

Année: 2021

Thèse N°: 79

Vaccin coVid-19 : La place du Maroc dans les essais cliniques

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Ismail LABROUZI
Né le 06 Juin 1994 à Gadir

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Vaccin; Covid-19; Essais cliniques; SARS-Cov-2

Membres du Jury :

Madame Jihane BELAYACHI

Professeur de Réanimation

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Idriss LAHLOU AMINE

Professeur de Virologie

Madame Mina AIT EL KADI

Professeur de Toxicologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI 2003
- 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale

Anesthésie - Réanimation

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENSOUHA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZAD Rachid

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUHA Adil

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Anesthésie Réanimation

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Anatomie

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pr. ESSAKALI Malika

Pr. ETTAYEBI Fouad

Pr. IFRINE Lahssan

Pr. RHRAB Brahim

Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale - Directeur du CHUIS

Immunologie

Chirurgie Pédiatrique

Chirurgie Générale

Gynécologie - Obstétrique

Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophthalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Mars 1995

*Enseignant militaire

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham*
 Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik

Anesthésie-Réanimation
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants Rabat**
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad. Est.**
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*

Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie

*Enseignant militaire

Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid

Pr. ACHACHI Leila

Pr. AMHAJJI Larbi*

Pr. AOUFI Sarra

Pr. BAITE Abdelouahed*

Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pr. BENZIANE Hamid*

Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Pr. CHERKAOUI Naoual*

Pr. EL BEKKALI Youssef*

Pr. EL ABSI Mohamed

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Pr. EL OMARI Fatima

Pr. GHARIB Nouredine

Pr. HADADI Khalid*

Pr. ICHOU Mohamed*

Pr. ISMAILI Nadia

Pr. KEBDANI Tayeb

Pr. LOUZI Lhoussain*

Pr. MADANI Naoufel

Pr. MARC Karima

Pr. MASRAR Azlarab

Pr. OUZZIF Ez zohra*

Pr. SEFFAR Myriame

Pr. SEKHSOKH Yessine*

Pr. SIFAT Hassan*

Pr. TACHFOUTI Samira

Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Pr. TANANE Mansour*

Pr. TLIGUI Houssain

Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Pr. AGADR Aomar*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Pr. AKHADDAR Ali*

Pr. ALLALI Nazik

Pr. AMINE Bouchra

Pr. ARKHA Yassir

Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pr. BJIJOU Younes

Pr. BOUHSAIN Sanae*

Pr. BOUI Mohammed*

Pr. BOUNAIM Ahmed*

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*

Pr. CHTATA Hassan Toufik*

Pr. DOGHMI Kamal*

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid*

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna*

Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Traumatologie orthopédie

Parasitologie

Anesthésie réanimation

Biochimie-chimie

Pharmacie clinique

Ophthalmologie

Pharmacie galénique

Chirurgie cardio-vasculaire

Chirurgie générale

Anesthésie réanimation

Psychiatrie

Chirurgie plastique et réparatrice

Radiothérapie

Oncologie médicale

Dermatologie

Radiothérapie

Microbiologie

Réanimation médicale

Pneumo phtisiologie

Hématologie biologique

Biochimie-chimie

Microbiologie

Microbiologie

Radiothérapie

Ophthalmologie

Chirurgie générale

Traumatologie-orthopédie

Parasitologie

Cardiologie

Médecine interne

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Neuro-chirurgie

Radiologie

Rhumatologie

Neuro-chirurgie **Directeur Hôp.des Spécialités**

Anesthésie Réanimation

Anatomie

Biochimie-chimie

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

*Enseignant militaire

Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUGI Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie
<u>AVRIL 2013</u>	
Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
<u>MARS 2014</u>	
Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie

*Enseignant militaire

Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie
moléculaire/Biotechnologie	
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des
Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

A mes très chers parents

Abdelmajid et Naima

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer mes meilleures reconnaissances.

Vous avez guidé mes premiers pas, et vous étiez toujours une source intarissable d'amour et de sacrifice.

J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre éducation et de votre confiance.

Puisse Dieu vous protéger, vous accorder santé et longue vie.

***A mes très Chers Frères et mes Sœurs Abdelilah, Othmane,
Hajar, et Ferdaouss***

En témoignage des profonds liens fraternels qui nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et prospérité que vous méritiez.

A tous mes oncles et mes tantes

Que ce travail puisse vous exprimer mon profond attachement, mon amour et mon respect.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A Toute la famille LABROUZI

A mes très chers amis

*Mohammed, Hamza, Abdessamad, Mezouar, Karim, Dr Ali, Kaoutar,
Naima, Abdelkarim,...*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du coeur.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des confrères sur qui je peux
compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous
souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A tous mes amis et camarades de promotion

A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail



Remerciements



A

Notre maitre et président de thèse

Madame le professeur Jihane BELAYACHI

Professeur de Réanimation

*Vous nous avez accordé un immense honneur
et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse
et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.
Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de
notre haute considération,*

de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.

A

***Notre maitre et directrice de thèse
monsieur le professeur Soufiane DERRAJI
professeur de pharmacie clinique
et chef de service de stérilisation a HMIMV***

Merci pour m'avoir accueilli dans votre service et pour m'avoir accepté ce sujet de thèse, pour la confiance que vous m'avez accordée du début à la fin du travail et pour votre disponibilité.

Vous n'avez jamais lésiné ni sur votre temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.

Merci pour votre soutien, votre patience, vos encouragements et votre optimisme infaillible, merci d'avoir trouvé les mots qu'il faut aux moments qu'il faut.

Je n'oublie pas enfin votre aide précieuse dans la relecture et la correction de ma thèse.

Je vous prie de trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense respect.

A

Notre maitre et juge de thèse

Madame le professeur Mina AIT EI KADI

Professeur de Toxicologie

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse, votre accueil très aimable, votre volonté d'enseigner et à votre profonde humanité. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre admiration ainsi que notre gratitude.

Veillez croire, cher maître, en nos sentiments les plus respectueux.

A

Notre maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Amine IDRISS LAHLOU

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, chère maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance, notre profond respect et notre plus grande estime



Liste des abréviations



SIDA	: syndrome acquise d'immunodéficience
Covid-19	: maladie à coronavirus-19
OMS	: Organisation mondiale de la santé
SARS-Cov-2	: coronavirus 2 de syndrome respiratoire aigu sévère
ARN	: acide ribonucléique
H.A	: hémagglutinine
HPV	: virus de papillome humain
VLP	: particules de type viral
ADN	: acide désoxyribonucléique
HCV	: virus de l'hépatite C
HBV	: virus de l'hépatite B
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: cellules présentatrices d'antigène
AAV	: virus adéno-associés
AAP	: académie américaine de pédiatrie
DTCaq	: vaccin diphtérie, tétanos, et la coqueluche
HHE	: épisode d'hypotonie-hyporéactivité
VSFDA	: agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
GCLP	: bonnes pratiques de laboratoires cliniques
RCD	: courbe de distribution cumulative inverse
ECR	: étude contrôlée randomisée
BPC	: bonnes pratiques cliniques

ACE	: enzyme de conversion de l'angiotensine
SRAA	: système rénine-angiotensine aldostérone
PCR	: réaction de polymérisation en chaîne
ISG	: gènes stimulés par l'interféron
IFNAR	: récepteur de l'interféron alpha/beta
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aigue
CRP	: protéine C-réactive
MERS	: syndrome respiratoire du Moyen-Orient
MPOC	: maladie pulmonaire obstructive chronique
CSM	: cellules souches mésenchymateuses
CIVD	: coagulation intravasculaire disséminée
CQ	: contrôle qualité



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principe des stratégies vaccinale.....	21
Figure 2 : Structure du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2	64
Figure 3 : Génome et protéines non structurales du Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère	65
Figure 4 : Mécanisme d'entrée et cycle de vie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère	66
Figure 5 : Physiopathologie du COVID-19.....	73
Figure 6 : Résumé des thérapies potentielles du COVID-19	76
Figure 7 : Principe de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour les patients COVID-19	82
Figure 8 : Principe de la thérapie plasmatisque de convalescence pour les patients COVID-19	83
Figure 9 : Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SRAS-Cov-2.	87
Figure 10 : Répartition des participants dans les 3 sites d'études.....	112
Figure 11 : Les pourcentages des événements indésirables locaux.....	114
Figure 12 : Les pourcentages des événements indésirables systémiques	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différents types de vaccins.....	12
Tableau II : La composition des vaccins	35
Tableau III : Situation épidémiologique au Maroc	71
Tableau IV : Classification des effets indésirables au site d'injection	108
Tableau V : Classification des effets indésirables systémiques.....	109
Tableau VI : Classification des effets indésirables selon l'intensité	112
Tableau VII : Caractéristiques de base des participants dans l'étude.....	113



Sommaire



Introduction	1
Chapitre I : les vaccins et la vaccination	3
I. Le vaccin : c'est quoi ?.....	4
II. Histoire de la vaccination	4
1. Atténuation	4
2. Culture cellulaire.....	5
3. Réassortiment	6
4. Inactivation	7
5. Capsules polysaccharidiques	8
6. Vaccins à base de protéines	9
7. Génie génétique	10
III. Types de vaccins	11
1. Vaccins classiques.....	13
1.1. Vaccins vivants atténués.....	13
1.2. Vaccins tués ou inactivés.....	14
1.3. Vaccins à sous-unité.....	15
1.4. Les anatoxines.....	15
2. Vaccins de nouvelles technologies	16
2.1. Vaccins basés sur des protéines recombinantes.....	16
2.2. Vaccins à ADN	16
2.3. Vecteurs vivants recombinants	17
2.4. Pseudo-particules virales ou VLP	18
2.5. Stratégie combinée : les plasmovLP.....	19
2.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques.....	19
2.7. Vaccins cellulaires.....	20
IV. Bases immunologiques de la vaccination.....	23
1. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)	23
1.1. Les cellules dendritiques	23

1.1.1. Les monocytes-macrophages	24
1.2. Les lymphocytes.....	24
1.2.1. Les lymphocytes T	25
1.2.2. Les lymphocytes B	26
2. Mécanismes de protection induits par la vaccination	27
2.1. La réponse humorale	27
2.2. Dynamique de la formation des anticorps	28
2.2.1. La réponse primaire.....	28
2.2.2. La réponse secondaire	29
2.3. La réponse cellulaire	30
2.4. Facteurs permettant la persistance des réponses anticorps.....	30
2.5. Induction de la mémoire immunitaire	31
3. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire	32
V. Composition des vaccins	34
1. Le vaccin, un milieu complexe	34
2. Les adjuvants	35
VI. Fabrication de vaccins.....	37
1. Les réactions locales.	40
2. Les réactions générales.....	40
Chapitre II. : Données générales sur les essais cliniques	45
I. Définition d'un essai clinique	46
II. Les différentes phases d'un essai clinique	47
1. Études de phase I	47
2. Études de phase II	49
3. Études de phase III.....	51
III. La réglementation des essais cliniques.....	54
Chapitre III : Le Maroc et le vaccin Covid-19	62
I. L'infection à SARS-COV 2.....	64
1. Propriétés virales.....	64

1.1. Structure.....	64
1.2. Génome.....	64
1.3. La réplication et pathogénèse.....	65
2. Épidémiologie.....	66
3. Physiopathologie du COVID-19.....	72
4. Symptômes cliniques du COVID-19	74
5. Diagnostic du SRAS-CoV-2.....	75
6. Stratégies de traitement pour le COVID-19	76
6.1. Traitements généraux	77
6.2. Agents anti-inflammatoires.....	77
6.2.1. Glucocorticoïdes.....	77
6.2.2. Les inhibiteurs de l'interleukine-6	78
6.3. Thérapie antivirale.....	78
6.3.1. Chloroquine et Hydroxychloroquine	78
6.3.2. Interférons de type 1 (IFN – I)	79
6.3.3. Lopinavir / ritonavir (Kaletra).....	80
6.3.4. Remdesivir	81
6.3.5. Traitement combiné.....	81
6.4. Thérapie cellulaire.....	81
6.4.1. Cellules souches mésenchymateuses (CSM)	81
6.5. Immunothérapie	83
6.5.1. Thérapie plasmatique de convalescence.....	83
6.6. Composés naturels potentiellement efficaces ou traitements prometteurs.....	84
7. Prise en charge des cas de Covid-19 au Maroc	85
II. Développement du vaccin COVID-19	87
1. Diverses plates-formes pour le développement de vaccins COVID-19.....	87
1.1. Vaccin viral inactivé.....	88
1.2. Vecteur viral non répliquant	89
1.3. Vaccin ARN.....	91
1.4. Vaccin à base d'ADN	92

1.5. Sous-unité de protéine	93
III. La contribution du MAROC au développement du vaccin SINOPHARM.....	94
1. Un aperçu sur le vaccin Sinopharm.....	94
1.1. Le vaccin.....	94
1.2. Résultats des phases 1/2 des essais cliniques.....	95
2. Déroulement des essais cliniques de phase III au MAROC.....	97
2.1. Les objectifs.....	97
2.2. Protocole de l'essai clinique	97
Conclusion	117
Résumés.....	119
Bibliographie.....	123



Introduction



La vaccination est l'une des interventions médicales les plus efficaces jamais mise en œuvre dans l'histoire de l'humanité et a contribué de manière significative à la réduction de la charge de morbidité infectieuse dans de nombreux pays. Le succès de la vaccination est tel qu'aujourd'hui de nombreux citoyens considèrent les maladies infectieuses comme des fléaux du passé qui ont fondamentalement disparu, et certains s'interrogent sur l'utilité d'une vaccination continue à grande échelle. Cependant, l'arrêt de la vaccination à forte couverture entraîne un rebond quasi immédiat. Malgré le succès indéniable de vaccins, de nouvelles pandémies commençant vers la fin du 20^e siècle, comme le syndrome acquis d'immunodéficience (SIDA), ou le début du 21^e siècle, comme la nouvelle maladie à coronavirus-19 (COVID-19), illustrent que les infections représentent toujours des défis importants pour l'humanité.

La déclaration pandémique de la maladie Covid-19 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les morbidités et mortalités généralisées qui en résultent dans presque tous les pays du monde ont conduit à la recherche et au développement pour découvrir un vaccin contre le virus SRAS-CoV2. Normalement, tout nouveau développement de vaccin prend 10 à 15 ans de temps, mais la recherche d'un vaccin contre le SRAS-CoV2 se poursuit à un rythme très rapide, ce qui entraîne presque une percée dans le développement de vaccins par plusieurs institutions de recherche et fabricants de vaccins.

Le Maroc a participé aux essais cliniques de la phase III du vaccin chinois SINOPHARM, avec une participation de 600 volontaires sains dans un essai randomisé en double aveugle.

L'objectif de ce travail est de mettre en évidence les différentes stratégies vaccinales développées pour l'élaboration d'un vaccin contre le COVID-19, et de montrer l'impact de la participation du Maroc dans les essais cliniques dans sa stratégie de vaccination.



Chapitre I : ***les vaccins et la vaccination***



I. Le vaccin : c'est quoi ?

Un vaccin est un produit biologique qui peut être utilisé pour induire en toute sécurité une réponse immunitaire qui confère une protection contre une infection et / ou une maladie lors d'une exposition ultérieure à un agent pathogène[1]. Pour y parvenir, le vaccin doit contenir des antigènes dérivés du pathogène ou produits par synthèse pour représenter les composants du pathogène. Le composant essentiel de la plupart des vaccins est un ou plusieurs antigènes protéiques qui induisent des réponses immunitaires assurant une protection. Cependant, les antigènes polysaccharidiques peuvent également induire des réponses immunitaires protectrices et sont à la base de vaccins qui ont été développés pour prévenir plusieurs infections bactériennes, telles que la pneumonie et la méningite causées par *Streptococcus pneumoniae*, depuis la fin des années 1980. La protection conférée par un vaccin est mesurée dans des essais cliniques qui relient les réponses immunitaires à l'antigène du vaccin à des paramètres cliniques (comme la prévention de l'infection, une réduction de la gravité de la maladie ou une diminution du taux d'hospitalisation). Trouver une réponse immunitaire en corrélation avec la protection peut accélérer le développement et l'accès à de nouveaux vaccins.

II. Histoire de la vaccination

1. Atténuation

L'idée de l'atténuation des infections virulentes s'est développée lentement au cours des siècles. La variolation était analogue à l'utilisation de petites quantités de poison pour rendre une personne immunisée contre les effets toxiques. L'utilisation par Jenner d'un poxvirus animal (probablement la variole) pour prévenir la variole était essentiellement basée sur l'idée qu'un agent virulent pour les animaux pouvait être atténué chez l'homme[2]. Cette idée a joué un rôle dans le développement du bacille Calmette-Guérin mais est encore plus évidente dans la sélection des souches de rhésus et de rotavirus bovin pour aider à la création de vaccins contre le rotavirus humain comme mentionné ci-dessous dans la section réassortiment.

C'est Pasteur et ses collègues qui ont le plus clairement formulé l'idée de l'atténuation et démontré son utilité, d'abord avec *Pasteurella multocida*, la cause d'une maladie diarrhéique chez les poulets [3], puis avec l'anthrax chez les moutons et, plus sensationnellement, avec le virus de

la rage chez les animaux et les humains [4]. Leurs premières approches impliquaient une exposition à l'oxygène ou à la chaleur, qui ont toutes deux joués un rôle dans le développement du vaccin antirabique et dans la célèbre expérience de défi à l'anthrax à Pouilly-le-Fort [5]. Toutefois, la technique plus puissante de culture en série d'un agent pathogène in vitro ou dans des hôtes inhabituels trouve son origine chez Calmette et Guérin, qui ont fait passer 230 fois des bactéries de la tuberculose bovine en milieu artificiel pour obtenir une souche atténuée qui protège contre la tuberculose[6]. Plus tard au cours du XXe siècle, Sellards et Laigret [7] et, avec plus de succès, Theiler et Smith [8] ont atténué le virus de la fièvre jaune par passage en série dans les tissus d'embryons de souris et de poulets, respectivement.

2. Culture cellulaire

Dans les années 1940, les virologistes ont compris que l'atténuation pouvait être obtenue par le passage dans des hôtes anormaux. Notamment, Hilary Koprowski et ses collègues ont mis au point des vaccins contre la rage et la polio par voie orale en les faisant passer dans des embryons de poulet ou des souris[9] [10]. Cependant, cette méthode était inefficace et les souris n'étaient pas un milieu stérile. Une révolution a eu lieu avec la découverte que les cellules pouvaient être cultivées in vitro et utilisées comme substrat pour la croissance virale. Enders, Weller et Robbins [11] ont montré que de nombreux virus pouvaient être cultivés en culture cellulaire, y compris la polio et la rougeole, et cette méthode a été vigoureusement reprise par les développeurs de vaccins. Le vaccin oral contre la polio d'Albert Sabin et les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle ont tous été rendus possibles grâce à la sélection de clones par passage sur culture cellulaire in vitro[12]–[15]. En bref, le passage en culture cellulaire conduit à l'adaptation à la croissance dans ce milieu, et les mutants les plus capables de croissance ont souvent perdu ou modifié les gènes qui leur permettent d'infecter et de se propager dans un hôte humain. Le vaccin oral contre la polio en est un bon exemple, dans la mesure où les mutants qui apparaissent lors du passage en culture cellulaire et qui confèrent l'incapacité de provoquer une paralysie ont été isolés par la sélection de clones à faible neurovirulence chez les singes. Ces mutations sont au moins partiellement perdues après la répllication de souches atténuées dans l'intestin humain, ce qui entraîne de rares cas de paralysie après la vaccination[16]. L'adaptation des virus à la

croissance à des températures inférieures à 37 °C, la température normale des humains, s'atténue également, comme ce fut le cas pour le vaccin contre la rubéole [14]. Un autre vaccin vivant, utilisé jusqu'à présent uniquement dans l'armée pour prévenir la pneumonie épidémique, consiste en des virus adéno 4 et 7 cultivés dans des souches de cellules diploïdes humaines et administrés par voie orale pour se répliquer dans l'intestin [17]. D'autres vaccins vivants atténués par passage en culture cellulaire sont le vaccin monovalent à rotavirus atténué par passage dans des cellules Vero [18] et la souche SA14-14-2 de l'encéphalite japonaise [19].

3. Réassortiment

Certains virus à ARN ont des génomes segmentés qui peuvent être manipulés d'une manière similaire aux chromosomes des eucaryotes. La coculture de deux virus en culture cellulaire avec sélection de clones par formation de plaques permet d'isoler les virus avec des segments d'ARN des deux virus. Le réassortiment a permis la création de trois grands vaccins: le vaccin vivant et le vaccin inactivé contre la grippe [20] [21], ainsi que l'un des deux vaccins contre les rotavirus [22]. Dans le cas de la grippe inactivée, l'objectif est de sélectionner les segments codant pour l'hémagglutinine et la neuraminidase et de les combiner avec les segments codant pour les gènes internes des virus qui se développent bien. Ainsi, on obtient un virus vaccinal qui est sûr à manipuler mais qui génère quand même des anticorps fonctionnels contre les souches virulentes de la grippe.

Dans le cas du vaccin vivant contre la grippe, les segments d'ARN de l'hémagglutinine et de la neuraminidase ont été réassemblés avec un virus adapté au froid, préalablement atténué. Plus récemment, la génétique inverse a été utilisée pour générer les souches atténuées [23].

Le réassortiment a également été utilisé pour fabriquer des vaccins contre le rotavirus. Le premier, mis au point par Kapikian et al. [24], consistait en un rotavirus animal et trois réassortiments, chacun contenant 10 segments d'ARN d'un rotavirus rhésus et un codage pour la protéine de surface VP7 des rotavirus humains [24]. Pour des raisons de sécurité, ce vaccin a été remplacé par un vaccin pentavalent combinant des segments d'ARN d'un rotavirus bovin avec un segment de rotavirus humain codant pour les protéines de surface V44 ou VP7, [25] ainsi que par le vaccin monovalent mentionné précédemment sous la rubrique Culture cellulaire.

4. Inactivation

Vers la fin du XIXe siècle, on a également découvert que l'immunogénicité pouvait être conservée si les bactéries étaient soigneusement tuées par un traitement thermique ou chimique. Les premiers vaccins inactivés ont été développés plus ou moins simultanément par Salmon et Smith aux États-Unis et par le groupe de l'Institut Pasteur (Roux et Chamberland) en France [26] [27]. L'inactivation a d'abord été appliquée à des agents pathogènes tels que les bacilles de la typhoïde, de la peste et du choléra. Cette époque a été marquée par la concurrence entre les travailleurs français, allemands et anglais pour développer des vaccins antibactériens. Les premiers vaccins inactivés contre la typhoïde ont été appliqués par Wright et Semple en Angleterre et Pfeiffer et Kolle en Allemagne [28] [29]. Les humains ont été vaccinés contre la peste par Haffkine, en utilisant des bacilles de la peste inactivés [30]. Des vaccins vivants contre le choléra ont été développés par Ferran en Espagne et Haffkine en France [31], mais c'est finalement le vaccin développé par Kolle à l'aide de bacilles du choléra inactivés par la chaleur qui est venu en usage général [32]. Ce vaccin a été administré par voie parentérale, mais il était douloureux et ne donnait pas une immunité durable. Plus récemment, un vaccin a été mis au point qui consiste à administrer oralement des bactéries tuées du choléra, avec ou sans la sous-unité B de la toxine du choléra [33]. Le vaccin anticoquelucheux à cellules entières inactivée par la formaline a d'abord été testé par Madsen [34] et s'est révélé par la suite relativement efficace pour lutter contre les maladies graves [35]. Toutefois, ce sont les travaux ultérieurs de Kendrick et Eldering qui ont permis la normalisation et la sécurité d'un vaccin à cellules entières [36].

En 1923, Glenny et Hopkins ont rendu la toxine diphtérique moins toxique par un traitement au formol [37]. Ramon a amélioré cette découverte et a montré qu'il était possible d'inactiver la toxicité de ces molécules tout en conservant leur capacité à induire des anticorps neutralisant les toxines [38].

Au XXe siècle, l'inactivation chimique a également été appliquée aux virus. Le vaccin antigrippal a été le premier vaccin à virus inactivé réussi [39], et l'expérience acquise avec ce vaccin a bien servi à Salk dans ses efforts fructueux pour développer un vaccin antipoliomyélitique inactivé [40]. Plus tard, le vaccin contre l'hépatite A a été préparé par Provost

et ses collègues, également sur la base d'une inactivation chimique [41]. L'excellente efficacité de cette dernière témoigne de la capacité d'une inactivation soignée à maintenir l'immunogénicité.

Des virus entiers ou des sous-unités de virus inactivés ont été utilisés pour fabriquer des vaccins efficaces contre le virus de l'encéphalite japonaise et le virus de l'encéphalite transmise par les tiques [42]–[44].

