

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة 8 ماي 1945

UNIVERSITE DU 8 MAI 1945

Faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre et de l'univers



Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Département : de Biologie

Thème :

Les vaccins anti COVID-19 entre risques et avantages

Présenté par :

- ACHAICHIA Abderrahim
- YOUSFI Ahmed
- ZERGUINE Aymen

Devant le jury composée de :

Président:	Mr YOUNSI Mourad	M.C.B	Université de Guelma
Examinatrice:	Mme KAIDI Souad	M.C.B	Université de Guelma
Encadreur :	Mme BENDJEDDOU Dalila	Professeur	Université de Guelma

Juin 2022

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier Allah le tout puissant, pour m'avoir donné la force, la patience et la volonté pour réaliser ce travail.

*Merci à Monsieur **Younsi Mourad**, qui nous fait l'honneur de présider ce jury. Nous lui sommes reconnaissantes d'avoir accepté ce rôle et de nous faire l'honneur de juger notre travail.*

*Merci à Madame **Kaidi Souad**, d'avoir accepté de faire partie du jury et de consacrer un peu de son temps pour juger la qualité de ce travail.*

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements à Madame **D. Bendjeddou**, Professeur à l'université de Guelma, pour son encadrement scientifique, sa disponibilité, ses conseils pertinents.*

Merci de nous avoir guidées avec patience pour mener à bon terme ce travail.

Nos remerciements vont à toute la famille du Master Immunologie Approfondie durant toute notre formation.

Dédicace

*À Dieu, En qui j'ai toujours cru, En qui je croirai toujours.
À mes parents, sans eux je n'aurais jamais pu réaliser tout ce parcours.*

Ce mémoire leur est dédié.

*À mes frères Rouge, Khayro, Yacine, Haithem, Bilel pour leurs
encouragements continus sans oublier Anis*

Ce mémoire leur est dédié à tous mes comportements de Valorant

Ahmed

Dédicace

*À Allah, Je Dédie ce modeste travail à ma chère maman,
Mes chers frères et sœurs pour leur endurance et leurs sacrifices sans
Limites.*

*Mes amis Akram, Oussama the man, Hatem, Salah, Hakim, Abdou,
Tous ceux qui m'ont aidé pour la réalisation de ce mémoire.*

Abderrahim

Dédicace

*Je Dédie ce modeste travail à ma chère mère et mon cher père,
Mes chère grand parents.
Et tous ceux qui m'ont aidé pour la réalisation de ce mémoire.*

Aymen

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction1

Chapitre I : La Vaccination

1. Définition.....	3
2. Historique.....	3
3. Bases Immunologiques de la vaccination	7
3.1. Principe de la vaccination.....	7
3.2. La réponse immune.....	7
3.2.1. Les anticorps	7
3.2.2. Evénements cellulaires	8
3.2.3. Phénomène de rappel	9
4. Les différents types de vaccins.....	11
4.1. Les vaccins traditionnels	12
4.1.1. Les vaccins vivants atténués	12
4.1.2. Les vaccins inactivés.....	12
4.1.3. Les vaccins sous-unitaires	12
4.1.4. Les vaccins à base de toxoïdes.....	13
4.2. Les vaccins novateurs	13
4.2.1. Les vaccins à ADN	13
4.2.2. Les vaccins recombinants.....	13
4.2.3. Les vaccins conjugués	14
5. Composition des vaccins	14
5.1. Le vaccin, un milieu complexe.....	14
5.2. Les adjuvants.....	14
5.2.1. Mode d'action des adjuvants.....	15
5.2.2. Antigène	16

5.2.3. Types des adjuvants	16
6. Effets indésirables et contre-indications des vaccins.....	17
6.1. Effets secondaires courants après l’immunisation	17
6.2. Vaccination et grossesse	18
6.3. Vaccination et immunodépression.....	18

Chapitre II : La maladie du covid-19

1. Définition	19
2. Epidémiologie	20
2.1. Contagiosité.....	20
2.2. Réservoir	20
2.3. Transmission	20
2.4. La période d’incubation.....	20
3. Cycle de vie.....	21
3.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte	21
3.2. Cycle de réplication.....	22
4. Diagnostique positif.....	23
4.1. Les Formes cliniques	23
4.1.1. Infection asymptomatique	23
4.1.2. Infection symptomatique légère à modérée	23
4.1.3. Infection sévère et état critique	23
4.2. Examens biologiques.....	25
4.2.1. Examens spécifiques.....	25
4.2.1.1. Tests précoces	25
4.2.1.2. Tests tardifs	25
4.2.2. Examens non spécifiques.....	26
4.3. Signes radiologiques.....	26
5. Prophylaxie	28

Chapitre III : Les vaccins covid-19 entre risques et avantages

1. Mécanisme principal.....	30
2. Types de vaccins contre la COVID-19.....	32
2.1. Vaccin à ARN messenger	32
2.2. Le vaccin à vecteur adénovirus	33

2.3. Vaccin sous-unitaire.....	35
3. Risques et réoccupations des vaccins anti- COVID-19	36
3.1. Effets secondaires potentiels du vaccin contre la COVID-19	36
3.2. Risques concernant l'innocuité du vaccin	37
3.3. Préoccupations au-delà de l'efficacité protectrice et de l'innocuité des vaccins contre la COVID-19	42
3.3.1. Régime posologique	43
3.3.2. Prédiposition à la vaccination	43
3.3.3. Indications vaccinales, y compris les femmes enceintes, population pédiatrique et hôtes immunodéprimés.....	43
4. Les avantages de vaccins covid-19	45
4.1. Les avantages de la vaccination à grande échelle contre la COVID-19.....	45
4.2. Efficacité des vaccins contre la COVID-19 contre les variants du SRAS-CoV-2	45
4.3. Vaccination des femmes enceintes, de la population pédiatrique et des hôtes immunodéprimés	46
4.3.1. La population pédiatrique	46
4.3.2. Les femmes enceintes et allaitantes.....	47
4.3.3. Les patients immunodéprimés	47

Conclusion

Références bibliographiques

Résumé

Liste des figures

Figures N ^o	Le titre de Figure	Page
Fig 1	Vaccination et réponse mémoire.	10
Fig 2	Mémoire immunitaire : réponse primaire et secondaire et intervention concertée des Lymphocytes T et B.	10
Fig 3	Pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule.	21
Fig 4	Le cycle viral.	22
Fig 5	Test Immunochromatographique COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UCLouvain et Zentech : (1) Test négatif ; (5) Présence d'IgG ++ et d'IgM + ; (8) IgM ++	26
Fig 6	Gravité spectrale de la COVID-19 après la première radiographie.	27
Fig 7	Les opacités inégales en verre dépoli à la périphérie des poumons.	28
Fig 8	Structure schématique du SRAS-CoV-2.	31
Fig 9	L'attachement et l'entrée du SRAS-CoV-2 à l'intérieur de la cellule.	32
Fig 10	Comparaison de trois types de vaccins contre le COVID-19.	34

Liste de tableaux

Tableau N ⁰	Le titre de Tableau	Page
Tab 1	Vaccins traditionnels utilisés dans la vaccination active.	11
Tab 2	La composition des vaccins est variable et complexe.	15
Tab 3	Classification des coronavirus humains.	19
Tab 4	Association d'effets secondaires avec différents vaccins contre la COVID-19.	38-42
Tab 5	Préoccupations au-delà de l'efficacité protectrice et de l'innocuité des vaccins actuellement disponibles contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).	44

Liste des abréviations

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2

AND: acide désoxyribonucléique

ARNm: Acide ribonucléique messenger

AAVs: virus adéno-associés

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CPA : Les cellules présentatrices d'antigène

CMH-II : Molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité

CMH-I : Molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité

EMA : European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

HLA : Complexe majeur d'histocompatibilité

HEK: Human Embryonic Kidney

IFN γ : interféron gamma

IL-1 : Interleukine 1

IL-2 : Interleukine 2

NTD: N-terminal domain

OMS/WHO : L'Organisation mondiale de la Santé / World Health Organization

PV : Poliovirus

RRO : vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

RROV : vaccin contre la rougeole, oreillons, rubéole, varicelle

RABV : Rabies virus

RCOG : Collège royal des obstétriciens et gynécologues

RANZCOG : Royal Australien et Nouvelle-Zélande université d'Obstétriciens et Gynécologues

RBM: Receptor-binding motif

RBD: receptor-binding domain

SRAS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SRMO : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

VPI : Le vaccin anti-polio inactivé

VPO : Le vaccin antipoliomyélitique oral.

VZV : varicelle-zona

Introduction

Introduction

À ce jour, la vaccination est considérée comme l'une des réalisations médicales les plus significatives de l'humanité pour une protection prophylactique contre les maladies infectieuses. Les vaccins exploitent l'extraordinaire capacité du système immunitaire humain hautement sophistiqué à réagir aux antigènes pathogènes et à s'en souvenir (**Pollard et Bijker, 2021**). Des premières immunisations volontaires, il y a plusieurs siècles, reviennent à Jenner et Pasteur, qui ont fait naître la vaccination et les vaccins jusqu'à nos. Ainsi, plus d'une dizaine de maladies infectieuses majeures ont été contrôlées dans la plus grande partie du monde grâce à plusieurs protocoles vaccinaux (**Canoui et Launay, 2018**).

Vers la fin de 2019, une éclosion de pneumonie a été signalée pour la première fois dans la province du Hubeien, dans le centre de la Chine, entraînant simultanément la maladie grave de nombreux patients qui, dans certains cas, ont entraîné l'hospitalisation, l'hospitalisation en unité de soins intensifs et le décès. L'agent pathogène responsable a été trouvé pour un nouveau coronavirus nommé coronavirus aigu sévère respiratoire 2 (SRAS-CoV-2). Bien que la majorité des cas initiaux aient été liés à un marché d'animaux dans la ville de Wuhan (**Zhu et al., 2020 ; Lu et al., 2020**). La transmission directe d'humain à humain s'est rapidement développée chez les personnes ayant des contacts avec des personnes infectées (**Li et al., 2020**). L'infection, appelée par la suite maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), a rapidement pris de l'ampleur à l'échelle mondiale et continue d'être une grave urgence sanitaire mondiale. L'OMS a déclaré que l'éclosion de COVID-19 était une urgence sanitaire mondiale le 30 janvier 2020. Le 11 mars 2020, l'OMS a déclaré que la COVID-19 était une pandémie mondiale (**Jain et al., 2020**). La pandémie actuelle de COVID-19 a provoqué une alarme mondiale et a déclenché un effort international pour contenir la propagation de la maladie, car le nombre de patients infectés a dépassé le SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) et le SRMO (Syndrome respiratoire du Moyen-Orient) d'au moins une magnitude anormale. Bien qu'avec un taux de mortalité globalement plus faible.

Dans le cas des vaccins contre la COVID-19, les leçons tirées des données précliniques et cliniques des essais de vaccins contre le SRAS-CoV et le MERS-CoV ont fourni suffisamment d'expérience pour concevoir des vaccins prometteurs contre le SRAS. Candidats au vaccin contre le CoV-2 dans quelques semaines seulement après l'émergence de ce virus et pour commencer le premier essai clinique en mars 2020, avec un calendrier qui se chevauche, comme l'utilisation des essais de phase I/II suivis d'un début rapide des essais de phase III

Introduction

(Krammer, 2020). Par conséquent, Selon l'OMS en (2022) 15 vaccins ont déjà été homologués ou approuvés pour une utilisation d'urgence, puisqu'aucun vaccin contre les coronavirus n'avait jamais été homologué pour être utilisé chez les humains auparavant. Le processus rapide de recherche et développement et le temps de suivi limité après la vaccination ont suscité une grande préoccupation du public au sujet du profil d'innocuité des candidats vaccins contre la COVID-19, en particulier pour les nouvelles plateformes comme les vaccins à ARN. Parmi les raisons fréquemment invoquées pour ne pas avoir l'intention de recevoir ces vaccins, mentionnons les « préoccupations quant à l'innocuité du vaccin au cours de son élaboration » et les « effets secondaires potentiels » (Dodd *et al.*, 2021).

Alors que la pandémie se poursuit, il semble que certains membres du public prennent des vaccins contre la COVID-19, tandis que d'autres ne sont toujours pas confiants de les prendre, car il y a beaucoup de rumeurs et de discussions au sujet des risques et des avantages des vaccins contre la COVID-19.

Chapitre 01:
Vaccination

I. Vaccination

1. Définition

Selon OMS (WHO) en 2021, La vaccination consiste à protéger un individu contre une maladie en stimulant son système immunitaire, avant d'être en contact avec ces affections. C'est l'outil le plus efficace pour prévenir diverses maladies infectieuses. Le but ultime de la vaccination est de générer une réponse immunitaire propre à un agent pathogène infectieux (bactéries, virus, etc.) qui offre une protection durable contre l'infection et permet de réduire le risque de complications et la mortalité en cas d'exposition ultérieure à l'agent infectieux (Lee et Nguyen, 2015).

Biologiquement, c'est un produit fabriqué à partir de virus ou bactéries. Le vaccin obtenu n'a pas la capacité d'entraîner la maladie mais conserve celle d'induire une réponse immunitaire. Donc, la base de vaccination repose sur la propriété de mémoire du système immunitaire adaptatif et permet le développement d'une immunité à long terme contre les antigènes d'agents pathogènes spécifiques (Blin, 2018).

2. Historique de la vaccination

- Au XVIII^e siècle, une épidémie de variole a touché tout le continent européen. L'approche, qui est connu sous le nom de variolation utilisée à cette époque n'était pas une méthode fiable de protection contre la variole et, dans certains cas, a entraîné la mort de la variole. En mai 1796, un tournant a toutefois été marqué par la découverte de laitières forme plus légère du virus, qui ne montrait aucune preuve d'infection à la variole. Cette observation a amené le médecin anglais, Edward Jenner, à inoculer le virus de la variole au fils de son jardinier de 8 ans, puis à son propre fils, pour tester son hypothèse selon laquelle la contraction de la variole pourrait être évitée par une infection antérieure de la variole. Basé sur douze de telles essais et seize autres cas historiques qu'il avait recueillis depuis les années 1770. À la suite de l'inoculation initiale, les sujets de Jenner ont démontré une résistance à de multiples expositions au virus de la variole, et la procédure expérimentale a finalement été décrite par le terme « vaccination », en fonction de la désignation du virus de la variole comme « vaccinia ». Provenant du mot latin « vacca » pour vache. Le vaccin contre la variole est largement reconnu comme la première démonstration réussie de progrès médicaux dans le

Vaccination

domaine des maladies infectieuses, et le développement du vaccin a finalement mené à l'éradication du virus sur la scène mondiale à la fin des années 1970 (**Strassburg, 1982**).

- La recherche sur la rage a commencé sérieusement au début du 19^{ème} siècle quand le scientifique allemand Zinke a démontré l'infection expérimentale de la rage des lapins et des poulets lors de leur inoculation avec la salive d'un chien enragé en 1804. Ces expériences ont été suivies par celles de François Magendie et Gilbert Breschet qui ont infecté les chiens avec la salive d'un patient humain. En 1879, Victor Galtier a transmis la rage de chien à lapin et en série de lapin à lapin et immunisé les moutons et les chèvres par injection intraveineuse d'extraits de tissus contenant le virus de la rage (**Kammer et Ertel, 2002**).

C'est Louis Pasteur qui a mis au point le premier vaccin efficace contre la rage utilisé pour la première fois traité une victime de morsure humaine le 6 juillet 1885. La méthode impliquait l'inoculation d'homogénats de moelle épinière de lapin infecté par le RABV qui avaient été desséchés progressivement dans de l'air stérile. Au départ, le receveur a reçu une injection sous-cutanée d'homogénat qui a été complètement inactivée. Suivie par l'injection de matériel provenant d'infections de moelle épinière desséchée pendant des périodes plus courtes qui contenaient préparations de virus de plus en plus virulentes. L'approche de Pasteur s'est avérée très efficace, et la méthodologie se répandre largement (**Hicks et al., 2012**).

- William Budd était un médecin anglais chargé de traiter une épidémie de typhoïde en 1838 quand il a noté que le poison, comme il l'appelait alors, était présent dans les excréments des infectés et pouvait être transmis à des personnes en bonne santé par la consommation d'eau contaminée. En réalisant cette association, Budd a suggéré d'isoler les excréments pour aider à contrôler les épidémies futures. Plus tard Karl Joseph Eberth a été le premier à décrire le bacille qui a été soupçonné de causer la fièvre typhoïde en 1880. Quatre ans plus tard, le pathologiste Georg Gaffky confirme ce lien, nommant le bacille Eberthella typhi, aujourd'hui connu sous le nom de *Salmonella enterica*.

Le premier vaccin efficace contre la typhoïde a été mis au point par Almroth Edward Wright et a été introduit à des fins militaires en 1896. La mise au point et la distribution de ce vaccin ont considérablement amélioré la santé des soldats en guerre, qui étaient plus susceptibles d'être tués par la typhoïde qu'au combat à l'époque. Ce vaccin a été développé à Londres au cours des années suivantes [1].

Vaccination

- L'histoire de la vaccination contre la tuberculose regorge de découvertes et de redécouvertes scientifiques à la fin du XIXe siècle et au début du XXe siècle, après l'annonce par Robert Koch de sa découverte de *Mycobacterium tuberculosis* en 1882. En 1908, Leon Calmette, bactériologiste, et Camille Guérin, vétérinaire à l'Institut Pasteur de Lille, ont commencé une expérience pour concevoir un vaccin en atténuant une souche de *Mycobacterium bovis* jusqu'à ce qu'elle perde sa virulence (**Lalvani et Sridhar, 2010**).

- La diphtérie a été décrite au 5^{ème} siècle avant JC par Hippocrate, et les épidémies ont été décrites au 6^{ème} siècle après JC par Aetius. La bactérie a été observée pour la première fois dans les membranes diphtériques par Edwin Klebs en 1883 et cultivée par Friedrich Löffler en 1884. À partir du début des années 1900, la prophylaxie a été tentée avec des combinaisons de toxine et d'antitoxine. L'anatoxine diphtérique a été mise au point au début des années 1920, mais n'a pas été largement utilisée avant le début des années 1930. Il a été incorporé avec l'anatoxine tétanique et le vaccin contre la coqueluche et est devenu couramment utilisé dans les années 1940 (**Acosta et al., 2021**).

- L'isolement du virus de la grippe en 1933, a très rapidement mené au développement de la première génération de vaccins vivants atténués. Le premier vaccin antigrippal inactivé était monovalent (influenza A). En 1942, un vaccin bivalent a été produit après la découverte de l'influenza B. On a découvert par la suite que les virus grippaux ont muté, ce qui a entraîné des changements antigéniques (**Hannoun, 2013**).

