés par des moyens physiques ou chimiques qui maintiennent des propriétés immunogènes adéquates ;
- des microorganismes vivants entiers naturellement a virulents ou qui ont été traités afin d'atténuer leur virulence tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates ;
- des antigènes extraits des microorganismes ou sécrétés par des microorganismes ou préparés par génie génétique ou synthèse chimique.

Les antigènes peuvent être utilisés dans leur état d'origine où ils peuvent être détoxifiés par des moyens physiques ou chimiques et peuvent être sous forme d'agrégats, de conjuguats ou de polymères afin d'augmenter leur pouvoir immunogène.

Les vaccins peuvent contenir un adjuvant. Si l'antigène est adsorbé sur un adjuvant minéral, le vaccin est appelé vaccin adsorbé [8]. »

La vaccination a pour but d'établir chez un sujet non immunisé un état réfractaire comparable à celui que l'on trouve chez des sujets qui ont été l'objet d'une infection naturelle. Cet état réfractaire est souvent lié à la présence d'anticorps protecteurs dans le sérum des sujets vaccinés (**Regnault , 2002**).

En règle générale, un vaccin devrait conférer une protection durable, sinon définitive. Il devrait être efficace à faible dose, facile d'administration et stable pour conserver son activité. Il devrait enfin être dépourvu d'effets défavorables pour le vacciné.

Il ne faut pas oublier que l'efficacité d'un vaccin dépend aussi d'un certain nombre de facteurs relevant du sujet vacciné, de la qualité du vaccin et de son mode d'injection. La qualité du vaccin influe aussi sur l'intensité de la résistance induite.

Le terme de vaccination a été introduit par Richard Dunning, chirurgien de Plymouth, en 1800, avec l'accord de Jenner qui a mis au point la première vaccination contre la variole par utilisation de la vaccine (**Moulin, 1996**).

III.1. Comprendre le principe d'un vaccin

L'immunité est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection. Les processus permettant la protection contre les infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui différencie le « soi » du « non-soi » et assure par la suite l'intégrité de l'organisme (**Lamoureux , 2008**).

III.2. Principe

Le système immunitaire reconnaît les antigènes des agents infectieux. Ces molécules antigéniques sont capables de déterminer la réaction immunitaire. Ils sont dits «immunogènes» et activent diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène. Les vaccins miment certaines caractéristiques immunogènes des agents infectieux en induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices avant tout contact avec l'agent pathogène. La vaccination exploite la mémoire du système immunitaire et sa réactivité est plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux d'où la prévention des manifestations pathologiques (**Bégué, 2009**) (Fig.10).

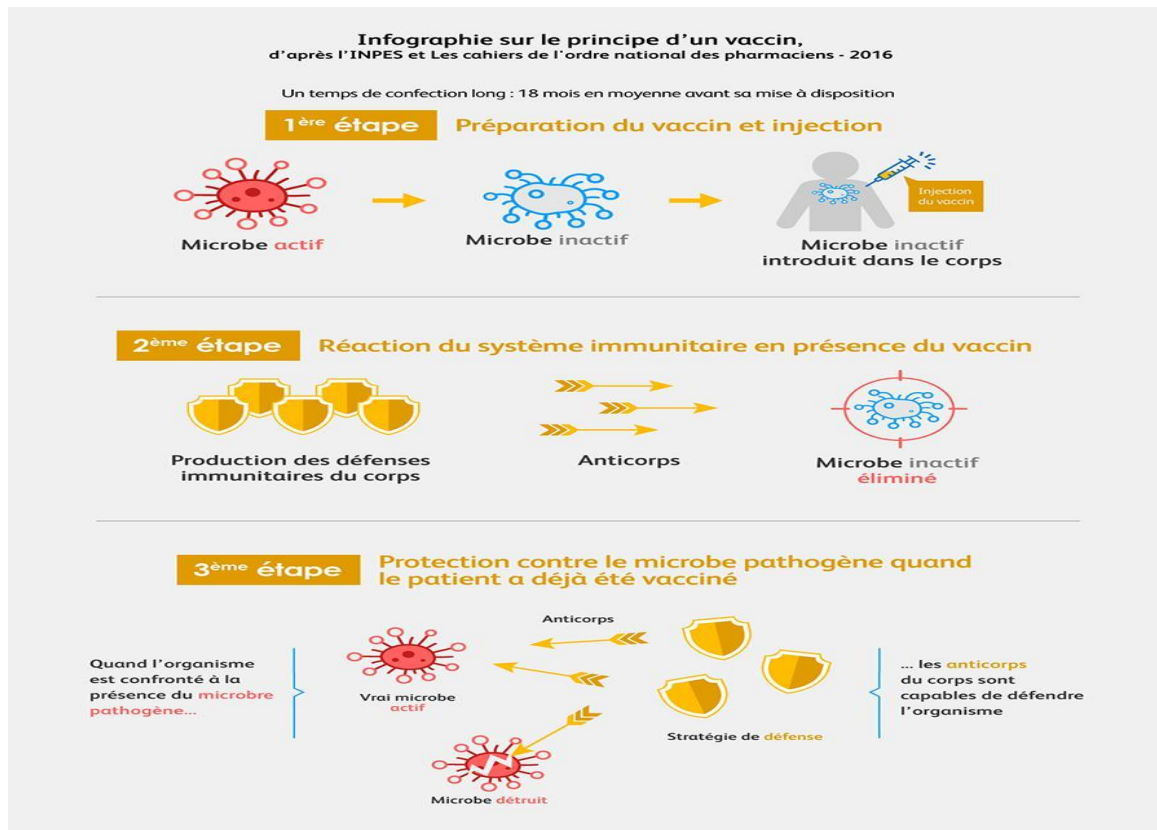


FIGURE 10 : INFOGRAPHIE SUR LE PRINCIPE D'UN VACCIN (L'INPES ET LE CAHIER DE L'ORDRE NATIONALE DES PHARMACIENS .2016).

III.3. Mémoire immunitaire

La vaccination permet de développer des cellules immunitaires « mémoires », capables de reconnaître l'agent pathogène s'il venait à infecter l'individu par la suite. Les cellules impliquées sont notamment :

Lymphocyte B qui se multiplie et se différencie :

En plasmocytes qui produisent les anticorps.

En lymphocyte B mémoire capables de mémoriser les propriétés de l'antigène les ayant activés.

Lymphocyte T CD8+ qui, une fois activés se différencie :

En cellules T cytotoxiques qui peuvent détruire les cellules infectées.

Lymphocyte T mémoire capables de déclencher une réponse immunitaire plus rapide lors d'un prochain contact avec le pathogène [9,10] (Fig.11).

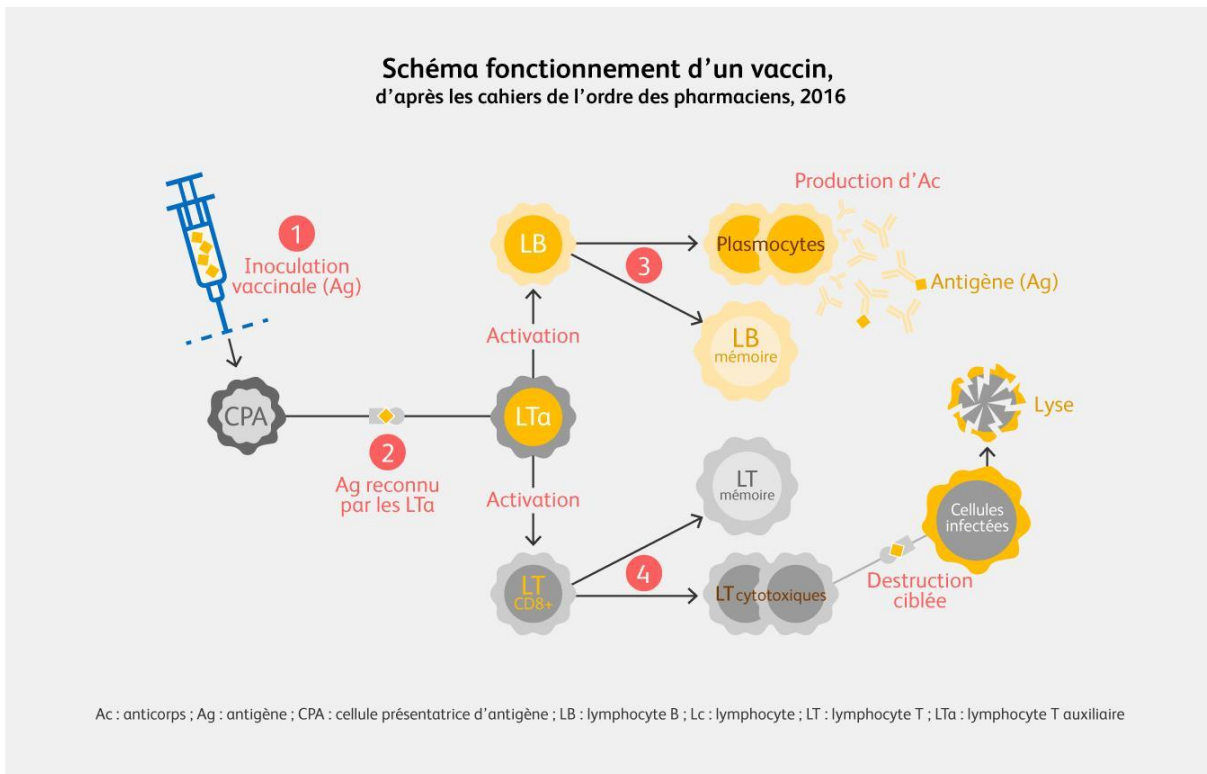


FIGURE 11 : SCHEMA FONCTIONNEMENT D'UN VACCIN (LE CAHIER DE L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS ,2016).