5. Capsules polysaccharidiques

Au début de l'histoire de la bactériologie, des études morphologiques et des analyses chimiques ont montré que de nombreux agents pathogènes étaient entourés d'une capsule de polysaccharide et que des anticorps contre la capsule pouvaient favoriser la phagocytose. La première utilisation de cette information pour faire un vaccin a été le développement d'un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque par Artenstein, Gottschlich et leurs collaborateurs [45]. Ce vaccin a permis de contrôler les maladies épidémiques et endémiques chez les recrues militaires. La bactériologie de base a également suggéré que les polysaccharides pneumococciques étaient immunogènes bien qu'il y ait des différences chimiques entre les multiples sérotypes. Heidelberg et Macleod, puis l'Autriche, ont encouragé la création de combinaisons de polysaccharides pneumococciques multiples pour prévenir les infections invasives [46] [47]. Ce principe a ensuite été appliqué au polysaccharide capsulaire de *Hemophilus influenzae* type b par Anderson, Smith, Schneerson, Robbins et leurs collègues [48] [49]. L'antigène Vi présent dans la capsule du bacille typhoïde a été transformé en vaccin par Landy et ses collègues [50].

Tous les vaccins polysaccharidiques capsulaires ont généré des anticorps sériques qui ont empêché la bactériémie et donc la maladie des organes terminaux chez les adultes, mais ils n'étaient pas immunogènes chez les nourrissons, qui sont incapables de développer une réponse des cellules B au seul polysaccharide. Ce problème a été résolu en couplant les polysaccharides aux protéines, ce qui a permis aux cellules T d'aider les cellules B. En outre, alors que les vaccins polysaccharidiques n'empêchaient pas le transport nasopharyngé des bacilles, les vaccins conjugués l'empêchaient et ajoutaient ainsi la dimension de l'immunité de troupeau à l'immunisation contre les trois principaux pathogènes bactériens de la petite enfance. Curieusement, l'utilité de la conjugaison des protéines des polysaccharides avait été

démontrée par Avery et Goebel en 1929 [51], mais cette découverte n'a pas été mise à profit avant que Schneerson, Robbins et leurs collègues ne mettent au point un vaccin conjugué contre *H. influenzae* de type b [49]. Finalement, ce principe a été appliqué aux vaccins antiméningococciques et antipneumococciques, avec pour résultat le contrôle à la fois des infections invasives et de la propagation des organismes. *Hi b* et certains sérogroupes de méningocoques ont été complètement contrôlée alors que le pneumocoque les sérogroupes présents dans les vaccins ont considérablement réduit les causes de la maladie.

6. Vaccins à base de protéines

Outre les anatoxines tétanique et diphtérique, mentionnées ci-dessus sous la rubrique "Inactivation", plusieurs vaccins sont constitués de protéines partiellement ou totalement purifiées. La plupart des vaccins antigrippaux inactivés utilisés aujourd'hui sont générés par la culture des virus dans des œufs embryonnés, puis par la décomposition du virus entier à l'aide de détergents. La protéine d'hémagglutinine virale (HA) est purifiée pour servir d'antigène au vaccin, bien que d'autres composants du virus de la grippe puissent être présents dans le produit final [52].

Les vaccins anticoquelucheux acellulaires ont remplacé les vaccins anticoquelucheux à cellules entières dans de nombreux pays afin de réduire les réactions à ces derniers. Les vaccins acellulaires autorisés sont constitués d'une à cinq protéines du bacille de la coqueluche, qui sont destinées à reconstituer l'efficacité du vaccin à cellules entières sans générer de réactions fébriles. Sato et Sato ont créé le premier vaccin de ce type pour utilisation au Japon en 1981 [53], mais de nombreux autres vaccins acellulaires ont été homologués après des essais approfondis menés dans les années 1990 [54].

Bien que Pasteur et ses collègues aient fait vaccin à cellules entières inactivées contre la maladie du charbon (anthrax) dans l'histoire de la vaccinologie, ce n'est qu'en au début des années 60 qu'un vaccin a été mis au point pour la biodéfense par l'armée américaine, basée sur protéine de l'antigène protecteur de l'anthrax sécrétée par l'organisme [55]. Une autre amélioration sur un vaccin développé à l'origine par Pasteur a été la création d'une rage produite par culture cellulaire par Wiktor, Koprowski et leurs collègues dans les années 1970 [56]. Humain, singe ou poulet Les cellules sont utilisées pour cultiver le virus, qui est ensuite purifié et inactivé. La glycoprotéine antirabique est l'antigène protecteur du vaccin.

7. Génie génétique

La révolution du génie génétique vers la fin du XXe siècle a eu un impact considérable sur le développement des vaccins. Le premier fruit de cette révolution a été le vaccin contre l'hépatite B. Au départ, Hilleman et ses collègues avaient purifié l'antigène de surface de l'hépatite B particule provenant du sérum de patients naturellement infectés et a inactivé tout virus vivant résiduel [57]. Toutefois, ce type de vaccin ne pourrait pas être pratique à long terme. Valenzuela et al. [58] ont placé la séquence codante de l'antigène S dans des cellules de levure et ont pu produire de grandes quantités de particules d'antigène de surface in vitro. Le génie génétique a été utilisé pour produire de nombreux antigènes candidats pour des vaccins dans des cellules de levure, des cellules animales ou des cellules d'insectes produisant un antigène en culture.

Deux vaccins bactériens à virus vivant sont administrés par voie orale : le vaccin Ty21a contre la typhoïde, qui est une souche mutée chimiquement pour priver l'organisme des enzymes qui contribuent à la virulence [59], et le vaccin contre le choléra CVD103-HgR, qui est incapable de synthétiser la toxine complète du choléra [60]. Ces deux vaccins ont été rendus possibles après que le génie génétique ait fourni les outils nécessaires à l'excision de l'ADN bactérien.

De nombreux virus et bactéries sont en sous-activité comme vecteurs d'antigènes vaccinaux. Poxvirus, adénovirus, bacille Calmette-Guérin, et autres microbes relativement atténués ont eu des gènes pour des antigènes protecteurs de des agents pathogènes insérés dans leurs génomes. Les vecteurs sont ensuite injectés et subissent soit abortive ou de reproduction complète, exprimant les gènes insérés dans les deux cas. Le premier vecteur autorisé est la souche 17D atténuée de la fièvre jaune, qui sert de vecteur pour les gènes prM et E de l'encéphalite japonaise et donc d'immuniser contre ce dernier [61].

Le développement du vaccin contre le virus du papillome humain (HPV) a été rendu possible grâce aux propriétés de la protéine L1 du virus [62] [63]. Cette protéine induit des anticorps protecteurs, mais ce qui la rend particulièrement immunogène, c'est qu'elle s'agrège pour former des particules de type viral (VLP) qui sont beaucoup plus immunogènes que la protéine soluble. La L1 est produite dans les cellules de levure ou d'insecte, et les VLP qui y sont produites constituent la base des vaccins actuels.

L'HA de la grippe a été produit dans des cellules d'insectes et induit des anticorps sans risque d'allergie aux protéines de l'œuf [64] [65].

Un vaccin contre la maladie de Lyme a été brièvement mis sur le marché. Le vaccin était constitué de la protéine OspA de *Borrelia burgdorferi*, produite dans *Escherichia coli* [66] [67].





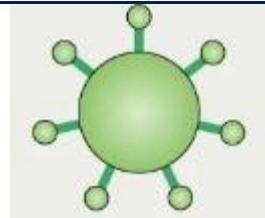
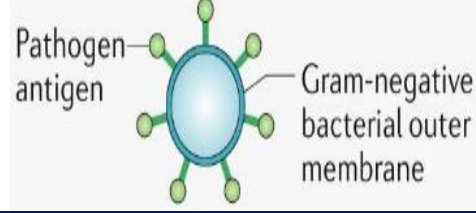
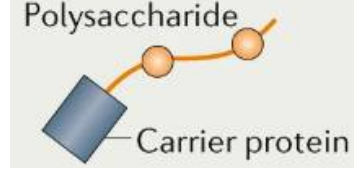
Plus récemment, un vaccin contre le méningocoque du groupe B a été homologué. Il consiste en quatre protéines identifiées par analyse génomique qui induisent des anticorps bactéricides conjointement avec une vésicule membranaire externe de l'organisme [68]. Il s'agit du premier vaccin mis au point par la "vaccinologie inverse", dont Rappuoli et ses collaborateurs ont été les pionniers [69], et grâce auquel l'analyse génomique permet de sélectionner les protéines qui induisent des réponses immunitaires protectrices.

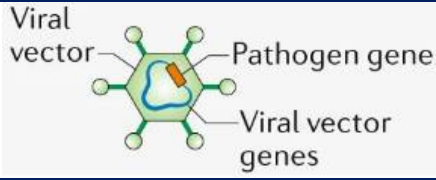
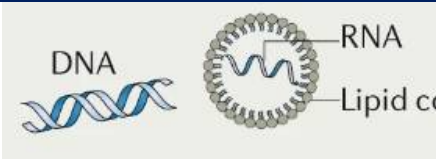
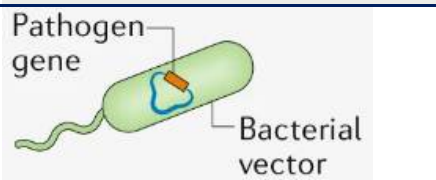
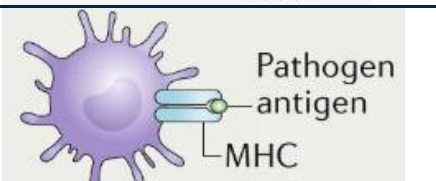
III. Types de vaccins

Le développement du vaccin contre la variole en 1776 et celle de la rage en 1885 marquent le début d'une période sanitaire dont le XXe siècle constitue à ce jour l'apogée. Les vaccins inventés ont permis de lutter contre des pandémies tels que la peste, la tuberculose, le tétanos, ou la poliomyélite.

Les vaccins sont généralement classés comme vivants ou non vivants (parfois appelés ``inactivés ``) pour distinguer les vaccins contenant des souches de répllication atténuées de l'organisme pathogène concerné de ceux qui ne contiennent que des composants d'un pathogène ou des organismes entiers tués. En plus des vaccins vivants et non vivants ``traditionnels `` , plusieurs autres plates-formes ont été développées au cours des dernières décennies, notamment des vecteurs viraux, des vaccins à ARN et ADN à base d'acide nucléique et des particules de type viral.

Tableau I : Différents types de vaccins.[1]

Type de vaccin		vaccins autorisés utilisant cette technologie	L'introduction pour le première fois
vivant atténué (affaibli ou inactivée)		Rougeole, oreillons, Grippe, fièvre jaune, rubéole, polio oral, BCG,...	1798 (variole)
tué ou inactivé		Hépatite A, rage, polio, coqueluche à cellules entières,...	1896 (typhoïde)
anatoxine		Diphtérie, tétanos	1923 (diphtérie)
sous-unité		Coqueluche, grippe, hépatite B, méningocoque, pneumocoque, typhoïde, hépatite A	1970(anthrax)
particule virale		Papillomavirus humain	1986 (hépatieB)
vésicule de la membrane externe	 Pathogen antigen — Gram-negative bacterial outer membrane	Méningocoque du groupe B	1987 (Méningocoque du groupe B)
Protéine-polysaccharide conjugué	 Polysaccharide — Carrier protein	<i>Haemophilus influenzae</i> type B, pneumocoque, méningocoque, typhoïde	1987 (H.influenzae type B)

Vecteur viral		Ebola	2019 (Ebola)
vaccin à base d'acide nucléique		SARS-Cov-2	2020 (SARS-Cov-2)
Vecteur bactérien		expérimental	
cellule présentatrice d'antigène		expérimental	
Représentation schématique de différents types de vaccins contre les agents pathogènes; le texte indique contre quels agents pathogènes certains vaccins sont homologués et quand chaque type de vaccin a été introduit pour la première fois. BCG, <i>Mycobacterium bovis</i> bacillus Calmette – Guérin.			

1. Vaccins classiques

1.1. Vaccins vivants atténués

Ce les premiers vaccins produits. Aujourd’hui ils sont utilisés pour prévenir la rougeole, les oreillons, la varicelle, la rubéole, la fièvre jaune, la poliomyélite (vaccin oral), la tuberculose ou les gastroentérites à rotavirus. Ces vaccins sont composés de souches de virus ou de bactéries qui ont perdu leur pouvoir pathogène, tout en gardant leurs capacités de se développer dans l’organisme[70].

L’atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du micro-organisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables (de température, d’espèce cellulaire) ou par voie chimique. Pour la plupart des cas, ces vaccins sont dirigés contre des virus car la mise au point de vaccins antibactériens atténués s’est révélée problématique (souches atténuées difficilement obtenues). Ces vaccins, qui induisent une véritable infection sans manifestation

pathologique, génèrent une réponse immunitaire complète (cellulaire et humorale), efficace et une protection maintenue sur le long terme, et ce le plus souvent après une seule injection. Cependant, ces vaccins vivants soulèvent un problème d'innocuité, interdisant leur utilisation chez des sujets immunodéprimés, et rendant l'application de cette approche vaccinale atténuée impossible contre des cibles qui présentent une forte capacité à muter (VIH, virus de l'hépatite C...), en raison du risque trop élevé de réversion vers un phénotype virulent. De plus, ces vaccins vivants requièrent des conditions de stockage et de distribution contraignantes (chaîne du froid à respecter) limitant leur distribution dans les pays en voie de développement.

1.2. Vaccins tués ou inactivés

Cette méthode « classique » de vaccination consiste à inoculer des micro-organismes entiers inactivés (tués). Ces vaccins restent de bons immunogènes capables d'induire une réponse humorale satisfaisante et protectrice et ils sont exempts de tout problème d'innocuité (sauf liée à des réactions immunologiques inadaptées) [70]. Plusieurs vaccins viraux de ce type sont actuellement commercialisés : contre la grippe, la poliomyélite (vaccin injectable), l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, et la rage. Ces vaccins ont également été particulièrement utilisés lors du développement des vaccins antibactériens de première génération, constitués de bactéries entières tuées : *Salmonella typhi* pour la typhoïde, *Bordetella pertussis* pour la coqueluche, le vibron cholérique pour le choléra. Bien que l'innocuité de ces vaccins est un avantage évident, l'absence d'infection limite leur efficacité comme en témoigne le schéma vaccinal qui requiert des doses élevées et des injections de rappel pour induire une immunité à long terme. Aussi, ces micro-organismes tués sont pris en charge par le système immunitaire comme tout autre antigène exogène (extracellulaire) et induisent par conséquent une faible activation des lymphocytes T cytotoxiques, qui sont pourtant des cellules essentielles dans la lutte contre les germes à développement intracellulaire. En marge, d'autres types de vaccins inactivés ont été établis, contre la diphtérie et le tétanos, à partir d'anatoxines correspondant à des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou à la chaleur. L'efficacité de ces vaccins est satisfaisante et les mécanismes de l'immunité reposent dans ce cas exclusivement sur la persistance d'anticorps neutralisants.

1.3. Vaccins à sous-unité

Dans l'objectif de renforcer la sécurité vaccinale, de nouveaux vaccins, dits sous-unitaires, sont apparus dans les années soixante-dix. Ces types de vaccins acellulaires sont composés d'un nombre restreint d'antigènes, isolés et purifiés à partir des constituants de surface des micro-organismes (polysaccharidiques ou protéiques) et qui constituent les cibles des anticorps. Conjointement, le progrès de la biologie moléculaire et les techniques de recombinaison génétique ont permis de révolutionner le mode de fabrication de ces vaccins, produits alors par génie génétique. Le clonage en levure (*Saccharomyces cerevisiae*) ou en cellules de mammifère (cellules ovariennes de hamster chinois) du gène codant l'antigène HBs et son expression a permis le développement du premier vaccin sous-unitaire dit recombinant, et a remplacé définitivement les vaccins hépatite B d'origine plasmatique. Ces nouveaux vaccins sont révélateurs de l'évolution de la vaccinologie au cours du XXe siècle. L'« adjuvantisation » des protéines recombinantes avec les sels d'aluminium (seuls adjuvants autorisés) favorisant les réponses anticorps, a également accentué ce déséquilibre entre les réponses induites de type humorale ou cellulaire.

1.4. Les anatoxines

Selon la définition de la Pharmacopée Européenne les anatoxines bactériennes sont des substances préparées à base de toxines par réduction de leur toxicité à un niveau non décelable ou par neutralisation complète de cette toxicité aux moyens de méthodes physiques ou chimiques, tout en maintenant des propriétés immunogènes adéquates. Ils sont obtenus à partir de souches de micro-organismes sélectionnées. La méthode de préparation est choisie de manière à transformer d'une façon irréversible la toxine en anatoxine. Les anatoxines sont purifiées avant et/ou après détoxification. Les vaccins anatoxiques peuvent être adsorbés »

Deux pathologies peuvent être prévenues par vaccination : il s'agit de la diphtérie et du tétanos.

La méthode de préparation est semblable à celle mise au point par Ramon en 1924 : l'anatoxine est préparée à partir d'une production de toxine purifiée.

Pour cela on utilise des cultures de semences d'une souche de bactérie fortement toxigène.

Les cultures sont recueillies en fin de croissance à partir d'un milieu de culture approprié exempt de substances reconnues comme ayant provoqué des réactions toxiques, allergiques ou autres.

La toxine est purifiée puis détoxifiée par le formaldéhyde et la chaleur à 39°C pendant 28 à 31 jours. Puis elle est préparée par adsorption de l'anatoxine sur du phosphate d'aluminium hydraté, de l'hydroxyde d'aluminium ou du phosphate de Calcium dans une solution de chlorure de sodium à 0,9%.

2. Vaccins de nouvelles technologies

2.1. Vaccins basés sur des protéines recombinantes

Certain pathogènes se cultivent difficilement en laboratoire et posent problème pour le développement de vaccins. C'est le cas de plusieurs virus tel que HCV, HBV, de bactéries comme *Mycobacterium leprae* ou *Helicobacter pylori* et de parasites comme *Plasmodium falciparum* (parasite du paludisme). L'avancée a été donc la production de protéines recombinantes, issue de la génie génétique. Les gènes d'intérêt exprimant des antigènes capables d'induire une réponse immunitaire protectrice sont insérés dans un plasmide. Celui-ci est ensuite introduit dans une cellule hôte (transfection), comme une bactérie (*E. coli*), une levure (*S. cerevisiae*), ou des cellules de mammifère en lignée cellulaire (*Chinese Hamster Ovary cells*, *cellules Vero*, etc.). Ces cellules expriment alors une molécule recombinante ayant conservé ses propriétés antigéniques et immunogènes[71].

Les avantages de ces vaccins, basés sur des protéines recombinantes, sont multiples. En plus de la possibilité de produire l'antigène souhaité, il est possible d'en augmenter la production et en conséquence de faciliter sa purification. Toutefois, la production d'une protéine recombinante dans un hôte (bactérie, levure ou cellule de mammifère) ne donne pas toujours la configuration moléculaire native, souvent nécessaire pour l'induction d'anticorps protecteurs. Par exemple, la glycosylation de la protéine recombinante, indispensable à l'antigénicité, la conformation et la stabilité protéique, n'est pas assurée chez tous les hôtes.

2.2. Vaccins à ADN

La vaccination génétique ou bien vaccination par ADN nu est un concept novateur en vaccinologie, né au début des années 90 [72]. Il consiste à introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien. Les avantages de ce type de vaccin sont nombreux. Les vecteurs en plus de

leurs facilités de construction et de production en grandes quantités ils sont très stables même à température ambiante ; en conséquence, le stockage, le transport et la distribution sont plus pratiques et moins contraignants. Il est également possible d'élargir la valence vaccinale par la construction des vecteurs multiples qui contiennent différents gènes codant de multiples antigènes [73], [74]. L'antigène produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans les cellules transfectées et sera donc directement présenté par les molécules du CMH de classe I. Lorsque la cellule transfectée est une cellule présentatrice d'antigènes (CPA), elle aura la capacité de déclencher une réponse CTL après migration vers les ganglions lymphoïdes où elle présentera l'antigène associé aux molécules CMH classe I aux lymphocytes T CD8+. L'expression de l'antigène par d'autres types de cellules (myocytes ou kératinocytes) semble contribuer également au déclenchement des réponses immunitaires. Les modifications post-traductionnelles ajoutées aux protéines produites dans les cellules transfectées assurent une conformation native des antigènes, contribuant ainsi au développement de réponses anticorps après leur externalisation. De plus, la capture par les cellules présentatrices d'antigènes de ces protéines néo-exprimées assure l'activation des lymphocytes « helper » T CD4+ qui renforcent les réponses immunitaires induites. Les vaccins à ADN représentent une stratégie sûre et simple pour induire des réponses immunitaires complètes (humorales et CTL), et font de cette approche une alternative de choix à l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion vers la virulence des souches vaccinales atténuées, et à ceux des vaccins protéiques recombinants connus pour induire de faibles réponses CTL.

2.3. Vecteurs vivants recombinants

La vaccination au moyen de vecteurs vivants recombinants est considérée comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, avec une particularité qui réside dans l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule qui s'avère efficace et non limitante. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs viraux ou bactériens vivants non-réplicatifs[70]. Les vecteurs viraux constituent les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert de matériel génétique dans la cellule hôte. Par définition, un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement éliminés (le virus est alors défectif pour la réplication) et remplacés par des

séquences géniques codant les antigènes d'intérêt. Parmi les virus modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination on a ; les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des *Poxviridae* sont principalement utilisés. Chaque vecteur possède ses avantages et ses limites, portant notamment sur la taille des inserts véhiculés, le tropisme cellulaire du vecteur et son immunogénicité. Comme mentionné précédemment, c'est l'efficacité d'infection des cellules et donc le fort taux d'expression des antigènes, qui font de ces vecteurs des candidats vaccins de choix. Un autre avantage considérable de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable. Leur efficacité est soulignée par leur capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection. L'expression intracellulaire des antigènes fait de ces vecteurs des vaccins particulièrement efficaces pour induire des réponses CTL. Contrairement, leur inconvénient majeur, en plus de celui lié à la pathogénicité potentielle du virus utilisé suite à une éventuelle recombinaison avec un virus sauvage, réside dans l'immunogénicité de ces vecteurs. En effet, suite à l'injection du vecteur viral recombinant, le système immunitaire réagit à la fois contre l'antigène nouvellement exprimé mais également contre le vecteur lui-même.

2.4. Pseudo-particules virales ou VLP

Les VLP (« virus-like particle » en anglais) sont des particules vaccinales constituées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière, reproduisant fidèlement la structure des particules virales [70]. L'absence de génome viral et l'assemblage particulière de ces immunogènes font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de leur haut niveau de sécurité. Parmi les vaccins de type VLP qui sont déjà commercialisés on a les vaccins contre les infections à l'hépatite B et à papillomavirus humains (HPV) responsables du cancer du col de l'utérus. La production de ces vaccins est systématiquement réalisée par génie génétique. Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés résulte de l'assemblage des protéines de capsid et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire (de mammifère ou d'insecte).

La forte immunogénicité des VLP a conduit leur utilisation comme des plateformes antigéniques, en implantant dans les protéines structurales des antigènes vaccinaux (épitopes ou polypeptides) hétérologues [75]. Ce greffage antigénique est réalisé principalement par génie génétique, générant une protéine de fusion entre les antigènes et les protéines structurales. Alternativement, l'association entre les deux entités peut être réalisée par couplage chimique. L'immunogénicité remarquable des VLP peut s'expliquer par leur capacité à être efficacement reconnues et prises en charge par le système immunitaire. La dimension des VLP, leur structure particulière et leur capacité à interagir avec des récepteurs cellulaires de surface facilitent leur migration vers les organes lymphoïdes drainant et leur capture par les CPA résidentes. Une fois capturés, les antigènes dérivés sont dégradés et présentés efficacement par les molécules de CMH classe II et exceptionnellement par les molécules de classe I (mécanisme de présentation antigénique croisée). Il est également proposé que la répétition des motifs antigéniques présents à la surface des VLP facilite l'activation des lymphocytes B et la sécrétion d'anticorps [76]. L'ensemble des données d'immunogénicité obtenues dans les modèles d'études expérimentaux et chez l'homme confirme le potentiel des VLP à induire des réponses immunitaires complètes et de forte intensité.

2.5. Stratégie combinée : les plasmovLP

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de produire in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux [70]. Cette catégorie de vaccin réunit les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en assurant une très forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées. L'avantage de la formation des VLP a également été observé pour la génération des anticorps neutralisants [77] et l'induction d'une immunité antivirale protectrice [78].

2.6. Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle majeur dans l'induction des réponses immunitaires, cela a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. Ces cellules immunitaires assurent la capture et la présentation des antigènes qui sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin. De nombreuses stratégies cherchent à délivrer

spécifiquement les antigènes vers les cellules dendritiques. Pour ce faire, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques [79] ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques [80], [81].

Il a également été proposé de cibler spécifiquement les CPA à l'aide de vecteurs viraux recombinants (lentivirus) pseudotypés avec une enveloppe mutée, rendue spécifique des cellules dendritiques [82]. D'une manière globale, il a été établi que ces stratégies favorisent la présentation antigénique par les CPA et l'induction des réponses CTL [83].