- La poliomyélite est une maladie paralysante aiguë causée par trois sérotypes du poliovirus (PV). Moins de 1 % des infections PV entraînent une paralysie flasque aiguë. La maladie a été contrôlée à l'aide du vaccin antipoliomyélitique Salk inactivé au formol (VPI) et du vaccin antipoliomyélitique oral Sabin (**VPO**).

En 1935, Brodie a essayé un vaccin inactivé avec une suspension de formol à 10 % de PV prélevé sur la moelle épinière du singe infecté ; il l'a d'abord essayé sur 20 singes, puis sur 3000 enfants californiens. Les résultats étaient médiocres et des études humaines supplémentaires n'ont jamais été réalisées. La découverte que les diverses souches antigéniques de les VP ont pu être regroupées en trois types de virus distincts et la propagation de la VP in vitro a mené au développement des vaccins contre la poliomyélite : le vaccin inactivé au formol (VPI) de Jonas Salk (1953) et les vaccins vivants atténués (VPO) par Albert Sabin (1956) (**Baicus, 2012**).

- En 1954, John F. Enders et le Dr Thomas C. Peebles ont recueilli des échantillons de sang auprès de plusieurs élèves malades lors d'une épidémie de rougeole à Boston, au Massachusetts. Ils voulaient isoler le virus de la rougeole dans le sang de l'élève et créer un vaccin contre la rougeole. Ils ont réussi à isoler la rougeole dans le sang de David Edmonston, 13 ans. En 1963, John Enders et ses collègues ont transformé leur souche Edmonston-B du virus de la rougeole en vaccin et l'ont homologué aux États-Unis. En 1968, un vaccin contre la rougeole amélioré et encore plus faible, mis au point par Maurice Hilleman et ses collègues, a commencé à être distribué. Ce vaccin, appelé souche Edmonston-Enders (anciennement « Moraten »), est le seul vaccin contre la rougeole utilisé aux États-Unis depuis 1968. Le vaccin contre la rougeole est habituellement combiné avec les oreillons et la rubéole (RRO), ou avec les oreillons, la rubéole et la varicelle (RROV) [2].

- Les oreillons sont une maladie virale aiguë. En 1934, Claud Johnson et Ernest Goodpasture ont montré que les oreillons pouvaient être transmis des patients infectés aux singes rhésus et ont démontré que les oreillons étaient causés par un agent filtrant présent dans la salive. Cet agent s'est avéré être un virus en 1935. Les oreillons étaient l'une des causes les plus courantes de méningite aseptique et de perte auditive sensorielle dans l'enfance aux États-Unis jusqu'à l'introduction d'un vaccin en 1967. En 1971, le vaccin contre les oreillons a été homologué aux États-Unis comme vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (RRO). En 2005, un vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle (RROV) a été homologué (**Marlowet *al.*, 2021**).

- L'hépatite humaine a été reconnue depuis le début de l'histoire, mais la preuve de l'étiologie infectieuse et de la délimitation de l'hépatite A (hépatite infectieuse) de l'hépatite B (hépatite sérique) n'a pas été établie avant la première moitié du dernier siècle. La culture réussie du virus de l'hépatite A en culture cellulaire en 1979 a rapidement mené au développement de vaccins vivants et mortels contre l'hépatite A pour les tests chez l'homme (1980-1990) (**Hilleman, 1993**).

- Herpes zoster, aussi connu sous le nom de zona, est causé par la réactivation du virus varicelle-zona (VZV), le même virus qui cause la varicelle. Le 20 octobre 2017, la FDA a approuvé le vaccin anti-zona recombinant avec adjuvant (Shingrix, GlaxoSmithKline Biologicals) pour la prévention du zona chez les adultes âgés de 50 ans [3].

- Depuis fin décembre 2019, COVID-19 a été signalée pour la première fois à Wuhan, en Chine, et par la suite répandu dans le monde entier. Le coronavirus a été officiellement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) par le Comité international de taxonomie de virus basés sur l'analyse phylogénétique (**Liu et al., 2020**).

Le 11 Décembre 2020, Pfizer and BioNTech CEO Albert Bourla annoncé que La FDA des États-Unis a autorisé l'utilisation d'urgence du vaccin à ARNm contre la COVID-19 pour la première fois [4].

3. Bases Immunologiques de la vaccination

3.1. Principe de la vaccination

La pénétration d'un antigène dans l'organisme déclenche une réponse immunitaire non spécifique ou innée, et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative retardée de trois à cinq jours, qui peut être humorale, cellulaire ou les deux en même temps. C'est par cette réponse spécifique que l'organisme répond face au geste vaccinal (**Leclerc, 2011**).

La vaccination consiste à inoculer à une personne en bonne santé une bactérie ou un virus rendu inoffensif, ou simplement un fragment de celui-ci, pour que l'organisme apprenne à le reconnaître et développe des défenses immunitaires par la production d'anticorps et l'activation de cellules (lymphocytes B ou lymphocytes T à mémoire) spécifiques à l'antigène. Le système immunitaire disposant d'une forme de mémoire pourra déclencher une réponse rapide et donc plus efficace. Une immunisation réussie doit alors procurer une protection contre une future infection d'éléments pathogènes identifiés. Un vaccin est donc spécifique à une maladie mais pas à une autre (**Cliff et Smallman-Raynor, 2013**).

3.2. La réponse immune

3.2.1. Les anticorps

Les vaccins stimulent la production d'anticorps protecteurs qui sont des immunoglobulines. La mesure du titre des anticorps, le moyen le plus pratique de mesurer l'immunogénicité des vaccins, est une mesure indirecte de l'efficacité des vaccins (exemple : anticorps anti-HBs pour la vaccination contre l'hépatite B).

Vaccination

Les anticorps ont la propriété d'identifier la plupart des structures antigéniques situées à la surface d'un agent infectieux (épitopes) et de s'y fixer spécifiquement. L'effet pathogène peut être neutralisé de différentes façons. Les anticorps peuvent :

- Se fixer aux structures de surface de l'agent pathogène ;
- Se fixer aux toxines sécrétées ;
- Interférer avec l'adhésion et l'entrée des cellules cible de l'agent pathogène ;
- Activer de complément pour la lyse de bactéries ;
- « Armer » les phagocytes ou les lymphocytes cytotoxiques et les rendre capables de détruire des cellules infectées (**Parkin et Cohen, 2001 ; Delves et Roitt, 2000**)

Les anticorps sont l'expression finale de la réponse immunitaire, ils sont produits par les plasmocytes issus des lymphocytes B activés par des stimulations antigéniques.

Un anticorps de même spécificité a plusieurs classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM, etc.) cela dépend de sa cinétique et le site de production. Les anticorps peuvent être libres dans le plasma (IgG et IgM surtout) et les liquides biologiques présents au niveau des muqueuses (IgA essentiellement), ou fixés à la surface de certaines cellules (lymphocytes ou cellules phagocytaires) (**Cano et Lopera, 2013**).

Le nombre et la distribution des différents isotypes évoluent en fonction du délai après stimulation antigénique. Les IgM sont à immédiatement présentes après l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La présence de cellule T helper est nécessaire pour la production des IgG et des IgA, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène, et donc l'efficacité protectrice, sont plus élevées (**Janeway et al., 2001**).

3.2.2. Evénements cellulaires

➤ Les cellules présentatrices d'antigène (**CPA**) appartiennent à la lignée des macrophages (cellules dendritiques), leur distribution dans les tissus est ubiquitaire. En présence d'un agent pathogène ou du vaccin, les CPA s'activent et captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent en peptides dans les phagolysosomes. Ces peptides exogènes sont liés spécifiquement aux CMH-II (molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité). Les CPA ont un autre rôle, c'est de capter les cellules infectées

ou détruites par les virus ou les bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux molécules de classe I du CMH (CMH-I).

➤ Les lymphocytes T helper sont activés par les peptides antigéniques qui sont associés à des molécules HLA de classe II à la surface des CPAs, ou par l'interleukine 1 (IL-1) et par d'autres molécules produites par les macrophages sensibilisés. Il s'ensuit une production autocrine d'interleukines, particulièrement d'IL-2 et IFN γ (interféron gamma) qui ont un rôle important dans le développement de la réponse immune.

➤ Les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les peptides présentés par molécules de classe I du CMH. Ainsi, ces lymphocytes T CD8 sont capables de tuer in vivo des cellules infectées par des virus ou des bactéries en croissance intracellulaire. Leur réponse aux antigènes viraux et leur capacité cytolytique sont stimulées par les lymphocytes T CD4 (cytotoxicité T dépendante) [5].

3.2.3. Phénomène de rappel

Dans la première confrontation à un antigène vaccinal, la réponse immunitaire est un peu spécifique et lente, initialement exprimée par les IgM (la première vaccination signée une primo-infection). Quand il y a un nouveau contact d'antigène, le temps de réponse diminue et les anticorps sont dans leur taux le plus élevé : il s'agit essentiellement l'IgG d'une grande spécificité. La réaction cellulaire augmente devient intensifiée et rapide (**Figure 1**). La durée peut être suffisamment raccourcie pour prévenir l'apparition de manifestations cliniques de l'infection permettant la protection du sujet.

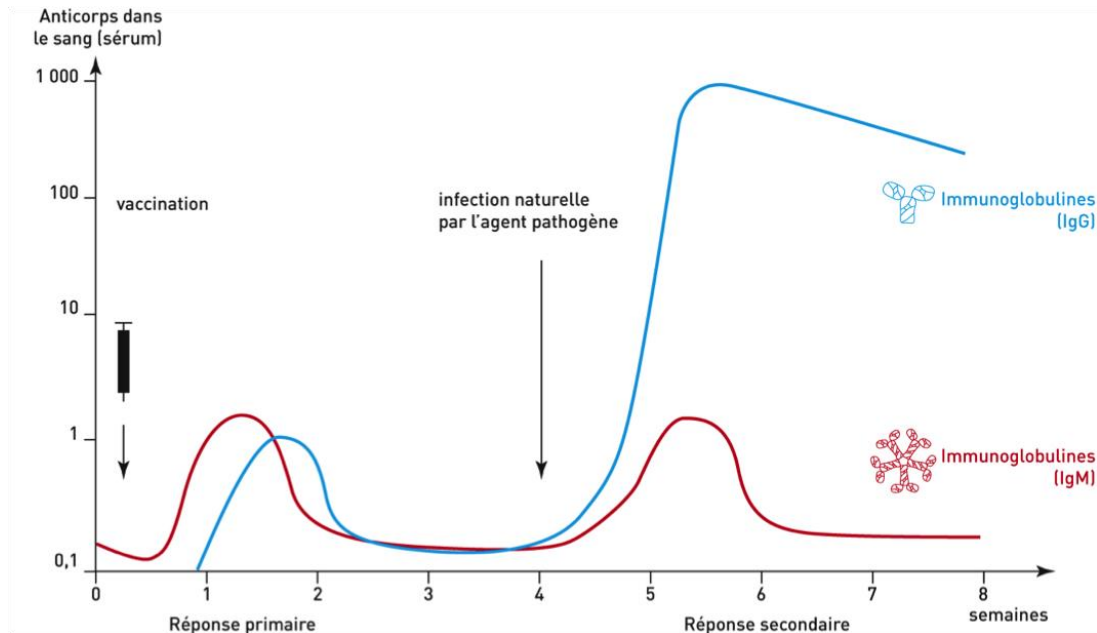


Figure 1 : Vaccination et réponse mémoire (Source : Banque de Schémas-ENS Lyon)

Après deux à six semaines de l'inoculation, les cellules T arrivent à un niveau le plus élevé, on peut dire que ce phénomène est basé sur les cellules mémoires ; les cellules productrices d'anticorps augmentent lentement jusqu'à la 6ème semaine puis atteignent le déclin lentement. Les cellules B à mémoire augmentent à un niveau maximal après dix à quinze semaines, avant de diminuer lentement (**Figure 2**). Ces cellules à mémoire participent à la production rapide d'anticorps lors de stimulations antigéniques ultérieures [6].

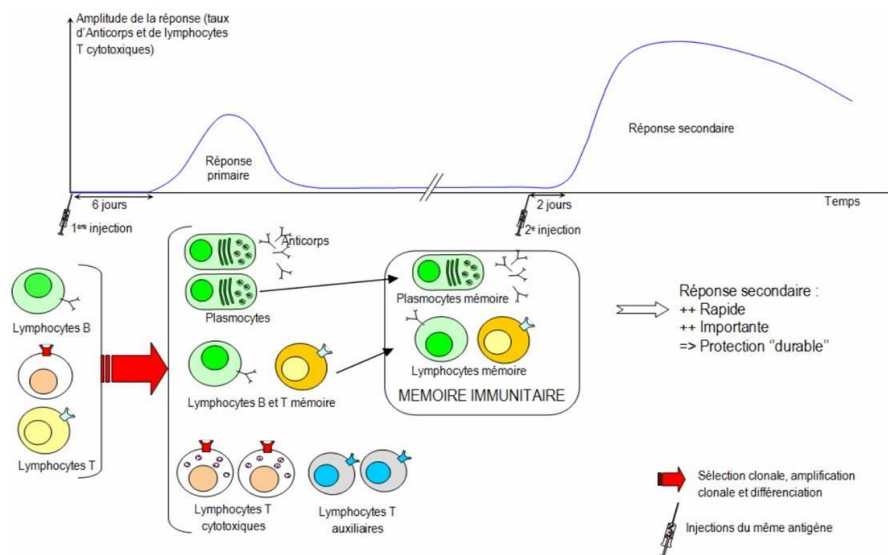


Figure 2 : Mémoire immunitaire : réponse primaire et secondaire et intervention concertée des lymphocytes T et B (Source : Banque de Schémas-Académie de Dijon)

4. Différents types de vaccins

Les vaccins peuvent être monovalents ou multivalent s'appelés respectivement univalents ou polyvalents. Un vaccin monovalent est conçu pour immuniser contre un seul antigène ou un seul micro-organisme, qu'un vaccin multivalent ou polyvalent est conçu pour immuniser contre deux souches ou plus du même micro-organisme, ou contre deux ou plus de micro-organismes.

Il existe quatre types de vaccins traditionnels : les vaccins contenant des virus vivants atténués, des vaccins contenant des micro-organismes tués, à base de sous-unités vaccins et vaccins à base de toxoïdes (**tableau 1**).

Tableau 1 : Vaccins traditionnels utilisés dans la vaccination active (**Bartlett et al., 2009**)

Type de vaccin	Composition du vaccin	Exemples
Organisme entier tue	Organisme entier tué, donc inoffensif	Typhoïde
Toxoïdes	Les protéines des toxines bactériennes sont dénaturées ; non pathogène plus long mais reste des épitopes provoquant des anticorps	Diphtérie, tétanos
Molécules de surface	Les molécules de surface sont isolées et purifiées d'agents pathogène	Influenza, antigène de surface de l'hépatite B
Bactéries atténuées	Bactéries cultivées sélectivement pour les souches qui ne se reproduisent pas bien dans les cellules humaines	Bacille Calmette–Guerin contre <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Virus atténué	Virus cultivés sélectivement pour les souches qui le font ne se reproduisent pas bien dans les cellules humaines	Oreillons, rougeole, rubéole, varicelle
Virus inactivé	Traitement de particules virales entières rend ils non infectieux mais conservent certains épitopes inchangés	Vaccin Salk (polio)

Un certain nombre de vaccins novateurs sont également en cours de développement et d'utilisation. Cela comprend les vaccins conjugués, les vaccins recombinants et les vaccins à ADN (**Bartlett et al., 2009**).

4.1 Les vaccins traditionnels

4.1.1 Les vaccins vivants atténués :

Les vaccins vivants atténués, comme en témoigne les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la varicelle contiennent versions affaiblies en laboratoire du l'agent pathogène original. Par conséquent, ces vaccins produisent une forte réponse cellulaire et anticorps et produisent généralement immunité à long terme avec seulement une à deux doses de vaccin. Habituellement, il est moins difficile de créer des vaccins vivants atténués avec virus plutôt que bactéries parce que les virus ont moins de gènes il est donc plus facile de contrôler les caractéristiques virales. Cependant, parce que ces vaccins contiennent des micro-organismes vivants, la réfrigération est nécessaire pour préserver la puissance, et il y a la possibilité de reprendre la forme virulente originale de l'agent pathogène. De plus, les vaccins vivants n'être administré à des personnes dont le système immunitaire est affaibli parce que le vaccin produit une véritable maladie.

4.1.2 Les vaccins inactivés :

Vaccins inactivés, comme en témoignent le vaccin antigrippal sont produits en détruisant un agent pathogène par des produits chimiques, de la chaleur ou des radiations. Cette inactivation du micro-organisme rend le vaccin plus stable. Ces vaccins ne nécessitent pas de réfrigération et peuvent être congelés pour le transport. Cependant, ces vaccins produisent des réponses immunitaires plus faibles ; pour compenser, les vaccins inactivés sont souvent administrés avec un adjuvant (comme les sels d'aluminium) pour augmenter la puissance, des injections de rappel supplémentaires sont nécessaires pour maintenir l'immunité (**Clem, 2011**).

4.1.3 Les vaccins sous-unitaires :

Il se compose de fractures d'antigènes correspondant à la partie active des pathogènes qui stimulent suffisamment d'anticorps pour induire l'immunité vaccinale. En parallèle, leur interaction diminue tout comme leur immunité (nécessitant souvent plusieurs injections dans la vaccination primaire suivie de rappels à vie et l'ajout d'un adjuvant) (**Canouï et Launay, 2019**).

4.1.4 Les vaccins à base de toxoïdes :

Les vaccins toxoïdes sont créés en inactivant les toxines produites par certains types de bactéries à l'aide de chaleur ou de produits chimiques. Les vaccins toxoïdes maintiennent leur capacité à générer une réponse immunitaire, bien que moins robuste que la réponse après des vaccins vivants atténués. Les niveaux d'anticorps diminuent au fil du temps, ce qui nécessite plusieurs doses, un dosage de rappel, ou les deux pour maintenir une protection adéquate (Swamy et Hein, 2015).

4.2 Les vaccins novateurs

4.2.1 Les vaccins à ADN :

La vaccination génétique ou la vaccination à l'ADN nu est un nouveau concept en vaccinologie, né au début des années 1990. Il ne s'agit plus d'administrer les antigènes portés ou purifiés des micro-organismes, mais d'injecter directement le gène codant l'antigène du vaccin cloné dans un plasmide d'ADN bactérien par injection intramusculaire ou intradermique. L'utilisation de l'ADN présente de nombreux avantages. Les vecteurs sont faciles à construire et à produire en grande quantité. Ils sont très stables même à température ambiante. Par conséquent, le stockage, le transport et la distribution sont plus pratiques et moins restrictifs. Il est également possible de construire plusieurs vecteurs qui incluent différents gènes codant plusieurs antigènes et élargissant ainsi la valence du vaccin.