III.4. Durée de protection

Les lymphocytes T et B mémoires et des anticorps spécifiques peuvent persister plusieurs années dans l'organisme [10].

Comprendre les objectifs de la vaccination

L'objectif principal de la vaccination est de protéger chaque individu contre les différents pathogènes à l'origine de maladies infectieuses [11 ,12].

Réciproquement le fait que l'entourage soit bien protégé contribue à se protéger « soi-même » [11]. Cette protection collective est donc importante pour les patients les plus fragiles (immunodéprimé) [12] (fig. 12).

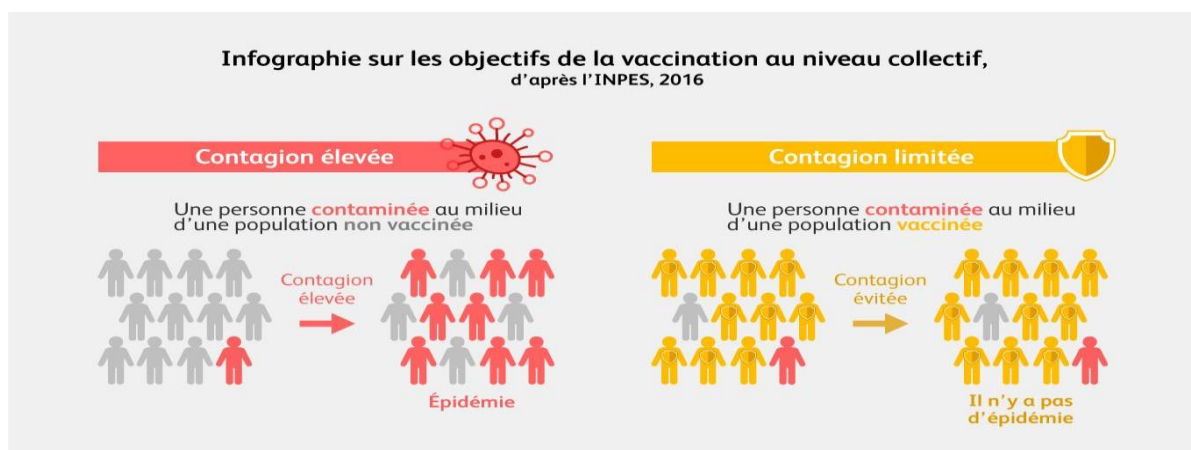


FIGURE 12: INFOGRAPHIE SUR LES OBJECTIFS DE LA VACCINATION AU NIVEAU COLLECTIF (INPES; 2016).

IV. La réponse vaccinale :

Il existe deux types de réponses, la réponse primaire, suivant la première injection et la réponse secondaire induite par la seconde injection, le rappel qui a lieu plus d'un mois après la première injection.

La réponse primaire, correspondant à la primo-vaccination correspond à une chaîne complexe impliquant la coopération de tous les acteurs de l'immunité, innée et adaptative (Autran et al , 2015) (Zepp,2016) (Moser et Leo, 2010). Le début de la réponse vaccinale commence par la présentation de la préparation antigénique aux LTCD4 par les CPA. Ainsi, la formulation vaccinale va influencer cette première étape et donc la qualité de la réponse vaccinale (les vaccins à germes entier seront plus facilement capturés et présentés). Les antigènes vaccinaux doivent reproduire au mieux le signal initial créé par le pathogène naturel. Le signal initial correspond à la détection « d'un signal de danger » ou *pathogen-associatedmolecular patterns* (PAMPs), par un système de récepteurs, les *pattern recognition receptors*(PRR), exprimés à la surface des cellules de l'immunité innée. Ainsi, certains antigènes vaccinaux, interprétés comme PAMPs se lient ainsi aux CPA via des récepteurs de la famille des PRR, les *toll-likereceptors* (TLR) (Barton., Medzhitov., 2002) et activent une cascade inflammatoire. Elle mène à la migration desCPA au ganglion de drainage, la synthèse de cytokines (dépendant de la nature de l'antigène)activant les autres cellules immunitaires et notamment les LTCD4 naïfs via la présentation ducouple peptide antigénique- CMH-II. Les lymphocytes B quant à eux, qui jouent égalementun rôle de CPA par ailleurs, vont s'activer au contact de l'antigène vaccinal ayant migré dansle ganglion. Ils vont se transformer en plasmocytes producteurs d'IgM de faible efficacité.

En présence de LTCD4, les lymphocytes B vont être activés en plasmocytes producteurs d'IgG ou IgA de haute affinité et mémoires, suite à une longue chaîne de modifications génétiques. Cela traduit l'importance de la stimulation des LTCD4 et des CPA notamment les cellules dendritiques et donc des adjuvants (**Zepp. F.,2016**).

V. Les types de vaccins

Il existe différentes classifications qui varient en fonction du germe 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.

La matière vaccinale, selon sa nature est classée elle-même en trois catégories : En fonction du germe, du traitement et de la taille.

V. 1. Vaccins bactériens

Entre 1882 et 1927, seuls des vaccins bactériens ont été mis au point. Actuellement, ces vaccins font l'objet de nombreuses controverses du fait de leur efficacité relative et de la mauvaise tolérance de la plupart d'entre eux.

V. 1.1. Vaccins bactériens vivants atténués

Les vaccins vivants atténués ont été les premiers vaccins produits. Ils créent une infection inapparente avec apparition d'anticorps neutralisants (**Gaudelus , 2008**). L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du microorganisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables [de température, d'espèce cellulaire] ou par voie chimique. Pour la plupart, la mise au point de vaccins antibactériens atténués s'est révélée difficile (**Bellier , 2009**). Le BCG est le seul vaccin bactérien vivant atténué. Il est administré par intradermique, une dose est suffisante quel que soit la réponse sur les tests cutanés[13].

V. 1.2. Vaccins bactériens tués ou inactivés

Une fois les agents infectieux identifiés et isolés, on les multiplie en très grand nombre avant de les détruire chimiquement ou par la chaleur. Ces vaccins, exempts de tout problème

d'innocuité [sauf liés à des réactions immunologiques inadaptées], restent de bons immunogènes capables d'induire une réponse humorale satisfaisante et protectrice (**Gaudelus , 2008**). Ils ont été particulièrement utilisés lors du développement des vaccins antibactériens de première génération, constitués de bactéries entières tuées : *Salmonella typhi* pour la typhoïde, le vibron cholérique pour le choléra, *Bordetella pertussis* pour la coqueluche (**Kusters , 2001**).

V. 1 .2.1 Anatoxines

En marge, d'autres types de vaccins inactivés ont été établis, contre la diphtérie et le tétanos, à partir d'anatoxines relevant des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou par la chaleur. L'efficacité de ces vaccins est satisfaisante et les mécanismes de l'immunité reposent dans ce cas exclusivement sur la persistance d'anticorps neutralisants (**Gaudelus , 2008**).

V.1 .2.2. Vaccins polysaccharidiques

Ce sont des vaccins particuliers bactériens à base de polysaccharides.

On distingue :

V.1.2.2.1. Vaccins polysaccharidiques purifiés

Vaccins qualifiés d'anciennes générations, il n'y a guère plus que les vaccins anti-méningocoque A et C et le vaccin pneumococcique 23 valences qui sont utilisés sous cette forme. Ces vaccins ne protègent que pendant un temps limité et ne peuvent pas être administrés au-dessous de deux ans de vie. (**El houssaine , 2013**)

V.1 .2.2.2 Vaccins polysaccharidiques conjugués.

Dans ce cas, le polysaccharide capsulaire est conjugué à une protéine dite porteuse. Cette conjugaison transforme une réaction thymoindépendante en une réaction thymodépendante. Ce qui rend ces vaccins immunogènes dès la 6^{ème} semaine de vie et avec une protection augmentée dans le temps. Il s'agit du vaccin anti-haemophilus et du vaccin antipneumococcique. (**Mulard , 2007**)(**Mulard et al, 2002**).

V. 2. Les vaccins viraux

L'ère des vaccins viraux a véritablement commencé en 1949, grâce à l'élaboration de techniques de cultures tissulaires par Endres, Wellers et Robbins, permettant en même temps, la production à grande échelle des virus et donc des vaccins viraux vivants ou inactivés (Ajjan , 2009).

V. 2.1 Vaccins viraux vivants atténués

Les agents infectieux de souches de virus sont multipliés en laboratoire jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement ou artificiellement, par mutation, leur caractère pathogène. Les souches obtenues sont incapables de développer entièrement la maladie qu'elles causaient auparavant, mais conservent cependant leurs antigènes et leurs capacités à induire des réponses immunitaires (Bellier, 2009).

Ce genre de vaccin est généralement plus efficace et son effet est plus durable que celui composé d'agents infectieux inactivés. Une seule vaccination suffit mais parfois des revaccinations sont nécessaires [14] Or, puisque le vaccin est constitué de micro-organismes viables, sa conservation s'avère de plus en plus difficile. Parmi les principaux vaccins vivants, on peut citer les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose [vaccin BCG], la poliomyélite [oral], et contre le Rotavirus (Bellier, 2009).

V.2.2 Vaccins viraux inactivés

Plusieurs vaccins viraux inactivés sont actuellement commercialisés, tel que le vaccin contre la grippe, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, la poliomyélite [injectable] et la rage (Kusters, 2009). Ces micro-organismes tués sont reconnus par le système immunitaire comme tout autre antigène exogène et induisent par conséquent une faible activation des lymphocytes T cytotoxiques (Ajjan, 2009).