2.7. Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires, destinés spécifiquement aux immunothérapies anti-tumorales, sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux [70]. L'utilisation, en vaccination anti-tumorale, de cellules tumorales inactivées associées à un adjuvant, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. Pour ce type de vaccin, la difficulté d'accès et de purification de cellules tumorales ainsi que la découverte d'antigènes communs à un même type de tumeur ont conduit à utiliser en thérapeutique des lignées cellulaires tumorales allogéniques (non-spécifiques) préférentiellement à des cellules spécifiques du patient. Dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immunostimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation [84]. Ces modifications font de ces cellules tumorales de véritables CPA artificielles capables d'activer efficacement les lymphocytes T spécifiques des antigènes tumoraux. Alternativement, une autre stratégie qui consiste à utiliser des cellules dendritiques chargées avec des antigènes tumoraux ce qui permet d'induire efficacement des réponses T spécifiques chez les patients traités [85]. Les antigènes tumoraux peuvent être apportés sous forme de broyat tumoral, de peptides synthétiques spécifiques de la tumeur et pouvant être présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du patient, ou de séquences génétiques (ADN ou ARN) spécifiques des antigènes exprimés ex-

vivo dans les cellules dendritiques. Malgré son efficacité d'initiation des réponses immunitaires, force est de constater que cette stratégie n'a obtenu que de faibles réponses cliniques objectives. Il est aujourd'hui admis la nécessité de combiner cette stratégie à des stratégies adjuvantes, tel l'ajout de ligands aux « toll-like receptor » ou à la molécule CD40, qui induisent l'activation des cellules présentatrices d'antigènes et renforcent leur capacité stimulatrice (par augmentation d'expression des molécules de costimulation en surface). Par ailleurs, des interventions complémentaires qui règlent le problème de la phase de reconnaissance de la cellule tumorale et celui de la tolérance locale induite par la tumeur sont également proposées.

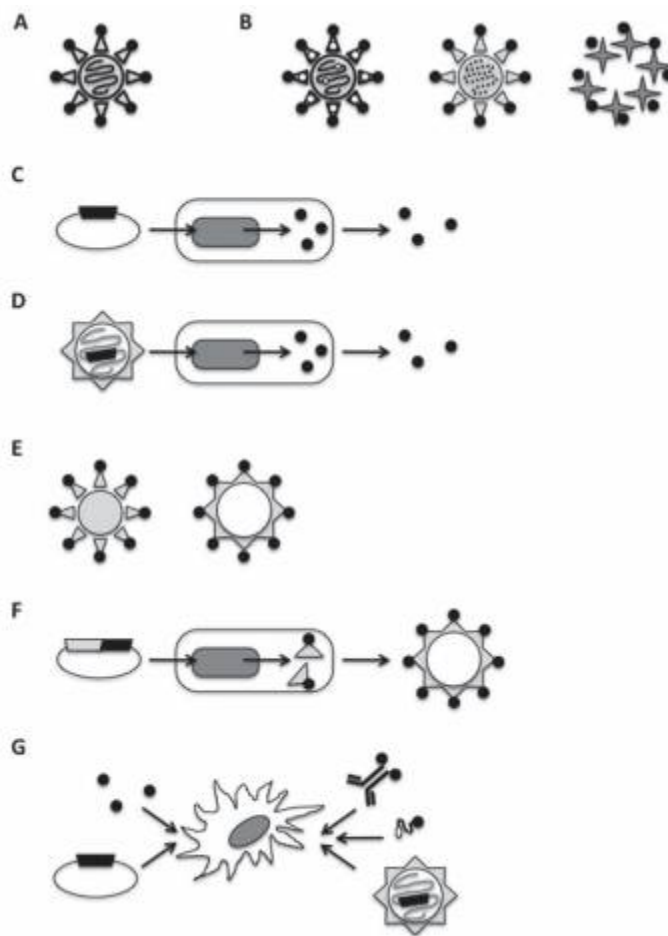


Figure 1 : Principe des stratégies vaccinale[70].

(A) Virus sauvage. Représentation schématique du virus contre lequel les stratégies vaccinales sont destinées. Les cercles noirs illustrent l'antigène cible. **(B) Vaccins classiques.** Les vaccins vivants atténués (figure gauche) sont des virus apathogènes obtenus à partir des virus sauvages, après mutations (cercles blancs), induites par passage sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables ou par génie génétique. Les vaccins tués (figure du milieu) sont obtenus par traitement chimique ou à la chaleur des virus sauvages. Les vaccins sous-unitaires (figure droite) sont obtenus par purification des antigènes isolés à partir des constituants de surface du virus sauvage ou par production in vitro grâce au génie génétique. **(C) Vaccins à ADN.** Les antigènes sont exprimés in situ après administration de plasmides d'ADN porteurs des séquences génétiques codant les antigènes vaccinaux. **(D) Vecteurs vivants recombinants.** Les séquences génétiques codant les antigènes vaccinaux sont véhiculées par un vecteur viral recombinant, le plus souvent déficient pour la réplication. **(E) Pseudo- particules virales ou VLP.** Les VLP homologues (figure gauche) sont formées par assemblage des protéines de structure du virus sauvage. Les particules, de structure comparable à celles du virus sauvage, sont vides de génome viral. Des VLP hétérologues (figure droite) peuvent être générées à partir de protéines structurales de virus hétérologue sur lesquelles sont fusionnés ou greffés les antigènes vaccinaux. **(F) PlasmoVLP.** Les plasmoVLP sont des vaccins ADN optimisés, autorisant la formation de VLP homologues ou hétérologues in situ après expression. **(G) Ciblage des cellules dendritiques.** Différentes stratégies visant à délivrer les antigènes spécifiquement aux cellules dendritiques sont développées. L'apport antigénique peut se faire ex-vivo (figure gauche) par ajout de protéines recombinantes ou par transfection d'un plasmide d'ADN porteur des séquences antigéniques sur une culture de cellules dendritiques qui seront ensuite injectées au patient. Le ciblage des cellules dendritiques peut se faire in vivo (figure droite) au moyen d'anticorps, de protéines bactériennes ou de vecteurs viraux capables de se lier spécifiquement aux récepteurs de surface des cellules dendritique.

IV. Bases immunologiques de la vaccination

Les mécanismes de l'immunité acquise après vaccination sont semblables à ceux que l'organisme développe lors des affections microbiennes.

L'objectif de la vaccination est de permettre au système immunitaire d'identifier des antigènes comme étrangers et de lancer les processus immunitaires qui aboutiront à l'induction des mécanismes nécessaires à la protection de l'organisme.

La vaccination consiste à introduire un antigène dans l'organisme ce qui va déclencher une réponse immunitaire non spécifique ou innée immédiate, et une réponse immunitaire spécifique ou adaptative retardée de trois à cinq jours, qui peut être humorale, cellulaire ou les deux à la fois. Cette réponse immunitaire spécifique caractérise la réponse de l'organisme face au geste vaccinal[86].

Les cellules de la réponse immunitaire vaccinale

Schématiquement, on distingue deux types de cellules intervenant dans la réponse immunitaire spécifique

- les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques et les macrophages)
- les lymphocytes (B et T)[86].

1. Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

1.1. Les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle fondamental dans le contrôle des réponses immunitaires. Leur principale fonction consiste à présenter l'antigène aux lymphocytes T, d'où le nom de « cellules présentatrices de l'antigène professionnelles ».on distingue deux types de cellules dendritiques :

-Les cellules dendritiques immatures sont spécialisées dans la capture de l'antigène et sa dégradation en peptides antigéniques. Ces derniers sont ensuite chargés sur les molécules du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou de classe II. Ces cellules dendritiques immatures n'ont cependant pas la capacité de stimuler les cellules T de façon efficace.

- Les cellules dendritiques matures stimulent les lymphocytes T naïfs qui circulent au niveau des zones T des organes lymphoïdes et initient la réponse immunitaire spécifique en leur présentant le complexe CMH-peptide. Ces cellules sont également capables d'activer les cellules " natural killer " en produisant de l'interleukine de type 2 (IL-2)[86]

1.1.1. Les monocytes-macrophages

Les monocytes assurent une fonction importante dans le déclenchement ainsi que dans l'expression des réponses immunitaires innées et spécifiques.

Ils participent pratiquement à tous les niveaux de la réponse immunologique spécifique: leur rôle est majeur dans la dégradation de l'antigène en peptides et sa présentation aux lymphocytes T. Ils participent à la réponse immunitaire grâce à la synthèse de nombreuses cytokines actives sur les lymphocytes T : les IL-1 nécessaires à l'initiation de la réponse immune, l'IL-10, l'IL-12 ou le TGF- β qui modulent la polarisation de la réponse immunitaire. Les macrophages reçoivent aussi des informations des lymphocytes T par l'intermédiaire de cytokines qui confèrent aux macrophages une activité cytolytique ou suppressive. Ils peuvent être des cellules cytotoxiques[86].

1.2. Les lymphocytes

On distingue deux catégories de lymphocytes: les lymphocytes issus de cellules souches originaires de la moelle osseuse, mais dont la maturation dépend du thymus (lymphocytes T, ou LT) et les lymphocytes qui se différencient, dans la moelle osseuse chez l'homme (lymphocytes B, ou LB).

Selon leur durée de vie, on peut différencier deux sous-types de lymphocytes : ceux ayant une vie courte, en moyenne quatre à cinq jours, et ceux à durée de vie longue, dits " lymphocytes mémoires " jouant un rôle important dans les réponses secondaires, lors des rappels vaccinaux[86].

1.2.1. Les lymphocytes T

Ces cellules sont classiquement responsables de l'immunité à médiation cellulaire, qui est à l'origine des processus d'hypersensibilité retardée et de cytotoxicité. Ils jouent également un rôle essentiel dans la régulation des réponses immunitaires, en coopération étroite avec les autres cellules notamment en les lymphocytes B au cours des réponses humorales.

Les lymphocytes T ne reconnaissent que les antigènes préalablement modifiés et présentés par les cellules présentatrices de l'antigène associés à des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Lors d'un contact avec cet antigène, il se produit une activation des lymphocytes T qui subissent une réaction blastique, grâce à l'action de l'IL-2 qu'ils produisent alors, lors de laquelle ils se divisent pour donner naissance à des cellules filles matures, responsables des réactions immunologiques dites cellulaires.

Au sein des lymphocytes T matures on distingue, par l'expression de deux marqueurs, deux sous-populations essentielles, : les LT CD4+ ou LT helper (LTh), encore appelés auxiliaires, ou les LT CD8+, encore appelés cytotoxiques (LTc).

Schématiquement, les LTh ont une fonction régulatrice d'amplification des réponses immunitaires, par leur capacité à produire de grandes quantités de diverses cytokines. En fonction du profil de cytokines produit, on les subdivise en LTh1 (impliquées dans l'immunité cellulaire) ou LTh2 (impliquées dans les réactions humorales) au stade ultime de leur différenciation.

Les LTc produisent également des cytokines, mais en quantité moindre. On distingue de la même façon que les LTh, en fonction du profil de cytokine produit, en cellules LTc1 et LTc2.

Les LTc reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH, c'est-à-dire présentes sur toutes les cellules de l'organisme, contrairement aux LTh qui ne reconnaissent que les molécules de classe II, présentes uniquement sur les CPA.

Les LTc sont susceptibles de détruire des cellules infectées par des virus ou des bactéries à développement intracellulaire[87] [86].

1.2.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B sont des cellules spécialisés dans la production d'anticorps spécifiques et assurent l'immunité humorale qui est à la base des réactions d'hypersensibilité immédiate, de phagocytose et cytolysse de certains micro-organismes en présence de complément.

Au contact de l'antigène, les lymphocytes B quiescentes se différencient en plasmocytes hautement spécialisés dans la synthèse et l'excrétion des immunoglobulines ou anticorps, et ce, après une succession de réactions cellulaires.

Certains antigènes ont la capacité d'activer directement les lymphocytes B, le plus souvent des antigènes polysidiques. Cette activation est appelée réaction thymo-indépendante, par opposition à la réaction thymo-dépendante qui caractérise la plupart des antigènes (en particulier protéiques) et nécessitent la présence de lymphocytes T auxiliaires pour amplifier leur croissance et se différencier.

Après internalisation de ces antigènes, les lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMH II.

Les lymphocytes Th reconnaissent les structures antigéniques présentées à la surface de ces lymphocytes B et produisent des cytokines permettant leur transformation en plasmocytes sécrétant des anticorps.

Une maturation d'affinité aboutit à la production d'immunoglobuline (Ig) G ou A ainsi que de cellules lymphocytes B mémoire : celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact, une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA[86].

2. Mécanismes de protection induits par la vaccination

Les mécanismes de protection vaccinale découlent de l'induction de réponses lymphocytaires spécifiques, humorale et/ou cellulaire, par les antigènes vaccinaux, qui :

- induisent la production d'anticorps capables de neutraliser les toxines, virus ou bactéries et/ou de faciliter la phagocytose et l'élimination des micro-organismes.
- induisent des lymphocytes Th soutenant la production d'anticorps ;
- et/ou induisent des lymphocytes Th et des lymphocytes Tc producteurs de cytokines et d'activités cytotoxiques.

Les anticorps ont comme rôle la réduction rapide de la charge microbienne et l'élimination des pathogènes extracellulaires, les LT se chargeant de l'élimination des pathogènes intracellulaires.

2.1. La réponse humorale

Les réponses vaccinales spécifiques sont induites dans la rate et dans les ganglions lymphatiques vers lesquels parviennent les antigènes sous forme soluble et/ou transportés par les cellules dendritiques.

La réponse humorale se traduit par la synthèse et la sécrétion par les plasmocytes d'immunoglobulines (Ig) spécifiques des antigènes qui ont déclenché la réaction immunitaire.

Les lymphocytes B présents dans la zone marginale de la rate et des ganglions sont exposés les premiers aux antigènes et ceux dont les récepteurs de surface leur permettent de se fixer à un antigène sont rapidement activés, se divisent et se différencient en plasmocytes.

Cette réponse humorale est très rapide et permet à des anticorps, notamment des IgM, d'apparaître dans le sang quelques jours après la vaccination.

Cette réaction des lymphocytes B présents dans la zone marginale de la rate est caractéristique des réponses induites par les vaccins polysaccharidiques, donc thymo-indépendante.

Mais ces réponses anticorps ne sont ni très efficaces, ni très importantes et la durée de vie des anticorps générés est courte.

Les lymphocytes B, situés dans les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions lymphatiques, reçoivent, en plus du signal délivré par l'antigène à travers leurs Ig de surface, des signaux de costimulation délivrés par les lymphocytes Th.

Certains de ces lymphocytes B suivent alors une voie de différenciation différente passant par la formation de centres germinatifs. Ces derniers sont nucléés par des cellules folliculaires dendritiques, qui retiennent les fragments d'antigène à leur surface, produisent des chimiokines attirant des lymphocytes B activés et leur délivrent des signaux de différenciation les protégeant de l'apoptose.

Au sein de ces centres germinatifs, les lymphocytes B se multiplient activement, et pendant ces divisions cellulaires, les gènes codant les immunoglobulines subissent de nombreuses mutations. Certaines de ces celles-ci permettent le changement de classe des Ig et d'autres mutations, plus nombreuses, touchent le site de fixation à l'antigène et soit, diminuent la capacité des Ig à fixer l'antigène (ces plasmocytes mourront par apoptose), ou au contraire, leurs confèrent une affinité plus grande pour celui-ci.

Ils sont alors sélectionnés et continuent leur différenciation en plasmocytes producteurs d'anticorps, et ceci, deux à trois semaines après l'injection vaccinale.

2.2. Dynamique de la formation des anticorps

La première administration d'un vaccin entraîne la production d'anticorps à un taux faible après une période de latence plus ou moins longue. Lors d'une administration ultérieure du même vaccin, la réponse est particulièrement rapide et intense : il s'agit donc d'une réaction secondaire due à la présence de cellules sensibilisées ayant gardé la mémoire antigénique. La formation des anticorps est alors caractérisée par deux phases distinctes, primaire et secondaire[86].

2.2.1. La réponse primaire

Les réactions primaires sont des réactions observées après la première injection vaccinale par opposition aux réactions secondaires, qui sont observées lors de la répétition des injections.

Schématiquement, après une première injection vaccinale, on peut distinguer trois périodes :

- la période de latence : elle s'étend de la première l'injection vaccinale à l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie normalement entre 24 heures et deux semaines, en fonction du développement du système immunitaire du sujet, ainsi que de la nature, de la forme et de la dose de l'antigène utilisé.

- la période de croissance : après la période de latence, le taux des anticorps croît de façon exponentielle ; il atteint son maximum en un temps variable allant de quatre jours à quatre semaines. En général, la production d'anticorps IgM précède celle des IgG. Le taux d'anticorps peut rester élevé en plateau pendant quelques jours puis décroît rapidement.

- la période de décroissance : après avoir atteint la concentration maximale, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La période de décroissance est plus ou moins longue. Elle dépend à la fois du taux de synthèse des anticorps et de leur dégradation ainsi que de leur qualité et de leur quantité. Les IgA et IgM décroissent plus rapidement que les IgG[87] [86].

2.2.2. La réponse secondaire

La réadministration de l'antigène après un délai convenable, déclenche pour les antigènes de nature protéiques une réponse de type secondaire caractérisée à la fois par la rapidité d'apparition des anticorps spécifiques, ainsi que par la quantité importante des anticorps sécrétés qui sont d'emblée de type IgG.

L'importance de cette réponse secondaire est due à la présence d'une population de lymphocytes mémoire, qui sont stimulés par la molécule immunogène et se différencient en cellules sécrétrices d'anticorps.

Les phénomènes de mémoire immunologique existent pour les deux types de Lymphocytes B et T.

La réponse secondaire s'observe avec un maximum d'intensité, lors de stimulations ultérieures, si l'on augmente les doses d'antigènes.

La mémoire immunologique persiste très longtemps chez l'homme même quand la concentration sérique est descendue en dessous du seuil de détection. Elle dépend de la qualité et de la quantité de l'antigène inoculé ainsi que du rythme des stimulations[87] [86].

2.3. La réponse cellulaire

Elle est essentiellement dirigée vers les antigènes de surface reconnus comme étrangers.

Pendant la migration des cellules dendritiques vers les ganglions, leur activation permet d'augmenter à leur surface l'expression de molécules de costimulation.

L'activation initiée par les cellules dendritiques déclenche la différenciation des lymphocytes Th vers deux voies distinctes :

- la voie Th1, caractérisée par la production d'interféron gamma et de Tumoral Necrosis Factor alpha (TNF α), joue un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes intracellulaires, soit directement (cytokines), soit par l'activation des macrophages et le soutien à la différenciation des LTCD8+ cytotoxiques.

- la voie Th2, qui conduit à la production d'IL-4, IL-5 et IL-13 qui soutiennent la différenciation des lymphocytes B et jouent ainsi un rôle essentiel dans l'élimination des pathogènes extracellulaires.

Le devenir des LTh ou LTc, destinés essentiellement à l'élimination des pathogènes intracellulaires par leurs activités cytotoxiques, est caractérisé par une phase d'expansion suivie de la mort par apoptose des cellules effectrices.

D'autres cellules deviennent des cellules mémoires, survivant par homéostasie et restant capables de se différencier quelques heures après exposition antigénique en des cellules effectrices extrêmement compétentes.

Les lymphocytes T induits par une vaccination jouent un rôle parfois essentiel pour éliminer les pathogènes avant qu'ils n'induisent des complications[86].

2.4. Facteurs permettant la persistance des réponses anticorps

La survie des plasmocytes induits dans la rate et les ganglions n'est assurée que lorsqu'ils reçoivent des signaux leur permettant de résister à l'apoptose. Lorsque ces signaux

ne sont plus générés par les centres germinatifs, seuls survivent les plasmocytes capables de gagner d'autres niches de survie.

La moelle osseuse constitue le réservoir principal de plasmocytes producteurs d'IgG de haute affinité.

La durée de persistance des anticorps de vaccination est influencée par plusieurs facteurs :

- le type de vaccin : les vaccins vivants induisant des réponses anticorps très prolongées, alors que les plasmocytes induits par les vaccins polysaccharidiques (qui n'induisent pas de centres germinatifs) restent probablement incapables d'atteindre les niches nécessaires à leur survie et disparaissent en quelques années
- le schéma de vaccination
- l'âge de la vaccination : les réponses vaccinales induites dans la première année de vie disparaissent en quelques mois à moins d'un rappel dans la deuxième année
- l'environnement : certains facteurs environnementaux sont susceptibles de diminuer la persistance des anticorps[86].

2.5. Induction de la mémoire immunitaire

La persistance des plasmocytes n'est pas définitive, bien qu'elle puisse être prolongée.

Les lymphocytes B induits dans les centres germinatifs lors des réactions LT-dépendantes ont subi les processus de mutations et de sélection permettant à leurs immunoglobulines de surface d'augmenter leur affinité pour l'antigène.

Mais les étapes finales de leur différenciation sont distinctes de celles conduisant à la formation de plasmocytes. Les lymphocytes B mémoire acquièrent des propriétés de migration vers les régions extrafolliculaires de la rate et des ganglions, y compris dans les ganglions à distance du site d'injection vaccinal.

Ces cellules mémoire ne produisent pas d'anticorps, mais restent dans les zones ganglionnaires dans lesquelles arrivent les antigènes, et sont prêtes à se différencier en quelques jours en plasmocytes producteurs d'anticorps de haute affinité dès leur activation.

Cette différenciation des lymphocytes B mémoire est relativement lente, un délai de plusieurs mois (quatre à six mois) étant nécessaire pour que la réexposition antigénique induise des réponses mémoires, dites secondaires.

La réactivation de l'immunité mémoire est suivie par une augmentation rapide, en quelques jours, d'anticorps de haute affinité dont le taux reflète directement l'efficacité de la réactivation de l'immunité mémoire, et donc de son induction initiale[86].

3. Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire

L'efficacité vaccinale dépend de plusieurs facteurs :

- Du receveur du vaccin : il y a des bons ou mauvais répondeurs à la stimulation antigénique.

Chez le nouveau-né et l'enfant de moins de deux ans, l'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps passifs maternels, surtout en ce qui concerne les vaccins vivants atténués.

À l'âge adulte, après 60 ans, la réponse immunitaire s'affaiblit avec une diminution de la production d'anticorps.

- les états pathologiques
- la nature et la dose d'antigène administré : la première qualité d'un bon vaccin est d'être fortement antigénique, c'est-à-dire capable d'assurer une bonne stimulation.

Les antigènes polysaccharidiques activent directement les lymphocytes B et sont thymo-indépendants, c'est-à-dire qu'ils sont incapables d'être présentés par les macrophages et ne sont pas amplifiés par la coopération entre les LB et LT. Ainsi la réponse immunitaire aux antigènes polysaccharidiques est directement liée à la maturation des lymphocytes B dont les récepteurs membranaires n'atteignent leur maturation que vers l'âge de 18 mois.

Pour solliciter l'immunité thymo-dépendante et rendre les vaccins immunogènes avant l'âge de deux ans, on les lie de façon covalente à une protéine porteuse, et sont alors appelés vaccins conjugués.

- le mode d'administration du vaccin
- l'utilisation ou non d'un adjuvant

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée. Un adjuvant est une molécule inerte qui exerce une activité immunostimulante non spécifique, sans être elle-même immunogène, dépourvue d'activité toxique et stable chimiquement. Les adjuvants potentialisent de façon non spécifique les réponses immunitaires, permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une quantité plus faible d'antigènes et un plus petit nombre de doses.

Les plus largement utilisés sont les composés d'alumine. Ils sont adsorbés avec les vaccins tués ou les anatoxines.

Mais ces produits ne stimulent pas l'immunité cellulaire[86].

V. Composition des vaccins

1. Le vaccin, un milieu complexe

Le vaccin est un milieu complexe qui contient un ou plusieurs antigènes, parfois un adjuvant, des excipients et des résidus, dont la présence est conditionnée par les modes de production.

La formulation du vaccin, décrit dans le tableau 1, vise à définir la nature et les quantités respectives des différents composants entrant dans la composition finale afin de disposer d'un vaccin sûr, efficace, stable, et pouvant être produit en industrie.

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

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

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

Tableau II : La composition des vaccins

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, oeuf embryonné Cellules diploïdes humaines : MRC5 ; WI38 Cellules en lignée continue : Vero, CHO Levure : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> Aminosides : néomycine, kanamycine, streptomycine, polymyxine B
Conservateurs	Thiomersal (exceptionnel) Phenoxyethanol formaldéhyde, formol, phénol
Adjuvant/adsorbant	hydroxyde ou phosphate d'aluminium et autres plus récents
Excipient/Stabilisant	Albumine, Acides aminés, Dextrans, Gélatine, Lactose, Rouge phénol (indicateur de pH), Saccharose, Sorbitol
Tampon	Carbonate de sodium Phosphate disodique ou monosodique
Solvant	Sérum physiologique Eau Pour Préparations Injectables

2. Les adjuvants

L'immunisation active prophylactique doit avoir des effets de longue durée et doit être obtenue avec un nombre minimal d'injections pour des raisons pratiques et économiques. Dans le but de renforcer l'effet immunogène de certains vaccins, notamment des vaccins constitués de protéines recombinantes ou de peptides synthétiques, il faut avoir recours à des moyens particuliers, tels que les adjuvants que l'on injecte avec l'antigène.

Les adjuvants potentialisent les réponses immunitaires de façon non spécifique permettant ainsi d'obtenir des titres plus élevés d'anticorps avec une plus faible quantité d'antigènes et un plus petit nombre de doses.

Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogènes.

Les premiers adjuvants qui furent utilisés étaient des dérivés de l'hydroxyde d'alumine. Ces précipités minéraux peuvent fixer des protéines ou des virus à leur surface (= adsorber)[86].