4.2.2 Les vaccins recombinants

La vaccination à l'aide de vecteurs vivants recombinants peut être considérée comme une optimisation de la stratégie de vaccination à l'ADN, pour laquelle l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule est particulièrement efficace et non limitative. Les séquences génétiques des vaccins sont transmises par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non répétitifs. Ici, nous nous concentrons sur ces derniers, qui sont les vecteurs naturels les plus avancés pour le transfert de matériel génétique dans la cellule hôte et sont principalement utilisés dans les essais cliniques. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont éventuellement été retirés (le virus est alors défectueux pour la réplication) et remplacé par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été génétiquement modifiés pour servir de vecteurs de vaccination (Bellier, 2009).

4.2.3 Les vaccins conjugués :

Les vaccins conjugués contiennent un antigène polysaccharidique complexé aux protéines immunogènes. Ces vaccins ont été mis au point parce que les enfants normaux de moins de 2 ans présentent de mauvaises réponses aux antigènes polysaccharidiques seulement parce que certaines bactéries ont des couches extérieures polysaccharidiques qui sont faiblement immunogènes. En liant ces couches externes aux protéines (p. ex., les toxines), le système immunitaire peut être amené à reconnaître le polysaccharide comme s'il s'agissait d'un antigène protéique. La réponse des anticorps aux vaccins conjugués chez les jeunes enfants est principalement stimulée par la composante protéique et reflète donc la réactivité aux antigènes protéiques. Cette approche est utilisée dans les vaccins contre *Haemophilus influenzae* du type B et *Streptococcus pneumoniae* (**Bartlett *et al.*, 2009**).

5. Composition des vaccins

5.1. Le vaccin, un milieu complexe

Le vaccin, sous sa forme finale, est un milieu complexe et rigoureusement réglementé afin de maximiser la sécurité. Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui génère la réponse immunitaire protectrice. Les vaccins peuvent également contenir d'autres composants. Une description de ces composants, détaillée dans le tableau 2, 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.

5.2. Les adjuvants

Les adjuvants ont été définis comme agents ajoutés aux formulations de vaccins qui améliorent l'immunogénicité des antigènes et induisent une protection contre infection. Les vaccins obtenus à partir des agents pathogènes vivants atténués ou inactivés peuvent provoquer des réponses immunitaires protectrices robustes parce-que ces vaccins contiennent des adjuvants d'origine naturelle. En revanche, les vaccins à base de protéines ont dans la plupart des cas une immunogénicité limitée, bien qu'ils présentent certains avantages en termes de sécurité et de rentabilité (**Lee et Nguyen, 2015**).

5.2.1. Mode d'action des adjuvants

Formation de dépôt, recrutement de cellules immunitaires, amélioration de la présentation des antigènes par les molécules de CMH, sont les différents modes d'action des adjuvants.

➤ Formation de dépôt : les adjuvants emprisonnent, adsorbent ou regroupent les antigènes et les libèrent lentement sur une longue période (**Bowersocket Martin, 1999**). Cet effet de dépôt sur le site d'injection prévient la perte d'antigènes par la clairance hépatique (**Cox et Coulter, 1997**).

➤ Recrutement de cellules immunitaires : les adjuvants créent des réponses immunitaires pro-inflammatoires localisées au point d'injection menant au recrutement et à l'activation des cellules immunitaires. L'inflammation locale peut également précipiter la rougeur, l'enflure et la douleur locale (**Gerdts, 2015**).

Tableau 2 : 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, poly myxine B
Conservateurs	-Thiomersal (exceptionnel) -Phenoxyethanol -formaldéhyde, formol, phénol
Adjuvant/adsorbant	-hydroxyde ou phosphate d'aluminium et autres plus récents

Vaccination

Excipient/Stabilisant	Albumine, Acides aminés, Dextrans, Gélatine, Lactose, Rouge phénol (indicateur de pH), Saccharose, Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium Phosphate di sodique ou mono sodique
Solvant	Sérum physiologique Eau Pour Préparations Injectables

➤ Amélioration de la présentation des antigènes par CMH : on croit que des adjuvants comme l'aluminium ou les émulsions à base d'huile présentent leur adjuvanticité en ciblant les antigènes des CPA, ce qui améliore la présentation des antigènes par les molécules de CMH sur les CPA et stimule les réponses immunitaires adaptatives. Toutefois, le rôle des adjuvants dans l'amélioration de la présentation des antigènes par les molécules de CMH pour le développement d'une réponse immunitaire adaptative n'a pas été clairement évaluée (**Awateet al., 2013**).

5.2.2. Antigène

Ce sont les parties du vaccin fabriquées à partir de virus ou de bactéries morts ou atténués, des particules de bactéries ou de virus, ou des toxines bactériennes. Ces antigènes garantissent que l'organisme développe une résistance vis-à-vis des bactéries, des virus et des toxines contre lesquels le vaccin est fabriqué [7].

5.2.3. Types des adjuvants

Les sels d'aluminium (l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium et le sulfate d'aluminium et de potassium) sont devenus les premiers adjuvants à être introduit dans les vaccins humains et continuent à ce jour, après qu'on ait découvert qu'ils renforçaient la réponse immunitaire de l'organisme (**Garçon et Di Pasquale, 2016**).

La préparation de vaccins contenant de l'aluminium se fait par adsorption d'antigènes sur des gels d'hydroxyde d'aluminium ou de phosphate d'aluminium ou par précipitation d'antigènes dans une solution d'aluminium.

Le mécanisme d'action le plus connu de l'aluminium est « depot effect », des études ont révélé que les sels d'aluminium augmentaient l'absorption des antigènes par les cellules

présentatrices d'antigènes (cellules dendritiques), ce qui active les cellules présentatrices ou production induite de cytokines et de complément, l'importance de ce mécanisme est d'améliorer la réponse immunitaire spécifique à l'antigène (**Offit et Jew, 2003**).

Les adjuvants en aluminium agissent en aidant à retenir l'antigène au point d'injection suffisamment longtemps pour qu'une réponse immunitaire soit générée et en induisant les cellules du système immunitaire et une gamme de facteurs inflammatoires au point d'injection local pour améliorer la réponse immunitaire **[8]**.

L'utilisation d'adjuvants en aluminium dans les vaccins signifie généralement qu'il faut moins d'antigène par dose de vaccin et, dans certains cas, moins de doses de vaccin **[9]**.

Il y'a autres adjuvants autorisés comme :

➤ AS04 : Combinaison d'adjuvant en aluminium et de monophosphoryllipid A (MPL), Il améliore l'immunité à médiation humorale et cellulaire, utilisé pour les vaccins contre le VPH et le VHB. (**Didierlaurent et al., 2009**).

➤ MF59 : est l'adjuvant contenu dans Fluad (un vaccin antigrippal homologué pour les adultes de 65 ans et plus). Améliore l'immunité à médiation humorale et cellulaire **[10]**.

6. Effets indésirables et contre-indications des vaccins

6.1. Effets secondaires courants après l'immunisation

Les effets indésirables (ou effets secondaires) du vaccin sont habituellement causés par une réaction de l'organisme au vaccin. Il s'agit souvent d'une réaction du système immunitaire ou d'une infection mineure par un vaccin vivant. Les effets secondaires peuvent également découler de la tension et du stress qu'une personne éprouve autour de la vaccination.

Les effets secondaires courants du vaccin peuvent comprendre :

- Fièvre (c'est-à-dire une température supérieure à 38,5 °C).
- Rougeur, enflure et sensibilité autour de la zone où l'aiguille est entrée.
- Les bébés peuvent être perturbés ou endormis.

- Parfois, une petite masse dure (nodule) au point d'injection peut persister pendant quelques semaines ou quelques mois. Cela ne devrait pas être préoccupant et ne nécessite aucun traitement [11].

6.2. Vaccination et grossesse

L'immunisation pendant la grossesse dépend de la capacité de la femme enceinte à produire des réponses appropriées aux anticorps primaires ou secondaires, selon que l'agent pathogène a été rencontré avant la grossesse.

On sait que la grossesse est associée à des mécanismes immunorégulateurs qui sont essentiels au développement du fœtus, mais qui pourraient induire une réponse anticorps différente chez les femmes enceintes par rapport aux femmes non enceintes (**Loubet et al., 2018**).

Les vaccins contenant des virus vivants atténués ont le potentiel de passer la barrière placentaire et de causer une infection au fœtus. Leur administration est contre-indiquée pendant la grossesse en raison de risque théorique pour la mère et le fœtus (**Psarris et al., 2019**).

6.3. Vaccination et immunodépression

L'approche de la vaccination des personnes immunodéprimées varie selon la nature du déficit immunitaire et les risques d'exposition aux différents pathogènes.

Dans les déficits immunitaires primaires et secondaires, tous les vaccins inactifs (recombinants, sous-unitaires, toxoïdes, polysaccharides, polysaccharides combinés) peuvent être administrés conformément au calendrier vaccinal (**Arvas, 2014**).

Contrairement aux vaccins inactivés ou sous-composants, l'immunisation par des vaccins vivants pourrait présenter des risques d'effets secondaires importants pour les patients immunodéprimés. La plupart des lignes directrices publiées ne recommandent donc pas de vaccination avec ces vaccins (**Ljungman, 2012**).

Chapitre 02 : Maladie de covid-19

1. Définition

Covid-19 est le nom donné par l'OMS le 11 février 2020 à une nouvelle maladie infectieuse respiratoire apparue en décembre 2019, en Chine, et causée par le coronavirus SARS-CoV-2.

- "Co" pour "corona",
- "vi" pour "virus"
- "D" pour "disease" ("maladie" en anglais).
- 19 pour l'année de son apparition : 2019 [12].

Les coronavirus sont des virus sphériques enveloppés, de 60 à 220 nm de diamètre, dont la structure, en partie encore hypothétique, comporterait une nucléocapside hélicoïdale à l'intérieur d'une capsid de structure icosaédrique, elle-même entourée d'une enveloppe membranaire (Tratner, 2003). Ce virus appartient à la classe des Pisoniviricetes et la famille des Coronaviridae « voir la classification » (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification des coronavirus humains (HCoV)(Goyal *et al.*, 2020)

Ordre	Nidovirales
Classe	Pisoniviricetes
Famille	Coronaviridae
Sous famille	Orthocoronavirus
Genre	- Alpha Corona virus -Beta corona virus (Strain SARS-CoV, Strain MERS-CoV, Strain SARS-COV-2) - Gamma corona virus - Delta corona virus

2. Épidémiologie

2.1. Contagiosité

Le taux de reproduction (R_0) est un indice déterminant le potentiel de contagiosité d'un agent infectieux. C'est le nombre moyen des personnes auxquelles un malade risque de transmettre la maladie dans une population non immunisée. Un R_0 supérieur à 1 signifie que la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Le confinement réduit cet index. Le risque d'être contagieux est plus important au début des signes cliniques et peut aller jusqu'à trois semaines (**Chenet *et al.*, 2020 a ; Lescure *et al.*, 2020**).

2.2. Réservoir

Plusieurs supposent que la chauve-souris est le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Cependant jusqu'à maintenant, rien ne prouve que le marché de fruits de mer de Wuhan fut l'origine du (2019 n CoV). Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type Sars-CoV et de type Mers-CoV (**Lescure *et al.*, 2020**).

2.3. Transmission

Selon Lescure en (2020), maintenant il est estimé que la principale voie de transmission est interhumaine. Le virus peut passer à l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou par contact avec des surfaces infectées.

La transmission verticale n'est pas encore prouvée malgré nombreux cas postnatales ont été constaté (**Chenet *et al.*, 2020 b ; Tephani *et Sarah*, 2020**). En outre, l'ARN viral est isolé dans le sang et les selles ce que rend possible une contamination sanguine ou oro-fécale mais qui ne sont pas encore prouvées (**Chenet *et al.*, 2020 ; Wang *et al.*, 2020**). La contamination par la muqueuse oculaire est envisageable (**Wuet *et al.*, 2020**).

2.4. La période d'incubation

C'est la durée entre le contact potentiel avec un cas suspect ou confirmé de Covid-19 et l'apparition des symptômes. C'est un élément important pour déterminer la durée de l'isolement afin de contrôler la propagation de l'infection. Elle est entre deux à quatorze jours

(médiane cinq jours). Cependant, Guan *et al* ont suggéré une moyenne de trois jours avec une extrême allant à 24 jours (**Backeret *al.*, 2020**).

3. Cycle de vie

3.1. Pénétration du virus dans la cellule hôte :

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 pour pénétrer dans la cellule hôte (**Figure 3**) (**Zhou *et al.*, 2020** ; **Wang *et al.*, 2020**).

Chez le SARS-CoV-1 la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne un changement structural de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose et la fusion membranaire (**DeWilde *et al.*, 2018** ; **De Wit *et al.*, 2016**). Cette dernière nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (Transmembrane protéase serine 2) (**Hoffmann *et al.*, 2020**). Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine (**Coutard *et al.*, 2020**), permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale (**Wallset *et al.*, 2020**) et pourrait majorer le potentiel infectant du virus (**Wölfelet *et al.*, 2020**).

En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 l'utilisation d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2 est envisageable et certaine sur des lymphocytes T in vitro (**Wang *et al.*, 2020**).

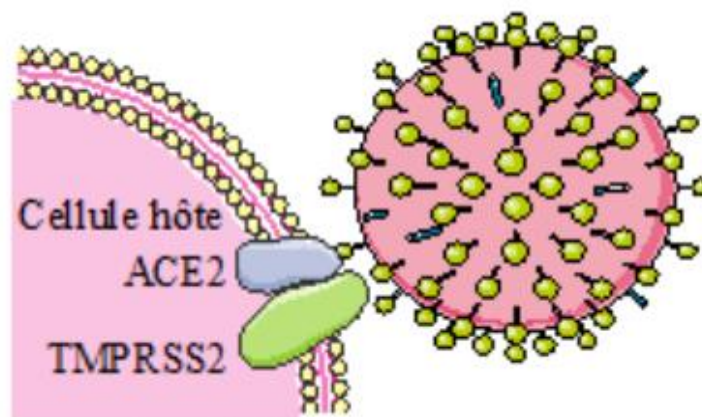


Figure 3 : Pénétration du SARS-CoV-2 dans la cellule (Source l'Arbre des Connaissances.)

3.2. Cycle de réplication

Après intégration et largage de la nucléocapside dans le cytoplasme de la cellule hôte, la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase en deux polyprotéines (pp1a et pp1b) fendues en nombreuses protéines nécessaires au cycle viral (surtout deux protéases virales et une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'unissent en un large complexe de transcription et de réplication (DeWilde *et al.*, 2018 ; De Wit *et al.*, 2016). Ce dernier permet d'un côté de résynthétiser l'ARN viral et d'autre, par la formation de petits brins d'ARN anti-sens appelés ARN sous-génomiques, la synthèse de protéines de structure des nouveaux virions (Figure 4). Finalement les brins d'ARN produits sont combinés avec la protéine N pour former la nucléocapside et l'assemblage avec les glycoprotéines d'enveloppe permet le bourgeonnement de nouvelles particules virales (De Wit *et al.*, 2016).

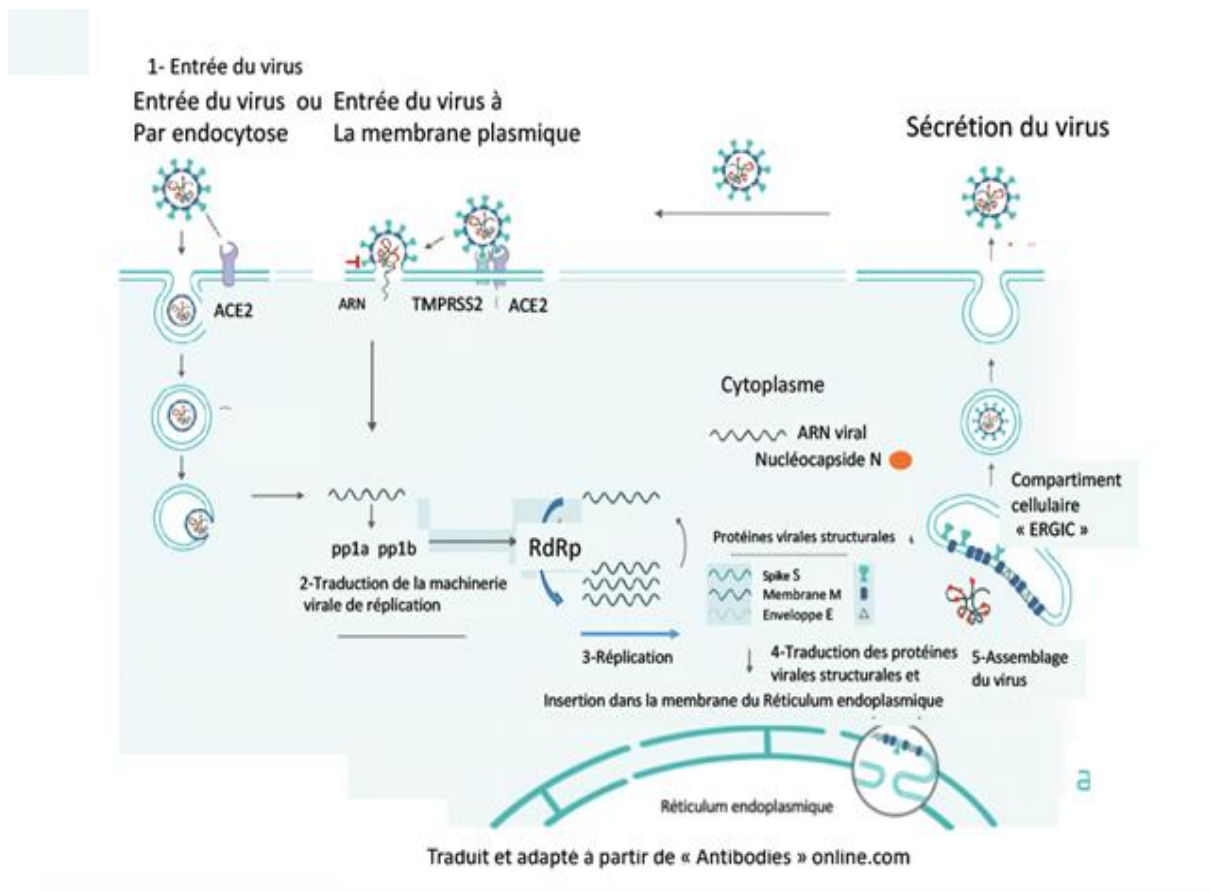


Figure 4 : Le cycle viral (Source l'Arbre des Connaissances.)

4. Diagnostique positif

4.1. Les Formes cliniques

La symptomatologie due au COVID-19 peut aller des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques jusqu'aux formes graves, caractérisées par une détresse respiratoire, nécessitant une ventilation mécanique. Ces formes graves imposent une prise en charge en service de réanimation, et peuvent se compliquer d'atteintes systémiques et multi-organes, de choc septique et de défaillance multiviscérale (**Wang et al., 2020**).