V. 2.3 Vaccins viraux en sous unités :

Répondant aussi à une volonté de renforcer la sécurité vaccinale, de nouveaux vaccins, dits sous-unitaires, ont vu le jour dans les années soixante-dix. Ces vaccins sont composés d'un nombre restreint d'antigènes, isolés et purifiés à partir du virion. Ainsi, le vaccin ne contient plus que les constituants nécessaires à l'élaboration des anticorps protecteurs (Melnick., 1989).

Conjointement, l'essor de la biologie moléculaire et les techniques de recombinaison génétique ont permis de révolutionner le mode de production des vaccins produits par génie génétique. Le clonage du gène codant l'antigène HBs et son expression en levure [*Saccharomyces cerevisiae*] ou en cellules de mammifère [cellules ovariennes de hamster chinois] a permis le développement du premier vaccin sous-unitaire dit recombinant qui a remplacé définitivement les vaccins hépatite B d'origine plasmatique. D'autres vaccins ont vu le jour grâce au génie génétique exemple des vaccins contre les papillomavirus et le vaccin coquelucheux acellulaire (Bellier, 2009)(Tab. 1).

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES PRINCIPAUX VACCINS ACTUELLEMENT DISPONIBLES (EL HOUSSAINE.L., 2013)

Composition du vaccin	Maladies bactériennes à éviter	Maladies virales à éviter
Vivants atténués	Tuberculose	Fièvre jaune Oreillons Rougeole Rubéole Poliomyélite
Inactivés entiers	Choléra Coqueluche	Grippe Poliomyélite Rage Encéphalite japonaise Hépatite A
Polysaccharides Protéines purifiées	Méningococcie Pneumococcie Typhoïde Tétanos Diphthérie Coqueluche	Hépatite B Influenzae
Conjugués (polysaccharides et protéines)	Méningite à haemophiles Influenzae types b Pneumococcie	

VI. Calendrier

La gamme des vaccins s'est considérablement élargie et cela pose des problèmes en particuliers dans le rythme des vaccins, les associations et les intervalles entre les administrations, d'où la nécessité d'établir les calendriers de vaccinations afin de préciser les indications de chaque âge.

VI.1. Principe

Le calendrier vaccinal définit la politique vaccinale d'un pays. Il est en accord avec les orientations retenues par l'OMS. Si le premier objectif est d'instituer une immunité par les primovaccinations chez le nourrisson, le second objectif est d'entretenir cette immunité chez l'enfant et chez l'adulte. Il existe une nette disproportion entre l'abondance des vaccins dans les premières années de la vie et l'apparente pauvreté du calendrier pour l'adulte. La politique vaccinale repose sur un calendrier qui est en fait régi par un double statut : certains vaccins étant obligatoires, d'autres seulement recommandés (**Bégué , 2009**).

VI.2. Vaccinations obligatoires

La notion d'obligation est historique. Elle est née des situations très préoccupantes provoquées par certaines maladies qui étaient de véritables fléaux. Elles sont définies par un texte de loi sur lequel il est nécessaire que le Parlement se prononce, tant pour l'introduction d'une vaccination que pour son retrait .la vaccination antivariolique en est l'exemple le plus représentant. Les obligations vaccinales varient d'un pays à un autre, les vaccinations suivantes sont prononcées obligatoires dans plusieurs pays développés : vaccins antidiphthérique, antitétanique, antipoliomyélitique et antituberculeuse [BCG]. Il est à noter qu'au Maroc n'existe pas la notion d'obligation vaccinale.

VI.3. Vaccinations recommandées

Les autres vaccinations du calendrier vaccinal recommandées concernent les vaccins contre la coqueluche, Haemophilus influenzae type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole [ROR] et l'hépatite B. La double notion « obligatoire/recommandé » est très difficile à expliquer tant au niveau des médecins que du public. (**Pinquier et al ,2008**). (Tab .2).

TABLEAU 2 : CALENDRIER VACCINAL 2020 [15].

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons								6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et +	
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois								
BCG	1 mois														
Diphthérie-Tétanos-Poliomyélite															Tous les 10 ans
Coqueluche															
Haemophilus Influenzae de type b (HIB)															
Hépatite B															
Pneumocoque															
Méningocoque C															
Rougeole-Oreillons-Rubéole															
Papillomavirus humain (HPV)															
Grippe															Tous les ans
Zona															

BCG (Tuberculose) : La vaccination contre la tuberculose est recommandée à partir de 1 mois et jusqu'à l'âge de 15 ans chez certains enfants exposés à un risque élevé de tuberculose.

Diphthérie-Tétanos-Poliomyélite : Les rappels de l'adulte sont recommandés à âges fixes soit 25, 45, 65 ans et ensuite tous les dix ans.

Coqueluche : Le rappel coqueluche se fait à 25 ans. Les futurs parents sont particulièrement concernés, car la vaccination protège les nourrissons de moins de 6 mois dont la vaccination n'est pas complète.

Hépatite B : Si la vaccination n'a pas été effectuée au cours de la première année de vie, elle peut être réalisée jusqu'à 15 ans inclus. À partir de 16 ans, elle est recommandée uniquement chez les personnes exposées au risque d'hépatite B.

Pneumocoque : Au-delà de 24 mois, cette vaccination est recommandée dans des situations particulières.

Méningocoque C : À partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à l'âge de 24 ans inclus, une dose unique est recommandée pour ceux qui ne sont pas déjà vaccinés.

Rougeole-Oreillons-Rubéole : Pour les personnes nées à partir de 1980, être à jour signifie avoir eu deux doses de vaccin.

Papillomavirus humain (HPV) : La vaccination est recommandée chez les filles âgées de 11 à 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans inclus. La vaccination des garçons aux mêmes âges sera mise en place à partir du 1er janvier 2021. De plus, la vaccination est recommandée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans.

Grippe : La vaccination est recommandée, chaque année, notamment pour les personnes à risque de complications : les personnes âgées de 65 ans et plus, celles atteintes de certaines maladies chroniques dont les enfants à partir de 6 mois, les femmes enceintes et les personnes obèses (IMC > 40 kg/m²).

Zona : La vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans inclus [15].

VII. Développement d'un vaccin

Le développement complet est un processus le plus souvent très long, qui se compte habituellement en années, avec plusieurs étapes successives : une phase préclinique (hors expérimentation humaine), trois phases cliniques (avec expérimentation humaine), une phase d'autorisation administrative (**Sheila, 2003**), une phase de production industrielle, une phase de vaccination et une phase finale de pharmacovigilance.

VII.1. Phase préclinique

Autrefois, ce processus débutait par des expérimentations animales qui se sont révélées décevantes pour prédire l'efficacité d'un vaccin. Actuellement, on débute beaucoup plus tôt l'expérimentation humaine : c'est ce qu'on appelle la médecine expérimentale ou translationnelle. Ce développement doit respecter les différentes phases d'une clinique de.

Les chercheurs doivent d'abord choisir une voie d'administration : voie nasale, orale ou par injection. Ce choix peut dépendre du vecteur choisi, de l'antigène, de l'adjuvant ou d'autres paramètres. Si la voie par injection est choisie, il faut aussi choisir quelle injection : intradermique, sous-cutanée ou intramusculaire.

VII.2. Phases cliniques

Les phases 1 et 2 permettent d'établir l'innocuité du projet de vaccin. La phase 3, plus étendue, permet de tester son efficacité. Celle-ci se mesure uniquement vis-à-vis de la prévention de la maladie ou de l'infection, que le vaccin projeté est censé empêcher. Plusieurs moyens permettent d'évaluer cette efficacité :

- Surtout avec un essai d'efficacité contrôlé et aléatoire comprenant des critères cliniques adaptés ; Son but doit démontrer la diminution de l'infection ou de la maladie après immunisation par rapport au groupe de référence non immunisé.
- On peut faire aussi une évaluation de l'efficacité par observation, toujours avec des critères cliniques, pour évaluer l'effet protecteur d'un vaccin dans des conditions réelles au sein d'une population ouverte.
- Dans certains cas, on peut se contenter de critères immunologiques comme par exemple un titrage des anticorps.

VII.2.1. Phase I

Dans cette phase, on vérifie d'abord l'innocuité du produit avant de s'intéresser à son efficacité. Généralement on teste alors le produit candidat-vaccin à dose croissante sur des petits groupes (rarement plus de 100 volontaires). Le nombre de doses peut varier en fonction du type de vaccin. Les effets secondaires sont soigneusement répertoriés. Mais à ce stade, certains effets secondaires graves comme la réaction sont rarement détectés en raison du très petit nombre de participants. Le protocole d'étude doit établir les effets secondaires spécifiquement au vaccin et les quantifier (injection peu douloureuse ou très douloureuse). Les chercheurs s'intéressent bien entendu à la réponse immunologique (par exemple, le dosage des anticorps). Mais ce dosage n'est pas forcément synonyme d'efficacité du vaccin. On parle alors d'immunogénicité du vaccin. On propose enfin un "meilleur" dosage du vaccin.

VII.2.2. Phase II

Si la phase I est concluante (pas d'effets secondaires graves plus réponse immunitaire satisfaisante), on peut entamer la phase II, où l'on commence d'abord par augmenter la taille du groupe étudié : même protocole que la phase I mais plus de participants (phase II a) sur plusieurs centaines à quelques milliers de volontaires.

On teste alors l'efficacité de la réponse immunitaire ainsi que la tolérance du projet de vaccin. On identifie largement les effets secondaires constatés. On cherche aussi à déterminer

la posologie adaptée (quantité de produit, nombre de doses) et un premier calendrier vaccinal (durée entre vaccinations).

Beaucoup de candidat-vaccins ne passent pas cette phase : ils ont une réponse immunitaire satisfaisante mais celle-ci n'est pas efficace ou suffisante pour empêcher la maladie ou leurs effets secondaires sont jugés trop graves.