Malheureusement les adjuvants sont peu efficaces pour induire l'immunité à médiation cellulaire, mais augmentent la réponse immunitaire humorale.

Leur mode d'action reste méconnu de nos jours. L'hypothèse est qu'ils formeraient un dépôt d'antigènes sur le site d'inoculation, engendrant une réaction inflammatoire qui attire les cellules immunitaires. La formation d'un petit granulome est inévitable avec les vaccins adjuvés et doit être considérée comme une condition nécessaire à l'efficacité de la vaccination.

Toutefois, les sels d'aluminium augmentent également la production d'IgE, et provoquent donc des réactions allergiques et une neurotoxicité potentielle.

Un nouveau sel est actuellement utilisé : le phosphate de calcium. Il possède de nombreux avantages par rapport aux autres sels, il est bien toléré et mieux résorbé que l'aluminium[86] [88]

Actuellement, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Pharmacopée Européenne recommandent trois adjuvants : l'hydroxyde d'aluminium, le phosphate d'aluminium et le phosphate de calcium, à des concentrations maximales pour les composés d'aluminium de 1,25 mg et pour le sel de calcium de 1,3 mg par dose humaine .

Un autre adjuvant, le squalène, est actuellement utilisé dans quelques vaccins expérimentaux, comme les vaccins contre le paludisme, et dans plusieurs vaccins contre la grippe.

Des adjuvants ont été utilisés, puis retirés à cause de leurs effets néfastes sur l'organisme, et d'autres sont à l'essai de nos jours.

Parmi les premiers adjuvants utilisés, on distingue les émulsions eau dans l'huile avec les adjuvants incomplet et complet de Freund. Le premier est constitué d'huile de paraffine et d'un émulsifiant, le second, des mêmes composants additionnés de mycobactéries tuées.

Mais ces adjuvants se sont révélés mal tolérés, voire dangereux chez l'homme.

VI. Fabrication de vaccins

La fabrication des vaccins se compose de plusieurs étapes de base qui aboutissent au produit fini. La première étape est la génération de l'antigène utilisé pour induire une réponse immunitaire. Cette étape comprend la génération du pathogène lui-même (pour une inactivation ultérieure ou l'isolement d'une sous-unité) ou la génération d'une protéine recombinante dérivée du pathogène. Les virus sont cultivés sur des cellules, des cellules primaires telles que les fibroblastes de poulet (fièvre jaune), ou ils sont cultivés sur des lignées cellulaires continues telles que MRC-5 (hépatite A). Les bactéries pathogènes sont cultivées dans des bioréacteurs en utilisant un milieu développé pour optimiser le rendement de l'antigène tout en conservant son intégrité. Les protéines recombinantes peuvent être fabriquées dans des bactéries, des levures ou une culture cellulaire. Les cultures de souches virales et bactériennes et les lignées cellulaires utilisées pour la production virale sont soigneusement contrôlées, stockées, caractérisées et, souvent, protégées. La première étape de la fabrication est la mise en place d'une "banque de cellules maitresses". Il s'agit d'une collection de cellules en flacon qui forment le matériau de départ pour toute production future. Il est largement caractérisé pour ses performances et l'absence de tout agent accidentel. A partir de cette banque, des banques de cellules de travail sont préparées qui sont utilisées comme culture de départ de routine pour les lots de production. Le vaccin final est une fonction directe de ses matières premières, et un changement dans cette graine peut être aussi compliqué que le lancement d'un nouveau développement de produit.

L'étape suivante consiste à libérer l'antigène du substrat et à l'isoler de la majeure partie de l'environnement utilisé dans sa croissance. Cela peut être l'isolement de virus libre ou de protéines sécrétées à partir de cellules ou de cellules contenant l'antigène à partir du milieu épuisé. L'étape suivante est la purification de l'antigène. Pour les vaccins composés de protéines recombinantes, cette étape peut impliquer de nombreuses opérations unitaires de chromatographie sur colonne et d'ultrafiltration. Pour un vaccin viral inactivé, il peut simplement y avoir inactivation du virus isolé sans autre purification. La formulation du vaccin est conçue pour maximiser la stabilité du vaccin tout en le délivrant dans un format qui permet une distribution efficace et une administration clinique préférée du produit. Le vaccin formulé peut comprendre un adjuvant pour renforcer la réponse immunitaire,

La formulation consiste à combiner tous les composants qui constituent le vaccin final et à les mélanger uniformément dans un seul récipient. Les opérations sont menées dans un environnement hautement contrôlé, les employés portant des vêtements de protection spéciaux pour éviter la contamination accidentelle de la zone de travail critique. Une surveillance de contrôle de l'environnement et des surfaces critiques est effectuée pendant les opérations. Les tests de contrôle qualité (CQ) à ce stade consistent généralement en des tests de sécurité, de puissance, de pureté, de stérilité et d'autres tests spécifiques au produit.

Au cours de cette phase, des récipients individuels, scrupuleusement nettoyés, dépyrogénés, à dose unique ou multidose, sont remplis de vaccin et scellés avec des bouchons ou des plongeurs stériles. Si le vaccin doit être lyophilisé, les bouchons de flacon ne sont insérés que partiellement pour permettre à l'humidité de s'échapper pendant le processus de lyophilisation, et les flacons sont déplacés vers une chambre de lyophilisation. Tous les flacons reçoivent des capuchons extérieurs sur le bouchon pour les sécuriser. Pour éviter l'introduction d'une contamination externe viable et non viable, toutes les opérations de remplissage doivent avoir lieu dans un environnement hautement contrôlé où les personnes, les équipements et les composants sont introduits dans la zone critique de manière contrôlée. Après le remplissage, tous les conteneurs sont inspectés à l'aide d'un équipement semi-automatique ou automatisé conçu pour détecter les défauts cosmétiques et physiques infimes. Comme pour la phase de formulation de l'opération de fabrication de vaccins, un contrôle et une surveillance approfondis de l'environnement et des surfaces critiques sont effectués pendant les opérations. Les tests de contrôle qualité à ce stade comprennent également l'innocuité, la puissance, la pureté, la stérilité et d'autres tests qui peuvent être spécifiques au produit.

L'efficacité du vaccin peut être affectée par des conditions de distribution et de stockage inappropriées. La sensibilité des vaccins aux conditions environnementales défavorables, en particulier aux températures extrêmes, varie en fonction de leur composition. Les vaccins vivants atténués ont tendance à être plus sensibles que les vaccins tués et les anatoxines. L'ajout de stabilisants ou la lyophilisation, lorsque cela est possible, tend à améliorer la résistance thermique des vaccins.

Bien que les conditions de stockage recommandées pour de nombreux vaccins aient été détaillées les fabricants de vaccins sont responsables du développement des données avant et après l'homologation qui démontrent la stabilité de leurs vaccins dans les conditions de stockage recommandées pour la durée de conservation revendiquée. En règle générale, ces programmes fournissent des données dépassant la durée de conservation revendiquée (jusqu'à 3 ans) pour soutenir le développement de nouveaux produits destinés à un usage clinique, le soutien de routine des produits actuellement commercialisés, l'extension de la date d'expiration et les conditions de distribution à l'appui. Des études accélérées menées à des températures élevées sont couramment appliquées pour mieux comprendre l'impact des excursions de température transitoire sur le vaccin. Les fabricants sont tenus de s'assurer que les produits sous leur contrôle sont maintenus dans des conditions appropriées afin que l'identité, la résistance, la qualité et la pureté des produits ne soient pas affectées[89].

VII. Effets indésirables des vaccins

L'éradication sous l'effet des vaccins de certaines maladies infectieuses, incite beaucoup de praticiens à attacher de plus en plus d'importance aux complications des vaccinations.

Les vaccins généralement provoquent des effets indésirables connus, prévisibles et soigneusement évalués lors des essais cliniques qui précèdent les autorisations de mise sur le marché.

Tous les symptômes disparaissent rapidement, sans séquelles. Ces effets indésirables modérés sont souvent mal admis aujourd'hui, du fait de l'amélioration considérable de la qualité des vaccins qui sont de plus en plus purifiés, de moins en moins réactogènes et de mieux en mieux tolérés.

La connaissance des accidents est d'une très grande importance car elle détermine l'acceptation ou le rejet de tel vaccin ou de tel mode de vaccination.

La décision d'autoriser un vaccin est le résultat d'une comparaison entre les risques encourus et les bénéfices attendus.

Schématiquement, on classe les accidents post-vaccinaux en deux groupes :

- Les réactions proprement dites, généralement bénignes, entraînant des troubles éphémères et un inconfort passager.
- Les complications anormales, sévères, spectaculaires, souvent réversibles, mais entraînant parfois une invalidité temporaire ou définitive avec des séquelles plus ou moins graves[86].

1. Les réactions locales.

Ces réactions sont observées couramment, généralement bénignes et cèdent au bout de 24 à 48 heures.

La réaction locale, qui dépend de volume injecté, est caractérisée par une douleur immédiate au point d'injection qui disparaît généralement en quelques minutes ou peut faire place à une sensation d'endolorissement qui peut durer jusqu'à 24 heures.

L'apparition d'un nodule, généralement indolore, au point d'injection est habituelle chez 5 à 10% des vaccinés surtout avec les vaccins adsorbés et peut persister pendant plusieurs semaines.

D'autres réactions ont également été observées, tels que des érythèmes, des oedèmes et des réactions inflammatoires[86].

2. Les réactions générales.

Le choc anaphylactique avec atteinte profonde de l'état général, hypotension allant jusqu'au collapsus et oedème de la glotte reste exceptionnelle.

Parfois on note un syndrome fébrile plus ou moins intense, survenant 24 à 48 heures après vaccination et nécessitant un traitement antipyrétique, souvent associé à d'autres signes, en particulier des céphalées ou des troubles digestifs qui persistent pendant un ou deux jours.

La fièvre touche 2 à 6% des enfants vaccinés contre l'hépatite B, 5 à 15% vaccinés contre la rougeole, environ 10% vaccinés contre le tétanos et jusqu'à 50% après injection du vaccin DTCoq[86].

- **Manifestations cutanées.**

Parmi les manifestations cutanées on peut parfois observer le phénomène d'Arthus (le phénomène d'Arthus est une réaction inflammatoire cutanée produite dans des conditions d'excès d'anticorps quand une deuxième injection d'antigènes produit des complexes intravasculaires Ag-Ac qui lient le complément, causant le compactage de cellules, des dommages endothéliaux et une nécrose vasculaire). Cette réaction disparaît toujours spontanément en trois à six jours.

Après vaccination contre la rougeole ou la rubéole, on peut observer un exanthème dans moins de 10% des cas[86].

- **Accidents rénaux.**

Il a été décrit dans la littérature médicale que, entre 1916 et 1997, 171 observations de néphropathies en relation avec la vaccination anti-typhoïdique et antiparatyphoïdique A et B (TAB), variolique ou diphtérique. Les observations de néphropathie avec d'autres vaccins restent exceptionnelles. Les symptômes observés sont le plus souvent une protéinurie transitoire ou une néphrite aiguë hématurique, survenant dans les heures suivant l'injection vaccinale[86].

- **Accidents neurologiques.**

Ces accidents étaient fréquents avec les vaccins anti-variolique et anti-coquelucheux à germes entiers.

Les vaccins anti-coquelucheux acellulaires ne sont que très rarement responsable de tels accidents.

Les accidents neurologiques peuvent se manifester sous formes de :

- **Convulsions**

Il est difficile de faire la différence entre les convulsions hyperthermiques et celles qui seraient dues à la vaccination anticoquelucheuse.

L'incidence des convulsions après vaccination est estimée à environ 1 cas pour 10 000 doses injectées. Dans la majorité des cas, l'évolution se fait vers la guérison sans séquelles.

- **Épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (HHE)**

Ces épisodes s'observaient dans le cas d'une utilisation d'un vaccin anti-coquelucheux à germes entiers. Des cas d'HHE ont pu, bien que rarement être observés en cas de vaccination avec le vaccin anti-coquelucheux acellulaire.

Le début des signes cliniques est brutal, survenant dans un délai pouvant aller d'une minute à 48 heures après la première injection, surtout chez les nourrissons âgés de 2 à 18 mois. La symptomatologie clinique est caractérisée par une diminution aiguë de la conscience accompagnée d'hypotonie, d'hyporéactivité, de pâleur ou de cyanose, et par une respiration peu profonde. Dans la plupart des cas, les enfants sont agités, fébriles, inconscients, pendant une période allant de quelques minutes à 36 heures ou plus.

Malgré le caractère impressionnant des signes cliniques, les HHE évoluent constamment vers la résolution spontanée et la guérison sans séquelles.

- **Syndrome du cri persistant**

Connu depuis 1958, le syndrome du cri ou hurlement persistant atteint, de même que les états de choc, les nourrissons âgés de 3 à 6 mois six à dix heures environ après la première injection.

Ce syndrome est caractérisé par des pleurs relativement normaux en ce qui concerne leur tonalité, mais inhabituels dans la durée, l'enfant restant inconsolable pendant des heures voire des jours.

Ce syndrome peut s'associer à un syndrome d'hypotonie. Il est considéré comme d'origine encéphalitique avec lésions du système nerveux central, contre-indiquant la revaccination.

- **Encéphalopathies**

Les encéphalopathies étaient très redoutées avec le vaccin coquelucheux à germes entiers, engendrant des séquelles dans 3% des cas.

- Méningites
- Accidents paralytiques

- Le risque de paralysie est dus à un retour à la virulence du virus atténué contenu dans le vaccin.

- **Accidents encéphalitiques**

Pour l’OMS, le risque de panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS) est au moins douze fois inférieur après vaccination, par rapport au risque consécutif à la rougeole et, d’après l’Académie Américaine de Pédiatrie, la vaccination contre la rougeole n’augmente pas le risque de développer une PESS.

Il n’existerait pas de risque de polyradiculonévrite de Guillain-Barré associé à la vaccination contre la rougeole. À signaler cependant que des cas de Guillain-barré ont été décrits au cours de plusieurs maladies infectieuses : diphtérie, scarlatine, oreillons, grippe, infections respiratoires virales, rubéole, mononucléose infectieuse, varicelle et herpès, ainsi que lors des infections par entérovirus.

De rare cas de Guillain-Barré ont été rapportés après vaccinations variolique, tétanique, poliomyélitique, rubéoleuse, amarile et grippale.

Les accidents neurologiques après vaccination rubéoleuse sont exceptionnels.

Cependant, des manifestations douloureuses affectant les extrémités, les bras ou les jambes, ont été rapportés et ce plus particulièrement chez les enfants. Elles sont habituellement transitoires, mais dans certains cas, les douleurs peuvent persister dans les semaines qui suivent[86].

- **Accidents articulaires**

Le vaccin contre la rubéole peut causer des réactions articulaires. Le plus souvent il s’agit d’arthralgies fugaces. Elles guérissent spontanément, sans séquelles et sans traitement.

- **Accidents ganglionnaires.**

Le BCG est considéré généralement comme un vaccin bien toléré, mais peut cependant se compliquer de réactions loco-régionales tels que des adénites régionales inflammatoire simples, latentes ou suppurées, se produisant dans le territoire correspondant au point d’inoculation du vaccin.

Les adénites simples inflammatoires apparaissent trois à cinq semaines après la vaccination, persistent un mois environ, puis disparaissent sans laisser de traces. Leur fréquence est estimée de 6 à 12% des sujets vaccinés.

D'autres vaccins ont été rendus responsables de réactions ganglionnaires, notamment le vaccin contre la rubéole. On observe en effet des tuméfactions ganglionnaires surtout cervicales dans 15 à 20% des cas. À noter que les adénopathies sont un signe constant de rubéole maladie[86]

- **Accidents oculaires.**

Autrefois, seul le vaccin variolique était responsable, dans de rares cas, d'infections oculaires accidentelles par auto-inoculation.


Une nouvelle complication de la vaccination par le vaccin grippal inactivé, concernant un syndrome oculo-respiratoire, a été récemment rapportée pour la première fois au Canada[86]

- **Accidents sanguins.**


Les purpuras thrombopéniques au cours des infections virales et bactériennes sont connus depuis longtemps.

De rares observations ont été publiées après vaccination.

Il est actuellement impossible de faire la distinction entre purpura thrombopénique post-vaccinal et purpura thrombopénique aigu de l'enfance.



***Chapitre II. :
Données générales
sur les essais cliniques***



Un essai clinique, ou étude clinique, est une étude scientifique réalisée en thérapeutique médicale humaine pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'un produit pharmaceutique.

Ces études sont souvent effectuées après des études *in vitro* et sur des modèles animaux appelées études précliniques permettent d'espérer pour ce produit pharmaceutique un effet thérapeutique, une sécurité d'emploi et un développement commercial intéressant.

Cette expérimentation clinique née en 19^{ème} siècle, a permis de pratiquer une médecine moderne basée sur la preuve plutôt que sur des opinions subjectives. La réalisation de cette expérimentation fait appel à des connaissances cliniques, pharmacologiques, méthodologiques, informatiques et réglementaires importantes.

En raison de cette place importante qu'occupe un essai clinique dans la chaîne de développement d'un nouveau produit pharmaceutique, il nous a semblé nécessaire de faire le point sur cette étape, ainsi dans ce chapitre on va définir ce que c'est un essai clinique, par la suite on va détailler les différentes phases d'un essai clinique et en fin on va décrire la réglementation des essais cliniques au Maroc.

I. Définition d'un essai clinique

Un essai clinique est défini comme étant une recherche destinée à répondre à des questions spécifiques sur un nouveau traitement (médicament, appareil médical, nouvelles thérapeutiques, vaccins), ou sur de nouvelles façons d'utiliser des traitements déjà connus. Les essais cliniques, appelés également recherche médicale, sont utilisés afin de déterminer si les nouveaux traitements en question sont à la fois sûrs et efficaces. Ce terme rassemble ainsi non seulement les essais à buts thérapeutiques, mais également les essais à buts diagnostiques.

D'après l' Article 2 de la directive 2001/20/CE du parlement européen, on entend par «essai clinique» du médicament toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité[90].

II. Les différentes phases d'un essai clinique

Avant l'approbation réglementaire, un candidat vaccin subit généralement trois phases de développement chez l'homme, qui, pour la plupart, progressent de manière séquentielle: Phase I, Phase II et Phase III. Après la réussite des essais de phase III et après l'homologation du produit, les études de phase IV, également appelées études de surveillance post-commercialisation (PMS), sont utilisées pour continuer à surveiller l'innocuité et l'efficacité du vaccin dans la population[91]–[94].

1. Études de phase I

Objectif

Les études de phase I, first-in-man, se réfèrent à la première administration d'un vaccin candidat à l'homme. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la réactogénicité, tandis que l'objectif secondaire est la collecte de la réponse immunitaire. Souvent, la dose, le calendrier de vaccination et le mode d'administration du vaccin sont également évalués.[91], [92], [95]

Population étudiée

Les premières études de phase I chez l'homme sont généralement de petits essais chez des adultes sains, naïfs immunocompétents et présentant un faible risque de contracter une infection liée au vaccin (déterminée par la sérologie, l'exposition et les antécédents de voyage).

Sur la base des résultats d'études chez l'adulte (appelées essais de phase Ia), des études de phase I ultérieures peuvent être menées à différents âges ou groupes de population plus proches de la population cible pour évaluer les éventuelles différences de dose, de sécurité, de calendrier de vaccination ou de voie d'administration. Ces études ultérieures dans différentes zones géographiques et populations sont appelées Phase Ib.[96]

Conception de l'étude, site d'étude et résultats

Les essais de phase I sont généralement ouverts et non randomisés, mais il est possible de mener des essais contrôlés randomisés (ECR) dans lesquels un placebo ou un vaccin contre une maladie différente est utilisé comme comparateur.[91], [92] Pour contrôler les biais, une telle étude peut être en simple aveugle ou en double aveugle. La pratique consistant à utiliser des formulations au chevet dans lesquelles l'antigène du vaccin et l'adjuvant sont mélangés

juste avant l'immunisation est fréquemment suivie dans les essais de phase I.[97] Cela peut permettre au développeur du vaccin de tester plus d'un adjuvant avec le même antigène de vaccin sans en avoir trop. formulations de vaccins. Les formulations sont préparées sous flux laminaire par un pharmacien qualifié. Cependant, tout changement de formulation nécessitera qu'elle soit à nouveau testée dans un nouvel essai de phase I.

Il est recommandé que le site de l'étude de phase I soit situé à l'intérieur ou à proximité d'un hôpital de soins tertiaires. Après l'immunisation, la nécessité d'une surveillance de jour est guidée par la nécessité de surveiller les événements indésirables. Tolérabilité et la réactogénicité due au vaccin ou au processus de vaccination est le principal résultat de sécurité évalué dans un essai de phase I. Pour garantir la comparabilité des données de sécurité au sein et entre les essais cliniques, il est recommandé de suivre une approche standardisée de collecte, d'analyse et de notification des données. Pour les études de vaccins volontaires sains, les échelles de classification de la toxicité fournies par l'USFDA et les définitions de cas développées par la Brighton Collaboration pour des événements sollicités spécifiques sont recommandées comme références standard.[96]

Les tests de laboratoire de sécurité clinique (p. Ex., Hématologie, biochimie, analyse d'urine) font également partie des données de sécurité qui sont collectées au départ, à des intervalles définis et à la fin de l'essai.

Les tests d'immunogénicité doivent de préférence être validés et réalisés conformément aux bonnes pratiques de laboratoire clinique (GCLP). Les données immunologiques peuvent être présentées comme recommandé dans les lignes directrices de l'EMA: [95]

- Le pourcentage de «répondeurs» ou d'individus qui «séroconvertissent» [avec un intervalle de confiance (IC) à 95%]. Les répondeurs sont soit des individus développant une réponse immunitaire au-dessus d'un certain seuil, soit ceux qui atteignent un certain accroissement minimum de concentration / titre d'anticorps après la vaccination. Ces incréments peuvent indiquer ou non une protection. Ces critères doivent être définis dans le protocole avant le début de l'étude.
- La concentration moyenne géométrique / les titres moyens géométriques (avec IC à 95%) et les rapports pré- / post-vaccination (rapports moyens géométriques)

fournissent des valeurs absolues et une augmentation des titres d'anticorps à des moments définis après chaque vaccination.

- Les courbes de distribution cumulative inverse (RCD) affichent le pourcentage de vaccinés par rapport aux niveaux d'anticorps, ce qui permet une comparaison directe des réponses obtenues dans différents groupes d'étude.
- Des données doivent être fournies sur les réponses des lymphocytes T spécifiques de l'antigène, y compris les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) de différenciation (CD) 4+ et CD8 + et les cytokines pertinentes, le cas échéant.

2. Études de phase II

Un vaccin candidat doit passer à l'évaluation clinique de phase II après avoir obtenu un résultat satisfaisant dans les études de phase I en termes d'innocuité et d'immunogénicité. [91]La transition d'un environnement clinique contrôlé à une évaluation sur le terrain implique un investissement monétaire beaucoup plus important, d'où un go / les critères d'interdiction sont respectés par les développeurs.

Objectif

L'objectif est d'identifier la préparation du vaccin, la dose optimale et le calendrier à suivre pour les essais de confirmation de phase III. Ces études ont la puissance statistique souhaitée et une taille d'échantillon définie, et devraient donc fournir un résultat cliniquement significatif sur les paramètres d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité. [91]–[93]

Les études de phase II évaluent l'impact de plusieurs variables sur la réponse immunitaire, telles que l'âge, l'origine ethnique, le sexe et la présence d'anticorps maternels ou préexistants (chez les nourrissons), et évaluent les éléments suivants [91]–[93]:

- Âge de la première administration du vaccin
- Nombre de doses de vaccin
- Séquence ou intervalle entre les doses de vaccin, voie d'administration, durée de l'immunité, besoin potentiel d'immunisations de rappel et aspects qualitatifs de la réponse immunitaire.

Population étudiée

Les études de phase II recrutent des centaines à des milliers de sujets de la population cible sur des sites multicentriques. [91]–[93] Une population importante permet aux chercheurs de conclure avec certitude que le candidat vaccin est sûr, suffisamment immunogène et peut-être protecteur.