4.1.1 Infection asymptomatique

Des infections asymptomatiques ont été décrites à la fois parmi les premiers cas à Wuhan, mais également par la suite au sein d'autres cohortes. La proportion exacte de personnes infectées par le SARS-CoV-2 qui demeurent asymptomatiques est encore mal définie (**Diana et al., 2020**).

4.1.2 Infection symptomatique légère à modérée

Dans la forme symptomatique légère, les patients présentent des symptômes d'une infection virale des voies aériennes supérieures. Les signes et symptômes d'appel de la COVID-19 sont variés. La plupart des personnes présentent de la fièvre (83–99 %), une toux (59–82 %), une fatigue (44–70 %), une anorexie (40–84 %), un essoufflement (31–40 %) et des myalgies (11–35 %). D'autres symptômes non spécifiques, tels que maux de gorge, congestion nasale, céphalées, diarrhées, nausées et vomissements, ont également été signalés (**Huang et al., 2019**). Une perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie), qui précède l'apparition des symptômes respiratoires, a également été décrite (**Spinato et al., 2020 ; Giacomelli et al., 2020 ; Tong et al., 2020**).

4.1.3 Infection sévère et état critique

La fièvre (non constant) est associée à une dyspnée sévère, des signes de détresse respiratoire, une tachypnée (fréquence respiratoire > 30 cpm) et une hypoxémie (SpO₂ < 90 % en air ambiant). Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est une complication majeure de la pneumonie à COVID-19 chez les patients atteints de forme grave. Il apparaît chez 20 % de ces patients après une médiane de 8 jours. La ventilation mécanique est alors instaurée dans 12,3 % des cas (**Guan et al., 2020**).

✓ **Facteurs de risques de COVID-19 sévère** : Les facteurs de risque de COVID-19 sévère sont actuellement :

- Un âge supérieur à 60 ans (le risque augmente de façon proportionnelle avec l'âge).
- Les maladies chroniques sous-jacentes, telles que le diabète, l'hypertension artérielle, les cardiopathies, la maladie pulmonaire chronique, les maladies vasculaires cérébrales, les troubles neurocognitifs majeurs, la maladie rénale chronique (et particulièrement le patient dialysé), l'immunosuppression, l'obésité et le cancer (**Alqahtani et al., 2020**).
- Selon OMS en (2021), Le tabagisme est également reconnu comme un facteur de risque de développer une COVID-19 sévère.
- La sédentarité est associée avec un risque plus élevé de développer une COVID-19 sévère. Les patients inactifs qui contractent une COVID-19 auraient statistiquement plus de risque d'être hospitalisés (OR 2,26) et de décéder (OR 2,49) que les patients qui pratiquent régulièrement une activité physique (selon les recommandations des organismes de santé publiques en vigueur). L'âge reste le facteur principal de développer une forme grave de la COVID-19 mais il n'existe pas un tableau spécifique aux âgés (**Sallis et al., 2021**).

✓ **Manifestions neurologiques (non constantes)**

La COVID-19 peut être associée à des manifestations mentales et neurologiques comme l'anxiété, dépression, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, confusion/encéphalopathie, agitation, accident vasculaire cérébral, lésion cérébrale hypoxique-ischémique, convulsions, coma, méningo-encéphalite et syndrome de Guillain-Barré (**Spinato et al., 2020 ; Favas et al., 2020**).

Dans les formes modérées de COVID-19, les symptômes respiratoires tels que la toux et la sensation d'un souffle court sont présents, sans signe de forme sévère de pneumonie. Certains patients qui présentent des symptômes initiaux légers, peuvent montrer une aggravation de leurs symptômes durant la première semaine d'évolution de la maladie (**George et al., 2020**).

4.2. Examens biologiques

4.2.1. Examens spécifiques

Jusqu'à maintenant aucun «test de référence » pour le diagnostic du COVID n'est disponible auquel les outils de diagnostic puissent être comparés. Les sensibilités (éviter les faux négatifs) et spécificités (éviter les faux positifs) rapportées dans les différentes études sont exposées à de nombreux problèmes (**Wikramaratna *et al.*, 2020**).

4.2.1.1. Tests précoces

- LA RT-qPCR : est une réaction de transcription inverse suivie d'une réaction de polymérisation en chaîne quantitative en temps réel qui permet de quantifier la charge virale dans un échantillon et de mesurer l'évolution au cours du temps (**Møller *et al.*, 2022**).

La spécificité de la RT-qPCR est élevée par contre sa sensibilité dépend largement du type d'échantillon, du moment du prélèvement (trop précoce ou trop tardif où la charge virale est indétectable), de la technique d'échantillonnage et de la qualité et de l'équipe de test. La charge virale est plus élevée la veille et les premiers jours de l'apparition des symptômes (**Pan *et al.*, 2020 ; Yang *et al.*, 2020**).

- Les tests rapides de détection des antigènes du virus SARS-CoV-2 : est un test immuno-chromatographique basé sur la détection de l'antigène spécifique du SARS-CoV-2 sur un échantillon nasopharyngé (**Schohy *et al.*, 2020**).

4.2.1.2. Tests tardifs

- L'ELISA « dosage d'immunoabsorption par d'enzyme liée » : est une technique immuno-enzymatique de détection qui se fait en laboratoire et qui permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. L'utilisation d'anticorps monoclonaux rend la détection spécifique et permet de quantifier les anticorps du patient présents dans le sang (**Aydin, 2015 ; Engvall, 2010 ; Shah et Maghsoudlou, 2016**).

- Les tests rapides immunochromatographiques : basés sur la détection des anticorps humains anti-SARS-CoV-2 dans les échantillons de sérum (**Figure 5**). Contrairement à l'ELISA, ces tests qui permettent d'établir un diagnostic en quelques minutes (<15 minutes). Une réaction chimique, enzymatique ou immunologique fait apparaître une

coloration particulière permettant d'interpréter immédiatement le résultat dont la spécificité est de 100% et la sensibilité ~98.8% (Pegoraro *et al.*, 2021).

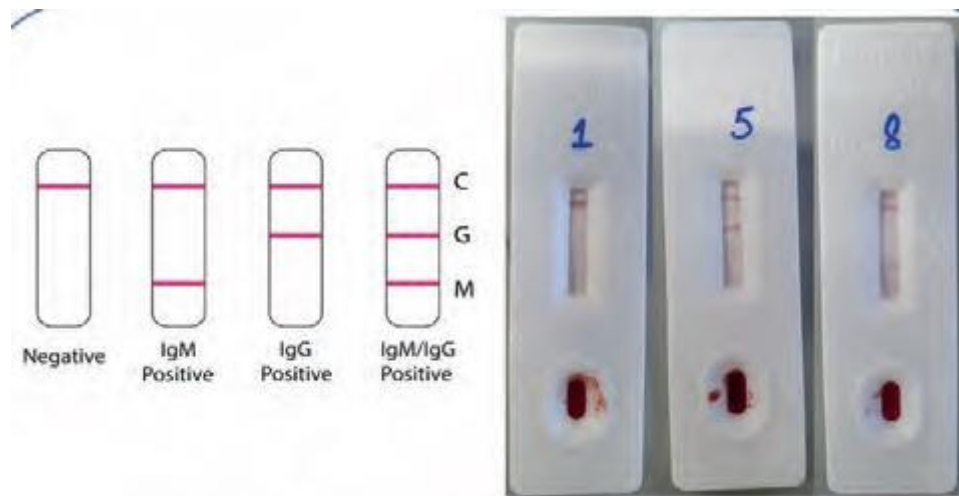


Figure 5 : Test Immunochromatographique COVID-19 sur bandelette de nitrocellulose CMTA/UC Louvain et Zentech : (1) Test négatif ; (5) Présence d'IgG ++ et d'IgM + ; (8) IgM ++ (Gala *et al.*, 2020)

4.2.2. Examens non spécifiques

Actuellement, il n'existe pas de profil paraclinique typique associé à la COVID-19. Une diminution des taux de leucocytes, concernant par exemple les éosinophiles et les lymphocytes, est fréquemment rapportée chez les patients atteints de COVID-19 (Guan *et al.*, 2020). Le taux de CRP et de ferritine est en général augmenté chez les patients malades, comparativement aux sujets sains (Gao *et al.*, 2020).

Au sein des unités de soins intensifs, si on compare les patients survivants aux patients décédés, ces derniers avaient des taux de D-dimère, troponine I, ferritine, interleukine 6 et lactate déshydrogénase plus élevés. Une lymphopénie sévère a également été rapportée chez les patients décédés de COVID-19 (Waechter, 2021).

4.3. Signes radiologiques

Les signes radiologiques de la COVID-19 sont similaires aux résultats obtenus au cours d'autres infections virales. La tomodensitométrie pulmonaire est l'examen le plus utilisé, elle n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic de COVID-19 en raison de la grande diversité des images retrouvées. Une étude descriptive de plus de 1000 patients à Wuhan a montré une sensibilité de 98 % et une spécificité de 25 % de la TDM dans la COVID-19 (Ai *et al.*, 2020).

La quasi-totalité des études cohortes montre que les images d'opacités pulmonaires en verre dépoli sont les plus fréquentes (**Figure 6 et 7**).

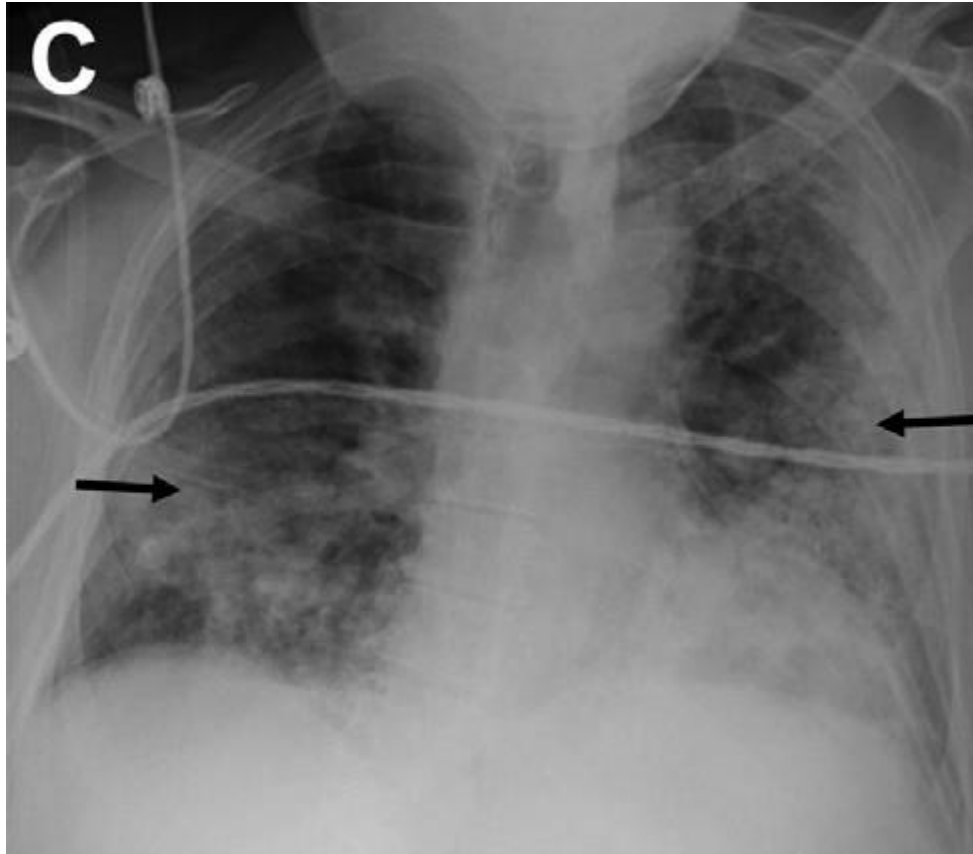


Figure 6 : Gravité spectrale de la COVID-19 après la première radiographie (**Singh *et al.*, 2020**).

(Opacités multifocal pécifiques modérées (flèches) dans une distribution téléperiphérale prédominante)

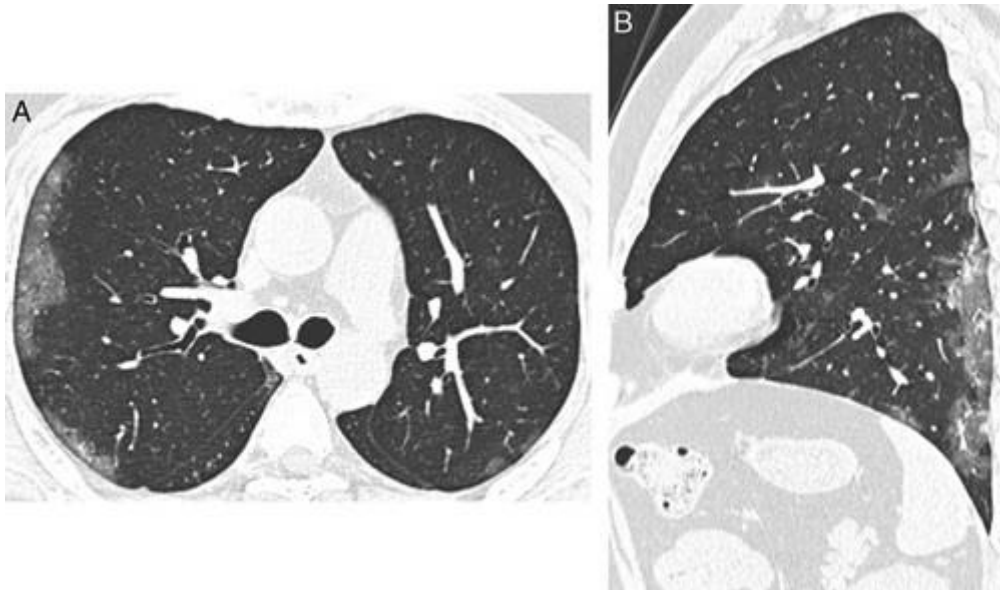


Figure 7 : Les opacités inégales en verre dépoli à la périphérie des poumons (Goyal *et al.*, 2020).

-Un homme de 42 ans de la Chine a reçu un diagnostic de COVID-19 et a présenté trois jours de fièvre et une toux productive. Les images TDM axiales (A) et sagittales (B) à section mince non rehaussée montrent des opacités en verre de fond dans le lobe supérieur droit et le lobe inférieur gauche avec une distribution périphérique frappante

5. Prophylaxie

Selon l'OMS en (2022), La transmission du virus se fait par les gouttelettes de salive ou des sécrétions nasales issues d'une personne infectée quand elle tousse, éternue, parle, chante ou respire. Le meilleur moyen pour se protéger et freiner la propagation de la maladie est savoir comment elle se transmet.

Pour éviter l'infection et décélérer la propagation de la COVID19, on doit :

- Se vacciner le plus tôt possible.
- Garder un espace d'au moins un mètre entre vous et les autres personnes, même si elles n'ont pas l'air malades.
- Porter un masque conforme aux critères surtout dans les lieux non ou mal aérés.
- Préférer les espaces ouverts et bien aérés et éviter les espaces fermés, et ouvrir une fenêtre si vous êtes à l'intérieur.

Maladie de covid-19

- Laver les mains régulièrement à l'eau et au savon ou avec une solution hydroalcoolique ;
- Vous couvrir la bouche et le nez en toussant ou éternuant.
- Rester chez vous si vous ne vous sentez pas bien et vous isoler jusqu'à ce que vous soyez rétabli.

Chapitre 03 :

Vaccins covid-19 entre risques et
avantages

1. Mécanisme principal

La conception des vaccins contre la COVID-19 doit tenir compte de l'immunité humorale et cellulaire. De plus, la COVID-19 se propage principalement par les voies respiratoires et par contact, de sorte que le rôle de l'immunité des muqueuses dans la prévention des infections virales devrait faire l'objet d'une plus grande attention.

Le virus contient quatre protéines structurales, soit la protéine Spike S, la protéine Enveloppe E, la protéine membranaire/matricielle et la protéine N nucléocapsique (**Figure 8**). La protéine S a deux sous-sections, S1 et S2. La protéine S se lie à des récepteurs spécifiques, provoquant le virus pour infecter les cellules (**Li et al., 2005**). L'anticorps neutralisant la protéine S peut bloquer ce processus et empêcher le virus d'envahir (**Du et al., 2017**). La protéine S peut également stimuler efficacement la réponse immunitaire des cellules T, c'est donc l'antigène cible le plus important pour la conception du vaccin. Il a également été démontré que les protéines N et M induisent le corps à produire une réponse immunitaire cellulaire efficace (**Wang et al., 2005 ; Kim et al., 2004**).

Le SRAS-CoV-2 est un virus respiratoire qui se lie à un récepteur appelé l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), selon **Kub et al.** (2006), l'ACE2 est exprimé beaucoup plus dans les poumons, dans l'intestin (**Wang et al., 2020**) et le cerveau (**Xia et Lazartigues, 2008**).

Par conséquent, contrairement à la plupart des virus respiratoires, le SRAS-CoV-2 a une distribution biologique plus large et peut causer des dommages considérables à l'extérieur de l'appareil respiratoire. Il affecte négativement le système génito-urinaire, le système digestif, le système circulatoire et le système nerveux central. L'universalité de la distribution des récepteurs ACE2 entraîne de multiples changements dans les symptômes, les maux de tête, la diarrhée, la thromboembolie veineuse et l'hypertension artérielle (**Zhang et al., 2020**).

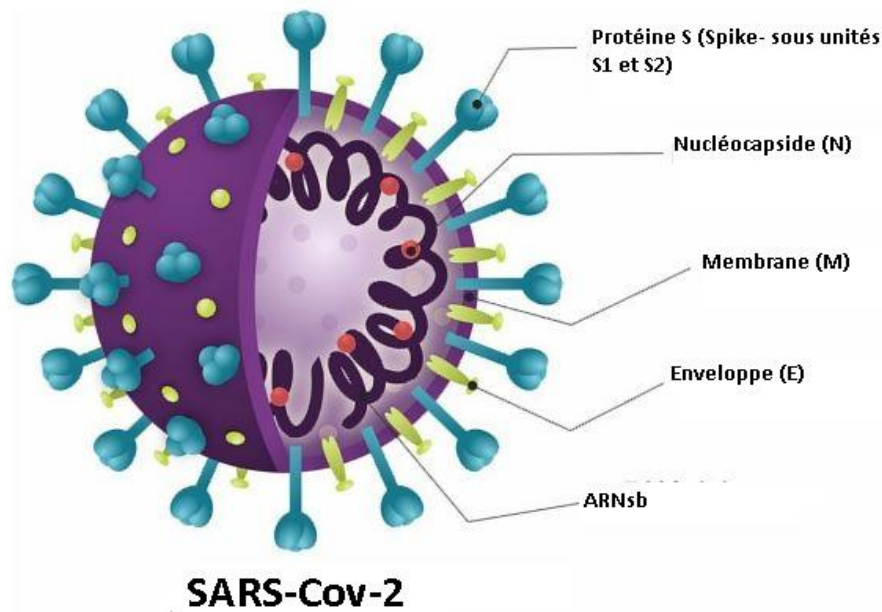


Figure 8 : Structure schématique du SRAS-CoV-2 (**Santos *et al.*, 2020**).