VII.2.3. Phase III

Si la phase II est satisfaisante le projet de vaccin peut passer en phase III. Les tests de sécurité et d'efficacité continuent avec une population beaucoup plus grande (de l'ordre de plusieurs dizaines de milliers de volontaires) et hétérogène (sexe, classes d'âge, diversité génétique). Il s'y ajoute les études d'homogénéité d'un de vaccin à un autre qui consistent à vérifier l'homogénéité de la fabrication de plusieurs lots cliniques d'un point de vue clinique.

Enfin, des études d'administrations simultanées vérifient l'absence d'interférence significative lorsqu'il est administré concomitamment à un vaccin déjà homologué et inclus dans les programmes courants de vaccination.

Malgré la plus grande taille des groupes étudiés, les effets secondaires très rares ne seront pas forcément tous connus au cours de la phase III : les essais cliniques de sécurité en phase III sont normalement conçus pour observer les effets indésirables jusqu'à un taux de 1 pour 10 000.

Cette phase est la plus longue et la plus coûteuse : entre 2 et 13 ans et environ 750 millions d'euros.

Cette phase va définir le ratio risques/bénéfices qui est obligatoire pour l'enregistrement et l'autorisation de chaque vaccin.

VII.3. Pharmacovigilance

Alors que le vaccin est commercialisé et que la vaccination est en cours, cette dernière phase, souvent dénommée phase IV, est une étude de consistant notamment en une surveillance de la sécurité et des effets secondaires du vaccin sur une population beaucoup plus large. Ceci est effectué en détectant des possibles manifestations post-vaccinales indésirables (MAPI), en les analysant médicalement, en évaluant la causalité des effets observés vis à vis du vaccin et en restituant les résultats obtenus aux autorités [16].

IV. Composition

Le vaccin, un milieu complexe

Le vaccin, sous sa forme finale, est un milieu complexe qui contient un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence est conditionnée par les modes de production. La formulation du vaccin, détaillée dans le tableau 3, vise à définir la nature et les quantités respectives des différents constituants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un produit sûr, efficace, stable, et pouvant être produit à l'échelle industrielle.

En lien avec les préoccupations toujours croissantes d'amélioration de sécurité d'utilisation et de tolérance, les nouveaux vaccins, comme les anciens, doivent être formulés en conformité aux nouvelles normes réglementaires.

Les améliorations et changements récents ou en cours les plus significatifs concernent :

- l'élimination, chaque fois que cela est possible, du matériel d'origine bovine, utilisé notamment comme facteur de croissance dans les milieux de culture d'un grand nombre de vaccins,
- le remplacement de l'albumine humaine utilisée comme stabilisant, par de l'albumine recombinante,
- le retrait des sels de mercure utilisés comme conservateurs, à la demande en 2000 de l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) (**Gaudelus, 2009**).

TABLEAU 3 - LA COMPOSITION DES VACCINS EST VARIABLE ET COMPLEXE (GAUDELUS., 2008)

Antigène	Microorganisme atténué ou inactivé Organisme entier ou antigènes définis Monovalent ou multivalent Simple ou combiné Conjugué ou non
Résidu (milieu de culture) Synthétique : vaccins bactériens Cellulaire : vaccins viraux	Cellules d'embryon de poulet, œuf embryonné Cellules diploïdes humaines : MRC5 ; WI38 Cellules en lignée continue : Vero, CHO Levure : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides : néomycine, kanamycine, streptomycine, polymyxine B
Conservateurs	Thiomersal (exceptionnel) Phenoxyethanol Formaldéhyde, formol, phénol
Adjuvant/adsorbant	Hydroxyde ou phosphate d'aluminium et autres plus récents
Excipient/Stabilisant	Albumine, Acides aminés, Dextrans, Gélatine, Lactose, Rouge phénol (indicateur de pH), Saccharose, Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium Phosphate disodique ou monosodique
Solvant	Sérum physiologique Eau Pour Préparations Injectables

IV. Production du vaccin

La fabrication de vaccins permet d'obtenir des virus ou des bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène, mais qui ont conservé leurs caractéristiques. À leur contact, le corps les identifie et stimule la production d'anticorps spécifiques sans développer la maladie. La fabrication d'un vaccin débute toujours par une culture cellulaire massive de l'agent infectieux. Par la suite, les cellules cultivées doivent être traitées afin de les rendre inoffensives. Deux principaux procédés existent pour inactiver les virus ou les bactéries. (Fig. 13).[17].

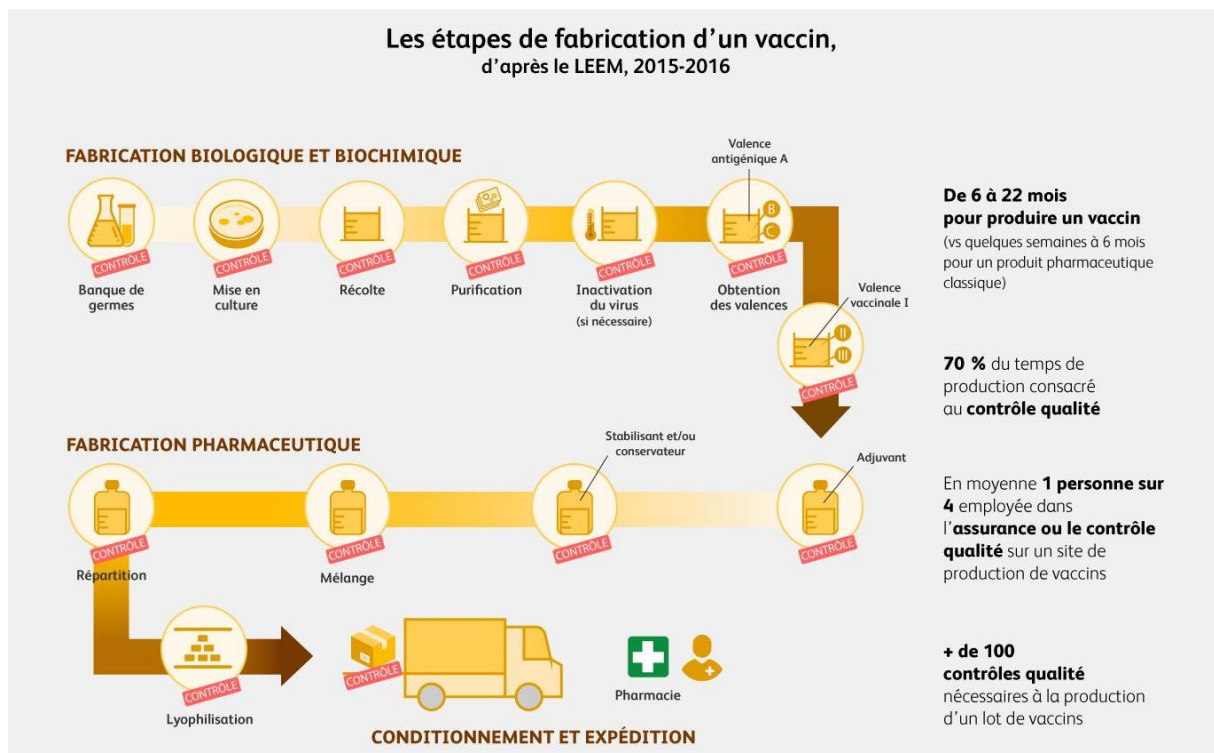


FIGURE 13 : LES ETAPES DE FABRICATION D'UN VACCIN (D'APRES LE LEEM « LES ENTREPRISES DU MEDICAMENT », 2015 -2016).

Banque de germes : regroupe principalement des virus et des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de produire des vaccins de qualité.

Mise en culture des bactéries : suppose la maîtrise des paramètres de culture (temps, température, pression, pureté, numération, aspect des germes, aération) soumis à d'exigeants contrôles de qualité. La mise en culture des virus implique la culture préalable de cellules animales soumise à des règles très spécifiques de qualité (contrôles des banques cellulaires pour vérifier la qualité des cellules, leur stérilité, leur absence de contamination...).

Valence antigénique : Les antigènes sont des molécules reconnues spécifiquement par le système immunitaire et capables d'induire la production d'anticorps. La valence antigénique signe le nombre d'anticorps capables de neutraliser l'antigène et donc l'efficacité du vaccin.

Valence vaccinale : est le nombre de maladies contre lesquelles un vaccin est censé nous protéger.

Lyophilisation : procédé qui permet de retirer l'eau contenue dans un produit afin de lui assurer une meilleure conservation [18] .

Chapitre 03
Les nouveaux vaccins et
leur impact sur
L'immunité

La mise au point de la vaccination par Lois Pasteur en 1885 a révolutionné la médecine et a permis depuis de lutter contre de nombreux virus. L'arrivée du génie génétique, un ensemble de techniques permettant de modifier le génome d'un organisme, a entraîné le développement de nouvelles formes de vaccins totalement innovantes, comme les vaccins à ARN. Ces vaccins d'un genre nouveau sont aujourd'hui d'un grand espoir dans la lutte contre la Covid-19. Ils permettent également d'accroître notre socle de connaissances sur la vaccination, ce qui constitue un apport certain pour combattre d'autres maladies non virologiques comme les pathologies neurologiques. [19]

I. les Vaccins de nouvelles technologies :

I.1. Le génie génétique :

Les vaccins recombinants sont obtenus en cultivant des cellules dont le patrimoine génétique a été modifié. Ces cellules sont « programmées » pour fabriquer des protéines identiques à celles qui sont présentes dans le virus ou la bactérie responsable de l'infection. Cette technique est de plus en plus employée. Elle permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes [antigènes] hautement purifiées. Un autre avantage réside dans la sécurité apportée par ce mode de préparation (**Sartoux, 2003**).