Conception de l'étude, site d'étude et résultats

Dans les modèles contrôlés randomisés, le vaccin expérimental est testé contre un placebo ou un autre vaccin. Ces études sont généralement menées dans des sites d'étude communautaires où des essais contrôlés sont réalisables, c'est-à-dire dans des endroits où des informations sur la population (démographie, migration, sex-ratio, caractéristiques de la maladie, etc.) et le pathogène / maladie d'intérêt (différentes souches pathogène, la gravité et le profil de la maladie, la saisonnalité) est disponible.[96]

Les études de phase II conçues pour rendre compte de l'efficacité partielle d'un vaccin candidat sont menées dans des contextes de forte incidence de la maladie infectieuse afin de pouvoir fournir une bonne lecture du point final.[93]

Il ressort clairement des voies cliniques des différents vaccins que plusieurs études de phase II doivent être menées pour aborder l'impact de variables telles que la dose, le calendrier, le groupe d'âge et la durée du suivi avant de passer aux études de phase III. [91], [93]

Le type d'événements indésirables (sollicités, non sollicités, en laboratoire) collectés au cours des essais de phase II et le mode de collecte (par le biais de visites dans les cliniques et de fiches de journal / questionnaires) sont similaires à ceux des essais de phase I. Cependant, comme les études de phase II sont statistiquement puissantes et mieux conçues, elles sont en mesure de fournir une différenciation significative en termes de distribution et de différences d'événements indésirables entre les groupes. Dans certains cas, les données de phase II peuvent également fournir des informations concernant des événements indésirables spécifiques qui devraient être évalués plus attentivement dans le cadre d'essais de phase III plus importants.[92]

3. Études de phase III

Objectif

Les essais pivots de phase III, essentiels pour l'enregistrement et l'approbation de mise sur le marché d'un vaccin, évaluent l'effet de la formulation finale. Ces essais sont généralement conçus pour évaluer l'efficacité et la sécurité. L'efficacité du vaccin (VE) est définie comme le pourcentage de réduction de l'incidence (de la maladie ou de l'infection) parmi les vaccinés. Si l'incidence de la maladie chez les sujets non vaccinés est I_u et chez les sujets vaccinés est I_v , alors l'EV est calculée comme suit: [91]

$$(I_u - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - I_v / I_u) \times 100\% = (1 - RR) \times 100\%$$

où I_u = incidence dans la population non vaccinée; I_v = incidence dans la population vaccinée; RR = risque relatif.

L'apparition de la maladie est le point final le plus courant; cependant, l'essai peut être basé sur d'autres critères cliniques, tels que l'incidence de l'infection ou les corrélats immunologiques de la protection. [91], [92]

Population étudiée

Les essais de phase III sont des essais cliniques à grande échelle recrutant des milliers de sujets de la population cible. Ils sont conduits dans des conditions «sur le terrain» similaires à une utilisation de routine future.

L'incidence de la maladie dans la population étudiée a un impact sur la taille de l'échantillon: une faible incidence signifie qu'un grand nombre de sujets sont nécessaires pour estimer l'efficacité du vaccin par rapport aux nombres nécessaires si l'incidence de la maladie est plus élevée. Dans les maladies où un point final immunologique est en corrélation avec la protection clinique, il peut être utilisé comme critère principal d'efficacité, et des échantillons plus petits suffisent souvent. [91]

Conception de l'étude, site d'étude et résultats

Les ECR sont considérés comme «l'étalon-or», où les participants sont répartis au hasard pour recevoir soit le vaccin expérimental, soit le vaccin témoin (placebo, vaccin

différent ou rien). Un ECR prospectif contrôle les variables, prévient les biais et maximise les chances de détecter une différence entre le vaccin expérimental et le témoin. [91], [92], [95] Des modèles d'essais de supériorité sont utilisés s'il n'y a actuellement aucun vaccin efficace contre la maladie. Ils estiment le pourcentage de réduction des taux d'incidence de la maladie due au vaccin par rapport au comparateur placebo. Pour les comparaisons avec les vaccins existants, un essai de non-infériorité est prévu pour démontrer que le risque relatif de maladie ou d'infection avec le nouveau vaccin n'est pas supérieur au vaccin disponible. [91], [95]

Les ECR fournissent également une indication précoce d'une protection probable à long terme et de la nécessité d'une vaccination de rappel en suivant un sous-ensemble de sujets pendant une durée plus longue. [92], [95] Une seule étude peut ne pas être en mesure de répondre à toutes les questions; il est donc souvent nécessaire de tester le vaccin dans des conditions, des schémas de maladie et des populations différents.

Pour obtenir l'efficacité du vaccin, des études d'intervention (où un vaccin est attribué en tant qu'intervention aux participants à l'étude) ou des études d'observation (où les personnes qui ont reçu ou non le vaccin sont observées / suivies) peuvent être planifiées. Bien que les études observationnelles fassent généralement partie de l'évaluation post-licence, elles peuvent être considérées comme faisant partie de l'évaluation préalable à la licence dans des situations particulières. Dans de telles études, les participants ne sont pas répartis au hasard et les individus ne sont pas aveugles à la vaccination. [91]

L'efficacité du vaccin peut également être étudiée au moyen d'essais randomisés de groupe. Ces essais randomisés de groupe / cluster étudient la protection indirecte offerte par le vaccin dans une communauté. Cependant, pour les études d'homologation, les études de randomisation individuelles sont préférables car si le produit n'offre aucune protection directe, il est peu probable qu'il ait un effet indirect. De plus, les évaluations de l'innocuité sont difficiles à mener dans les essais randomisés en grappes. [91], [98]

Les approches alternatives possibles aux ECR comprennent: [91], [95]

- Étude sur le taux d'attaque secondaire ou étude sur les contacts avec les ménages (peut être randomisée): Il s'agit d'essais de cohorte pré-exposition pour des infections à taux d'attaque secondaire élevé. L'unité d'intervention peut être une personne, une famille ou une

communauté. L'effet indirect est la différence de résultat chez un individu non vacciné vivant dans une communauté vaccinée ou vivant dans une communauté non vaccinée comparable. De tels essais cliniques ne sont pas encore réalisés pour l'homologation des vaccins, mais pourraient devenir courants dans un proche avenir.

- Études observationnelles de cohorte: peuvent être envisagées lorsqu'un ECR n'est pas justifié sur le plan éthique ou lorsque le critère d'évaluation clinique nécessite un suivi à long terme (par exemple, vaccination contre l'hépatite B chez les nouveau-nés) ou lorsque le nombre d'individus est trop important pour un suivi.

Pour sélectionner un site d'essai clinique, il est essentiel d'avoir étudié l'épidémiologie de base. Cela implique le besoin de données sur le recensement régulier, la migration, la profession, le taux de natalité, les taux de mortalité par âge, l'incidence et la prévalence de la maladie cible par âge, le risque de transmission et les manifestations cliniques, y compris l'incidence et la prévalence des comorbidités. Une compréhension du spectre clinique complet de la maladie et de la saisonnalité de l'exposition est essentielle. [91]

III. La réglementation des essais cliniques

La réglementation des essais cliniques au Maroc est marquée par son évolution, elle est caractérisée par le respect des principes fondamentaux universel régissant ce domaine.

Deux périodes sont à distinguer :

La première période : L'administration et les praticiens ont eu recours aux différents textes internationaux (Le code de Nuremberg, la déclaration universelle de droit de l'homme, la déclaration d'Helsinki) car il y avait un vide juridique spécifique qui régissent les essais cliniques.

Le ministère de la Santé s'est servi de quelques dispositions éparpillées, pour autoriser les essais, qui constituent les bases de l'expérimentation au Maroc :

Le droit commun : dont le droit pénal, et le Dahir des Obligations et contrat qui reflètent la position du législateur marocain quant au respect du corps humain, de la dignité...

Le droit reconnaît la personnalité juridique à tout être humain, et parmi ces droits figure le droit à l'intégrité physique.

Des législations spécifiques :

La loi n° 23-98 relative à l'organisation et au fonctionnement des établissements pénitentiaires qui consacre l'interdiction de pratiquer des essais ou expérimentations sur les prisonniers.

Cette loi est promulguée par le Dahir n° 1-99-200 du 25 août 1999 dont l'article 132 stipule que «il est interdit de soumettre les détenus à des expérimentations médicales ou scientifiques».

Des législations et réglementation pharmaceutiques :

- Le Décret n° 2-76-266 du 6 mai 1977 relatif à l'agrément à l'autorisation de débit des spécialités pharmaceutiques et à la publicité des médicaments spécialisés à l'officine et des spécialités pharmaceutiques, dans son article 25, dernier alinéa précise que :

«Les fabricants de produits pharmaceutiques peuvent fournir dans les mêmes

conditions des échantillons aux médecins pour leurs travaux ou expérimentations de produits nouveaux dans les établissements hospitaliers publics. Dans ce cas, les échantillons sont remis par l'intermédiaire du pharmacien, du directeur ou du médecin-chef de l'hôpital après accord préalable du ministre de la Santé publique».

- La circulaire n°3 portant création d'une **Commission Nationale Consultative de Pharmaco-Toxico-Réacto-Matériovigilance et Essais Thérapeutiques** du 28 janvier 1997. C'est une instance consultative siégeant à la Direction de Médicament et de la Pharmacie (DMP), qui assure sa présidence. Elle est chargée de recueillir et d'évaluer les informations sur les effets indésirables des médicaments et autres produits pharmaceutiques et de donner un avis motivé au Ministre de la Santé sur les mesures à prendre pour faire cesser, prévenir ou réduire les risques liés à l'utilisation d'un médicament ou produit.

D'après cette circulaire, cette commission a pour mission, entre autre, d'évaluer les risques encourus par les sujets participants à un essai thérapeutique clinique suite à l'administration de médicament ou à l'utilisation d'un dispositif médical, et de décider de la poursuite ou de l'arrêt de l'essai sur la base d'un rapport périodique de pharmaco-toxico-matériovigilance, établi par le centre antipoison du Maroc en relation avec l'équipe chargée de l'essai. Cette commission se réunit à la diligence de son président et en cas de nécessité.

- la Loi n°17-04 portant code du médicament et de la pharmacie : publiée en décembre dans le bulletin officiel n° 5480-15 Kaada 1427 (7-12-2006).

Cette loi a introduit pour la première fois les essais de bioéquivalence et de biodisponibilité, dans son Article 2 alinéa 6 qui stipule : «La spécialité générique d'une spécialité de référence qui est considérée comme une spécialité qui a la même composition qualitative et quantitative des principes actifs et la même forme pharmaceutique que la spécialité de référence, et dont la bioéquivalence avec cette dernière a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. La spécialité de référence et la ou les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique».

Et pour la première fois, la loi 17/04 consacre dans son **Article 7** le terme **essais cliniques**, et spécifie le cas des médicaments destinés aux essais cliniques en les soumettant à une autorisation spécifique.

«Tout médicament fabriqué industriellement, importé ou exporté, même sous forme d'échantillons, doit faire l'objet avant sa commercialisation ou sa distribution à titre gratuit ou onéreux, en gros ou au détail, d'une autorisation délivrée par l'administration dans les formes ci-après :

• Soit sous la forme d'une autorisation de mise sur le marché dont le numéro doit être porté sur le conditionnement secondaire de tout médicament destiné à être commercialisé.

*• Soit sous la forme d'une autorisation spécifique dans le cas d'échantillons pour l'enregistrement des produits, pour **essais cliniques**, ou dans le cas des médicaments prescrits et non enregistrés au Maroc, ou dans le cas d'une utilisation temporaire de certains médicaments destinés à traiter des maladies graves ou rares lorsqu'il n'existe pas de traitement approprié au Maroc».*

L'**Article 8** précise que : *«L'autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée que si le médicament a satisfait au préalable à une expérimentation appropriée visant à:*

- 1. Mettre en évidence l'efficacité du médicament.*
- 2. Garantir son innocuité dans les conditions normales d'emploi.*
- 3. Démontrer son intérêt thérapeutique.*
- 4. Etablir la bioéquivalence lorsqu'il s'agit d'un médicament générique».*

En outre, le fabricant ou l'importateur doit justifier :

- qu'il a fait procéder à l'analyse qualitative et quantitative du médicament ;
- qu'il dispose effectivement d'une méthode de fabrication et de procédés de contrôle de nature à garantir la qualité du produit au stade de la fabrication industrielle[99].

L'accomplissement de ces formalités ne peut en aucun cas exempter le fabricant et / ou le titulaire de l'A.M.M de la responsabilité que peuvent encourir l'un ou l'autre ou les deux, en raison d'un défaut dans la fabrication du médicament ou de la constatation d'effets imprévisibles après sa mise à commercialisation. (Article 11 de la loi 17-04).

L'Article 16 de la loi 17-04 stipule que :

«Un établissement pharmaceutique industriel désirant mettre sur le marché un médicament générique, peut se livrer à tout essai ou expérimentation sur la spécialité pharmaceutique de référence avant l'échéance du brevet protégeant cette dernière et ce, afin de constituer le dossier de mise sur le marché».

Cet article permet, aux producteurs de génériques de préparer leur produit et d'effectuer les tests exigés par les autorités sanitaires afin d'obtenir leur demande d'AMM. Ils peuvent ainsi commercialiser le générique dès l'expiration du brevet.

D'autre part et dans le cadre de la mise en application de l'accord de libre-échange signé avec les Etats-Unis en mars 2004, la protection pour 5 ans des données issues des essais cliniques, interdisant la commercialisation de versions génériques du produit pour lequel elles ont été générées, a été introduite par décret du ministère de la santé en 2006.

En juin 1998, le premier séminaire international sur les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) a été organisé, à Rabat, par le Ministère de la santé et les laboratoires Hoechst Marion Roussel. Il a réuni le sénateur Huriet, des médecins, des pharmaciens, l'industrie pharmaceutique, ... Le but était de mener une réflexion conjointe en vue de proposer un texte légal, ou du moins sensibiliser les pouvoirs publics à faire aboutir rapidement les règles sur les essais cliniques et former des comités d'éthique[100].

La deuxième période est caractérisée par la genèse de la loi n° 28-13 relative à la protection des personnes participant aux recherches biomédicales.

Cette loi a pour objet d'améliorer les conditions appropriées dans lesquelles s'effectuent les recherches biomédicales et de garantir leur transparence et la protection des personnes qui y participent.

Les plus importants axes de cette loi se résument en :

- Définitions et champ d'application de la loi: les recherches biomédicales, promoteur, investigateur, ...
- Les principes de la recherche biomédicale :

- le respect de la vie, de la santé, de l'intégrité physique et psychique de la personne ainsi que sa dignité et son intimité ;
- le volontariat ;
- le consentement éclairé et exprès de la personne qui participe à ladite recherche et l'autonomie de sa décision ;
- le caractère non commercial du corps humain ;
- le respect des règles de bonnes pratiques cliniques en vue de garantir la qualité de la recherche biomédicale.
- Dispositions relatives aux personnes participant aux recherches biomédicales :
 - Le consentement
 - Droits des participants aux recherches biomédicales :
 - *la protection de la vie, de la santé, de l'intégrité physique, de l'équilibre psychique et de la dignité de toute personne participant à une recherche biomédicale*
 - *La vie privée du participant et la confidentialité des données le concernant doivent être respectées par le promoteur, l'investigateur et les intervenants.*
 - *Remboursement*
 - *les participants doivent bénéficier d'un examen clinique suivi de toutes les explorations médicales jugées utiles.*
 - Dispositions particulières à certaines personnes :
 - *Sont interdites les recherches biomédicales sur les femmes enceintes, les parturientes et les mères qui allaitent,*
 - *Aucune recherche biomédicale ne peut être réalisée sur les mineurs ou les majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection légale, sauf s'il en est attendu un bénéfice direct pour leur santé, et sous réserve du consentement libre, éclairé et exprès du représentant légal de la personne concernée*

- *Il est interdit d'effectuer des recherches biomédicales sur les personnes privées de liberté par une décision judiciaire et les personnes hospitalisées d'office.*
- Les comités régionaux de protection des personnes participant aux recherches biomédicales chargés d'examiner les projets de recherches biomédicales et de donner leurs avis sur lesdits projets et particulièrement sur le plan éthique.
 - ✓ *Dispositions relatives à la réalisation des recherches biomédicales*
- Conditions de réalisation des recherches biomédicales :
 - *Les recherches biomédicales ne peuvent être effectuées que dans les établissements de santé relevant de l'Etat, civils ou militaires, ou dans les établissements de santé privés ou dans les sites de recherche relevant des centres hospitaliers et universitaires et sur la base d'une convention qui définit les modalités de fonctionnement desdits sites.*
 - *Pour toute recherche biomédicale, il doit être établi un protocole définissant clairement chaque étape de la recherche.*
- Obligations et responsabilités de l'investigateur et du promoteur
 - *Le promoteur assume la responsabilité des dommages qui affectent la santé du participant au cours de la recherche ou après son arrêt ou son achèvement, lorsqu'un lien de causalité entre la recherche et les dommages est prouvé. Le promoteur garantit l'indemnisation intégrale de la personne lésée, ou en cas de décès, ses ayants droits et ce, quelle que soit la période séparant la date de la recherche et celle de la manifestation du dommage.*

L'investigateur est tenu d'effectuer le suivi des participants conformément au protocole de la recherche, de transmettre les données y relatives au promoteur et de se soumettre au contrôle qualité effectué par ce dernier. Il doit déclarer tout évènement grave indésirable au directeur de l'établissement de santé où la recherche a lieu ainsi qu'au promoteur et au comité régional, conformément aux modalités fixées par voie réglementaire.

Dispositions particulières aux essais et investigations cliniques

- ✓ *Les essais cliniques et les investigations cliniques doivent être réalisés dans le respect des règles de bonnes pratiques cliniques fixées par l'administration.*
- ✓ *La détention et la dispensation de tout médicament expérimental ou dispositif médical expérimental doivent être assurées par le pharmacien du site de la recherche et sous sa responsabilité.*
- Constatations des infractions et sanctions

Le dossier de demande d'autorisation de mener un essai clinique doit comporter les pièces suivantes :

- L'avis favorable d'un comité d'éthique ou de protection des personnes pour la recherche biomédicale agréé par le Ministère de la Santé.
- Le consentement éclairé des patients participants, écrit en Arabe.
- Une demande du promoteur adressée au Ministre de la Santé, dûment signée par le pharmacien responsable de l'établissement autorisé.
- Une lettre d'engagement des investigateurs ou coordonnateurs accompagné de leurs curriculum vitae.
- Le protocole du déroulement de l'essai clinique présenté en Arabe ou en Français (s'il est formulé en une autre langue, le promoteur doit s'engager à produire l'exemplaire original accompagné de sa traduction en Arabe ou en Français). Il doit être établi dans le respect des règles universelles communément admises en matière d'éthique et de respect de l'être humain. Un exemplaire du cahier d'observation doit être adjoint au protocole.
- Un document attestant que le promoteur a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile pour couvrir l'essai en question durant toute la durée de la recherche et les dix années qui suivent.

- L'approbation du Conseil National de l'Ordre National des Médecins pour mener l'essai clinique pour tout praticien exerçant dans un établissement de soins privé ou en cabinet médical, garantissant le respect des règles de déontologie et d'éthique.
- Une liste du ou des centre(s) où l'essai va se dérouler.

Pour l'importation des médicaments destinés à l'essai, une demande d'autorisation de mise à la consommation d'un médicament d'origine étrangère, doit être établie pour chaque spécialité pharmaceutique, sous forme de deux exemplaires adressés à la division de la pharmacie.

L'obligation de notifier tout incident ou accident survenu lors du déroulement de l'essai ainsi que tout changement intervenant dans le protocole.

L'obligation de communiquer les résultats de l'étude[101].



Chapitre III :

Le Maroc et le vaccin Covid-19



Alors que la pandémie de COVID-19, causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), continue de se dérouler, il y a eu un impact généralisé sur la santé, y compris une mortalité importante chez les personnes âgées et celles ayant des problèmes de santé préexistants, et les répercussions sur l'économie mondiale, causées par les mesures de distanciation physique, avec les plus grandes conséquences pour les plus vulnérables de la société.

Malgré la propagation mondiale du virus, une grande partie de la population de nombreux pays aurait jusqu'à présent échappé à l'infection et resterait non immunisée contre le SRAS-CoV-2. Les vaccins pourraient jouer un rôle important dans l'augmentation de l'immunité de la population, la prévention des maladies graves et la réduction de la crise sanitaire actuelle. En réponse, les efforts mondiaux rapides pour développer et tester des vaccins contre le SRAS-CoV-2 ont conduit à un nombre sans précédent de vaccins candidats commençant des essais cliniques en 2020.

Le Maroc participe aux essais de phase III du candidat vaccin chinois SINOPHARM contre le COVID-19 développé par China National Biotec Group (CNBG). Ces essais de phase 3, qui impliquent 600 participants, permettent aux chercheurs de recueillir des données sur l'immunogénicité et la sécurité du vaccin potentiel pour les approbations réglementaires finales. Cette collaboration Maroco-chinoise permettra au Royaume d'assurer au citoyen marocain d'être parmi les premiers servis en matière de vaccination contre le coronavirus, et permettra également au Maroc de produire un vaccin dans le cadre d'échange d'expertise entre Rabat et Pékin.

I. L'infection à SARS-COV 2

1. Propriétés virales

1.1. Structure

Virus sphérique, enveloppé de 60-220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases)[102].

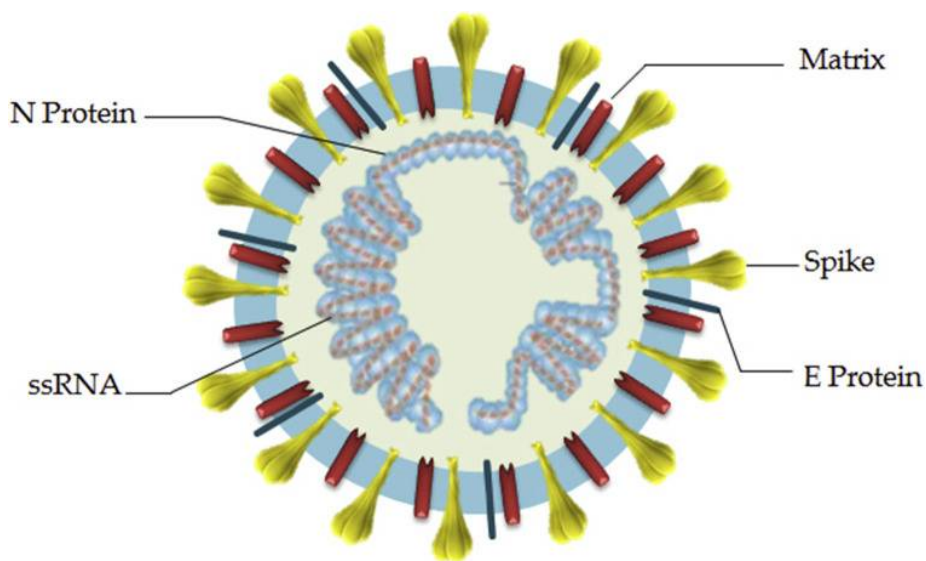


Figure 2 : Structure du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2[103]

1.2. Génome

Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux polyprotéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines essentielles de structure, dont la glycoprotéine (S), la protéine de l'enveloppe (E), la protéine matricielle (M) et la protéine nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires, qui interfèrent avec la réponse immunitaire de l'hôte.

L'étude de Wu *et al.* a montré une similitude génomique et phylogénétique avec le Sars-CoV, en particulier dans le gène de la glycoprotéine S. Zhang *et al.* ont analysé le génotype de différents patients atteints du Covid-19 et ils ont constaté des modifications rares et spontanées du génome viral. L'étude de Tang *et al.* a analysé 103 génomes de patients infectés par le Covid-19 et a permis d'identifier deux souches de Sar-CoV-2 : la souche L et la souche S. La souche L est plus agressive et contagieuse[102].

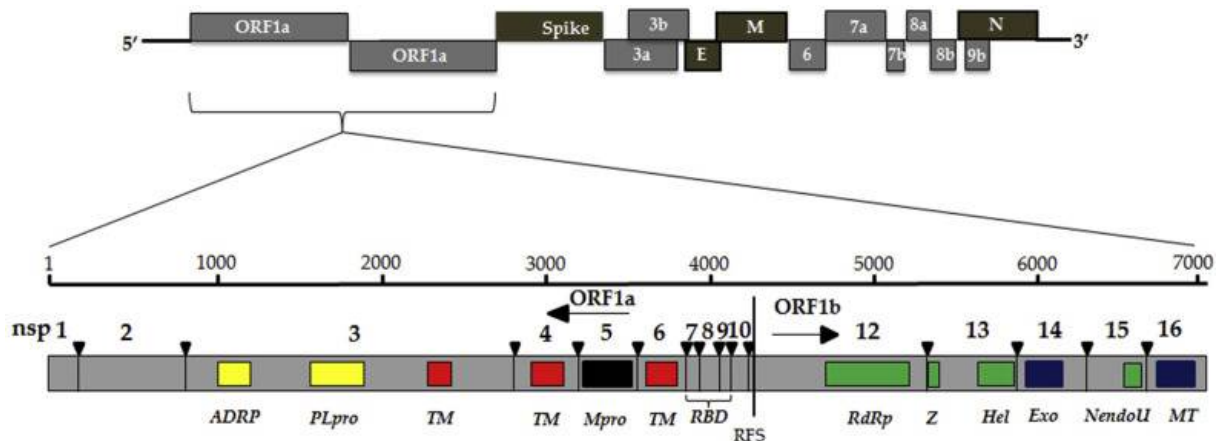


Figure 3 : Génome et protéines non structurales du Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère [103]

1.3. La réplication et pathogénèse

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus.

Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et l'ACE2 (*Angiotensin-converting enzyme*), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le

clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) et (HR2). Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.