La protéine S se lie à l'ACE2 sur les cellules pour assurer la médiation de l'infection. La sous-unité S1 contient le domaine de liaison des récepteurs (RBD) et est responsable de l'attachement initial aux cellules hôtes par le récepteur ACE2, tandis que la sous-unité S2 favorise la fusion virale avec les cellules pour initier l'infection (**Astutil *et Ysrafil*, 2020**). La sérine protéase TMPRSS2 est utilisée par le SARS-CoV-2 pour l'amorçage de la protéine S (**Heurich *et al.*, 2014**) (**Figure 9**). La protéine S est une cible fréquente du vaccin, car on s'attend à ce que les anticorps se liant à l'épitope correct sur la protéine S puissent neutraliser et bloquer la propagation virale intercellulaire (**Astutil *et al.*, 2020**).

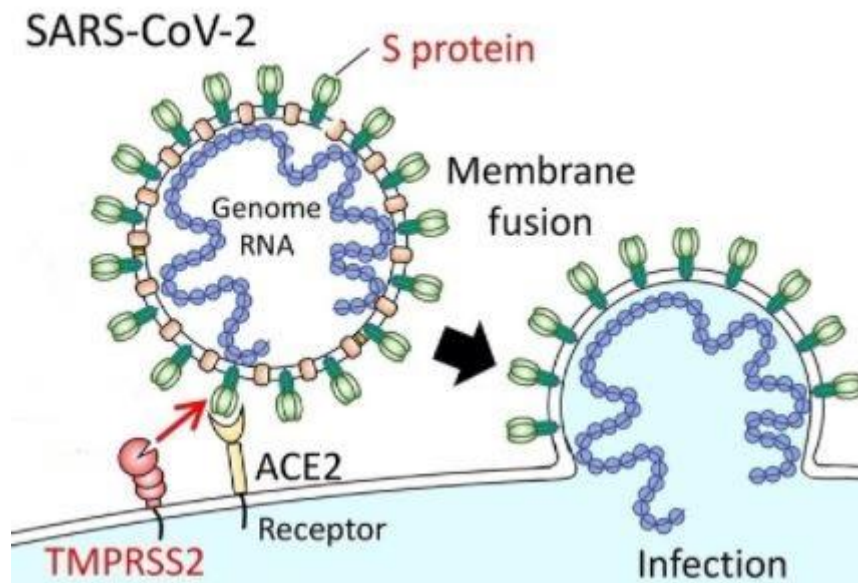


Figure 9 : L'attachement et l'entrée du SRAS-CoV-2 à l'intérieur de la cellule
(L'université de Tokyo 2020).

2. Types de vaccins contre la COVID-19

2.1 Vaccin à ARN messenger

Le concept des vaccins à ARNm a été développé dans les années 1990 (Conry *et al.*, 1995). La base de cette technologie est l'administration d'ARNm codant un antigène d'un pathogène cible aux cellules de l'hôte. Ces cellules produisent alors l'antigène, que le système immunitaire reconnaît comme étranger, ce qui entraîne une réponse immunitaire et un développement potentiellement réussi de l'immunité. Les progrès de la production d'ARNm et de l'administration des gènes ont entraîné une augmentation du nombre de groupes intéressés par la technologie pour de nombreuses applications, y compris le cancer, les maladies héréditaires et les vaccins (Verbeke *et al.*, 2019). Le candidat ARNm est généralement livré dans une nanoparticule de lipide (LNP), augmentant sa stabilité *in vivo* et sa capacité à entrer avec succès dans les cellules de l'hôte et être livré au cytosol. Les progrès de la nanotechnologie ont abouti à la mise au point de porteurs efficaces qui sont généralement non toxiques, et idéalement non immunogènes, permettant de doser à répétition le système LNP-ARNm (Tombácz *et al.*, 2021).

Ces avancées ont permis la première grande réussite clinique pour les ARNm : l'approbation des vaccins contre la COVID-19. À la fin de 2020, les vaccins à ARNm mis au point par Pfizer, BioNTech et Moderna ont été approuvés pour une utilisation d'urgence dans

plusieurs pays. En avril 2021, aux États-Unis seulement, plus de 78 millions de personnes avaient reçu au moins une dose du vaccin Pfizer-BioNTech, et plus de 71 millions de personnes avaient reçu le vaccin Moderna (WHO, 2021). Ce rythme effréné de développement, de mise à l'essai et d'approbation des vaccins représente une réalisation étonnante auparavant impossible, démontrant fortement l'utilité des vaccins à ARNm dans les éclosions de pathogènes émergents. La facilité et la rapidité d'assemblage de nouvelles séquences d'ARNm dans les formulations de vaccins existants positionneront sans aucun doute les vaccins à ARNm comme des précurseurs de vaccins à l'avenir.

Sans surprise, Pfizer-BioNTech et Moderna semblent mener la charge contre les nouvelles variantes du SRAS-CoV-2 avec leurs technologies à ARNm, les deux entreprises ayant annoncé des études pour développer des vaccins de rappel [13]. Il est encourageant de constater que des données récentes du Qatar suggèrent également qu'il n'est peut-être pas nécessaire de recourir à des boosters spécifiques à la variante, lorsque le vaccin de Pfizer-BioNTech s'est révélé efficace contre deux variantes de concerne (Abu-Raddad *et al.*, 2021).

2.2. Le vaccin à vecteur adénovirus

En plus des vaccins à ARNm, la technologie la plus avancée pour les vaccins contre la COVID-19 est celle des vecteurs adénoviraux [14]. Les adénovirus sont des virus à ADN double brin non enveloppés qui sont le plus souvent, responsables d'infections respiratoires et oculaires auto-limitatives chez l'homme (Lukashev et Zamyatnin, 2016). Plus de 150 adénovirus primates ont été caractérisés, et de nombreux adénovirus sont en cours de développement à des fins de vaccination (Singh *et al.*, 2019). Comme les vaccins à ARNm, les vaccins à adénovirus sont une technologie relativement nouvelle, même si les adénovirus sont utilisés comme vecteurs de transmission des gènes depuis les premiers jours de la thérapie génique. Pour générer un vecteur, les gènes viraux E1 et/ou E3 permettant la réplication sont supprimés et remplacés par le transgène d'intérêt. Les adénovirus présentent plusieurs avantages par rapport aux vaccins à ARNm, y compris le coût (Holm et Poland, 2021). De plus, la biologie virale offre la possibilité de concevoir des vecteurs ayant une efficacité vaccinale accrue pour un examen complet de l'immunogénicité des vaccins à vecteur adénovirus (Coughlan, 2020).

Les vecteurs adénovirus ont également plusieurs caractéristiques qui les positionnent comme candidats vaccins idéaux par rapport aux autres vecteurs viraux. Un aspect clé de la sécurité des vecteurs est le devenir du génome viral après l'accouchement. On sait que

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

certaines vecteurs viraux comme ceux basés sur les lentivirus s'intègrent au génome de l'hôte, ce qui peut entraîner une génotoxicité (Schlimgen *et al.*, 2016). En revanche, Les adénovirus n'ont pas été signalés pour intégrer de manière significative dans le génome de l'hôte, avec la colonne vertébrale virale restant épinomal (Lukashev et Zamyatnin, 2016). En outre, la suppression des gènes de répllication E1/E3 entraîne une capacité d'emballage élevée permettant l'incorporation de grandes séquences de transgènes (Raikwar *et al.*, 2016).

Vaccin Oxford, AstraZeneca (Vaxzevria, ChAdOx1)

Le vaccin à vecteur adénovirusChAdOx1 a été mis au point à l'aide de la glycoprotéine S synthétisée avec la séquence principale de l'activateur plasminogène tissulaire (tPA) à la fin 5'. La séquence de SARS-CoV-2 qui code les acides aminés (2 à 1273) et le leader tPA a été propagée dans le plasmide (Doremalen *et al.*, 2020). Le génome vectoriel de l'adénovirus est construit dans le chromosome artificiel bactérien en insérant le gène SARS-CoV-2 S dans le locus E1 du génome de l'adénovirus ChAdOx1 (Figure 10). Le virus a ensuite été autorisé à se reproduire dans les lignées cellulaires T-Rex 293 HEK (Human Embryonic Kidney 293) et purifié par l'ultracentrifugation par gradient CsCl (Doremalen *et al.*, 2020). Le vaccin a été approuvé pour être commercialisé par l'OMS en tant que vaccin efficace en Mai 2021.

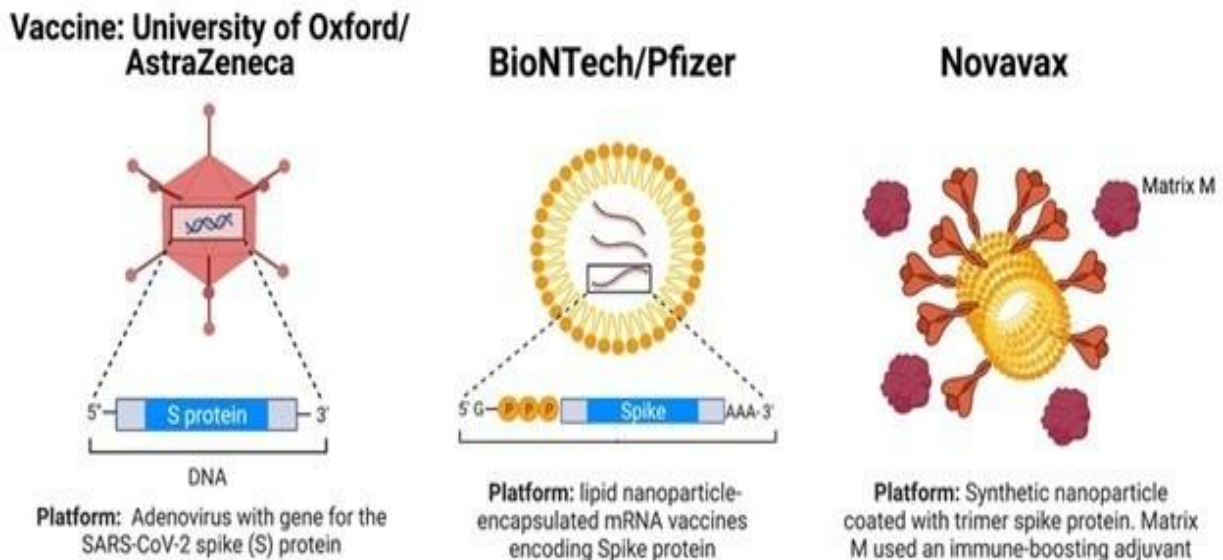


Figure 10 : Comparaison de trois types de vaccins contre le COVID-19 [15]

2.3. Vaccin sous-unitaire

Un vaccin sous-unitaire est celui qui est basé sur les peptides synthétiques ou les protéines antigéniques recombinantes, qui sont nécessaires pour revigorer la réponse immunitaire protectrice et/ou thérapeutique à long terme (Ning *et al.*, 2020). Toutefois, Le vaccin sous-unitaire présente une faible immunogénicité et nécessite le soutien auxiliaire d'un adjuvant pour potentialiser les réponses immunitaires induites par le vaccin. Un adjuvant peut améliorer la demi-vie biologique du matériel antigénique, ou il peut améliorer la réponse cytokine immunomodulatrice. L'ajout d'un adjuvant aide donc à combler les lacunes des vaccins à sous-unité protéique (Cao *et al.*, 2018). La protéine S du SRAS-CoV-2 est l'antigène le plus approprié pour induire les anticorps neutralisants contre l'agent pathogène. La protéine S se compose de deux sous-unités. La sous-unité S1 comprend les domaines NTD, RBD et RBM, tandis que la sous-unité S2 comprend FP, HR 1, HR2 (Ou *et al.*, 2020). Le virus pénètre dans la cellule par endocytose en utilisant la liaison S-Protein avec le récepteur hACE2. Par conséquent, la protéine S et ses fragments antigéniques sont les principales cibles de l'établissement du vaccin de sous-unité (Ning *et al.*, 2020). La glycoprotéine S est une protéine dynamique, possédant deux états conformationnels c-à-d pré-fusion et état post-fusion. Par conséquent, l'antigène doit conserver sa composition chimique de surface et le profil de la protéine de pointe de pré-fusion originale afin de préserver les épitopes pour allumer des réponses anticorps de bonne qualité (Graham, 2020). De plus, les moyens de cibler le RBM masqué comme antigène amélioreront la réponse des anticorps neutralisants et amélioreront l'efficacité globale du vaccin (Ou *et al.*, 2020).

NVX-CoV2373 (Novavax, Inc. Emergent BioSolutions)

NVX-CoV2373 est un vaccin à base de nanoparticules qui est basé sur l'expression recombinante de la pré-fusion stable, coronavirus S-Protein (Coleman *et al.*, 2020). La protéine a été exprimée de façon stable dans le système de baculovirus (Tu *et al.*, 2020). L'entreprise prévoit utiliser l'adjuvant Matrix-M (Figure 10) pour améliorer la réponse immunitaire à la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 par l'induction de niveaux élevés d'anticorps neutralisants. Dans les modèles animaux, une seule immunisation a donné lieu à un niveau élevé d'anticorps protéiques anti-broches qui ont bloqué le domaine de liaison des récepteurs hACE2 et qui pourraient provoquer des anticorps neutralisant le virus sauvage de type SRAS-CoV-2 [16].

3. Risques et réoccupations des vaccins anti- COVID-19

Aucun vaccin n'est complètement exempt des risques d'événements indésirables ou de complications (Spencer *et al.*, 2017). Le processus de développement rapide et le manque de temps de suivi suffisant après la vaccination ont soulevé des préoccupations du public concernant la sécurité des candidats vaccins actuels contre la COVID-19. À l'heure actuelle, de nouveaux cadres réglementaires ont été établis pour autoriser l'examen accéléré des données et l'acceptation de nouveaux vaccins contre la COVID-19 sans données sur l'innocuité. Bon nombre des nouveaux vaccins sont entièrement fondés sur de nouvelles technologies qui n'ont jamais été utilisées pour un vaccin homologué auparavant, comme les vaccins à base d'ARN et d'ADN (Krammer, 2020). En outre, aucun vaccin contre les coronavirus n'avait jamais été homologué pour être utilisé chez les humains avant (Krammer, 2020). Par conséquent, il y a un certain degré d'hésitation liée aux effets secondaires et aux réactions indésirables potentielles des nouveaux vaccins contre la COVID-19 dans la communauté mondiale.

3.1 Effets secondaires potentiels du vaccin contre la COVID-19

Dans une méta-analyse de 25 essais cliniques randomisés, les caractéristiques cliniques des vaccins contre la COVID-19 ont été examinées afin de mieux évaluer leur efficacité et leurs effets indésirables. L'étude comprenait 58 889 cas et 46 638 témoins qui ont reçu le vaccin contre la COVID-19 ou un placebo, respectivement. L'efficacité la plus élevée était liée aux vaccins contre la COVID-19 à vecteur d'adénovirus et à ARNm après la première et deuxième dose. Les vaccins à base d'ARNm ont indiqué des effets indésirables plus élevés dans la réactogénicité, y compris la douleur localisée, l'enflure, la rougeur, la fièvre, les maux de tête, la fatigue, l'induration, les vomissements, la myalgie, les frissons et le prurit (Tableau 4) (Pormohammad, 2021).

Les effets secondaires graves comme le choc anaphylactique et les réactions allergiques n'étaient pas importants pour ces vaccins (Baden *et al.*, 2021). Comparativement aux autres vaccins, les vaccins à vecteur adénovirus sont associés à une augmentation de la diarrhée et des arthralgies. De plus, un cas de choc anaphylactique a été signalé pour ce vaccin (Voysey *et al.*, 2021).

Divers cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde ont été signalés comme étant des événements rares du vaccin Oxford-AstraZeneca, ce qui a entraîné l'arrêt

temporaire de l'utilisation du vaccin dans plusieurs pays et l'introduction de l'âge de déploiement spécifique dans d'autres pays/régions de vaccination (**Mahase, 2021**). Bien que, jusqu'à présent, les données sont trop limitées et anecdotiques pour fournir des preuves causales claires (**Wise, 2021**).

De la même façon, le vaccin de Johnson & Johnson a été temporairement suspendu par la FDA en avril 2021, parce que de nombreuses personnes ont montré de rares problèmes liés au sang en raison de la thrombose et du syndrome de thrombopénie, causant une thrombose du sinus veineux cérébral (**Pormohammad, 2021**).

3.2 Risques concernant l'innocuité du vaccin

Les technologies de vaccin à ARNm et à base d'ADN sont mises en œuvre chez les humains, surtout en tant que candidats-vaccins (**Zhang et al., 2020 ; Smith et al., 2020**). Plusieurs préoccupations au sujet de l'innocuité du vaccin à ARNm ont été soulevées en plus de ses avantages potentiels prometteurs. Les risques les plus importants comprennent la possibilité que les vaccins à ARNm puissent générer de fortes réponses à l'interféron de type I qui pourraient mener à l'inflammation et à des maladies auto-immunes (**Pardi et al., 2018**). Les préoccupations en matière d'innocuité des vaccins à base d'ADN impliquent la possibilité que le ciblage de l'ADN dans l'ADN chromosomique de l'accepteur déclenche des effets mutagènes dans le gène fonctionnel situé dans les loci d'insertion (**Stenler et al., 2014**). À l'heure actuelle, il n'existe aucun vaccin à base d'ARNm et d'ADN contre les maladies dont la commercialisation est autorisée.

Lorsque nous procédons à l'évaluation des risques liés aux nouvelles technologies, nous nous fondons sur un cadre théorique sans preuve directe de la probabilité que le risque se concrétise. Théoriquement, le vaccin à ADN peut induire des maladies auto-immunes et peut être inséré dans n'importe quelle partie des chromosomes (**Lee et al., 2018**). Les scientifiques savent comment le mécanisme fonctionne et sont en mesure de prédire le risque s'il devait se produire. Mais personne ne sait avec certitude quelle est la probabilité de produire des effets mutagènes et délétères dans une partie d'une séquence génétique lorsqu'elle est insérée dans une autre. Par exemple, lorsqu'un sujet d'essai nommé Jessie Gelsinger a été injecté avec des virus adénoassociés (AAVs), personne ne s'attendait au risque mortel qui s'est finalement produit dans ce sujet de recherche [17].