I. 2. Vaccins à ADN :

Les vaccins à ADN basée d'introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien (**Wolff, 1990**).

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale (**Noad et Roy, 2003**).

Et aussi, l'antigène produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans des cellules transfectées et sera donc directement présenté par les molécules du CMH de classe I. Les vaccins à ADN apparaissent donc comme une stratégie sûre et simple pour induire des réponses immunitaires complètes [humorales et cellulaires] et font de cette approche une alternative de choix pour l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion de la virulence des souches vaccinales atténuées et des protéines recombinantes connues par des faibles réponses cellulaires (**Bellier, 2009**).

I.3. Vecteurs 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. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à ces derniers. 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 déficient 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 adénoassociés [AAV], les rétrovirus la (El houssine , 2013).

I.4. 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 (Noad et Roy ,2003).

Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsidie ayant la particularité de s'auto-assembler après expression in vitro (Garland, 2007).

L'ensemble des données d'immunogénicité obtenues dans les modèles d'études expérimentaux et chez l'homme confirme le potentiel des VLP à induire des réponses immunitaires complètes et de forte intensité. Seule la production à grande échelle reste aujourd'hui une des limites majeures à l'utilisation des VLP enveloppées en vaccination humaine.

La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés résulte de l'assemblage des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire [de mammifère ou d'insecte]. De telles VLP sont aujourd'hui développées pour une application vaccinale contre le VIH (à partir des protéines Pr55Gag et des glycoprotéines Gp160, Gp120 ou Gp41) ou pour une application vaccinale contre le VHC (à partir des protéines Core et des glycoprotéines E1 E2) (**Baumert et al, 1998**).

I .5. les plasmovLP :

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi l'avantage d'une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en assurant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées (**Bellier et al, 2009**).

I .6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques :

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. La capture et la présentation des antigènes par ces cellules sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin. Aujourd'hui, de nombreuses stratégies cherchent à délivrer spécifiquement les antigènes aux cellules dendritiques. Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques (**Vingert et al, 2006**) (**Mascarell et al, 2006**).

I .7. Vaccins cellulaires :

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination antitumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant

exprimer des cytokines immuno-stimulatrices et/ou des molécules de costimulations (**Xiang et al,2000**).

II. Les nouveaux vaccins de covid-19 :

-Les vaccins contre coronavirus (covid-19) (Tab 4) :

TABLEAU 4 : LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS COVID [20]

Entreprise	Partenariat	Type de vaccin
PFIZER	BioNTECH	ARNm
MODERNA	NIH – BARDA	ARNm
CureVAC		ARNm
SANOFI	Translate Bio – BARDA	ARNm
ASTRAZENECA	Oxford University– BARDA	Vecteur viral
J&J		Vecteur viral
MSD	Institut Pasteur/Université de Pittsburgh - IAVI/BARDA	Vecteur viral réplcatif

II .1. Vaccin Astrazeneca :

II .1.1. Principe:

Adénovirus en tant que vecteur viral. Baptisé ChAdOx1, lors des phases I et II, puis AZD1222 en phase III, le vaccin Astrazeneca/Oxford est composé d'un adénovirus de chimpanzé (famille de virus qui se transmet par voie féco-orale), modifié pour être inoffensif pour l'homme. Dans le génome de ce virus, les scientifiques y ont injecté la protéine Spike du coronavirus Sars-Cov2. Elle est identifiée comme étant la clé qui permet au virus de s'introduire dans les cellules humaines.

II .1.2. Efficacité :

Il est le premier vaccin dans la liste des candidats dont le niveau d'efficacité (évalué à 70%) a été confirmée, mardi 8 décembre par une revue scientifique, The Lancet. Après analyses de 4 études cliniques, la commission européenne confirme son efficacité sur les personnes de 18 à 65 ans. Des données concernant l'efficacité sur les populations plus âgées devraient être fournies en février afin de décider ou non s'il sera recommandé pour les plus de 65 ans, pour les femmes enceintes et personnes immunodéprimées. Une suspicion d'efficacité moindre avec les variants brésilien et sud-africain appellent à d'autres études.

II .1.2. Les effets secondaires :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une sensibilité au site d'injection (63,7 %), une douleur au site d'injection (54,2 %), des céphalées (52,6 %), de la fatigue (53,1 %), des myalgies (44,0 %), un malaise (44,2 %), une fièvre (incluant un état fébrile (33,6 %) et de la fièvre >38°C (7,9 %)), des frissons (31,9 %), des arthralgies (26,4 %) et des nausées (21,9 %). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se sont généralement résolus en quelques jours après la vaccination. Par rapport à ceux signalés avec la première dose, les effets indésirables rapportés après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et de fréquence moindre.

Nouveaux événements :

Colite ischémique : 13 cas ont été observés (12 femmes / 1 homme). Ce sont des personnes avec un âge médian de 63 ans et le délai de survenue médian est de 10 jours. Parmi ces 13 cas, seulement 3 ne présentaient pas de risque de développer ces effets.

Vascularité : il est observé depuis le début du suivi 56 cas de vascularites dont 25 considérés comme graves. Parmi ces cas, 18 sont retenus en raison de la complétude des données

Fuite capillaire : L'EMA a conclu que le vaccin Vaxzevria peut entraîner de façon très rare un syndrome de fuite capillaire et a considéré que le vaccin Vaxzevria ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire.

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance : Saignements cutanéomuqueux (principalement des ecchymoses et des saignements du nez) / Zona et réactivation herpétique / Elévation de la tension artérielle / Dyspnées et asthme associés à des syndromes

pseudo-grippaux / Polyradiculonévrite aiguë (dont syndrome de Guillain-Barré) / Paralysie faciale / Erythème noueux.

-Aucun signal n'a été identifié chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Thrombose : 3 nouveaux cas de thrombose atypique ont été rapportés entre le 21 mai et le 3 juin, portant le total à 50 cas, dont 13 décès. Ces nouveaux cas concernent une thrombose veineuse cérébrale isolée chez une femme cinquantenaire, une thrombose veineuse cérébrale associée à une embolie pulmonaire d'issue fatale chez un homme cinquantenaire et un cas de thrombose multi sites chez un homme soixantenaire [21].

II.2. Vaccin Moderna / NIAID (Etats-Unis) :

II.2.1. Principe :

ARN messenger. Cette technique, on injecte aucune protéine virale mais plutôt un ARN messenger, un code qui va permettre à l'organisme de fabriquer lui-même une fraction inactives du virus et donc susciter une réaction du système immunitaire et la fabrication d'anticorps protecteurs. Schématiquement, le fragment d'ADN messenger va amener les cellules à fabriquer une protéine inactives placée à la surface du virus. L'organisme va reconnaître cette protéine, appelée "spicule" (ou spike en anglais) du virus Sars-Cov-2 ; et induire une réponse immunitaire dont des anticorps protecteurs.

L'exploitation de l'ARN messenger a été sérieusement envisagée à partir de 1989, grâce aux tests effectués par la compagnie de biotechnologie VicalIncorporated[22].

II.2.2. Efficacité :

la société de biotechnologie américaine a annoncé que son vaccin était efficace à 94,5%, elle compte en fabriquer 20 millions de doses d'ici à la fin de l'année [23].

II.2.3. Les effets secondaires :

L'Agence européenne du médicament (EMA) a rapporté les effets secondaires observés lors du plus vaste essai clinique mené sur 30 351 personnes âgées de 18 à 94 ans. Les plus courants étaient "généralement légers ou modérés et se sont améliorés quelques jours après la vaccination". Il s'agissait notamment de douleur au site d'injection (92 %), fatigue (70 %), céphalées (64,7 %), douleurs musculaires et articulaires (myalgie (61.5%)/arthralgie (46.4%)), frissons (45,4 %), nausées/vomissements (23 %), fièvre (15,5 %), gonflement au

site d'injection (14,7 %) et rougeur (10 %). "Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés", note Moderna dans sa notice et "une incidence plus élevée de certains effets indésirables observée dans les groupes d'âge plus jeunes". A ce jour, il n'y a pas de signal confirmé de sécurité avec le vaccin Moderna

"Les effets indésirables rapportés avec les deux vaccins à ARNm (Comirnaty et Moderna) sont similaires"

Concernant les cas de myocardite, il est observé depuis le début du suivi un total de 4 cas dont un cas est survenu

Signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance : Troubles du rythme / Zona / Réactogénicité après la 2e dose (malaises, syndrome pseudo-grippal) / Déséquilibre-récidive de pathologies chroniques / Ictus amnésique (amnésie transitoire) / Troubles auditifs (surdité, hypoacousie et acouphènes).

Signaux confirmés : Réactions retardées : ces réactions, bien décrites dans les essais cliniques avec le vaccin, sont en grande majorité non graves, à type de réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection, survenant avec un délai compris entre 4 et 31 jours après la vaccination (délai moyen à 8 jours). Depuis le début du suivi, il a été relevé quelques cas de douleur prolongée au bras vacciné amenant à une impotence fonctionnelle pouvant durer quelques semaines. Par ailleurs, les troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle continuent de faire l'objet d'une surveillance spécifique et sont partagés au niveau européen. / Troubles vasculaires de type d'hypertension artérielle.

Femmes enceintes et allaitantes : Aucun signal n'a été identifié chez les femmes enceintes ou allaitantes [24].