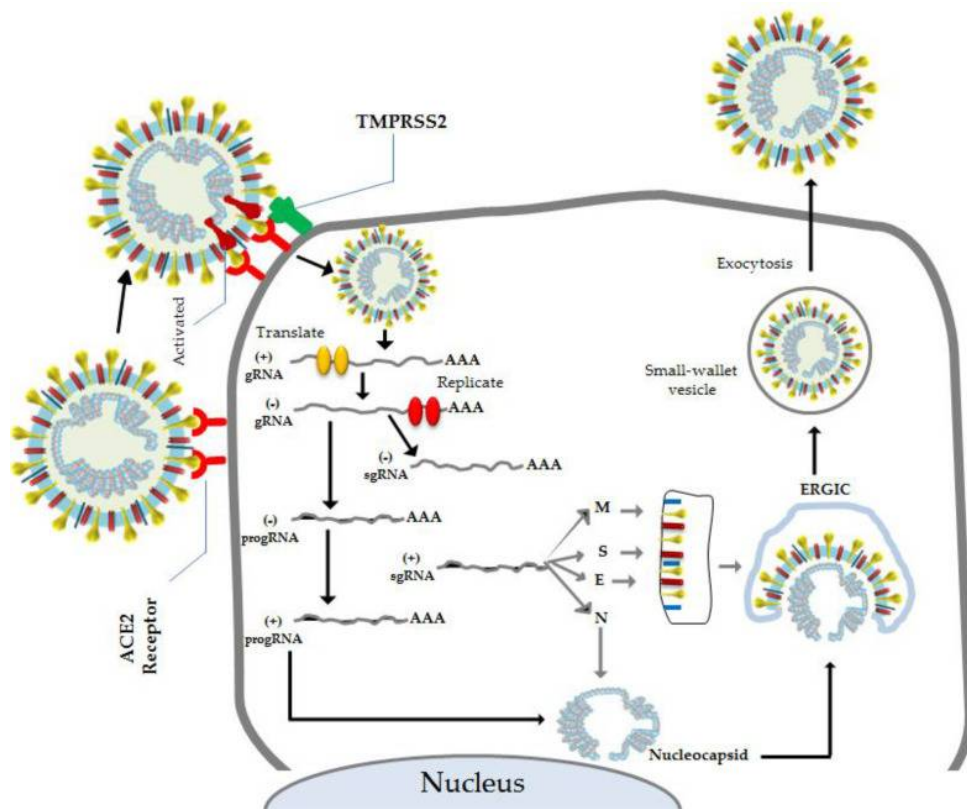


Figure 4 : Mécanisme d'entrée et cycle de vie du coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère[103]

2. Épidémiologie

Fin décembre 2019, le premier patient COVID-19 a été identifié à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine et le premier groupe de patients COVID-19 était épidémiologiquement lié au marché de gros des animaux humides de Wuhan. Le COVID-19 se répandait alors rapidement dans d'autres provinces et pays, dont le Japon, la Corée et la

Thaïlande. En conséquence, l'Asie est devenue le premier continent d'épidémie tandis que la Chine occupait la majorité des cas confirmés de COVID-19 et des décès dans le monde. Après des itinéraires de transmission variables, y compris la transmission internationale de transport par bateau de croisière et avion, la transmission locale et la transmission communautaire, d'autres continents, tels que l'Europe et les États-Unis d'Amérique (USA), ont suivi.

Le 19 mars 2020, les données de l'OMS ont montré que le nombre total de décès confirmés en Italie (3 407) dépassait celui de la Chine (3 253). Le 28 mars 2020, le nombre de cas confirmés de COVID-19 aux États-Unis (85 228) dépassait la Chine (82 213) et les États-Unis sont devenus le pays avec le plus grand nombre de cas confirmés au monde. Le 5 mai 2020, les données de l'OMS ont rapporté que 3 525 087 cas ont été confirmés et que 248 913 personnes sont décédées dans le monde. Un mois plus tard, le 5 juin 2020, les chiffres ont grimpé à 6 535 354 cas confirmés COVID-19 et 387 155 décès confirmés dans le monde. Parmi ces cas signalés, 1 837 803 cas confirmés et 106 876 décès ont été signalés aux États-Unis et c'est devenu le pays avec le plus grand nombre d'infections et de décès dus au COVID-19. En ce qui concerne la tendance mondiale du COVID-19, le nombre de cas confirmés et de décès continue d'augmenter considérablement. Le 10 juillet 2020, 12 102 328 cas confirmés et 551 046 décès confirmés ont été signalés à l'OMS. Le nombre de cas confirmés et de décès confirmés a augmenté de 1,85 et 1,42 fois en un mois, respectivement, et de 3,43 et 2,21 fois en 2 mois, respectivement. Jusqu'à présent, au 12 Avril 2021, le nombre de cas confirmés et de décès confirmés signalés à l'OMS était de 136643383 et 2949419, respectivement[104].

Wang et coll. a montré que la première épidémie qui se propageait rapidement de Wuhan à toute la Chine continentale pouvait être liée à la transmission par moyen de transport. Comme Wuhan est l'un des centres de transport en Chine, elle a permis à des millions de personnes de quitter la ville et de propager le virus pendant la ruée vers les voyages de la fête du printemps. La transmission par transport international par bateau de croisière et avion a joué un rôle important dans la deuxième épidémie de la Chine continentale vers l'Asie, puis d'autres continents. La propagation de personne à personne est le principal

mode de transmission car les gouttelettes respiratoires avec le SRAS-CoV-2 peuvent être éternuées et toussées par une personne infectée. Ces gouttelettes peuvent pénétrer dans les poumons par inhalation et infecter les personnes à proximité. Outre la propagation de personne à personne, la contamination de l'environnement est un autre moyen de propager le virus. Par exemple, on sait que le COVID-19 peut se propager indirectement si une personne non infectée touche les objets contaminés par des gouttelettes infectieuses, puis ses propres yeux, bouche et nez. Le SRAS-CoV-2 peut rester stable et infectieux dans les aérosols pendant des heures. Sur les surfaces en plastique ou en acier inoxydable, elles peuvent rester stables jusqu'à plusieurs jours[105], [106]. C'est donc l'une des raisons possibles associées à la propagation nosocomiale et aux événements de super-propagation.

La période d'incubation médiane du COVID-19 a été estimée à 5,1 jours (IC à 95%: 4,5 à 5,8 jours) parmi 181 cas confirmés, et 97,5% des personnes ont développé des symptômes dans les 11,5 jours (IC à 95%: 8,2 à 15,6 jours) de l'infection. dans l'étude réalisée par Lauer et al. Environ 1% des personnes infectées ont développé des symptômes après 14 jours de quarantaine[107]. L'intervalle en série moyen du COVID-19, qui présente la durée entre un patient du cas principal (infecté) présentant le début des symptômes et un patient du cas secondaire (infecté) présentant le début des symptômes, a été estimé à 3,96 jours (IC à 95%: 3,53–4,39 jours). Sur la base du fait que l'intervalle en série moyen estimé du COVID-19 s'est avéré plus court que la période d'incubation moyenne, une transmission pré-symptomatique est susceptible de se produire [108], [109]. Les personnes présentant des symptômes sont une source d'infection alors que ces personnes asymptomatiques peuvent agir comme des sources cachées de COVID-19. L'indice de reproduction de base (R_0) est un concept central en épidémiologie des maladies infectieuses indiquant le risque et la transmissibilité d'un agent infectieux. Si R_0 est supérieur à 1, le nombre d'infectés augmentera probablement de façon exponentielle et pourrait entraîner une épidémie ou une pandémie. Cependant, si R_0 est inférieure à 1, la transmissibilité du virus est minimisée et n'est plus invasive. Le R_0 estimé du SRAS-CoV-2 obtenu par différentes études variait de 1,4 à 6,49, et la moyenne du R_0 est de 3,28, ce qui est légèrement supérieur à celui du SRAS-CoV (R_0 à 2 à 5) et l'estimation de l'OMS à 1,95[110]–[113].

Le taux mondial de létalité des cas de COVID-19 s'est avéré être de 3,4%, ce qui est plus élevé que celui de la grippe saisonnière. Le ratio de létalité hommes / femmes était élevé dans tous les groupes d'âge[114]. Dans une étude menée en Italie et en Chine, le taux de mortalité par âge était de 0 à 9 ans (0%); 10 à 19 ans (0 à 0,2%); 20 à 29 ans (0 à 0,2%); 30 à 39 ans (0,2 à 0,3%); 40 à 49 ans (0,4%); 50 à 59 ans (1,0 à 1,3%); 60 à 69 ans (3,5 à 3,6%); 70 à 79 ans (8,0 à 12,8%) et 80 ans ou plus (14,8% à 20,2%)[115]. Les décès résultent principalement du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), de l'insuffisance respiratoire aiguë, de la coagulopathie, du choc septique, de l'acidose métabolique et des complications cardiovasculaires[114]. Pour comparer le taux de mortalité dans différents pays où dépassent 50 000 cas confirmés, la France affiche le taux de mortalité le plus élevé, 13,38%, et l'Allemagne, le taux de mortalité le plus bas, 1,94%[116]. L'incidence cumulée varie selon les pays en fonction de nombreux facteurs tels que la densité de la population et la démographie, et le calendrier des stratégies d'atténuation. Cependant, car la mortalité cumulée varie, elle peut être liée à la sensibilisation à l'hygiène et à la surcharge du système de santé ou à l'état de santé personnel.

L'état de santé personnel comprend l'âge et les maladies sous-jacentes, ce qui entraînera également une variation du taux de mortalité. Bien qu'une analyse approfondie des causes sous-jacentes fasse défaut, des études en Chine et dans les pays européens ont montré un dimorphisme sexuel en ce qui concerne les cas détectés et le taux de létalité du COVID-19 - 73% des personnes infectées étaient des hommes et l'âge médian était de 49 ans; une comorbidité a également été observée, 32% de ces personnes souffrant de maladies sous-jacentes, telles que le diabète, l'hypertension et les maladies cardiovasculaires [117]. Des rapports d'Italie ont également suggéré que l'âge ≥ 60 ans, en particulier ≥ 80 ans et la présence de problèmes de santé sous-jacents sont des facteurs de risque de COVID-19 sévère [118].

Les causes potentielles menant aux différences d'incidence selon le sexe comprennent des différences dans la régulation de l'expression régulée par les hormones des gènes codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) 2 et l'hôte sérine protéase transmembranaire de type 2 (TMPRSS2), qui sont nécessaires pour le SRAS-CoV- 2 pour entrer dans les cellules cibles, les différences dans les réponses immunitaires à l'infection

virale et les différents comportements. Les rapports indiquent que les niveaux circulants d'ACE2 sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Une expression tissulaire plus élevée de l'ACE2 a également été observée chez les hommes asiatiques par rapport aux femmes[114]. La différence des taux d'hormones sexuelles entre l'homme et la femme pourrait expliquer la différence d'expression de l'ACE2, car de plus en plus de preuves montrent que les hormones sexuelles, telles que les œstrogènes, sont impliquées dans la régulation du système rénine-angiotensine aldostérone (SRAA), y compris l'ACE2 [114]. Stelzig et coll. ont rapporté que les œstrogènes peuvent réguler l'expression de l'ACE2 dans les cellules épithéliales différenciées des voies respiratoires[119], [120]. En termes de réponses immunitaires, les rapports ont montré que les femmes présentent des réponses immunitaires inflammatoires plus élevées ainsi que des réponses immunitaires adaptatives par rapport aux hommes lors d'infections virales. Les femmes présentent généralement des réponses immunitaires humorales et cellulaires plus importantes à la stimulation antigénique. Le nombre et l'activité des cellules immunitaires innées telles que les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules T cytotoxiques sont également plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Des études ont également rapporté que les œstrogènes ont un effet anti-inflammatoire protecteur contre les coronavirus en inhibant la plupart des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 et l'IL-6. Les différences de comportements et d'activités, telles que les taux de tabagisme et de consommation d'alcool plus élevés, les faibles taux de lavage des mains et le retard de la recherche de soins chez les hommes, peuvent également contribuer aux différences entre les sexes dans l'incidence du COVID-19[114].

Du 12 février au 28 mars 2020, le rapport des États américains a également montré la relation entre les problèmes de santé sous-jacents et les issues graves, les personnes nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI) sont de 78% tandis que les patients souffrant d'au moins un problème de santé sous-jacent et nécessitant une hospitalisation sans admission aux soins intensifs est de 71%. Les deux sont plus que les personnes non hospitalisées (27%). Les affections les plus fréquemment rapportées étaient les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques et le diabète sucré[121].

Les symptômes courants du COVID-19 comprennent la toux (76%), la fièvre (98%) et la myalgie ou la fatigue (44%). Les symptômes moins courants étaient la production d'expectorations (28%), les céphalées (8%), l'hémoptysie (5%) et la diarrhée (3%). Plus de 50% des patients développeront une dyspnée et le délai médian entre le début de la maladie et la dyspnée est de 8,0 jours. En ce qui concerne les anomalies biologiques des patients COVID-19, à partir d'une revue systématique de 19 études portant sur 2 874 patients, principalement de Chine, les numérations globulaires des patients ont montré une lymphopénie (83%). Des temps de prothrombine prolongés (> 5%), une thrombopénie légère (~ 30%) et des valeurs de D-dimères élevées (43 à 60%) ont également été observées. Le taux sérique d'alanine aminotransférase (~ 25%), le taux d'aspartate aminotransférase (~ 33%), la lactate déshydrogénase (~ 50–60%) et la protéine C-réactive (> 60%) étaient élevés [122]. Cependant, les taux sériques de procalcitonine étaient normaux chez la plupart des patients dans une autre étude.

Situation épidémiologique au Maroc

Jusqu'au 16 juin 2021, nous comptons 526363 cas confirmés contaminés par le Covid-19 au Maroc et 513383 de guérison contre 9237 de décès, soit un taux de létalité de 1.8%.

Tableau III : Situation épidémiologique au Maroc [123]

الوضع الوبائي			
Situation épidémiologique			
Situation globale	إجمالي الحالات Cumul des cas	الحالات الجديدة Nouveaux cas	الوضع العام
Cas confirmés	526 363	439	الحالات المؤكدة
Décès	9 237	4	الوفيات
Guéris	513 382	445	المتعافون
Cas actifs	3 744		الحالات النشطة

3. Physiopathologie du COVID-19

Il existe actuellement deux modes connus de transmission du COVID-19: la voie fécale-orale et les gouttelettes respiratoires. Les gouttelettes peuvent entrer en contact et infecter une personne en bonne santé dans un rayon de 3 à 6 pieds (1 mètre). Les gouttelettes qui collent aux surfaces peuvent survivre pendant plus de 24 heures et rester infectieuses. Le virus peut rester en suspension pendant environ 3 heures, suffisamment longtemps pour permettre la transmission.

Lors de l'infection par le SRAS-CoV-2, le virus infecte les pneumocytes de type II des alvéoles. Ces pneumocytes sont responsables de la production de tensioactifs. Le surfactant diminue la tension superficielle dans les alvéoles et réduit la pression d'affaissement. La protéine de pointe du virus se lie à ACE-2 sur les pneumocytes permettant l'entrée du virion dans la cellule hôte. Le virus détourne la machinerie de la cellule hôte (ribosomes) pour permettre la traduction de son génome ⁺ ssRNA en différentes molécules protéiques. Le virus peut également utiliser son RdRp pour produire des copies supplémentaires de son génome ⁺ ssRNA. Les polyprotéines traduites sont ensuite transformées en différents composants individuels dans la cellule hôte. Ces processus donnent naissance à de multiples virions, qui sont ensuite libérés lors de lésions pneumocytaires. En réponse à ce processus, les pneumocytes de type II libèrent des médiateurs inflammatoires spécifiques qui ordonnent aux macrophages de sécréter les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha. Ces cytokines provoquent la dilatation des cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins, entraînant une augmentation de la perméabilité capillaire. En réponse, les liquides s'accumulent dans les alvéoles, entraînant un œdème. Lorsque la tension superficielle augmente, la pression d'affaissement des alvéoles augmente. Une diminution des échanges gazeux est également observée à travers ce processus, qui à son tour entraîne une hypoxie et des difficultés respiratoires (dyspnée). Cela peut évoluer vers une condition critique telle que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

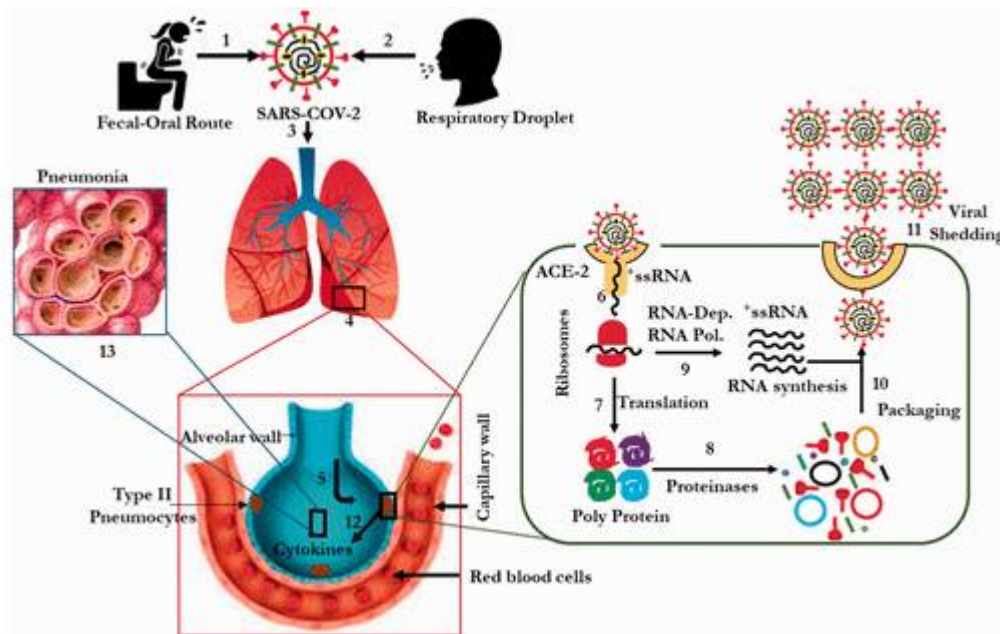


Figure 5 : Physiopathologie du COVID-19.

Le virus peut être transmis par contact de personne à personne par (1) la voie fécale-orale et (2) des gouttelettes respiratoires. (3) Le virion pénètre par la bouche, le nez ou les yeux et (4) infecte les alvéoles des poumons. (5) La protéine de pointe COVID-19 se lie à ACE-2 sur les pneumocytes de type 2. (6) COVID-19 libère son matériel génétique (+ ssRNA) pour le traitement. (7) la machinerie hôte, + ssRNA est traduit en polyprotéines (8), qui sont ensuite clivées par les protéinases en différents composants du virus. (9) Plus de copies d'ARN sont synthétisées par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. (10) Les protéines et l'ARN sont assemblés en un nouveau virion dans l'appareil de Golgi, qui est ensuite (11) libéré. (12) Ces processus stimulent la libération de cytokines et d'autres enzymes protéolytiques,

Les médiateurs inflammatoires stimulent davantage les neutrophiles, qui libèrent des espèces réactives de l'oxygène et des protéases. Ce processus endommage les alvéoles (à la fois de type 1 et 2), entraînant une consolidation et un collapsus alvéolaire. Des niveaux élevés d'IL-1 et d'IL-6 voyagent dans le sang jusqu'au système nerveux central, ordonnant à l'hypothalamus de libérer des prostaglandines et provoquant de la fièvre. Une inflammation

pulmonaire sévère entraîne un syndrome respiratoire inflammatoire systémique. La progression peut conduire à une augmentation de la perméabilité capillaire. Le volume sanguin global diminue et, grâce à une série de processus impliquant une hypotension et une diminution de la perfusion de plusieurs organes différents, une défaillance multisystémique (MSOF) peut survenir. Pendant la MSOF, des taux élevés d'urée sanguine, d'azote et de créatinine s'accumulent dans les reins[124].

4. Symptômes cliniques du COVID-19

Les manifestations cliniques du SRAS-CoV-2 sont incertaines et changent fréquemment. Certaines infections sont asymptomatiques. Les symptômes peuvent inclure le syndrome de détresse respiratoire, la pneumonie de différents niveaux de gravité, et parfois la mort. Selon l'OMS, les symptômes les plus courants du COVID-19 sont la fièvre, la fatigue, la toux sèche continue et l'essoufflement. Certains patients peuvent avoir le nez qui coule, un mal de gorge, une congestion nasale, des courbatures et des douleurs et de la diarrhée. Certains patients rapportent une perte de l'odorat et du goût. Dans certains cas, les symptômes sont bénins et similaires à ceux du rhume; chez ces patients, la guérison peut se produire sans aucun traitement. Les symptômes les moins fréquemment observés comprennent des nausées ou des vomissements, des crachats de sang ou de mucus sanglant, et une conjonctivite virale provoquant des yeux rouges, des écoulements aqueux des yeux, des paupières enflées et une sensibilité à la lumière, symptômes occasionnelles respiratoires et gastro - intestinaux supérieurs, accompagnés par des changements des signes vitaux tels que la respiration accrue (fréquence cardiaque) et la pression artérielle peuvent également être observés, en particulier chez les personnes âgées et chez les personnes souffrant de maladies cardiaques, les maladies respiratoires chroniques et le diabète. De plus, les patients gravement malades avec le COVID-19 peuvent présenter une thromboembolie veineuse accrue, y compris une thrombocytopénie, un D-dimère élevé, un temps de prothrombine prolongé et une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Ces anomalies de la coagulation sont associées à une réponse inflammatoire systémique et à un déséquilibre entre les mécanismes d'homéostasie pro-coagulante et anticoagulante et augmenter le risque de mortalité. Certaines de ces caractéristiques cliniques sont également observées dans les cas de DIC observés chez

des patients septiques. Ces caractéristiques sont très distinctes chez les patients atteints de COVID-19 car leurs niveaux sont supérieurs aux normes pour la septicémie[124].

5. Diagnostic du SRAS-CoV-2

Le SRAS-CoV-2 entraîne diverses complications allant de la fièvre, de la toux sèche et de la pneumonie à une diminution de la perfusion d'organes conduisant à la MSOF. Les premiers symptômes sont similaires à ceux de la grippe, et la première étape pour différencier le COVID-19 de la grippe et de la pneumonie est un test sur écouvillon nasopharyngé (test viral pour la grippe A / B). Les méthodes de réaction quantitative en chaîne par polymérase (qPCR) sont les principaux tests de diagnostic du SRAS-CoV-2 utilisant un écouvillon nasal, une aspiration, des expectorations ou du sang comme échantillons. Ces méthodes présentent certaines limites car elles prennent du temps et ont une sensibilité variable (30% à 80%). Une autre méthode de diagnostic est le test d'acide nucléique nouvellement approuvé, qui est effectué sur la base du principe de la PCR par fluorescence. L'objectif principal du diagnostic du SRAS-CoV-2 est de détecter avec précision le virus et de minimiser les transmissions ultérieures en isolant et en traitant rapidement les patients infectés. D'autres tests (non spécifiques au SRAS-CoV-2) utilisés en conjonction avec les méthodes ci-dessus sont basés sur des manifestations cliniques. Il s'agit notamment de tests sanguins tels que la formule sanguine complète, des panels métaboliques complets, des panels métaboliques de base et une évaluation des marqueurs hépatiques / rénaux et des taux de procalcitonine (pour les infections bactériennes). Les marqueurs inflammatoires peuvent également être évalués, notamment la CRP, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, l'IL-6, la lactate déshydrogénase, le D-dimère, la ferritine, la troponine et la créatine kinase-MB. Les examens d'imagerie sont généralement des tomodensitogrammes: chez les patients COVID-19, ils montrent souvent des opacités de verre, des zones de consolidation, et les schémas de pavage en cas de maladie grave et évolutive. Des opacités de verre dépoli peuvent également être observées sur la radiographie pulmonaire. Enfin, l'échographie peut montrer des lignes B, un épaississement de la ligne pleurale et une consolidation pulmonaire. Les bronchogrammes aériens peuvent également être utilisés pour l'évaluation. Ces tests sont non spécifiques mais utiles pour déterminer l'état de santé des patients.

Les patients atteints de COVID-19 atteints de SDRA sévère pourraient potentiellement présenter une pneumonie. La pneumonie peut être grave, entraînant un SDRA et un MSOF. Il est donc impératif de ventiler mécaniquement les poumons pour éviter les ARDS et MSOF[124].

6. Stratégies de traitement pour le COVID-19

Il existe des traitements potentiels pour le COVID-19 tels que l'immunothérapie, la thérapie cellulaire, la thérapie antivirale et la phytothérapie chinoise. Cependant, tous sont encore en cours de développement ou d'enquête et les directives de traitement du COVID-19 varient d'un pays à l'autre. Comme le MERS-CoV et le SARS-CoV sont des β -coronavirus étroitement liés au SARS-CoV-2, ils présentent des propriétés similaires. La plupart des idées de traitement du COVID-19 proviennent de recherches thérapeutiques antérieures sur le MERS et le SRAS. La figure 6 montre le résumé des thérapies potentielles du COVID-19.