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

Par conséquent, l'évaluation des risques et des avantages liés à l'utilisation des nouvelles technologies devrait être effectuée avec soin. Il est vrai que, parfois, nous devons faire face à une possibilité de risque qui n'est pas immédiatement présente, mais théoriquement possible, et vice versa. L'atténuation de l'effet nocif pourrait commencer avant l'essai clinique. Cependant, il existe toujours des risques qui n'ont pas encore été identifiés et qui ne se manifesteront que dans les phases ultérieures des essais cliniques. Dans la pandémie actuelle, toutes les sociétés s'attendent à une percée dans les technologies médicales et de la santé. Dans une situation où la compréhension de la nouvelle maladie est insuffisante et où aucune technologie médicale satisfaisante n'est disponible pour la prévention et le traitement, il est naturel de penser que « faire quelque chose est mieux que rien ». Cela rendra le jugement de sécurité des intervenants plus susceptible de se détériorer (Wibawa, 2020).

Tableau 4 : Association d'effets secondaires avec différents vaccins contre la COVID-19
(Pormohammad, 2021)

Effet secondaire	Type de vaccin	Phase	Odds Ratio (95% CI)	Étude incluse	Test d'hétérogénéité, I-carré
Douleur au site	mRNA-based	2/3	83.06 (37.05–186.1)	5	81.33
		1/2	28.26 (16.18–49.35)	17	0
	Adenovirus-based	2/3	13.64 (8.39–22.17)	2	0
		1/2	3.2 (2.7–4)	2	0
	Inactivé	2/3	1.73 (0.667–	6	46.64

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

			4.5)		
		1/2	3.19 (1.3–7.6)	10	52.14
	Pro-Subunit	2/3	2.14 (1.01–4.5)	4	48.55
		1/2	2.29 (0.48–10.8)	2	29.93
Gonflement	Adenovirus-based	1/2/3	1.21 (0.77–1.89)	2	0
	Inactivé	1/2/3	0.402 (0.056–2.90)	2	0
	Pro-Subunit	1/2/3	6.48 (3.09–13.67)	5	0
	mRNA-based	1/2/3	18.79 (4.87–72.40)	3	59.08
Rougeur	Adenovirus-based	1/2/3	1.35 (0.815–2.25)	4	0
	Pro-Subunit	1/2/3	7.29 (3.70–14.38)	6	0
	mRNA-based	1/2/3	24.40 (18.73–31.77)	1	0
Démangeaison	Adenovirus-based	1/2	3.10 (1.96–4.89)	1	0
	Inactivated	1/2	0.32 (0.02–5.3)	1	0
	Pro-Subunit	1/2	25.44 (7.85–82.40)	6	0
Toux	Adenovirus-based	1/2/3	1.76 (1.20–2.58)	3	0
Fièvre	Adenovirus-based	1/2/3	1.73 (0.57–5.66)	3	90.5
	Inactivated	1/2/3	0.27 (0.09–	5	0

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

			0.76)		
	Pro-Subunit	1/2/3	1.17 (0.73–1.86)	4	0
	mRNA-based	1/2/3	36.90 (12.34–105.21)	3	43.31
Migraine	mRNA-based	3	4.63 (4.4–4.86)	1	0
		2	2.32 (1.28–4.19)	4	69.20
		1/2	5.13 (2.32–11.31)	5	63.02
	Adenovirus-based	2	2.54 (1.65–3.91)	2	0
		1/2	3.01 (2.35–3.87)	1	0
		3	0.58 (0.49–0.68)	1	0
	Inactivated	2	0.18 (0.02–1.14)	2	0
	Pro-Subunit	2	1.25 (0.33–4.7)	2	0
		1/2	1.99 (1.21–3.26)	14	0
	Fatigue	Adenovirus-based	1/2	2.72 (2.2–3.37)	3
Inactivated		1/2	0.39 (0.18–0.82)	7	0
Pro-Subunit		1/2	2.7 (1.01–7.16)	4	37.2
mRNA-based		1/2	5.0 (3.42–7.33)	24	48.23

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

		2-3	4.87 (4.65-5.09)	1	0
		3	6.16 (5.86-6.48)	1	0
Induration	Adenovirus-based	1/2	0.16 (0.05-0.49)	2	46.44
	Inactivated	1/2	0.18 (0.06-0.58)	4	0
	Pro-Subunit	1/2	2.62 (1.23-5.58)	2	0
	mRNA-based	1/2	17.5 (1.96-155.58)	1	0
Vomissement	Adenovirus-based	1/2	2.75 (1.99-3.82)	3	0
	Inactivated	1/2	0.32 (0.02-5.38)	1	0
	mRNA-based	1/2	8.71 (4.38-17.34)	8	0
		2-3	4.87 (4.65-5.09)	1	0
		3	6.16 (5.86-6.48)	1	0
Diarrhée	Adenovirus-based	1/2	2.51 (1.12-5.63)	2	0
	Inactivated	1/2	0.60 (0.13-2.83)	3	0
	mRNA-based	1/2	0.54 (0.27-1.10)	5	0
Myalgie	Adenovirus-based	1/2	4.59 (3.58-5.89)	3	0
	Inactivated	1/2	1.43 (0.25-8.08)	2	0

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

	Pro-Subunit		2.92 (0.57–8.75)	8	53.30
	mRNA-based	1/2	10.71 (6.51–17.60)	10	33.74
		2/3	7.0 (6.57–7.47)	1	0
		3	1.43 (0.25–8.08)	1	0
Arthralgie	Adenovirus-based	2/3	4.06 (2.99–5.57)	3	0
	Pro-Subunit	2/3	1.34 (0.47–3.83)	4	4.833
	mRNA-based	2/3	9.67 (1.27–76.90)	3	67.97
Frissons	Adenovirus-based	2/3	10.61 (7.60–14.83)	1	0
	mRNA-based	2/3	13.11 (7.19–23.89)	8	3.82
Prurit	Adenovirus-based	2/3	0.54 (0.23–1.25)	2	0
	mRNA-based	2/3	17.50 (1.98–155.58)	1	0

3.3. Préoccupations au-delà de l'efficacité protectrice et de l'innocuité des vaccins contre la COVID-19

En plus des problèmes liés à l'efficacité clinique et à l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 actuellement disponibles, plusieurs préoccupations importantes doivent encore être abordées (**Tableau 5**).

3.3.1. Régime posologique

En 2020 Saad-Roy *et al.* ont utilisé une extension d'un modèle immuno-épidémiologique récent pour la dynamique du SARS-CoV2 afin d'explorer les répercussions épidémiologiques et évolutives de différents schémas vaccinaux contre la COVID-19.

Ils ont constaté que si l'immunité vaccinale à une dose est robuste, retarder la deuxième dose pourrait être optimal à long terme. Cependant, si l'immunité après une dose unique est faible, le résultat peut être plus pessimiste. Néanmoins, les effets indésirables à long terme peuvent être atténués par l'administration éventuelle d'une deuxième dose, même si celle-ci est légèrement retardée (Saad-Roy *et al.*, 2021). Au Royaume-Uni, les données préliminaires pour le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 indiquent que l'allongement de l'intervalle entre les deux doses de 3 semaines à 12 semaines ou plus peut permettre aux gens d'atteindre un degré plus élevé d'immunité contre le virus (Wise, 2021). Cependant, les chercheurs ont fait valoir qu'il n'y a pas suffisamment de données pour justifier le retard dans l'administration du vaccin BNT162b2 (Baraniuk, 2021).

3.3.2. Prédilection à la vaccination

Une partie importante de la population, y compris les travailleurs de la santé, hésite à se faire vacciner, ce qui entraîne des niveaux insuffisants d'intention de recevoir des vaccins pour répondre aux exigences d'immunité de la collectivité (Meyer *et al.*, 2021). Bien que les différences raciales/ethniques dans la probabilité d'adoption du vaccin étaient comparables chez les employés des centres médicaux et dans la population générale, une proportion plus faible de la population générale que les employés des centres médicaux ont déclaré la probabilité d'adoption du vaccin (Grumbach *et al.*, 2021).

Les causes les plus courantes d'hésitation étaient les risques inconnus, les données insuffisantes et les effets indésirables connus (Latkin *et al.*, 2021). Par conséquent, les autorités doivent fournir des politiques transparentes, fondées sur des données probantes et des communications claires et exactes.

3.3.3. Indications vaccinales, y compris les femmes enceintes, population pédiatrique et hôtes immunodéprimés

Les premiers essais du vaccin contre la COVID-19 ciblaient les populations adultes de 16 à 18 ans. Récemment, un essai clinique a démontré l'efficacité et l'innocuité du vaccin BNT162b2 chez les jeunes adolescents de 12 à 15 ans, dans lequel le vaccin contre la

Vaccins covid-19 entre risques et avantages

COVID-19 pourrait produire une plus grande réponse immunitaire chez les jeunes de 12 à 15 ans que chez les jeunes adultes (1,76 ; IC à 95 %, 1,47–2,10), et l'efficacité globale du vaccin était de 100 % (IC à 95 %, 75,3 % – 100 %). Bien que peu d'événements indésirables graves aient été signalés, il n'y a eu aucun événement indésirable grave lié au vaccin (**Frenck *et al.*, 2021**).

Par conséquent, les vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés peuvent être administrés aux personnes enceintes ou allaitantes (**Adhikari et Spong, 2021**). Bien qu'il n'existe aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 chez les groupes immunodéprimés, y compris les patients infectés par le VIH, les vaccins actuellement autorisés contre la COVID-19 peuvent être administrés en toute sécurité aux personnes immunodéprimées parce qu'il ne s'agit pas de vaccins vivants (**Lai *et al.*, 2021**).

Tableau 5 : Préoccupations au-delà de l'efficacité protectrice et de l'innocuité des vaccins actuellement disponibles contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (**Lai *et al.*, 2021**)

Problème	Préoccupations	Commentaires et solutions
Stratégie de vaccination mixte	Une stratégie de vaccination mixte est-elle efficace et sécuritaire ?	Manque de données, mais les essais connexes sont en cours
Infection antérieure au coronavirus-2	Quand et comment vacciner les patients atteints d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2	Il est sécuritaire d'offrir des vaccins à cette population après le rétablissement d'une maladie aiguë
Niveaux d'anticorps, immunité cellulaire et protection	Quel niveau d'anticorps est suffisant? L'immunité cellulaire induite par les vaccins contre la COVID-19 est-elle protectrice ?	Ce n'est pas clair, et d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer ces résultats afin de prédire l'évolution de l'immunité au SRAS-CoV-2
Variants préoccupants (COV)	Les vaccins actuels contre la COVID-19 sont-ils efficaces contre les COV ?	Surveiller de près l'émergence des COV et éviter les répercussions possibles sur l'efficacité des vaccins contre les COV

Distribution des vaccins contre la COVID-19	Comment distribuer équitablement les vaccins contre la COVID-19 ? Le coût et l'entreposage de chaque vaccin contre la COVID-19 varient.	Une coordination mondiale et un soutien financier, logistique et technique soutenue des pays à revenu élevé sont nécessaires.
---	---	---

4. Les avantages de vaccins covid-19

4.1. Les avantages de la vaccination à grande échelle contre la COVID-19

Dans Une étude, les chercheurs ont mesuré l'efficacité de la vaccination en comparant l'incidence de la COVID-19 et les taux de mortalité déclarés dans les comtés ayant des pourcentages très faibles (0 à 9 %), faibles (10 à 39 %), moyens (40 à 69 %) et élevés (70 %) d'adultes (18 ans) ayant reçu au moins une dose de vaccin. Au cours du premier semestre de 2021, lorsque le variant alpha du SRAS-CoV-2 était dominant, le taux de mortalité lié à la COVID-19 a été réduit de 60 %, 75 % et 81 % dans les comtés à faible, moyenne et élevée couverture vaccinale, comparativement aux comtés à très faible couverture vaccinale. Les chiffres correspondants pour la réduction de l'incidence des cas étaient de 57 %, 70 % et 80 %. L'impact sur la mortalité a été semblable au cours du deuxième semestre de 2021, lorsque le variant delta est devenu dominant aux États-Unis, avec des effets moins importants sur l'incidence (**Suthar et al., 2022**).

De toute évidence, les comtés où la couverture vaccinale est plus élevée ont enregistré moins de cas de COVID-19 et de décès par habitant, et l'efficacité mesurée dans les comtés où la couverture vaccinale est élevée est rassurante. Plus encore, la vaccination a eu un effet disproportionné dans les comtés à faible et moyenne couverture. Par exemple, une augmentation progressive de la couverture de seulement 20 % (de très faible à faible) et de 50 % (de très faible à moyenne) a entraîné des réductions de la mortalité de 60 % et de 75 %, respectivement (**Dye, 2022**).

4.2. Efficacité des vaccins contre la COVID-19 contre les variants du SRAS-CoV-2 :

À la fin de 2020, plusieurs variants du SRAS-CoV-2 sont apparus à la suite de mutations survenues dans la RBD de la protéine S virale. La première variante a été signalée au Royaume-Uni et a été appelée SARS-CoV-2B.1.1.7 (variante britannique 20I/501Y.V1) ou variante préoccupante, et s'est ensuite propagée à d'autres pays (**Kidd et al., 2021** ;

Galloway *et al.*, 2020 ; Claro *et al.*, 2021). Deux autres variants ont été signalés, connus sous le nom de B.1.351 (501Y.V2) et de variante P1 (501Y.V3), également connus sous le nom de variante sud-africaine et brésilienne, respectivement (**Mwenda *et al.*, 2021 ; Francisco *et al.*, 2021**). Il a été suggéré que ces nouvelles lignées de SRAS-CoV-2 sont plus transmissibles que le virus original, et une étude récente a révélé que les variants B.1.351 et P1 sont capables d'échapper aux anticorps neutralisants induits après l'infection (**Hoffmann *et al.*, 2021**).

Une étude *in vitro* a montré que le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) offrait une protection suffisante contre le variant B.1.1.7, avec une protection de 70,4 % (IC à 95 % 43,6-84,5) dans les cas symptomatiques du variant B.1.1.7, comparativement à 81,5 % dans les cas symptomatiques de nonB.1.17 variantes (**Emery *et al.*, 2021**). Une autre étude a montré que le régime à deux doses du vaccin BNT162b2 de Pfizer/BioNTech a produit des anticorps neutralisants contre les variants britannique et sud-africain (**Xie *et al.*, 2021**). Dans cette optique, il convient de poursuivre l'évaluation des vaccins actuellement approuvés et de surveiller l'émergence inévitable de nouveaux variants du SRAS-CoV-2.

4.3. Vaccination des femmes enceintes, de la population pédiatrique et des hôtes immunodéprimés

4.3.1. La population pédiatrique

Sur la base de l'évaluation positive des données disponibles sur l'innocuité et l'efficacité pour cette population, l'autorisation d'utilisation de la Comirnaty a été étendue aux jeunes adolescents (12 à 15 ans) par la Food and Drug Administration (FDA) le 10 mai 2021 (**Frenck *et al.*, 2021**), puis par l'EMA le 28 mai 2021. Le 23 juillet 2021, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a également recommandé une prolongation de l'indication pour le Spikevax afin d'inclure l'utilisation chez les enfants âgés de 12 à 17 ans [18, 19].

Le CDC des États-Unis recommande à tous de 12 ans et plus de se faire vacciner afin de se protéger contre la COVID-19, une stratégie essentielle pour mettre fin à la pandémie. L'Agence appuie également la co-administration de vaccins contre la COVID-19 et d'autres vaccins pédiatriques de routine [20].

4.3.2. Les femmes enceintes et allaitantes

La vaccination contre la COVID-19 est actuellement indiquée pendant la grossesse et l'allaitement par la plupart des sociétés scientifiques et des organismes de réglementation, y compris le GCA, le Collège royal des obstétriciens et gynécologues (RCOG), le Royal Australien et Nouvelle-Zélande université d'Obstétriciens et Gynécologistes (RANZCOG), le CDC et la Société italienne d'obstétrique et de gynécologie (SIGO) [21, 22, 23, 24, 25].

L'OMS (2021) recommande actuellement la vaccination chez les femmes enceintes « lorsque les avantages de la vaccination pour la femme enceinte l'emportent sur les risques potentiels » (p. ex., les femmes à risque élevé d'exposition ou à risque élevé de contracter la COVID-19 grave, comme les comorbidités), tout en recommandant la vaccination chez les femmes allaitantes comme chez les autres adultes.

Il n'est pas nécessaire d'éviter ou d'interrompre l'allaitement maternel chez les patientes qui reçoivent un vaccin contre la COVID-19.

Enfin, pour les personnes qui tentent de devenir enceintes, rien ne prouve que les vaccins contre la COVID-19 aient une incidence sur la fertilité, et la vaccination ne devrait pas être reportée (Chevan *et al.*, 2021).

4.3.3. Les patients immunodéprimés

L'utilisation de vaccins contre la COVID-19 dans cette catégorie de patients est recommandée en raison du risque élevé d'infection grave au SRAS-CoV-2. Compte tenu des données probantes sur la réduction de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 chez les patients immunodéprimés, l'administration d'une troisième dose est envisagée (Shroff *et al.*, 2021 ; Kamar *et al.*, 2021). Par conséquent, deux essais cliniques en cours portent actuellement sur l'efficacité et l'innocuité d'une troisième dose chez ces patients. D'autre part, une étude observationnelle a montré que, comparativement à la première dose de Comirnaty et de Vaxzevria, la deuxième dose était associée à une efficacité accrue (73 %, IC à 95 %, 33,9–89,0 et 74,6 %, IC à 95 %, 18,7–92,1, respectivement) chez les personnes immunodéprimées [26].

Conclusion

Conclusion

Conclusion

De leur découverte à nos jours, les vaccins ont permis l'éradication de nombreuses maladies infectieuses. L'immunisation induite par les vaccins actuels protège les populations contre des maladies qui ont déjà coûté la vie à des millions de personnes chaque année.

La COVID-19 est une menace inhabituelle pour la santé mondiale. Avec l'émergence du virus de la COVID-19, et l'absence d'un remède efficace contre cette maladie, les sociétés scientifiques et pharmaceutiques se sont penchées sur la production des vaccins pour lutter contre la propagation massive du virus, la vaccination est la meilleure solution pour prévenir la propagation des maladies infectieuses. Des efforts exceptionnels ont été déployés pour mettre au point des vaccins efficaces, en utilisant des techniques classiques et nouvelles et sûrs qui seront distribués rapidement à un coût abordable dans tous les pays touchés par la pandémie. Malgré cela, il a soulevé des questions et des préoccupations des communautés scientifiques et ordinaires, sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins.

Aucun vaccin n'est complètement exempt des risques d'événements indésirables ou de complications. Le processus de développement rapide et le manque de temps de suivi suffisant après la vaccination ont soulevé des préoccupations du public concernant la sécurité des candidats vaccins actuels contre la COVID-19.