.II.3.Vaccin Novavax NVX-CoV2373:

II.3.1. Principe :

Protéine recombinante ou "sous-unitaire", élaboré avec la protéine S du virus qui déclenche une réponse immunitaire sans virus. Selon la définition de l'Inserm, "les vaccins sous-unitaires contiennent des fragments de microbe purifiés, nécessaires et suffisants pour apprendre au système immunitaire à reconnaître le germe entier. C'est le cas des vaccins contre le pneumocoque, le méningocoque ou encore la coqueluche. Les vaccins sous-unitaires

ne présentent pas de risques infectieux et sont mieux tolérés que les vaccins inactivés. Mais leur capacité à induire une réponse immunitaire peut être faible (vaccins peu immunogènes). Ils nécessitent donc plusieurs injections et des rappels pour une immunisation à long terme, ainsi que l'ajout d'adjuvants permettant développé par Novavax, qui permet de déclencher la réponse immunitaire et de stimuler les anticorps neutralisants.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, son système immunitaire identifie les particules protéiques comme étrangères et produit des défenses naturelles – anticorps et cellules T - contre elles. Si plus tard, la personne vaccinée entre en contact avec le Sars-CoV-2, le système immunitaire reconnaîtra la protéine de pointe sur le virus et sera prêt à l'attaquer. Les anticorps et les cellules immunitaires peuvent protéger contre le Covid-19 en travaillant ensemble pour tuer le virus, empêcher son entrée dans les cellules du corps et détruire les cellules infectées.

II.3.2. Efficacité selon les essais cliniques :

Novavax a communiqué le 11 mars les résultats définitifs des essais cliniques de phase 3 menés au Royaume-Uni sur près de 15.000 patients. Le vaccin, selon les résultats communiqués par l'entreprise, aurait une efficacité de 96,4% contre la souche historique du virus et 86,3% contre le variant britannique (B.1.1.7). Les résultats pour le variant sud-africain tombent à 48,6%, selon les résultats d'essais cliniques de phase 2B menés sur 2265 personnes en Afrique du Sud. Dans un communiqué publié en janvier, affichant des résultats intermédiaires similaires, le laboratoire américain indiquait lancer le développement d'un vaccin ciblant le variant sud-africain. Il s'agirait d'utiliser la même technologie des protéines recombinantes mais avec la protéine Spike mutée du variant B.1.351. NVX-CoV2373 serait également efficace contre les formes graves du Covid-19, le laboratoire annonçait en effet 100 % de protection contre les formes sévères de la maladie dans son communiqué du 11 mars. Toutefois, pour l'heure, seuls les communiqués de presse du laboratoire sont disponibles. "Je recommande d'être prudent avec ces chiffres tant qu'on n'a pas les articles ou les rapport des agences de médicament", commente pour Le Journal des Femmes Mathieu Molimard [25].

II.3.3. Les effets secondaires :

Le vaccin "a été généralement bien toléré lors des tests cliniques de phase 1/2" indique le fabricant dans un communiqué du 5 avril. Selon les données à disposition et disponibles sur Vidal.fr, spécialiste des médicaments, "les effets indésirables ont essentiellement été des

réactions post-injection : maux de tête, courbatures, fatigue, réaction locale au point d'injection. Ces effets étaient moins intenses chez les personnes de plus de 60 ans et plus fréquemment observés après la 2^e injection (fatigue, maux de tête, courbatures, durée moyenne de 2 jours) » [26].

II.4. vaccin sputnik V (Gam-COVID-Vac)

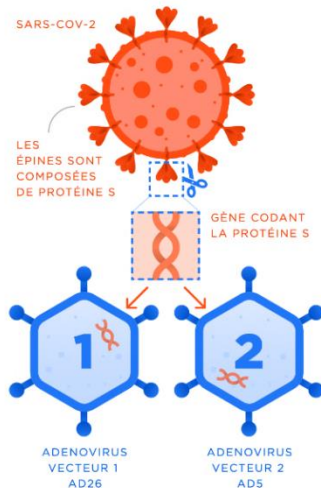
II.4.1. Principe

Le vaccin Gam-COVID-Vac (Sputnik V) utilise deux vecteurs viraux incapables de se reproduire (les adénovirus humains Ad26 pour la 1^{re} injection et Ad5 pour la 2^e), recombinaison pour exprimer l'intégralité de la protéine Spike (S) de SARS-CoV-2, y compris son domaine de liaison aux récepteurs ACE2 (RBD, Receptor Binding Domain). Le choix de deux vecteurs différents repose sur la volonté de contourner le problème de l'immunité dirigée contre le vecteur après la 1^{re} injection, immunité qui pourrait nuire aux effets immunogènes de la 2^e injection [27] (fig.14).

Vaccin à deux vecteurs contre le coronavirus

Création d'un vecteur

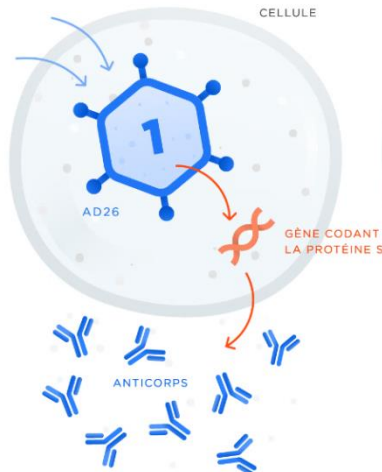
Un **vecteur** est un virus dépourvu du gène responsable de la reproduction, il est utilisé pour introduire du matériel génétique dans une cellule à partir d'un autre virus, contre lequel on veut vacciner. Le **vecteur** ne présente aucun danger pour le corps. Le vaccin est basé sur un vecteur d'adénovirus qui provoque normalement des infections virales respiratoires aiguës



Un gène codant de la **protéine S**, présent aux "épines" du virus SARS-COV-2 est inséré dans chaque vecteur. Les "épines" forment la «couronne» d'où le virus tire son nom. À l'aide de ces épines, le virus SARS-COV-2 pénètre dans la cellule

Première vaccination

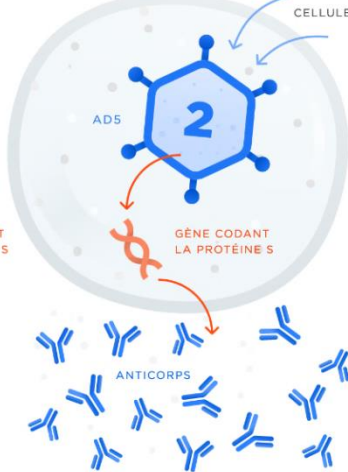
Le **vecteur** avec le gène codant pour la **protéine S** du coronavirus pénètre dans la cellule



Le corps synthétise la **protéine S**, en réponse, la génération d'**immunité** commence

Deuxième vaccination

Une deuxième vaccination a lieu 21 jours plus tard



Un vaccin basé sur un autre vecteur adénoviral, inconnu de l'organisme, stimule la réponse immunitaire de l'organisme et assure une immunité à long terme

L'utilisation de deux vecteurs est une technologie unique du Centre Gamaleya et distingue le vaccin russe des autres vaccins basés sur des vecteurs d'adénovirus en cours de développement dans le monde

Source: Centre Gamaleya, RDIF, 2020

Figure 14 : vaccin à deux vecteurs contre le coronavirus[28].

II.4.2. L'efficacité :

Selon les études, l'efficacité du vaccin Sputnik V contre la COVID-19 est de 91,6 %. Ce chiffre a été calculé sur la base des données concernant 19 866 volontaires ayant reçu les deux injections nécessaires du vaccin Sputnik V ou du placebo, et compte tenu des 78 cas confirmés de COVID-19 à l'étape de contrôle final. L'efficacité de Sputnik V a été validée par une évaluation internationale comparative, les résultats obtenus sont publiés dans *The Lancet* [29].

II.4.3. Les effets secondaires :

Pour l'heure, peu de données sont disponibles concernant les effets secondaires du vaccin Spoutnik V. Toutefois, le laboratoire Gamaleya assure que son sérum a démontré un

excellent profil de sécurité. "La plupart des effets indésirables (94 %) sont légers et comprennent des syndromes pseudo-grippaux, des réactions cutanées au point d'injection, des céphalées ou de l'asthénie", indique-t-il sur son site officiel. De la même manière, selon le Comité indépendant de surveillance des données, aucun événement indésirable grave n'a été observé, et aucun cas d'allergie sévère ou de choc anaphylactique n'a été rapporté [30].

ETUDE COMPARATIVE

Suite à la pandémie du COVID-19 l'importance de l'immunité et les vaccins est devenu une question de sécurité nationale et le tableau (5) suivant résume l'efficacité des différents types de vaccins.

TABLEAU 5: COMPRENDRE LES POINTS IMPORTANTS DES DIFFERENTS VACCINS DE COVID 19 [31].