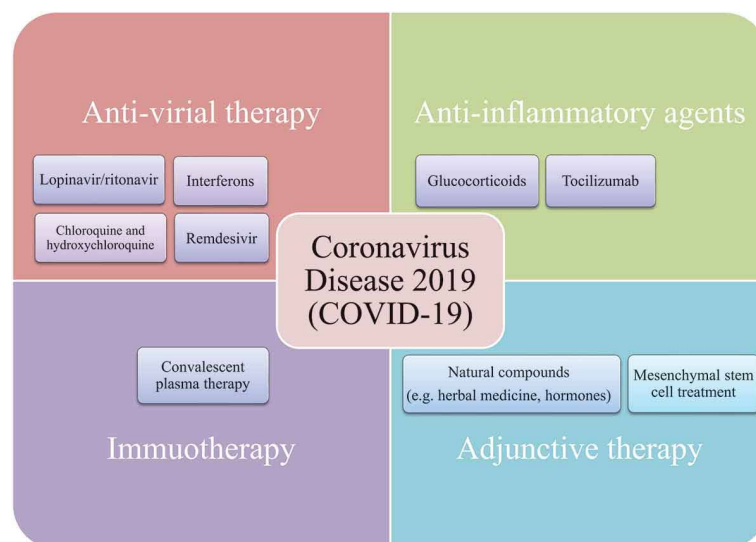


Figure 6 : [125]. Résumé des thérapies potentielles du COVID-19 . En plus du traitement général par oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO), différents traitements potentiels pour les patients atteints de COVID-19, y compris la thérapie antivirale, la thérapie anti-inflammatoire, l'immunothérapie et la thérapie d'appoint ont été proposés. L'efficacité et les avantages cliniques de ces thérapies sur le COVID-19 sont toujours à l'étude

6.1. Traitements généraux

Les traitements généraux comprennent des traitements de soutien et le repos. Ces actions assurent un apport énergétique quotidien suffisant et surveillent les signes vitaux tels que la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire et la fréquence cardiaque[110]. Comme pour les patients atteints de COVID-19 léger, un traitement symptomatique tel que des antipyrétiques pour la fièvre et la douleur, une nutrition adéquate et une réhydratation sont recommandés par l'OMS. Cependant, une antibiothérapie ou une prophylaxie n'est pas recommandée, car l'utilisation généralisée d'antibiotiques peut entraîner un taux de résistance plus élevé et augmenter le fardeau de la maladie et des décès pendant la pandémie de COVID-19[126]–[128]. Si les patients souffrent d'hypoxémie réfractaire, l'OMS leur recommande l'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO)[126]–[128].

6.2. Agents anti-inflammatoires

6.2.1. Glucocorticoïdes

Le COVID-19 est associé à une inflammation dérégulée et excessive, entraînant des lésions pulmonaires diffuses. Les glucocorticoïdes ont été utilisés dans des syndromes similaires au COVID-19, tels que le SRAS, le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS), la grippe sévère et la pneumonie communautaire. L'administration systémique ou locale de glucocorticoïdes peut moduler les lésions pulmonaires induites par l'inflammation et réduire la progression vers une insuffisance respiratoire et la mort. Dans un essai contrôlé et ouvert qui a impliqué 9 355 patients hospitalisés pour COVID-19, l'utilisation de la dexaméthasone a réduit la mortalité à 28 jours chez les patients recevant une assistance respiratoire, soit une ventilation mécanique invasive, soit de l'oxygène. Cependant, il n'y avait aucune preuve démontrant que l'utilisation de la dexaméthasone seule sans assistance respiratoire pouvait apporter un bénéfice chez les patients atteints de COVID-19[127]. Cependant, plusieurs revues systématiques et méta-analyses de l'impact de la corticothérapie sur les patients atteints du SRAS, du MERS et du COVID-19 n'ont révélé aucune réduction significative du risque de décès ainsi que de la durée d'hospitalisation. En raison des preuves insuffisantes de l'efficacité et des effets nocifs possibles de la corticothérapie, la corticothérapie de routine recommandée par l'OMS doit être évitée, sauf indication contraire pour d'autres raisons telles que la présence d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC),

d'un choc septique ou d'un SDRA. La corticothérapie prénatale est recommandée pour les femmes à risque d'accouchement prématuré de 24 à 34 semaines sans preuve clinique d'infection maternelle ainsi que pour l'accouchement et les soins néonataux adéquats. Les cliniciens doivent trouver un équilibre entre les avantages et les inconvénients potentiels lorsqu'ils envisagent des corticostéroïdes pour les patients atteints de COVID-19[128].

6.2.2. Les inhibiteurs de l'interleukine-6

L'infection par le SRAS-CoV-2 induit une libération excessive de cytokines, suivie d'une lésion pulmonaire et aboutit au COVID-19. Un taux sérique élevé d'interleukine-6 (IL-6) est associé à un résultat plus défavorable chez les patients atteints de COVID-19. Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant ciblant à la fois les formes solubles et liées à la membrane du récepteur de l'IL-6. Le tocilizumab est recommandé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde sévère, de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, de l'arthrite à cellules géantes et du syndrome de libération de cytokines potentiellement mortel. Il est proposé que le traitement par tocilizumab puisse avoir un bénéfice clinique en raison de sa nature anti-IL-6. Dans une étude rétrospective multicentrique (n = 544), les patients traités par tocilizumab, administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée, pourraient réduire le risque de ventilation mécanique invasive ou de décès[129]. Dans une autre étude (n = 100), les patients traités par tocilizumab (perfusions intraveineuses de 8 mg / kg à 12 h d'intervalle pendant 2 jours) ont montré une amélioration clinique significative de l'état respiratoire[130]. Cependant, dans une méta-analyse qui a évalué l'efficacité du tocilizumab pour le traitement du COVID-19 sévère, il n'y a aucune preuve concluante que le traitement par tocilizumab apporterait un bénéfice supplémentaire aux patients atteints de COVID-19 sévère. Par conséquent, les effets sur les résultats cliniques du tocilizumab dans le traitement du COVID-19 restent à déterminer[131].

6.3. Thérapie antivirale

6.3.1. Chloroquine et Hydroxychloroquine

La chloroquine est un médicament couramment utilisé dans les maladies auto-immunes et antipaludiques. Wang et coll. ont rapporté que la chloroquine peut être un médicament potentiel pour supprimer efficacement le COVID-19 in vitro[132]. La chloroquine s'est avérée efficace contre

de nombreux virus, y compris les coronavirus et le virus de la dengue. Il peut augmenter le pH endosomal qui empêche le virus ou la fusion cellulaire de bloquer l'infection virale et induire une phospholipidose, conduisant à l'accumulation de bis (monoacylglycéro) phosphate (BMP). On pense que les effets combinés de la chloroquine sur le pH endosomal ainsi que l'accumulation de BMP peuvent entraîner une altération du SRAS-CoV-2 endosomal: trafic lysosomal [133]. De plus, la chloroquine peut inhiber les protéases acides impliquées dans la maturation de la protéine de fusion virale et il a été démontré que la chloroquine peut interférer avec la glycosylation des récepteurs cellulaires dans le SRAS-CoV. Outre la capacité antivirale, il possède également la capacité de modulation immunitaire pour renforcer l'effet antiviral de manière synergique[134]. Gao et coll. ont démontré que le traitement à la chloroquine est supérieur pour arrêter l'exacerbation de la pneumonie, améliorer l'imagerie pulmonaire et raccourcir l'évolution de la maladie par rapport au traitement témoin[135]. Cependant, à la lumière de la toxicité cardiovasculaire et d'autres problèmes de sécurité de la chloroquine, l'utilisation de la chloroquine dans les thérapies est limitée. En conséquence, un composé alternatif appelé hydroxychloroquine est proposé. L'hydroxychloroquine est proposée pour contrôler la tempête de cytokines chez les patients atteints de COVID-19. Elle est légèrement différente de la chloroquine, mais elle montre une meilleure tolérance que la chloroquine et c'est déjà une utilisation à long terme chez les patients atteints de troubles rhumatologiques[136]. Lors d'un essai clinique, il a été rapporté que l'azithromycine augmentait l'efficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement des patients sous COVID-19[137]. Cependant, l'efficacité du schéma posologique d'hydroxychloroquine en association avec l'azithromycine dans le traitement du COVID-19 a été récemment remise en question par plusieurs grandes études cliniques[138], [139] et il n'est plus recommandé comme traitement ou prophylaxie du COVID-19 par l'OMS[128].

6.3.2. Interférons de type 1 (IFN – I)

Les interférons de type 1 (IFN – I) sont un groupe de cytokines sécrétées par divers types de cellules, en fonction de la reconnaissance des composants viraux via les récepteurs de reconnaissance de formes (PRR). Les IFN-I sont les cytokines produites pour la première fois lors d'une infection virale. Les récepteurs de l'interféron alpha / bêta (IFNAR) sur la membrane plasmique reconnaissent l'IFN-I et induisent la phosphorylation de facteurs

transcriptionnels tels que STAT1. Les gènes stimulés par l'interféron (ISG) seront activés si les facteurs se relocalisent au noyau. Les ISG jouent un rôle important dans la signalisation, l'inflammation et le processus de modulation immunitaire. Par conséquent, ils interféreront dans la réplication du virus et se propageront par plusieurs mécanismes. Par exemple, le métabolisme cellulaire sera ralenti ou l'immunité adaptative sera activée par la sécrétion de cytokines. Les ISG codent pour des PRR qui sensibiliseront davantage la cellule aux agents pathogènes et conduiront à une minimisation de la fluidité membranaire qui peut empêcher la sortie virale ou la fusion membranaire. L'IFN-I occupe la majeure partie de l'immunité antivirale[140]. L'IFN-1 est efficace dans l'administration après une infection peu de temps. Cependant, il ne peut pas inhiber la réplication du virus et a des effets secondaires lorsqu'il est administré plus tard.

6.3.3. Lopinavir / ritonavir (Kaletra)

Le lopinavir / ritonavir (LPV / RTV) est une combinaison d'inhibiteurs de protéase utilisés pour interférer dans la réplication et la synthèse du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Seuls les virus immatures et non infectieux peuvent être produits sous l'action du LPV / RTV. Ainsi, il a été proposé d'être utilisé pour inhiber la synthèse des protéines virales du SRAS-CoV-2 chez les patients COVID-19 bien que les coronavirus codent pour une classe enzymatique différente de protéase. Dans un cas rapporté par Lim et al., Après l'utilisation du LPV / RTV, la charge virale du SRAS-CoV-2 a été significativement réduite et les symptômes cliniques ont été améliorés pendant le traitement[141]. Cependant, à partir d'un autre essai randomisé, contrôlé et ouvert chez des adultes hospitalisés pour un COVID-19 sévère, Cao et al. ont constaté qu'il n'y avait aucun bénéfice thérapeutique observable au-delà des soins standard lorsque le LPV / RTV était utilisé seul[142]. Dans un autre essai de plateforme randomisé, contrôlé et ouvert portant sur 7825 patients hospitalisés pour COVID-19, une comparaison randomisée entre le lopinavir-ritonavir (lopinavir 400 mg plus ritonavir 100 mg par voie orale toutes les 12 heures pendant 10 jours) et les soins habituels a été effectuée. Les résultats ont montré que le lopinavir-ritonavir n'est pas un traitement efficace pour les patients atteints de COVID-19. L'attribution au lopinavir-ritonavir n'a pas réduit la durée d'hospitalisation ni la mortalité à 28 jours. La monothérapie par lopinavir-ritonavir n'améliore pas les résultats cliniques des patients hospitalisés pour COVID-19[143].

6.3.4. Remdesivir

Le remdesivir est un médicament antiviral à large spectre qui inhibe le SRAS-CoV-2, à la fois in vitro et in vivo. C'est l'un des médicaments antiviraux directs possibles contre le SRAS-CoV-2 qui a été approuvé par plusieurs bureaux de réglementation dans le monde. Dans un essai à double insu, randomisé et contrôlé par placebo portant sur 1062 patients hospitalisés pour COVID-19, les patients ont été randomisés pour recevoir soit du remdesivir (200 mg le jour 1, suivi de 100 mg par jour pendant 9 jours supplémentaires maximum) ou placebo pendant 10 jours maximum. Le remdesivir s'est avéré supérieur au placebo en raccourcissant le temps de récupération. Les patients qui ont reçu du remdesivir dans l'étude ont eu un temps de récupération médian de 10 jours (IC à 95%: 9 à 11 jours) tandis que ceux qui ont reçu le placebo avaient un temps de récupération médian de 15 jours (IC à 95%: 13 à 18 jours)[144]. Cependant, plusieurs études ont démontré que le remdesivir convient de manière optimale à la prophylaxie virale ou à l'initiation avant le pic de réplication virale. L'initiation du remdesivir après le pic de réplication virale serait incapable d'affecter la gravité de la maladie ou la mortalité [145]–[147].

6.3.5. Traitement combiné

Bien que l'efficacité clinique des médicaments antiviraux ci-dessus contre le SRAS-CoV-2 soit toujours à l'étude, ces médicaments antiviraux constituent un traitement potentiel pour le COVID-19. Un essai multicentrique randomisé de phase 2 chez des patients atteints de COVID-19 a montré qu'un traitement précoce par une triple association d'interféron bêta-1b (8 millions d'unités internationales [UI]), de lopinavir-ritonavir (lopinavir 400 mg et ritonavir 100 mg), et la ribavirine 400 mg peut supprimer efficacement la charge virale du SRAS-CoV-2 et raccourcir le séjour à l'hôpital chez les patients atteints de COVID-19 d'intensité légère à modérée[148]. Cependant, une évaluation plus approfondie de l'efficacité du médicament chez le patient, une interaction potentielle avec différents médicaments thérapeutiques et tout effet indésirable des médicaments antiviraux sont toujours en cours[110].

6.4. Thérapie cellulaire

6.4.1. Cellules souches mésenchymateuses (CSM)

Les cellules souches mésenchymateuses peuvent être isolées du sang périphérique, du sang du cordon ombilical et du placenta. Il a de fortes fonctions anti-inflammatoires et immunomodulatrices qui peuvent supprimer l'infiltration des cellules immunitaires dans les tissus pulmonaires et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires pour améliorer les lésions pulmonaires et le SDRA. De plus, il améliore également la réparation des tissus et réduit la fibrose pulmonaire.

Le COVID-19 peut provoquer une surréaction immunitaire dans le corps ainsi que des syndromes de tempête de cytokines qui indiquent la production d'un grand nombre de facteurs inflammatoires dans le système immunitaire. Outre le traitement antiviral de routine, les CSM peuvent également traiter les syndromes de tempête de cytokines pour prévenir la progression du COVID-19 chez les patients gravement malades et réduire la mortalité[149]. La figure 7 montre le principe de la thérapie CSM pour les patients COVID-19.

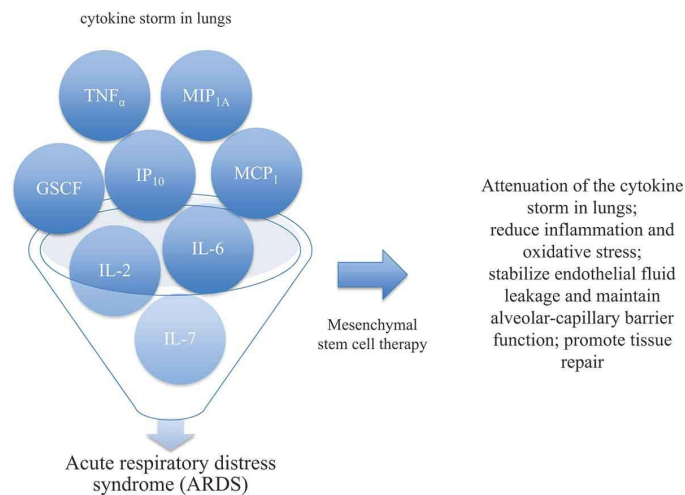


Figure 7 : [125]. Principe de la thérapie par cellules souches mésenchymateuses (CSM) pour les patients COVID-19 . Chez les patients atteints de COVID-19, une réaction immunitaire excessive entraîne la surproduction d'une grande quantité de cellules immunitaires et de facteurs inflammatoires, provoquant une tempête de cytokines dans les poumons, suivie d'un œdème et peut conduire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La thérapie MSC empêche la libération de cytokines ainsi que d'autres facteurs inflammatoires par le système immunitaire et favorise la réparation des tissus grâce aux propriétés régénératrices des cellules souches, afin de prévenir les dommages pulmonaires à long terme causés par le COVID-19

Les avantages de la thérapie MSC comprennent un accès facile aux MSC à partir de différents tissus tels que la moelle osseuse et les tissus adipeux, un temps d'extension raisonnable pour atteindre le volume clinique et aucune réaction indésirable pour les MSC allogéniques. Cependant, cette approche est toujours expérimentale. L'approvisionnement en sources de CSM de qualité clinique est l'une des limites de cette technique[149].

6.5. Immunothérapie

6.5.1. Thérapie plasmatique de convalescence

Le plasma de convalescence (CP) prélevé sur des patients guéris contient plusieurs anticorps antiviraux. Le CP a été largement utilisé pour guérir des maladies infectieuses telles qu'Ebola[109]. La thérapie CP est une immunothérapie passive qui contient des anticorps neutralisants. Les anticorps dérivés de CP peuvent aider le processus d'activation du complément et de phagocytose pour empêcher la réplication du virus[150]. La figure 8 montre le principe de la thérapie plasma convalescente pour les patients COVID-19.

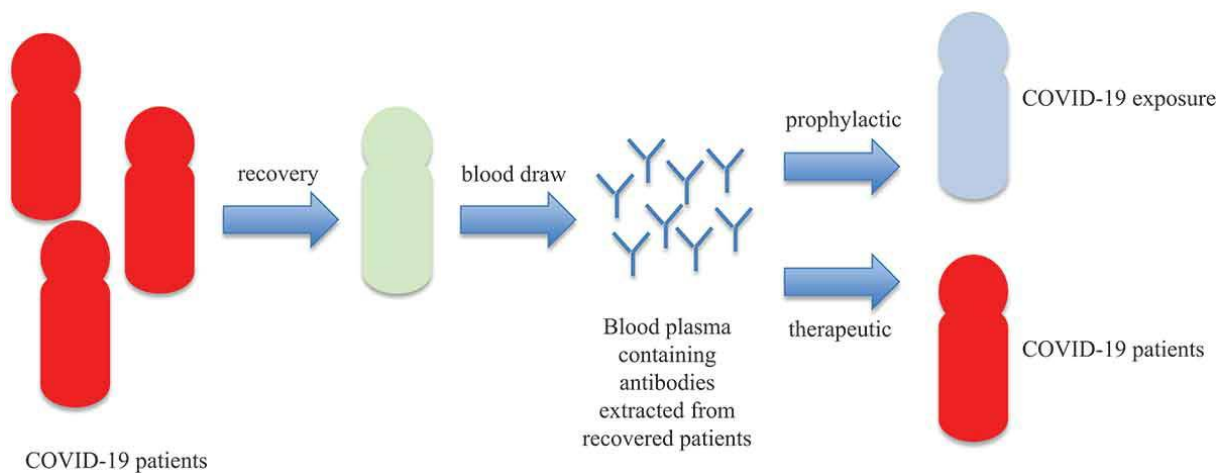


Figure 8 : [125]. Principe de la thérapie plasmatique de convalescence pour les patients COVID-19 . Le sang des patients récupérés du COVID-19 contient des anticorps spécifiques contre le SRAS-CoV-2. Le plasma avec des anticorps spécifiques est obtenu et peut être transféré à un autre patient COVID-19 à des fins thérapeutiques ou à des personnes à haut risque d'exposition au SRAS-CoV-2 à des fins prophylactiques

D'après des recherches antérieures sur le SRAS, Wong et al. ont constaté que les patients réduisaient la charge virale plasmatique de ~ 10⁵ copies / ml à des niveaux indétectables après avoir reçu une transfusion CP après 24 heures au stade précoce de la maladie[151]. Le plasma de convalescence des patients récupérés doit être collecté dans les 2 semaines suivant la guérison, afin que le titre d'anticorps de neutralisation reste suffisamment élevé pour le traitement. Cependant, une des difficultés est la difficulté d'obtenir un plasma approprié pendant la convalescence. Par conséquent, une enquête plus approfondie et l'efficacité de la conception ainsi que l'innocuité CP sont nécessaires[112].

6.6. Composés naturels potentiellement efficaces ou traitements prometteurs

L'hespéretine est un flavonoïde naturel présent dans les agrumes. Il peut supprimer l'activité de clivage de la protéase de type 3 C du SRAS. Il est également rapporté que l'hespéretine a la fonction potentielle d'inhiber l'ACE2 et donc de bloquer l'infection par le SRAS-CoV-2[110]. Le rapport de Ni et al. ont montré qu'une médecine traditionnelle chinoise appelée Shuang-huang-lian oral liquid (SHL) contient trois extraits d'herbes chinoises, à savoir le forsythia, le chèvrefeuille et la Scutellaria baicalensis[152]. Il peut résoudre les symptômes sans aucun effet indésirable chez les patients COVID-19 qui ont déjà reçu un autre traitement, comme des antibiotiques ou des composés antiviraux, mais sans réponse positive et les symptômes se sont aggravés[152]. D'autres composés naturels tels que la curcumine et la quercétine pourraient également être des composés inhibiteurs potentiels contre l'infection par le SRAS-CoV-2[153], [154]. En plus des composés naturels, le traitement aux hormones pourrait également être l'une des options potentielles de traitement adjuvant. La mélatonine est une molécule anti-inflammatoire et anti-oxydante bien connue qui pourrait être bénéfique pour les patients atteints de COVID-19 en réduisant la perméabilité des vaisseaux, l'anxiété, la sédation utilisée et en améliorant la qualité du sommeil[155]. On pense que la supplémentation en vitamine D est utile pour réduire le risque de COVID-19 malgré le manque de preuves directes sur l'association entre les niveaux de vitamine D et la gravité et la mortalité du COVID-19.

7. Prise en charge des cas de Covid-19 au Maroc

Prise en charge du cas confirmé ou probable

- Les cas symptomatiques sont impérativement pris en charge en milieu hospitalier et mis sous traitement de 1ère intention pendant une durée de 10 jours ;
- Les cas asymptomatiques sont mis sous traitement de 1ère intention pendant une durée de 7 jours ;
- Les cas sont pris en charge à domicile en l'absence de facteurs de risque, avec un isolement durant les 7 jours de traitement et 7 jours supplémentaires, soit un total de 14 jours d'isolement. Un suivi médical rigoureux de l'état de santé doit être assuré, afin de détecter précocement tout signe d'aggravation ou effet indésirable du traitement.[156]

Critères de guérison

- **Pour un cas asymptomatique** : La guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 07 jours de traitement, sans l'apparition du moindre symptôme évocateur de la maladie ;
- **Pour un cas symptomatique (probable ou confirmé)** : La guérison est déclarée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus des deux critères suivants :
 - Nette amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jours consécutifs ;
 - Normalisation du bilan biologique[156].

Prise en charge en post-guérison

- Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours incluent la période d'hospitalisation) ;
- Durant le confinement, le patient guéri doit observer scrupuleusement les mesures suivantes :
 - Isolement à domicile dans une chambre individuelle ;
 - Port d'un masque chirurgical en présence d'une tierce personne ;
 - Respect des règles d'hygiène individuelle, y compris la désinfection des selles à l'eau de javel au moins 10 minutes avant nettoyage ;

- A l'apparition de tout signe, se présenter à la structure de prise en charge la plus proche tout en spécifiant que le patient a été COVID-19 positif.[156]

Suivi de pharmacovigilance

Tout patient bénéficiant d'un traitement de première ou de deuxième intention doit bénéficier d'une surveillance active des effets indésirables, selon les normes de pharmacovigilance, en utilisant la fiche en vigueur.[156]

Protocole thérapeutique

Traitement de première intention : Chloroquine 500 mg X 2/j, pendant 7 jours ou Sulfate d'hydroxychloroquine 200 X3/j pendant 7 jours en association avec l'Azithromycine 500 mg à J1, puis 250 mg /jour de J2 à J7.

Traitement de deuxième intention : Association Lopinavir/Ritonavir : 400mg X 2 par jour pendant 7 jours.

Antibiothérapie : Non systématique, indiquée si surinfection bactérienne : Amoxicilline + acide clavulanique, 3g par jour Ou Moxifloxacine 400mg/j en une seule Ou Levofloxacine 500 mg/j en une seule prise

Nébulisation : à utiliser si besoin, avec les précautions nécessaires en matière de prévention des infections liées aux soins.

Héparine à bas poids moléculaire, si alitement

Avant le démarrage du traitement, il est nécessaire de réaliser un bilan minimum qui comprend les examens suivants : NFS, CRP, Glycémie, urée, créatininémie, transaminases, ECG, Radiographie thoracique.[156]

II. Développement du vaccin COVID-19

1. Diverses plates-formes pour le développement de vaccins COVID-19

Pour augmenter les chances de vaccins sûrs et efficaces contre le COVID-19, l'OMS a facilité la collaboration entre de nombreux instituts et communautés de recherche à travers le monde et a accéléré ses efforts à plus grande échelle pour évaluer différentes plates-formes pour les vaccins candidats. Les plates-formes actuellement exploitées pour le vaccin contre le SRAS-CoV-2 sont illustrées à la figure 9 A. En septembre, les plates-formes vaccinales suivantes sont en phase finale II et phase III des essais cliniques[157].