Dans l'ensemble, les données avant et après la commercialisation sur le profil de les avantages/risques des vaccins contre la COVID-19. On ne sait toujours pas si les vaccins contre la COVID-19 peuvent offrir une protection durable, et il est essentiel de déterminer pendant combien de temps une réponse immunitaire protectrice contre l'infection par le SRAS-CoV-2 peut être maintenue chez les personnes. De plus, parce que la réinfection a été signalée chez les personnes vaccinées et que l'efficacité du vaccin contre l'infection asymptomatique et la maladie bénigne de la COVID-19 pourrait diminuer avec le temps et avec l'émergence de nouveaux variants, une troisième dose de rappel de "Comirnaty", Les vaccins "Spikevax" et "Janssen" ont déjà été approuvés par l'EMA et la FDA.

En général, les vaccins contre la COVID-19 sont rassurants et conformes aux recommandations des sociétés scientifiques et des organismes de réglementation.

Conclusion

En outre, et dans un proche avenir, des études prospectives internationales à grande échelle fourniront des données cliniquement pertinentes dans l'ensemble et surtout dans les populations les plus fragiles (p. ex., femmes enceintes et allaitantes, enfants et patients immunodéprimés, etc.). Mieux informer la campagne mondiale de vaccination contre la COVID-19. Reste encore beaucoup à comprendre et à améliorer en ce qui concerne la pandémie de COVID-19.

Références bibliographiques/
webographique

Références bibliographiques

- **Abu-Raddad L.; Chemaitelly H. et Butt A. (2021):** Vaccination NSGfC-. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl. J. Med.*, 385: 187–189.

- **Acosta AM.; Moro PL.; Hariri S. et al. (2021):** Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. *In* “Hall E., Wodi AP., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, pp: 97-110”.

- **Adhikari E. et Spong C. (2021):** COVID-19 Vaccination in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.*, 325(11): 1039-1040.

- **Ai T.; Yang Z.; Hou H. et al. (2020):** Correlation of chest CT and RTPCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*, 296: E32-40.

- **Alqahtani J.; Oyelade T.; Aldhahir AM. et al. (2020):** Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: a rapid systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 15(5): e0233147

- **Arvas A. (2014):** Vaccination in patients with immunosuppression. *Türk Ped Arş.*, 49: 181-185.

- **Astuti I. et Ysrafil Y. (2020):** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2(SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab.Syndr.*, 14(4): 407-412.

- **Awate S.; Babiuk LA. et Mutwiri G. (2013):** Mechanisms of action of adjuvants. *Front Immunol*, 4:114.

- **Aydin S. (2015):** A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*, 72: 4-15.

- **Backer J.; Klinkenberg D. et Wallinga J. (2020):** Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro. Surveill.*, 25(5): 2000062.

- **Baden L.; El Sahly H.; Essink B. et al. (2021):** Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 384(5): 403–416.

- **Baicus A. (2012):** History of polio vaccination. *World Journal of Virology*, 1(4): 108-114.

- **Baraniuk C. (2021):** Covid-19: How the UK vaccine rollout delivered success, so far. *BMJ*, 372: n421.

- **Bartlett B. ;PellicaneA. et TyringS. (2009):** Vaccine immunology: dermatologic therapy., 22:104–109.

- **Bellier B. (2009):** Vaccins d’aujourd’hui et de demain :Nouvelles technologies. *Revue francophone des laboratoires.*, 417 :69-77.

- **Blin A. (2018):** Principe de la vaccination. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(580): 47–49.

- **Bowersock TL. et Martin S. (1999):** Vaccine delivery to animals. *Adv Drug Deliv Rev*, 38: 167–194.

- **Cano R. et Lopera H. (2013):** Introduction to T and B lymphocytes. *In* Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, *et al.*, editors. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; Chapter 5.

- **Canouï E. et Launay O. (2018)** : Histoire et principes de la vaccination. *Revue Des Maladies Respiratoires.*, 36(1): 74-81.

- **Canouï E. et Launay O. (2019)** : Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires*, 36:74-81

- **Cao Y.; Zhu X.; Hossen M. et al. (2018)**: Augmentation of vaccine-induced humoral and cellular immunity by a physical radio frequency adjuvant. *Nat. Commun.*, 9: 3695.

- **Chavan M.; Qureshi H.; Karnati S. et al. (2021)**: COVID-19 vaccination in pregnancy: the benefits outweigh the risks. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.*, 43(7): 814-816.

- **Chen H.; Guo J.; Wang C. et al. (2020)** : Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*, 395(10226): 809–815.

- **Chen W.; Lan Y.; Yuan X. et al. (2020) b**: Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.*, 9(1): 469-473.

- **Claro M.; Flavia C.; Ramundo M.; et al. (2021)**: Local Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B.1.1.7, Brazil, December 2020. *Emerg. Infect. Dis.*, 27(3): 970-972.

- **Clem A. (2011)**: Fundamentals of Vaccine Immunology. *Journal of Global Infectious Diseases.*,3:73-77.

- **Cliff A. et Smallman-Raynor M. (2013)**: *Oxford Textbook of Infectious Disease Control: A Geographical Analysis from Medieval Quarantine to Global Eradication*, OUP Oxford, England, 124p.

- **Coleman CM.; Liu YeV.; Haiyan M. *et al.* (2020):** Purified coronavirus spike protein nanoparticles induce coronavirus neutralizing antibodies in mice. *Vaccine*, 3169–3174.

- **Conry R.; Lobuglio A.; Wright M. *et al.* (1995):** Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. *Cancer Res.*, 55(7): 1397–1400.

- **Coughlan L. (2020):** Factors which contribute to the immunogenicity of non-replicating adenoviral vectored vaccines. *Front. Immunol.*, 11: 909.

- **Coutard B.; Valle C.; de Lamballerie X. *et al.* (2020):** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res.*, 176: 104742.

- **Cox JC. et Coulter AR. (1997):** Adjuvants-a classification and review of their modes of action. *Vaccine*, 15: 248–256

- **Cua DJ.; Sherlock J.; Chen Y. *et al.* (2003):** Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 421: 744-748.

- **De Wilde A.; Snijder E.; Kikkert M. *et al.* (2018):** Host factors in coronavirus replication. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 419: 1-42.

- **De Wit E.; van Doremalen N.; Falzarano D. *et al.* (2016):** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.*, 14: 523–534.

- **Delves PJ. et Roitt IM. (2000):** The immune system. *New England Journal of Medicine*, 343(1): 37–49.

- **Diana B.; Egli-Gany D.; Counotte M. et al. (2020):** Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLOS Medicine*, 17(9): e1003346.

- **Didierlaurent AM.; Morel S.; Lockman L. et al. (2009):** AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*, 183: 6186-6197.

- **Dodd R.; Pickles K.; Nickel B. et al. (2021):** Concerns and motivations about COVID-19 vaccination. *Lancet Infect. Dis.*, 21(2):161–63.

- **Doremalen V.; Lambe Teresa.; Spencer A. et al. (2020):** ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830): 578-582.

- **Du L.; Yang Y.; Zhou Y. et al. (2017):** MERS-CoV spike protein: a key target for antivirals. *Expert Opin. Ther. Targets*, 21(2): 131-143.

- **Dye C. (2022):** The benefits of large scale covid-19 vaccination. *BMJ*, 377: o867.

- **Emary K.; Golubchik P.; Aley C. et al. (2021):** Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): An exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 397: 1351-1362.

- **Engvall E. (2010):** The ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay. *Clin. Chem.*, 56(2):319-320.

- **Farber EM. et Nall ML. (1998):** Epidemiology: natural history and genetics. *In* Roenigk HH., Maibach HI. eds., Marcel Dekker, New York, pp: 107-138.

- **Favas T.; Dev P.; Chaurasia R. et al. (2020):** Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurological Sciences*, 41: 3437-3470.

- **Francisco S.; Benites L.; Lamarca A.; de Almeida L. et al. (2021):** Pervasive transmission of E484K and emergence of VUI-NP13L with evidence of SARS-CoV-2 co-infection events by two different lineages in Rio Grande do Sul, Brazil. *Virus Research*, 296: 198345.

- **Frenck R.; Klein N.; Kitchin N. (2021):** Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 385(3): 239-250.

- **Frenck R.; Klein N.; Kitchin N. et al. (2021):** Clinical Trial Group. Safety, Immunogenicity and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N. Engl. J. Med.*, 385(3): 239-250.

- **Gala JL. ; Nyabi O. ; Durant JF. et al. (2020) :** Méthodes diagnostiques du COVID-19. *Louvain Médical*, 139 (05-06) : 228-235.

- **Galloway P.; Paul D.; Maccannell M. et al. (2020):** Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70(3): 95-99.

- **Gao Y.; Li T.; Han M. et al. (2020):** Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.*, 92: 791-796.

- **Garçon N. et Di Pasquale A. (2016):** From discovery to licensure, the Adjuvant System story, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 13(1): 19-33.

- **Gaudelus J. (2008) :** Progrès en pédiatrie vaccino-logie, ed, Doin, 464p.

- **George M.; Barratt L.; Condliffe R. et al. (2020):** Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, thoraxjnl–2020–215314.

- **Gerdtz V. (2015):** Adjuvants for veterinary vaccines-types and modes of action. *Berl Munch Tierarztliche Wochenschr*, 128: 456–463.

- **Giacomelli A.; Pezzati L.; Conti F. et al. (2020):** Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, 71(15): 889-890.

- **Goyal S.; Chaturvedi V.; Sharma K.; Pareek Anukriti. et Nagar J. (2020):** Impact of Dietary Supplements and Herbal Plants as Immunity Enhancer in COVID 19: A Review. *Pharmaceutical Research*, 1: 15-32.

- **Goyal, N.; Chung, M.; Bernheim, A. et al. (2020):** Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Thoracic Imaging*, 35(4): 211–218.
- **Graham B. (2020):** Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*, 368(6494): 945-946.

- **Grumbach K.; Judson T.; Desai M. et al. (2021):** Association of Race/Ethnicity With Likelihood of COVID-19 Vaccine Uptake Among Health Workers and the General Population in the San Francisco Bay Area. *JAMA Intern.Med.*, 181(7): 1008–1011.

- **Guan W.; Ni Z.; Hu Y. et al. (2020):** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 382:1708-1720.

- **Guan W.; Ni Z.; Hu Y. et al. (2021):** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N.Engl. J. Med.*, 382: 1708-1720.

- **Hannoun C. (2013):** The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Review Vaccines*, 12(9): 1085-1094.

- **Heurich A.; Hofmann-Winkler H.; Gierer S.; et al. (2014):** TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *J. Virol.*, 88:1293–1307.

- **Hicks D.; Fooks A. et Johnson N. (2012):** Developments in rabies vaccines. *Clinical and Experimental Immunology*, 169: 199–204.

- **Hilleman MR. (1993):** Hepatitis and hepatitis A vaccine: a glimpse of history. *Journal of Hepatology*, 18(2): S5-S10.

- **Hoffmann M.; Kleine-Weber H.; Schroeder S. et al. (2020):** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2): 271-280.

- **Hoffmann M.; Prerna A.; Rüdiger G. et al. (2021):** SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*, 184(9): 2384–2393.

- **Holm M. et Poland G. (2021):** Critical aspects of packaging, storage, preparation, and administration of mRNA and adenovirus-vectored COVID-19 vaccines for optimal efficacy. *Vaccine*, 39: 457–459.

- **Huang C.; Wang Y.; Li X. et al. (2020):** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223): 497-506.

- **Jain V.; Jain M.; Saluja S. et al. (2020):** Novel Coronavirus Disease: A Review. *International Journal of Innovative Science, Engineering and Technology*, 7(6): 130-136.

- **Janeway CA Jr.; Travers P.; Walport M. et al. (2001):** *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science. The distribution and functions of immunoglobulin isotypes.

- **Kamar N.; Abravanel F.; Marion O. et al. (2021):** Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *N. Engl. J. Med.*, 385(7): 661-662.

- **Kammer A. et Ertl H. (2002):** Rabies vaccines: from the past to the 21st century. *Hybridoma and hybridomics*, 21(2): 123-125.

- **Kidd M.; Richter A.; Best A. et al. (2021):** S-variant SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 is associated with significantly higher viral loads in samples tested by ThermoFisher TaqPath RT-qPCR. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(10): 1666-1670.

- **Kim TW.; Lee JH.; Hung CF. et al. (2004):** Generation and characterization of DNA vaccines targeting the nucleocapsid protein of severe acuterespiratory syndrome coronavirus. *J.Virol.*, 78(9): 4638-4645.

- **Krammer F. (2020):** SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*, 586: 516–527.

- **Kuba K.; Imai Y. et Penninger JM. (2006) :** Angiotensin-convertingenzyme 2 inlung diseases. *Curr.Opin. Pharmacol.*, 6(3): 271-276.

- **Lai C.; Chen I.; Chao C. et al. (2021):** COVID-19 vaccines: concerns beyond protective efficacy and safety, *Expert Review of Vaccines*, 20(8): 1013-1025.

- **Lalvani A. et Sridhar S. (2010):** BCG vaccination: 90 years on and still so much to learn. *Thorax*, 65: 1036-1038.

- **Latkin C.; Dayton L.; Yi G. et al. (2021):** COVID-19 vaccine intentions in the United States, a social-ecological framework. *Vaccine*, 39(16): 2288-2294.

- **Leclerc J. (2011)** La vaccination : Histoire et conséquences épidémiologiques. Thèse de Doctorat d'état en pharmacie, Faculté de pharmacie, Université de Limoges, France, 142p.

- **Lee J.; Kumar S.; Jhan Y.; et al. (2018):** Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomater.*, 80: 31–47.

- **Lee S. et Nguyen M. (2015):** Recent Advances of Vaccine adjuvants for Infectious Diseases. *Immune Network*, 15(2): 51- 57.

- **Lee S. et Nguyen MT. (2015):** Recent Advances of Vaccine Adjuvants for Infectious Diseases. *Immune Network*, 15(2): 51-57.

- **Lescure F.; Bouadma L.; Nguyen D. et al. (2020):** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6): 697–706.

- **Li F.; Li W.; Farzan M. et al. (2005):** Structure of SARS coronavirus spike-receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*, 309(5742): 1864-1868.

- **Li Q.; Guan X.; Wu P. et al. (2020) :** Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 382: 1199–1207.

- **Liu YC.; Kuo RL. et Shih SR. (2020):** COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history, *Biomedical Journal*, 43(4): 328-333.

- **Ljungman P. (2012):** Vaccination of immunocompromised patients. *Clinical Microbiology and Infection*, 18: 93–99.

- **Loubet P.; Anselem O. et Launay O. (2018):** Immunization during pregnancy, *Expert Review of Vaccines*, 17 (5): 383 -393.

- **Lu R.; Zhao X.; Li J. et al. (2020):** Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395: 565–574.

- **Lukashev A. et Zamyatnin A. (2016):** Viral vectors for gene therapy: current state and clinical perspectives. *Biochemistry*, 81(7): 700–708.

- **Mahase E. (2021):** Covid-19: WHO says rollout of AstraZeneca vaccine should continue, as Europe divides over safety. *BMJ*, n728.

- **Marlow M.; Haber P.; Hickman C. et al. (2021):** Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. In “Hall E., Wodi A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, pp: 225-238”.

- **Meyer M.; Gjorgjieva T. et Rosica D. (2021):** Trends in Health Care Worker Intentions to Receive a COVID-19 Vaccine and Reasons for Hesitancy. *JAMA Netw Open.*, 4(3): e215344.

- **Milone M. et O’Doherty U. (2018):** Clinical use of lentiviral vectors. *Leukemia*, 32: 1529-1541.

- **Møller B.; Utke A.; Rysgaard K. et al. (2022):** Diagnostic performance, user acceptability, and safety of unsupervised SARS-CoV-2 rapid antigen-detecting tests performed at home. *Int.J. Infect. Dis.*, 116: 358-364.

- **Mwenda M.; Saasa N.; Sinyange N. et al. (2021):** Detection of B.1.351 SARS-CoV-2 Variant Strain - Zambia, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 70(8): 280-282.

- **Ning W.; Shang J.; Shibo J. et Lanying D. (2020):** Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. *Frontiers in Microbiology*, 11: 298.

- **Offit PA. et Jew RK. (2003) :** Addressing Parents’ Concerns: Do Vaccines Contain Harmful Preservatives, Adjuvants, Additives, or Residuals?. *Pediatrics*, 112(6): 1394–1397.

- **Ou X.; Liu Y.; Lei, X. et al. (2020):** Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 11(1): 1620.

- **Pan Y.; Zhang D.; Yang P. et al. (2020):** Viral Load of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. *Lancet Infect.*, 20(4): 411-412.
- **Pardi N.; Hogan M.; Porter F.; et al. (2018):** mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 17(4): 261–279.

- **Parkin J. et Cohen B. (2001):** An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270): 1777–1789.

- **Pegoraro M.; Militello V.; Salvagno G et al. (2021):** Evaluation of three immunochromatographic tests in COVID-19 serologic diagnosis and their clinical usefulness. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 40(4): 897-900.

- **Pollard A. et Bijker M. (2021):** Publisher Correction: A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews Immunology*, 21(2): 129–129.

- **Pormohammad A. (2021):** Efficacy and safety of COVID-19 vaccines: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Vaccines*, 9(5): 467–487.

- **Psarris A.; Sindos M.; Daskalakis G. et al. (2019):** Immunizations during pregnancy: How, when and why. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 240: 29–35.

- **Raikwar S.; Kao C. et Gardner T. (2016):** 10 – Targeted Adenoviral Vectors III: Transcriptional Targeting. *In: Curiel D.T., ed. Adenoviral Vectors for Gene Therapy (Second Edition). Academic Press; pp: 259–292.*

- **Saad-Roy C.; Wagner C.; Baker R. et al. (2020):** Immune life history, vaccination, and the dynamics of SARS-CoV-2 over the next 5 years. *Science*, 370(6518): 811-818.

- **Saad-Roy C.; Wagner C.; Baker R. et al. (2021):** Epidemiological and evolutionary considerations of SARS-CoV-2 vaccine dosing regimens. *Science*, 372(6540): 363–370.

- **Sallis R.; Young D.; Tartof S. et al. (2021):** Physical inactivity is associated with a higher risk for severe COVID-19 outcomes: a study in 48,440 adult patients. *Br. J. Sports Med.*, 55: 1099-1105.

- **Santos I.; Grosche V.; Bergamini F. et al. (2020):** Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Frontiers in Microbiology*, 11.

- **Schlingen R.; Howard J.; Wooley D. et al. (2016):** Risks associated with lentiviral vector exposures and prevention strategies. *J. Occup. Environ. Med.*, 58: 1159–1166.

- **Scohy A.; Anantharajah A.; Bodéus M. et al. (2020):** Low performance of rapid antigen detection test as frontline testing for COVID-19 diagnosis. *Journal of Clinical Virology*, 129: 104455.