COVID-19 : Comprendre les différents vaccins	Vaccin Moderna	Vaccin Pfizer	Vaccin Astra Zeneca	Vaccin Janssen
Comment fonctionne le vaccin ?	Vaccins à ARNm : on injecte un fragment de matériel génétique du SARS-CoV-2. Les cellules produisent alors certaines protéines de SAR S-CoV-2 et le système immunitaire devient capable de reconnaître cette partie du virus, sans l'avoir jamais rencontré. Les anticorps ainsi créés sont par la suite capables de protéger le sujet en cas de rencontre avec le SARS-CoV-2.		Vaccin à vecteur viral : on injecte un virus rendu inoffensif, transformé pour contenir une partie de matériel génétique du SARS-CoV-2. Ce virus modifié pénètre dans les cellules, qui produisent alors certaines protéines de SARS-CoV-2. Le système immunitaire devient capable de reconnaître cette partie du virus, sans l'avoir jamais rencontré. Les anticorps ainsi créés sont par la suite capables de protéger le sujet en cas de rencontre avec le SARS-CoV-2.	
Comment le vaccin est-il conservé ?	Au congélateur entre -25°C et -15°C, puis au réfrigérateur entre 2°C et 8°C (pour une durée maximale de 30 jours une fois décongelé)	Au congélateur à -70°C pour une conservation longue durée. Au congélateur à -20°C des flacons non-ouverts pendant une durée de 2 semaines. Une fois décongelé, au réfrigérateur entre 2°C et 8°C pour une durée maximale de 5 jours.	Transport et stockage à des températures comprises entre 2°C et 8°C	
Le vaccin est-il efficace contre les formes graves ?	94% à 95% d'efficacité selon les données en vie réelle comme dans les essais cliniques		62% à 80% d'efficacité selon les essais cliniques 94% d'efficacité selon les données en vie réelle	93% d'efficacité selon les essais cliniques (pas encore de données en vie réelle)
Au bout de combien de temps suis-je protégé(e) ?	Protection partielle : 2 semaines après la 1 ^{ère} injection Protection maximale : 10 jours après la 2 ^{ème} injection		Protection partielle : 3 semaines après la 1 ^{ère} injection Protection maximale : 10 jours après la 2 ^{ème} injection	Protection maximale : 2 semaines après l'unique injection
Quel intervalle entre les deux doses ?	6 semaines ⁽¹⁾		12 semaines ⁽¹⁾⁽²⁾	1 seule injection

Le tableau ci-dessus résume les points importants sur les vaccins les plus utilisés en Europe selon le ministère de la santé français

L'impact de ces nouveaux vaccins sur l'immunité au-delà du pourcentage d'efficacité qui diffèrent d'une entreprise à une autre ; aucune autre conséquence n'a été signalée et on pourra dire que la période est trop courte pour pouvoir juger des conséquences réelles de ces nouveaux vaccins.

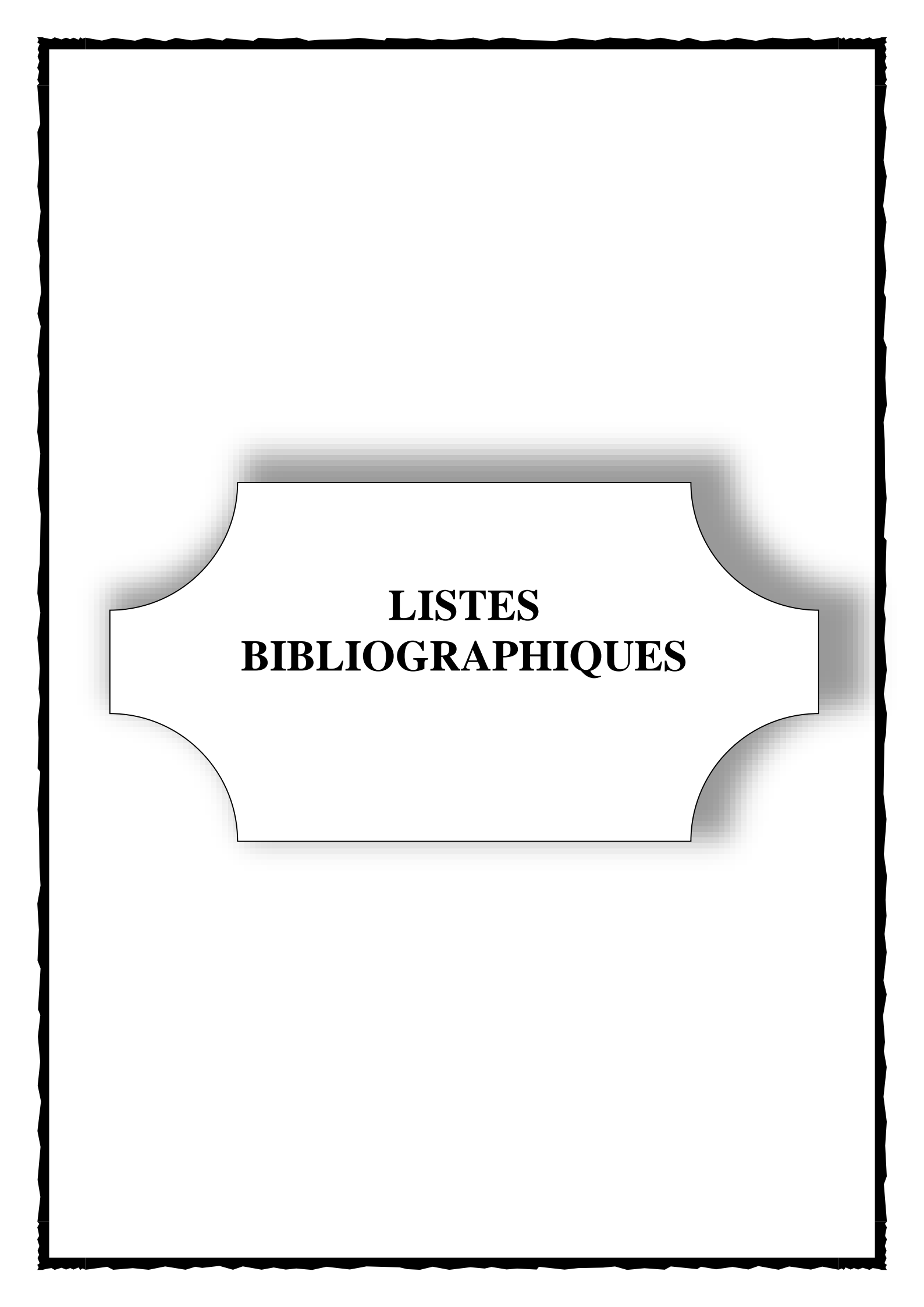
Conclusion

Conclusion

Depuis leur découverte jusqu'à nos jours, les vaccins ont permis l'éradication de la variole et le contrôle de nombreuses maladies infectieuses. L'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des vaccins est liée à la compréhension des principes immunologiques qui sous-tendent la vaccination. L'immunité induite par les vaccins actuels permet le contrôle de nombreuses maladies infectieuses. Il persiste de nombreux défis en vaccinologie, en termes d'agents pathogènes à cibler mais également en termes d'optimisation afin de faciliter encore l'administration des vaccins et d'améliorer l'immunité de groupe qu'ils procurent. L'objectif étant d'éradiquer les maladies infectieuses désormais oubliées qui ne demandent qu'à se réveiller. Un des défis actuels est de combattre l'hésitation vaccinale grandissant au sein de certaines sociétés. Cet enjeu majeur doit être intégré dans la recherche pour les vaccins.

Pour notre étude les effets des nouveaux vaccins sur l'immunité humaine sont encore un mystère dans le temps est capable de le révéler avec plus de détails

Transmettre, expliquer et exposer les principes de la vaccination et les avantages des vaccins en termes de santé publique sont les nouveaux défis de la vaccination moderne



**LISTES
BIBLIOGRAPHIQUES**

Listes Bibliographiques

- Ajjan N. Les différents types de vaccins et leur histoire. Manuel Pratique de Vaccination ; Edition Masson 2009 : 4- 9.
- AJJAN Nizar. La vaccination. Manuel pratique de tous les vaccins. Paris : Elsevier-Masson, 2009. 345p.
- Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. EMC- Maladies infectieuses. 2015.
- Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. EMC- Maladies infectieuses. 2015.
- Barton G-M, Medzhitov R. Toll-like receptors and their ligands. Curr. Top. Microbiol
- Baumert TF, Ito S, Wong DT, Liang TJ. Hepatitis C virus structural proteins assemble into virus likeparticles in insectcells. Journal Virology 1998;72[5]:3827-3836.
- Bègue B. Vaccins: Le vrai du faux. In: Vaccins: Le vrai du faux. 2014.
- Bégué. P. La vaccination 1ère partie : Principes généraux et calendrier vaccinal 2009.
- Bégué. P. La vaccination 1ère partie : Principes généraux et calendrier vaccinal 2009.
- Bellier B .Vaccins d’aujourd’hui et de demain nouvelles technologies.Revue
- Bellier B .Vaccins d’aujourd’hui et de demain nouvelles technologies. Revue Francophone des Laboratoires 2009 ; 417 : 69-77.
- Bellier B, Huret C, Miyalou M, Desjardins D, Frenkiel MP and P Despres et al. DNA vaccines expressingretrovirus-likeparticles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies, Vaccine2009; 27 [42]: 5772–5780.
- BellierB .Vaccins d’aujourd’hui et de demain nouvelles technologies.Revue Francophone des Laboratoires 2009 ; 417 : 69-77 .
- Belongia EA, Naleway AL. Smallpox Vaccine: The Good, the Bad, and the Ugly. Clin Med Res. avr2003;1(2):87-92.
- Chatenoud L, Bach J-F. 2012. Immunologie, 6ème Edition. Médecine Sciences Publication /Lavoisier.
- Clark MR, Mandal M, Ochiai K, Singh H. 2014. Orchestrating B celllymphopoiesisthroughinterplay of IL-7 receptor and pre-B cellreceptorsignalling. Nat. Rev. Immunol. 14, 69–80
- Delneste Y, Beauvillain C, Jeannin P. 2007. [Innateimmunity: structure and function of TLRs]. Médecine Sci. MS. 23, 67–73.
- El houssaineLouardi. La vaccination au Maroc 2013. La vaccination au Maroc : principes généraux. Programme National d’Immunisation. Ministère de la santé royaume du Maroc : 5-28. . Francophone des Laboratoires 2009 ; 417 : 69-77 .

- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *New England Journal of Medicine* 2007;356[19]:1928-1943.
- Gaudelus J. Six révolutions en vaccinologie . *Vaccinologie . Progrès en pédiatrie* 23 . édition Doin 2008 : 94-95.
- Gaudelus Joël (directeur de publication). *Vaccinologie*. Rueil-Malmaison : Doin, 2009. 463p (collection progrès en pédiatrie, vol 23). gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science* 1990; 247:1465-1468. *Immunol* 2002 ; 270 :81-92.
- Kawasaki K, Nogawa H, Nishijima M. 2003. Identification of mouse MD-2 residues important for forming the cell surface TLR4-MD-2 complex recognized by anti-TLR4-MD-2 antibodies, and for conferring LPS and taxol responsiveness on mouse TLR4 by alanine-scanning mutagenesis. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950. 170, 413-20.
- Kindt T, Goldsby R, Osborne B, Fridman C. 2008. *Immunologie : Le cours de Janis Kuby avec questions de révision, 6ème Edition*. Dunod.
- Kusters I. Vaccins du futur : nouvelles technologies. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2001 ; 14[6] : 370-379.
- Leclerc Julie. « La vaccination : Histoire et conséquences épidémiologiques ». 2011. pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Limoges.
- Lu Y-C, Yeh W-C, Ohashi PS. 2008. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 42, 145-51.
- Mascarell L, Bauche C, Fayolle C, Diop OM, Dupuy M, Nougarede N, et al. Delivery of the HIV-1 Tat protein to dendritic cells by the Cya A vector induces specific Th1 response and high affinity neutralizing antibodies in non-human primates. *Vaccine* 2006; 24[17]:3490-3499.
- Melnick J L .Vaccins viraux principes et perspectives .*Bulletin de l'OMS* 1989;67 [3]:258.
- Minguet S, Dopfer EP, Pollmer C, Freudenberg MA, Galanos C, Reth M, Huber M, Schamel WW. 2008. Enhanced B-cell activation mediated by TLR4 and BCR crosstalk. *Eur. J. Immunol.* 38, 2475-87.
- Moulin Anne-Marie. *Aventure de la vaccination*. La Flèche : Fayard, 1996. 498p (Coll. Penser la médecine).
- Mulard L, Alonso J-M, Fournier J-M. Vaccins polysidiques : la vaccinologie. *Annales de l'Institut Pasteur/actualités*: 37-54.

- Mulard L. Sucres et vaccins : du polysaccharide purifié au glycoconjugué semi-synthétique *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2007; 65 :14-32.
- Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiological* 2003;11[9]:438-444.
- Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. *Trends Microbiological* 2003;11[9]:438-444.
- Peter .J., Delves, PhD, University College London, London, UK 2020 .
- Pinquier D, Gagneur A, Gras-Le Guen C , Blandin S , Stephan J.L , Régnier F, Picherot G, Brissaud O, Marpeau L, Marret S, Reinert P .Vaccination en périnatalité: parents, enfants, professionnels . *Gynécologie Obstétrique et Fertilité* 2008; 36:461–468.
- Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci*. 26 août 2014;111(34):12283-7.
- Plotkin S. History of vaccination. *Proc. Natl. Acad. Sci* 2014; 111:12283–7.
- Rappuoli R, Black S, Lambert PH. Vaccine discovery and translation of new vaccine technology. *Lancet Lond. Engl* 2011; 378:360–368.
- Regnault Jean-Pierre. *Éléments de microbiologie et d'immunologie*. Montréal (Quebec) Decarie, 2002. 601p.
- Revillard J-P. 2001. *Immunologie*. 4ème édition, De Boeck Supérieur.
- Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc Bayl Univ Me Cent*. Janv 2005; 18(1):21-5.
- Rothenberg EV. 2014. Transcriptional control of early T and B cell developmental choices. *Annu. Rev. Immunol*. 32, 283–321.
- Sartoux M. Types de vaccins .Conférence Madeleine Bastide 2003. «La logique de la vaccination»
- Sheila Davey, oms, unicef, banque mondiale, le point sur les vaccins et la vaccination dans le monde : premiere partie : les defis dans le domaine de la vaccination, mick geyer, 2003, 97 p. (isbn 92-4-254623-2, lire en ligne [archive]), p. 9
- Vingert B, Adotevi O, Patin D, Jung S, Shrikant P, Freyburger L, et al. The Shiga toxin B-subunit targets antigen in vivo to dendritic cells and elicits antitumor immunity. *Eur J Immunol* 2006;36 [5]:1124-1135.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A et al. Direct
- Xiang J, Chen Y, Moyana T, Cormack S, Stohr W, Barber T, Bart PA, Harari A, Moog C. Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer. *Cancer Gene There* 2000;7[7]:1023-1033.

- Zepp F. Principles of Vaccination. Methods Mol. Biol. Clifton NJ 2016 ; 1403 :57–84.
- Moser M, Leo O. Key concepts in immunology. Vaccine 2010 ; 28 Suppl. 3 :C2-13.

LISTE WEB GRAPHIE

- [1]<https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
- [2]https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjiooyL6ojxAhVPRBoKHdEBBcEQFjAAegQIAxAD&url=https%3A%2F%2Fwww.pasteur.fr%2Ffr%2Finstitut-pasteur%2Fnotre-histoire%2Ftroisieme-epoque-1877-1887&usg=AOvVaw0ucEq4tO-4jN3GP4k_T2UJ
- [3]<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=INPES+-+Guide+des+vaccinations+2012+>
- [4]<https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=INPES+-+Guide+des+vaccinations+2012+>
- [5]<https://www.omedibretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/Enjeux-de-la-vaccination-en-population-p%C3%A9diatrique.pdf>
- [6]http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44209/9789242563863_fre.pdf;jsessionid=BDAD5B71875EF3B216DB4E46C27CD7AA?sequence=1
- [7] <https://www.omedibretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/Enjeux-de-la-vaccination-en-population-p%C3%A9diatrique.pdf>
- [8] https://www.edqm.eu/sites/default/files/rapport_annuel_edqm_2010.pdf
- [9] <https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
- [10] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/vaccins-et-vaccinations>
- [11] <https://www.pfizerpro.fr/parlons-vaccins/generalites/generalites-sur-la-vaccination>
- [12]<https://ressources-aura.fr/wp-content/uploads/2017/04/Vaccination-immunodeprimes-INPES.pdf>
- [13] www.medix.free.fr/sim/vaccin-bacterien.

- [14] <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/index-prev4.htm>
- [15] <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dun-br%C3%A8ve/calendrier-vaccinal-2020-404>
- [16] https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2018_Securite_pharmacovigilance_Vaccins.pdf?ua=1
- [17] <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/la-fabrication-d-un-vaccin-s1462>.
- [18] <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=infographie-A4-Vaccin-fabrication-020913%281%29.PDF+>.
- [19] https://translate.google.com/translate?hl=ar&sl=fr&u=https://www.frcneurodon.org/informer-sur-la-recherche/actus/le-developpement-de-nouveaux_vaccins/&prev=search&pto=aue
- [20] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2620433-vaccin-coronavirus-covid-19-pfizer-moderna-astrazeneca-johnson-janssen-efficacite-une-dose/>
- [23] <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-vaccins-covid-19-pfizer-moderna-astrazeneca-sanofi-russie-chine>
- [21] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2689041-vaccin-astrazeneca-covid-vaxzevria-origine-composition-efficacite-effets-secondaires-delai-doses/>
- [22] <https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/vaccin-coronavirus-arn-messenger-pfizer-moderna-efficacite>
- [24] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2686947-effet-secondaire-vaccin-covid-pfizer-moderna-astrazeneca-2-e-dose-combien-temps-apres-france-myocardite/>
- [25] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwilOyp1szxAhXDUMAKHXKZC10QFnoECAMQAA&url=https%3A%2F%2Fwww.prnewswire.com%2Fnews-releases%2Fnovavax-confirms-high-levels-of-efficacy-against-original-and-variant-covid-19-strains-in-united-kingdom-and-south-africa-trials-301246019.html&usg=AOvVaw3sfywLZNkOII3LBSLSqww1>.

[26] <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2713339-vaccin-novavax-contre-le-covid-19-origine-composition-quand-en-france-europe/>

[27] https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi7t_Dcz8fxAhXQgVwKHVhmDEMqFnoECBEQAA&url=https%3A%2F%2Fwww.vidal.fr%2Factualites%2F26583-vaccin-gam-covid-vac-sputnik-v-plus-efficace-que-les-autres-vaccins-a-adenovirus-recombinant.html&usg=AOvVaw2IH6I8TE-7XOvxdD680j_u

[28] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiC5sLztcfxAhW9Q0EAHTRwDU0QFnoECBIQAA&url=https%3A%2F%2Fsputnikvaccine.com%2Ffra%2Fabout-vaccine%2F&usg=AOvVaw0jrDPZtpvsCFx5aTWlggZW>

[29] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjF49v1xsfxAhWUTsAKHapKAhsQFnoECBgQAA&url=https%3A%2F%2Fsputnikvaccine.com%2Ffra%2Fabout-vaccine%2F&usg=AOvVaw0jrDPZtpvsCFx5aTWlggZW>

[30] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiC5sLztcfxAhW9Q0EAHTRwDU0QFnoECBoQAA&url=https%3A%2F%2Fsante.journaldesfemmes.fr%2Ffiches-maladies%2F2695939-vaccin-russe-sputnik-v-du-covid-composition-fiabilite-efficacite%2F&usg=AOvVaw0QdaAkjhUAqzyF3cNYuqTQ>

[31] <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi8mqboM7xAhUHxBQKHQiuCN4QFjABegQIAhAD&url=https%3A%2F%2Fwww.hopit-auxsarreguemines.fr%2FRessources%2FFCK%2FComprendre%2520les%2520diff%25C3%25A9rents%2520vaccins.pdf&usg=AOvVaw2a3nYaq4hmMqPXOTMWCDfN>