- **Shah K. et Maghsoudlou P. (2016):** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA): the basics. *Br.J. Hosp. Med. (Lond)*, 77(7): 98-101.

- **Shroff RT.; Chalasani P.; Wei R. et al. (2021):** Immune Responses to COVID-19 mRNA Vaccines in Patients with Solid Tumors on Active, Immunosuppressive Cancer Therapy. medRxiv [Preprint]. Update in: *Nat. Med.*, 27(11): 2002-2011.

- **Singh A.; Finkelstein M.; Chung M. et Bernheim A. (2022):** Review of Thoracic Imaging Manifestations of COVID-19 and Other Pathologic Coronaviruses. *Radiol. Clin. North Am.*, 60(3): 359-369.

- **Singh S., Kumar R. et Babita A. (2019):** Adenoviral Vector-Based Vaccines and GeneTherapies: Current Status and Future Prospects. *In: Intech Open, ed. Adenoviruses*, pp 53- 91.

- **Smith T.; Patel A.; Ramos S. et al. (2020):** Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat. Commun.*, 11(1): 2601.
- **Spencer J.; Pawlowski R. et Thomas S. (2017):** Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am.Fam. Phys.*, 95: 786–794.
- **Spinato G.; Fabbris C.; Polesel J. et al. (2020):** Alterations in smell and taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 323(20): 2089-2090.
- **Stenler S.; Blomberg P.; et Smith C. (2014):** Safety and efficacy of DNA vaccines: Plasmids vs. minicircles. *Hum. Vaccin Immunother.*, 10: 1306–1308.
- **Strassburg MA. (1982):** The global eradication of smallpox. *American Journal of Infection Control*, 10 (2): 53–59.
- **Suthar A.; Wang J.; Seffren V. et al. (2022):** Public health impact of covid-19 vaccines in the US: observational study. *BMJ*, 377: e069317.
- **Swamy G. et Hein P. (2015) :** Vaccinations for Pregnant Women. *ObstetGynecol*, 125: 212-226.
- **Tephanie R. et Sarah W. (2020) :** What are the risks of Covid-19 infection in pregnant women?. *The Lancet*, 395(10226): 760-762.
- **Tombácz I.; Weissman D. et Pardi N. (2021):** Vaccination with messenger RNA: a promising alternative to DNA vaccination. *Methods Mol. Biol.*; 2197: 13–31.
- **Tong J.; Wong A.; Zhu D. et al. (2020):** The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 163: 3-11.

- **Tratner I. (2003):** SRAS: 1.Le virus. M/S : médecine sciences, 19(8-9): 885–891.

- **Tu Y.; Chien C.; Yarmishyn A. et al. (2020) :** A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. International Journal of Molecular Sciences, 21(7): 2657.

- **Verbeke R.; Lentacker I.; Smedt S. et al. (2019):** Three decades of messenger RNA vaccine development. Nano Today, 28: 100766.

- **Voysey M.; Clemens S.; Madhi S. (2021):** Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet, 397(10269): 99-111.

- **Waechter C. (2021):** Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, 21(125): 297-303.

- **Walls A.; Park Y.; Tortorici M. et al. (2020):** Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. Cell, 181(2):281-292.

- **Wang D.; Hu B.; Hu C. et al. (2020):** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus — infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA, 323(11): 1061-1069.

- **Wang J.; Zhao S.; Liu M. et al. (2020):** ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection. *Immunity Energy Metab.* medRxiv., 179(5): 1160-1176.

- **Wang Q.; Zhang Y.; Wu L. et al. (2020):** Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell, 181(4): 894-904.

- **Wang W.; Xu Y.; Gao R. et al. (2020):** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical. JAMA, 323(18): 1843–1844.

- **Wang X.; Xu W.; Hu G. et al. (2020):** Notes to SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell. Mol. Immunol.*, 17(8): 894.

- **Wang Z.; Yuan Z.; Matsumoto M. et al. (2005):** Immune responses with DNA vaccines encoded different gene fragments of severe acute respiratory syndrome coronavirus in BALB/c mice. *Bioche. Biophys. Res. Commun*, 327(1): 130-135.

- **Wibawa T. (2020):** COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. *Tropical Medicine & International Health*, 26:14-19.

- **Wikramaratna P.; Paton R.; Ghafari M. et al. (2020):** Estimating the false-negative test probability of SARS-CoV-2 by RT-PCR. *Euro Surveill.*, 25(50): 2000568.

- **Wise J. (2021):** Covid-19: European countries suspend use of Oxford-AstraZeneca vaccine after reports of blood clots. *BMJ*, 372: 699.

- **Wise J. (2021):** Covid-19: New data on Oxford AstraZeneca vaccine backs 12 week dosing interval. *BMJ*, 372: n326.

- **Wölfel R.; Corman V.; Guggemos W. et al. (2020):** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809): 465-469.

- **Wu P.; Duan F.; Luo C. et al. (2020):** Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.*, 138(5): 575- 578.

- **Xia H. et Lazartigues E. (2008):** Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J. Neurochem.*, 107(6): 148214-148294.

- **Xie Y.; Liu J.; Liu X. et al. (2021):** Neutralization of SARS-CoV-2 spike 69/70 deletion, E484K and N501Y variants by BNT162b2 vaccine-elicited sera, E484K and N501Y. *Nat. Med.*, 27: 620-621.

- **Zhang J.; Zeng H.; Gu J. et al. (2020):** Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines* 8(2): 153.

- **Zhang Y.; Geng X.; Tan Y. et al. (2020):** New understanding of the damage of SARS-CoV-2 infection outside the respiratory system. *Biomed. Pharmacother.*, 127: 110195.

- **Zhou P.; Yang L.; Wang G. et al. (2020):** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270–273.

- **Zhu N.; Zhang D.; Wang W. et al. (2020):** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.*, 382: 727–733.

Webographie

[1]. **Smith Y. (2021):** Typhoid Fever History.

<https://www.news-medical.net/health/Typhoid-Fever-History.aspx>

-(consulté le 12/04/2022)

[2]. **Anonyme (2020):** Measles History.

<https://www.cdc.gov/measles/about/history.html>

-(consulté le 12/04/2022)

[3]. **Raedler LA. (2021):** Shingrix (Zoster Vaccine Recombinant) a New Vaccine Approved for Herpes Zoster Prevention in Older Adults.

<https://www.ahdbonline.com/issues/2018/april-2018-vol-11-ninth-annual-payers-guide/2567-shingrix-zoster-vaccine-recombinant-a-new-vaccine-approved-for-herpes-zoster-prevention-in-older-adults#:~:text=The%20first%20vaccine%20approved%20by,was%20reduced%20to%2050%20years> *-(consulté le 12/04/2022)*

[4]. **Anonyme (2020):** Pfizer and BioNTech Celebrate Historic First Authorization in the U.S. of Vaccine to Prevent COVID-19

<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-celebrate-historic-first-authorization> *-(consulté le 12/04/2022)*

[5]. **Anonyme.(2018):** Principes immunologiques de la vaccination

<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-scientifiques/Principes-et-bases-immunologiques-de-la-vaccination/Principes-immunologiques-de-la-vaccination>
(consulté le 24/03/2022)

[6]. **Grimaldi L. et Coquerel A. (2018) :** Vaccins : les points essentiels

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/vaccins-les-points-essentiels> *(Consulté le 04/04/2022)*

[7]. **Anonyme** : Wat zit er in een vaccin?

<https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties/wat-zit-er-in> -(consulté le 08/04/2022)

[8]. **Immunisation Advisory Centre. (2022)**: Vaccine ingredients [Fact sheet].

<https://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/vaccine-components>

[9]. **National Centre For Immunisation Research And Surveillance. (2013)**: Vaccine components [Fact sheet].

<https://www.ncirs.org.au/ncirs-fact-sheets-faqs/vaccine-components>

[10]. **Anonyme (2020)** : Adjuvants and Vaccines

<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html> -(consulté le 08/04/2022)

[11]. **Anonyme (2021)** : Immunisation – side effects.

<https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/healthyliving/immunisation-side-effects#common-side-effects-after-immunisation> -(consulté le 07/05/2022)

[12]. **Aurélié Blaize (2021)** : Maladie covid-19 : définition, durée, évolution, traitements.

<https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-maladies/2619933-maladie-covid-19-coronavirus-signification-definition-nom-incubation-traitement-depistage-duree-evolution/> -(consulté le 22/05/2022)

[13]. **Anonyme (2021)** : Medicine USNLo. Safety and immunogenicity study of a SARS-CoV-2 (COVID-19) variant vaccine (mRNA-1273.351) in Naïve and previously vaccinated adults.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04785144?term=covid-19+vaccine&draw=2>. -
(consulté le 14/05/2022)

[14]. **Zimmer C.; Corum J.; Wee S. et Matthew Kristoffersen (2020)**: Coronavirus vaccine tracker. *The New York Times*.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>.
(consulté le 29/05/2022)

[15]. **Anonyme (2021)** : What is Novavax, Australia's third COVID vaccine option?
<https://www.sydney.edu.au/news-opinion/news/2021/04/14/what-is-novavax--australia-s-third-covid-vaccine-option--.html> *-(consulté le 29/05/2022)*

[16]. **Anonyme (2020)** : Novavax to commence human trial for Covid-19 vaccine.
<https://www.clinicaltrialsarena.com/news/novavax-covid-19-vaccine-trial/>
-(consulté le 28/05/2022)

[17]. **Rinde M. (2019)**: The Death of Jesse Gelsinger, 20 Years Later.

<https://www.sciencehistory.org/distillations/the-death-of-jesse-gelsinger-20-years-later>

-(consulté le 02/06/2022)

[18]. **European Medicines Agency (2021)**: First COVID-19 vaccine approved for children aged 12 to 15 in EU.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-vaccine-approved-children-aged12-15-eu> *-(consulté le 06/06/2022)*

[19]. **European Medicines Agency (2021)**: COVID-19 vaccine Spikevax approved for children aged 12 to 17 in EU. 2021.

<https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-spikevax-approved-childrenaged-12-17-eu> *-(consulté le 06/06/2022)*

[20]. **Centers for Disease Control and Prevention (2021)**: COVID-19 Vaccines for Children and Teens.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019ncov/vaccines/recommendations/adolescents.html> *-(consulté le 07/06/2022)*

[21]. The American College of Obstetricians and Gynecologists (2021): COVID-19 Vaccination Considerations for Obstetric–GynecologicCare.

<https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2020/12/covid-19-vaccination-considerations-for-obstetric-gynecologic-care> -(consulté le 07/06/2022)

[22]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (2021): COVID-19 vaccines, pregnancy and breastfeeding.

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-womens-health/covid-19-vaccines-and-pregnancy/covid-19-vaccines-pregnancy-and-breastfeeding/> -(consulté le 07/06/2022)

[23]. The Royal Australian and New Zeland College of Obstetricians and Gynaecologists (2021): Pregnant women are now eligible for the Pfizer COVID-19 vaccine.

<https://ranzcog.edu.au/news/pregnant-women-are-now-eligible-for-the-pfizer-cov>. - (consulté le 07/06/2022)

[24]. Centers for Disease Control and Prevention (2021): COVID-19Vaccines While Pregnant or Breastfeeding.

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> -(consulté le 07/06/2022)

[25]. Societa Italiana di Ginecologia e Ostetricia. Gravidanza e Vaccinazioneanti COVID. 2021

https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2021/05/PositionPaper_Gravidanza_Vaccinazione_anti_COVID_05.05.2021.pdf -(consulté le 08/06/2022)

[26]. **Whitaker H.; Tsang R.; Byford R. *et al.* (2021):** Pfizer-BioNTech and Oxford AstraZeneca COVID-19 vaccine effectiveness and immune response among individuals in clinical risk groups. [Preprint].

<https://khub.net/documents/135939561/430986542/RCGP+VE+riskgroups+paper.pdf/a6b54cd9-419d-9b63-e2bf-5dc796f5a91f>

Résumé

La vaccination est devenue un élément essentiel de la santé publique et de la prévention des maladies. Les maladies qui étaient autrefois responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes sont maintenant, pratiquement éliminées avec l'introduction des vaccins.

À la fin de décembre 2019, un précédent coronavirus non identifié, actuellement appelé le nouveau coronavirus 2019 (SRAS-CoV-2), a émergé de Wuhan, en Chine, et a entraîné une éclosion massive dans de nombreuses villes en Chine et s'est étendue dans le monde entier. La maladie est officiellement nommée maladie à coronavirus-2019 (COVID-19, par l'OMS le 11 février 2020). La pandémie de COVID-19 a entraîné des changements rapides dans la science médicale en raison de l'ampleur et de la gravité de l'infection, et la mise au point du vaccin a été accélérée à un rythme sans précédent.

Une grande variété de technologies et de plateformes de vaccination a été mise à l'essai, comme les vaccins inactivés, les vaccins à base d'acide nucléique et les vaccins vectoriels. Plusieurs vaccins préventifs contre la COVID-19 ont été mis au point dans le cadre de la pandémie de coronavirus du SRAS (CoV) 2 (plus de 200) et quelques-uns seulement ont obtenu le feu vert pour être utilisés comme vaccin Oxford, AstraZeneca ; Novavax, Inc. Emergent Bio Solutions, et Pfizer/BioNTech vaccine, qui a été le premier vaccin approuvé dans le monde.

Comme dans tous les vaccins, il y a des avantages et des risques, il en va de même pour les vaccins contre la COVID-19, mais le développement du vaccin contre le SRAS-CoV-2 a attiré l'attention du monde entier en raison de son développement rapide, en plus du fait qu'aucun vaccin contre les coronavirus n'avait jamais été approuvé pour les humains auparavant. La question tendancielle était la suivante : est-il sécuritaire de prendre les vaccins contre la COVID-19 et quels sont les effets secondaires ?

Plusieurs études ont démontré les risques et les inquiétudes liés à la prise du vaccin, notamment en raison du court temps de développement de ces vaccins et de certains cas compliqués qui ont suivi leur utilisation. En revanche, les premiers vaccins anti- COVID-19 administrés en vertu d'une autorisation d'utilisation d'urgence en décembre 2020, A peine un an après le début de la pandémie, ont procuré un « *miracle* » dans l'innovation pharmaceutique qui a sauvé environ un million de vies ou plus.

Mots clés : COVID-19, vaccins anti- COVID-19, risques et intérêts

Abstract

Vaccination has become an essential part of public health and disease prevention. Diseases that were once responsible for significant morbidity and mortality are now virtually eliminated with the introduction of vaccines.

In late December 2019, a previous unidentified coronavirus, currently named the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2), emerged from Wuhan, China, and resulted in a massive outbreak in many cities in China and expanded all over the world. The disease is officially named Coronavirus Disease-2019 (COVID-19, by WHO on February 11, 2020). The Covid-19 pandemic has brought about rapid changes in medical science with the scale and severity of infection, the vaccine development has been accelerated at a never-before pace.

A wide variety of vaccine technologies and platforms were being attempted such as inactivated vaccines, nucleic acid-based vaccines, and vector vaccines. Multiple COVID-19 preventative vaccines were developed through the SARS coronavirus (CoV) 2 pandemic (more than 200) and just a few got the green light to be used as Vaccine Oxford, AstraZeneca; Novavax, Inc. Emergent Bio Solutions, and The Pfizer/BioNTech vaccine which was the first approved vaccine worldwide. As in every vaccine, there are advantages and risks, the same goes for covid-19 vaccines. But the vaccine's development against SARS-CoV-2 has drawn attention around the globe due to its fast development, in addition to the fact that no coronavirus vaccine had ever been approved for use in humans before. The trending question was: is it safe to take covid-19 vaccines and what are the side effects of taking them?

Several studies have demonstrated the risks and concerns associated with taking the vaccine, particularly due to the short development time of these vaccines and some complicated cases that have followed their use. In contrast, the first COVID-19 vaccines administered under emergency use authorization in December 2020, barely a year after the start of the pandemic, provided a “miracle” in pharmaceutical innovation which saved an estimated one million lives or more.

Keywords: COVID-19, anti-COVID-19 vaccines, risks and benefits

ملخص

التطعيم أصبح جزءًا أساسيًا للصحة العمومية والوقاية من الأمراض. فالأمراض التي كانت ذات يوم مسؤولة عن حالات اعتلال ووفيات كبيرة، تم القضاء عليها فعليًا بإدخال اللقاحات.

في أواخر ديسمبر 2019، ظهر فيروس كورونا سابق مجهول الهوية، يُطلق عليه حاليًا اسم فيروس كورونا الجديد لعام 2019 (SARS-CoV-2)، من ووهان بالصين، وأسفر عن تفشي هائل في العديد من المدن في الصين وتوسع إلى جميع أنحاء العالم. تم تسمية المرض رسميًا باسم كوفيد-19 (Coronavirus Disease-2019)، من قبل منظمة الصحة العالمية في 11 فبراير 2020. أحدث وباء كوفيد-19 تغييرات سريعة في العلوم الطبية بسبب حجم وشدة العدوى، وتم تسريع تطوير اللقاح بوتيرة لم يسبق لها مثيل.

تم اختبار مجموعة متنوعة من تقنيات ومنصات اللقاحات مثل اللقاحات المثبطة، لقاحات أساسها الحمض النووي ولقاحات ناقلات الأمراض. طورت لقاحات وقائية متعددة مضادة للكوفيد-19 خلال الجائحة (أكثر من 200) وحصل عدد قليل فقط على الضوء الأخضر لاستخدامه: كلقاح AstraZeneca, Oxford و Pfizer/BioNTech vaccine الذي يعتبر أول لقاح معتمد في جميع أنحاء العالم.

كما هو الحال في كل لقاح توجد مزايا ومخاطر، الشيء نفسه ينطبق على لقاحات كوفيد-19، لكن هذه الأخيرة لفت الانتباه في جميع أنحاء العالم بسبب تطورها السريع، بالإضافة إلى أنه لم يكن هناك لقاح ضد فيروسات كورونا تمت الموافقة عليه للاستخدام البشري من قبل. فالسؤال الشائع هو: هل من الآمن تناول لقاحات كوفيد-19 وما هي آثارها الجانبية؟

أظهرت العديد من الدراسات المخاطر والمخاوف المرتبطة بأخذ اللقاح، خاصة بسبب قصر وقت تطوير هذه اللقاحات وبعض الحالات المعقدة التي أعقبت استخدامها. في المقابل، قدمت اللقاحات الأولى لـ COVID-19 التي تم إعطاؤها بموجب ترخيص الاستخدام الطارئ في ديسمبر 2020، أي بعد مرور عام على بدء الجائحة، "معجزة" في مجال الابتكار الصيدلاني الذي أنقذ ما يقدر بنحو مليون شخص أو أكثر.

الكلمات المفتاحية: COVID-19 ، لقاحات COVID-19 ، المخاطر والفوائد