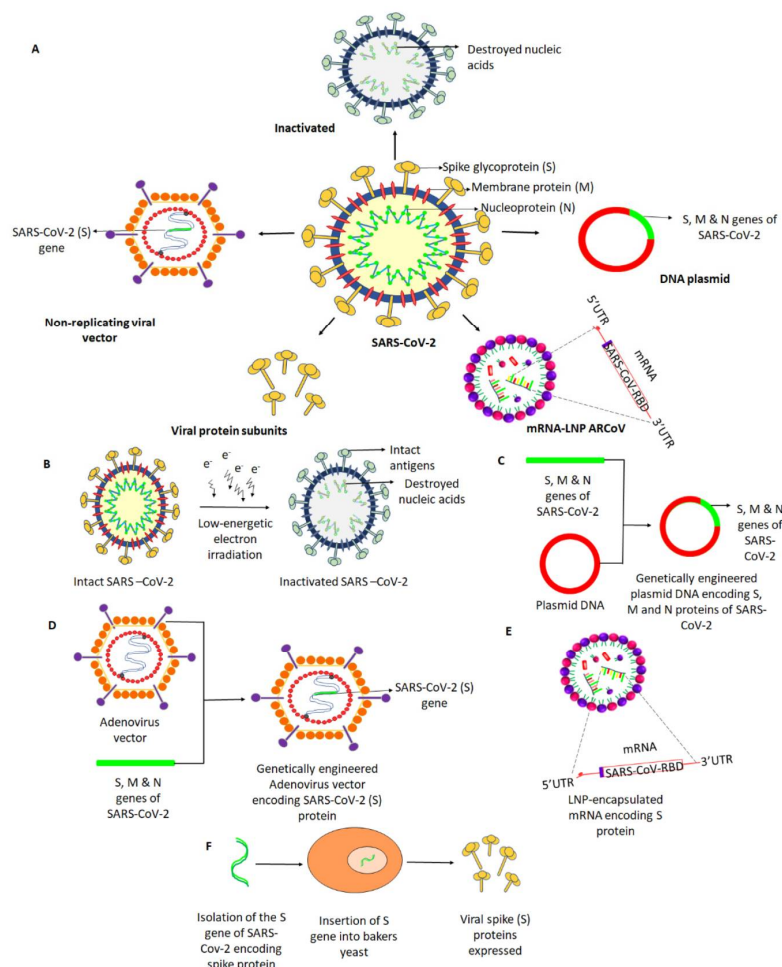


Figure 9 : [158]. Différentes approches pour le développement de vaccins candidats contre le SRAS-Cov-2.

(A) Les vaccins potentiels en cours de développement impliquent cinq plates-formes principales (virus inactivé, sous-unité protéique, ADN, ARN et vecteur viral non répliquatif), comme illustré. (B) Le SARS-CoV-2 intact est neutralisé par un traitement par rayonnement pour cesser sa capacité à infecter et à se répliquer, tout en préservant l'induction d'une réponse immunitaire. (C) Un ADN plasmidique est génétiquement modifié avec les gènes S , M et N de SARS-CoV-2 codant pour les protéines respectives qui peuvent faciliter une réponse immunitaire. (D) Un vecteur Adenovirus (Ad) déficient pour la réplication est génétiquement modifié pour exprimer la protéine de pic (S) du SRAS-Cov-2. (E) Un ARNm (déficient pour la réplication) qui code la protéine S du SARS-CoV-2 est encapsulé dans une nanoparticule lipidique (LNP), qui, une fois injectée, incite les cellules du corps à produire la protéine de pointe et à diriger la réponse immunitaire . (F) Le gène codant pour la protéine de pointe (S) du SRAS-CoV-2 a été isolé et génétiquement modifié dans une levure de boulanger, produisant les antigènes de la protéine de pointe lorsqu'il est cultivé. Les antigènes S produits peuvent ensuite être collectés et purifiés.

1.1. Vaccin viral inactivé

Un vaccin inactivé (virus entier tué) est constitué de particules virales dont la réplication a cessé mais qui conservent la capacité d'induire une réponse immunitaire. Les vaccins inactivés sont synthétisés en neutralisant un virus à l'aide d'un rayonnement thermique ou de produits chimiques tels que la β -propiolactone (figure 9 B). Les vaccins inactivés peuvent être produits à grande échelle avec un effort réduit par rapport à d'autres vaccins viraux et induiraient une réponse immunitaire robuste s'ils étaient utilisés avec des adjuvants appropriés. PiCoVacc (NCT04456595) est un vaccin à virus inactivé développé par Sinovac Biotech, basé à Pékin[159]. Selon les chercheurs, ce vaccin déclenche des anticorps neutralisants et pourrait stimuler une multiplication par dix des anticorps contre la protéine de pointe du virus chez les souris, les rats et les macaques. Concernant la sécurité, il n'a pas provoqué de fièvre et de perte de poids; l'appétit et l'état mental sont restés stables chez les animaux testés après immunisation avec PiCoVacc.

De plus, les évaluations histopathologiques de divers organes, dont le poumon, le cœur, la rate, le foie, les reins et le cerveau des animaux testés, ont démontré que PiCoVacc ne provoquait aucune pathologie notable, en particulier chez les macaques. Sinovac (Sinopharm)

a commencé les essais de phase I et de phase II en avril. Les participants n'ont signalé aucun effet indésirable lors des premiers essais cliniques. Les chercheurs ont découvert que le vaccin déclenchait des anticorps neutralisants 14 jours après la vaccination avec une double dose aux jours zéro et 14. À partir de maintenant, des procédures de recrutement ont été lancées pour un essai clinique de phase III avec une date d'achèvement estimée de l'étude en octobre 2021. En outre, avant l'achèvement de l'essai de phase III, Sinovac biotech a reçu l'autorisation d'utilisation d'urgence de ce vaccin dans le cadre d'un programme en Chine pour vacciner les groupes à haut risque et prévenir d'éventuelles nouvelles flambées. Dans cette analyse complète des essais cliniques de phase I et de phase II récemment, Sinopharm a également développé une forme inactivée du vaccin candidat SRAS-CoV-2 (ChiCTR2000034780) et a récemment publié ses données d'essais cliniques. Les chercheurs ont découvert que le vaccin provoquait des anticorps neutralisants tout en induisant une légère douleur au site d'injection et de la fièvre chez un petit sous-ensemble de sujets vaccinés. Compte tenu de ces données, la société a déjà commencé ses essais cliniques de phase III et devrait s'achever d'ici juillet 2021[158].

1.2. Vecteur viral non répliquant

Les plates-formes de vaccins viraux non réplicatifs utilisent principalement des vecteurs viraux défectueux pour la réplication. Ceux-ci sont basés sur un virus du rhume affaibli qui infecte facilement les cellules humaines mais est incapable de provoquer des maladies. Les adénovirus (Ad) sont parmi les vecteurs non réplicatifs les plus largement exploités qui imitent une infection virale naturelle et induisent la production des protéines virales cibles à l'intérieur des cellules hôtes (figure 9 C). Des stratégies basées sur les vecteurs d'adénovirus sont en cours d'élaboration pour prévenir ou contrôler une maladie infectieuse émergente. Des vaccins contre les vecteurs publicitaires ont été développés contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus Ebola et la grippe et sont en cours d'évaluation clinique. À ce jour, il n'existe pas de vaccin à base de vecteur Ad approuvé officiellement pour l'usage humain. Les limites de cette plate-forme incluent des anticorps neutralisants préexistants contre le vecteur, l'induction de réponses inflammatoires, la séquestration du vecteur dans le foie et la rate et l'immunodominance des gènes du vecteur sur les transgènes. Récemment, le coronavirus à vecteur adénovirus de type 5 (Ad5-nCov)

(ChiCTR2000030906) contre le SRAS-Cov-2 est le premier vaccin à base de vecteur dans un essai clinique de phase III, développé par l'Institut de biotechnologie de Pékin et CanSino Biologics. Ce candidat vaccin génétiquement modifié agit comme un vecteur pour l'expression de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 qui induit une bonne réponse immunitaire avec une efficacité protectrice. En outre, les données des analyses de phase I et de phase II, ont indiqué des événements indésirables légers à modérés parmi les participants, et une enquête plus approfondie se poursuivra jusqu'au 31 janvier 2021. En collaboration avec l'Université d'Oxford, la société pharmaceutique AstraZeneca développe un autre vaccin viral non répliatif appelé ChAdOx1 nCoV-19 (NCT04324606.), Également connu sous le nom de vaccin Oxford. Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 se compose du vecteur d'adénovirus simien déficient en réplication ChAdOx1, contenant la protéine de pointe pleine longueur du SARS-CoV-2, avec une séquence leader d'activateur de plasminogène tissulaire. Selon les résultats préliminaires, le vaccin candidat semble sûr, toléré et induit des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez les participants. En outre, l'étude n'a rapporté aucun événement indésirable grave lié à ChAdOx1 nCoV-19. À l'heure actuelle, l'étude est dans un essai clinique de phase III, avec une date de sortie prévue d'ici octobre 2021. Le vaccin COVID-19 expérimental Janssen de Johnson & Johnson (NCT04436276) est un autre vaccin basé sur un vecteur adénoviral non répliatif. Le vaccin utilise un adénovirus de sérotype 26 (Ad26) pour exprimer la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. Les résultats de son expérimentation chez les primates non humains (PSN) ont été récemment publiés. Il convient de noter que l'étude a démontré une solide protection vaccinale à injection unique contre le SRAS-CoV-2, avec une efficacité protectrice presque complète et des réponses d'anticorps neutralisants optimales. À l'heure actuelle, il est actuellement évalué dans des essais cliniques de phase I et IIa, avec une date d'achèvement prévue pour novembre 2023. Gam-COVID-Vac Lyo (NCT04437875, renommé Sputnik V) est un autre vaccin à base de vecteurs non répliatifs avec une combinaison de deux adénovirus, Ad5 et Ad26, tous deux conçus avec le gène de pointe. Il est développé par le Gamaleya Research Institute et ses essais de phase III ont été récemment lancés. Cependant, il n'y a pas de rapports sur la dose efficace, la réponse immunitaire et l'efficacité des essais de phase I ou de phase II contre le COVID-19. L'étude a commencé à recruter des participants pour un essai de phase III, avec une date d'achèvement très proche estimée en août 2020[158].

1.3. Vaccin ARN

Les vaccins à ARNm sont des stratégies de vaccination de nouvelle génération efficaces pour activer la réponse immunitaire d'une manière similaire à celle d'une infection naturelle. Ce sont de courts ARNm viraux synthétiques, utilisés par l'hôte pour produire les antigènes cibles. En outre, l'ARNm utilisé dans le vaccin serait sans danger, car il ne peut pas s'intégrer dans le génome de l'hôte (figure 9 D). Un tel candidat vaccin d'ARNm est l'ARNm-1273 (NCT04283461), développé par Moderna, une société de biotechnologie basée au Massachusetts. Ce vaccin est synthétisé à l'aide de matériel génétique d'ARN non répliquatif dans une formulation de nanoparticules lipidiques (LNP), qui code pour une forme stabilisée par préfusion de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2. Le vaccin ordonne aux cellules du corps d'exprimer la protéine de pointe dans sa conformation de préfusion pour déclencher une réponse immunitaire. Les données de l'étude indiquent que ce vaccin est bien toléré et a provoqué une activité d'anticorps neutralisants chez les adultes en bonne santé. En ce qui concerne son innocuité, plus de la moitié des participants ont signalé une fatigue, des maux de tête, des frissons, des myalgies ou des douleurs au site d'injection, mais aucun effet indésirable grave n'a été signalé. De même, des symptômes légers à modérés ont été rapportés chez les adultes plus âgés dans un rapport récent publié par le groupe d'essai NCT04283461. Compte tenu de ces données, la société poursuit un essai de phase IIa, avec une date d'achèvement cible en août 2021. BioNTech, en partenariat avec Pfizer et Fosun Pharma, a proposé un candidat vaccin en deux versions: BNT162b1, qui code pour un domaine de liaison au récepteur SRAS-CoV-2 trimérisé sécrété, et BNT162b2, qui code pour un SARS-CoV à membrane stabilisée par préfusion. -2 pointe pleine longueur. Des données provisoires sur l'innocuité et l'immunogénicité recueillies lors des essais cliniques de phase I du BNT162b1 chez les jeunes adultes avaient été rapportées plus tôt aux États-Unis et en Allemagne, tandis que le BNT162b2 était associé à une réactogénicité systémique moindre, en particulier chez les adultes plus âgés. À l'heure actuelle, après les essais de phase IIb et III du BNT162b2, un prochain grand essai clinique se concentrera sur la vérification de l'immunité à long terme, avec une date de sortie prévue d'ici novembre 2022. L'ARCoV (Chictr2000034112) est un autre candidat vaccin à l'ARNm, actuellement dans son essai clinique de phase III, avec une date de sortie prévue en décembre 2022. Le vaccin a été

proposé conjointement par l'Académie des sciences militaires, Suzhou Abogen Biosciences et Walvax Biotechnology Company. Les données de l'essai ont indiqué que le vaccin ARCoV induisait des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez les souris et les macaques crabiers et induisait des réponses immunitaires protectrices des lymphocytes T. De plus, la réponse immunitaire au domaine de liaison au récepteur de la protéine de pointe sera explorée [158].

1.4. Vaccin à base d'ADN

La vaccination par ADN offre des approches intéressantes par rapport aux vaccins vivants à base de vecteurs viraux en raison de la stabilité, de la simplicité, de l'efficacité et de l'innocuité des vaccins à ADN. Les vaccins à ADN consistent en un ADN plasmidique codant pour des protéines virales antigéniques connues pour induire à la fois des réponses des lymphocytes B et T. Dans le domaine de la vaccination ADN, des progrès substantiels ont été réalisés en ce qui concerne la sécurité et l'efficacité des vaccins[160]. L'idée fondamentale derrière les vaccins à ADN est d'induire des réponses immunitaires contre des antigènes recombinants codés par des plasmides d'ADN génétiquement modifiés (figure 9 E). Après l'immunisation, la machinerie cellulaire hôte facilite l'expression des gènes codés par le plasmide, ce qui conduit à la génération d'antigènes étrangers qui peuvent être traités et présentés par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II. Le système immunitaire peut reconnaître ces antigènes étrangers synthétisés par l'hôte, induisant une immunisation complète et adéquate. L'INO-4800 est l'un de ces vaccins à ADN actuellement en essai clinique.

En outre, le vaccin INO-4800 cible la principale protéine de pointe de l'antigène de surface du virus SARS-CoV-2 et est connu pour générer une réponse d'anticorps de liaison et de neutralisation robuste chez les cobayes et les souris. Le vaccin est introduit dans le corps humain par un dispositif intelligent portatif appelé CELECTRA[®], qui utilise une brève impulsion électrique pour ouvrir de manière réversible de petits pores dans les cellules afin de permettre aux plasmides d'entrer. L'étude a également détecté ces anticorps dans les poumons des animaux vaccinés, ce qui pourrait jouer un rôle important dans la protection contre le SRAS-CoV-2. Un autre vaccin à ADN, le GX-19 (NTC04445389), administré par électroporation, est en cours de développement par un consortium dirigé par Genexine,

l'Institut international des vaccins, GenNbio, l'Institut supérieur de la science et de la technologie de Corée et l'Université des sciences et technologies de Pohang. En vue d'une étude clinique, les premières expériences ont révélé une production robuste d'anticorps chez la souris et des modèles de PSN capables de neutraliser le nouveau CoV-2. De plus, les effets indésirables de la vaccination et la réponse immunitaire des lymphocytes T spécifiques de l'antigène doivent être évalués en utilisant diverses doses de GX-19; la date d'achèvement proposée est fixée à juin 2022[158].

1.5. Sous-unité de protéine

Un vaccin à sous-unité protéique (vaccin recombinant avec adjuvant) est basé sur des antigènes / composants viraux qui stimulent le mieux le système immunitaire humain sans introduire de particules virales (figure 9 F) [161]. Elle nécessite l'insertion d'adjuvants pour déclencher une réponse immunitaire protectrice, car l'antigène seul est incapable d'induire une immunité à long terme. Sur la base de la protéine S, les vaccins sous-unitaires protéiques sont susceptibles d'activer les anticorps qui empêchent la liaison au virus et la fusion ultérieure des membranes, neutralisant ainsi l'infection virale. La société chinoise Chongqing Zhifei Biological Products a mis au point un vaccin à base de protéines recombinantes à sous-unités protéiques (NCT04466085) qui est en phase II d'essais sur l'homme. Cependant, les enquêteurs n'ont pas fourni de détails sur les résultats du test de phase I du vaccin expérimental et ont proposé une date d'achèvement de l'étude d'ici décembre 2021[158].

III. La contribution du MAROC au développement du vaccin SINOPHARM

1. Un aperçu sur le vaccin Sinopharm

1.1. Le vaccin

- **Description**

Vaccin entier inactivé anti-covid 19 cultivé sur cellules Vero. Autre nom : Chinese WIBP Vero Inactivated COVID Vaccine.

- **Classe**

- Inerte
- Entier inactivé

- **Adjuvant**

- Hydroxyde d'aluminium

- **Forme et présentation**

- Seringue préremplie de 0,5 mL.

- **Composition**

Une souche du SRAS-CoV-2 (souche WIV04, numéro d'accès du Centre national de données génomiques de l'Académie chinoise des sciences SAMC133237, et numéro d'accès de GenBank MN996528) a été isolée chez un patient de l'hôpital Jinyintan, à Wuhan.

Le virus a été cultivé dans une lignée cellulaire Vero qualifiée pour la propagation, et le surnageant des cellules infectées a été inactivé par la β -propiolactone. Après clarification des débris cellulaires et ultrafiltration, une deuxième inactivation par la β -propiolactone a été réalisée.

Le vaccin a été adsorbé sur 0,5 mg d'hydroxyde d'aluminium et conditionné en seringues préremplies dans une solution saline stérile tamponnée au phosphate de 0,5 mL sans conservateur.

- **Posologie**

- Deux doses : J0, J21

- **Mode d'administration**

- Ce vaccin est administré par voie intramusculaire.[162]

1.2. Résultats des phases 1/2 des essais cliniques

Après l'étape des essais pré-cliniques, chez cinq espèces animales, ayant démontré un bon profil de sécurité (Innocuité) et une capacité de produire une réponse immunitaire (Immunogénicité), ce vaccin a entamé les phases cliniques I et II.

Objectif :

Évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin COVID-19 à virus entier inactivé expérimental en Chine.

Interventions :

Dans l'essai de phase 1, 96 participants ont été affectés à 1 des 3 groupes de dose (2,5, 5 et 10 µg / dose) et un groupe adjuvant d'hydroxyde d'aluminium (alun) uniquement (n = 24 dans chaque groupe), et ont reçu 3 injections intramusculaires aux jours 0, 28 et 56. Dans l'essai de phase 2, 224 adultes ont été randomisés à 5 µg / dose en 2 groupes de schéma (injections les jours 0 et 14 [n = 84] vs alun uniquement [n = 28], et jours 0 et 21 [n = 84] vs alun seulement [n = 28]).

Conception, contexte et participants :

Analyse intermédiaire des essais cliniques en cours, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, de phase 1 et 2 pour évaluer un vaccin COVID-19 inactivé. Les essais ont été menés dans la province du Henan, en Chine, auprès de 96 adultes en bonne santé (phase 1) et 224 (phase 2) âgés de 18 à 59 ans. Les inscriptions à l'étude ont commencé le 12 avril 2020. L'analyse intermédiaire a été réalisée le 16 juin 2020 et mise à jour le 27 juillet 2020.

Principaux résultats et mesures :

Le principal résultat de sécurité était les effets indésirables combinés 7 jours après chaque injection, et le principal résultat d'immunogénicité était la neutralisation de la réponse des anticorps 14 jours après la vaccination complète, qui a été mesurée par un test de neutralisation de réduction de la plaque de 50% contre des animaux vivants. coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2).

Résultats :

Parmi 320 patients randomisés (âge moyen, 42,8 ans; 200 femmes [62,5%]), tous ont terminé l'essai jusqu'à 28 jours après la vaccination complète. Les effets indésirables de 7 jours sont survenus chez 3 (12,5%), 5 (20,8%), 4 (16,7%) et 6 (25,0%) patients dans le groupe alun uniquement, à faible dose, à dose moyenne et à dose élevée groupes, respectivement, dans l'essai de phase 1; et chez 5 (6,0%) et 4 (14,3%) patients qui ont reçu des injections les jours 0 et 14 pour le vaccin et l'alun uniquement, et 16 (19,0%) et 5 (17,9%) patients qui ont reçu des injections les jours 0 et 21 pour vaccin et alun uniquement, respectivement, dans l'essai de phase 2. L'effet indésirable le plus courant était la douleur au site d'injection, suivie de la fièvre, qui était légère et spontanément résolutive; aucun effet indésirable grave n'a été noté. Les titres moyens géométriques des anticorps neutralisants dans les groupes à dose faible, moyenne et élevée au jour 14 après 3 injections étaient respectivement de 316 (IC à 95%, 218-457), 206 (IC à 95%, 123-343) et 297 (IC à 95%, 208-424) dans l'essai de phase 1, et étaient de 121 (IC à 95%, 95-154) et 247 (IC à 95%, 176-345) au jour 14 après 2 injections chez des participants recevant le vaccin aux jours 0 et 14 et aux jours 0 et 21, respectivement, dans l'essai de phase 2. Il n'y avait aucune réponse d'anticorps détectable dans tous les groupes composés uniquement d'alun.

Conclusions et pertinence Dans ce rapport intermédiaire des essais de phase 1 et de phase 2 d'un vaccin COVID-19 inactivé, les patients présentaient un faible taux d'effets indésirables et ont démontré une immunogénicité; l'étude est en cours. L'efficacité et l'évaluation des événements indésirables à long terme nécessiteront des essais de phase 3[163].

2. Déroulement des essais cliniques de phase III au MAROC

Le Maroc participe aux essais cliniques de phase III du vaccin SINOPHARM de WUHAN avec 600 volontaires. Ces essais, qui connaissent la participation de 2 autres pays qui sont les Emirats Arabes Unis et le Pérou, dureront une année à partir de du mois septembre 2020.

2.1. Les objectifs

Objectif principal

- Évaluer l'**immunogénicité** du vaccin inactivé SARS-CoV-2 **28 jours après 2 doses d'immunisation.**

Objectif secondaire

- Évaluer l'**innocuité** du vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 **après chaque dose d'immunisation.**

2.2. Protocole de l'essai clinique

- **Étudier le design**

Cet essai qui a été conçu par le Wuhan Institute of Biological Products Co, Ltd est un essai clinique de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé en parallèle par placebo pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin inactivé contre le SRAS-CoV-2 (cellule Vero) dans une population en bonne santé âgée de 18 ans et plus.

L'essai en cours et les données sont collectées par les enquêteurs dans le centre hospitalier universitaire Ibn Sina à Rabat, l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, et le centre hospitalier universitaire Ibn Rochd. Le consentement éclairé écrit a été obtenu de tous les participants avant l'inscription.

- **Participants à l'essai**

Les adultes de 18 ans et plus sans antécédents connus d'infection par le SRAS-CoV, le SRAS-CoV-2 ou le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (via une enquête sur place) étaient éligibles pour l'inscription. Les participants présentant des symptômes respiratoires

dans les 14 jours précédant l'inscription et ceux souffrant de maladies respiratoires graves confirmées ou suspectées ou de diverses maladies aiguës ou chroniques pouvant affecter l'observance ont été exclus.

- **Recrutement**

Après l'examen et l'approbation du comité d'éthique, les investigateurs travailleront conjointement avec le personnel de santé local pour faire connaître l'avis de recrutement de cet essai clinique aux volontaires/tuteurs éligibles, et recruter et enregistrer les sujets candidats sur la base du principe de la participation volontaire. Au cours de la recherche, la progression de l'enrôlement devra être ajustée en temps réel en fonction de la progression pour assurer l'équilibre entre les sexes des sujets.

- **Consentement éclairé**

Le consentement éclairé signifie que les volontaires participent volontairement aux essais cliniques. Après leur arrivée sur le site de recherche, les volontaires doivent d'abord donner leur consentement éclairé. Les investigateurs informent les volontaires du contenu du formulaire de consentement éclairé pour cet essai clinique sous forme orale et écrite. Sous condition de participation volontaire, les volontaires et les médecins investigateurs signent conjointement le formulaire de consentement éclairé. Le formulaire de consentement éclairé est établi en deux exemplaires, dont les copies sont conservées par les volontaires et/ou les tuteurs ou curateurs des volontaires, et l'original est conservé sur le site de l'essai.

- **Critères d'inclusion**

1. Sujets sains âgés de 18 ans et plus ;
2. En demandant les antécédents médicaux et l'examen physique, l'investigateur a jugé que l'état de santé était bon.
3. Les sujets féminins en âge de procréer n'étaient pas enceintes au moment de l'inscription (test de grossesse urinaire négatif), n'allaitaient pas et n'avaient pas de planning familial dans les 3 premiers mois suivant l'inscription. Des mesures contraceptives efficaces ont été prises dans les 2 semaines précédant l'enrôlement ;

4. Pendant toute la période de suivi de l'étude, être capable et désireux de réaliser l'ensemble du plan de recherche prescrit ;

5. Être capable de comprendre les procédures de l'étude, le consentement éclairé & signer volontairement un formulaire de consentement éclairé et être capable de se conformer aux exigences du protocole.

Critères d'exclusion pour la première dose[164]

1. Cas aigus confirmés d'infection par le SRAS-CoV-2 ;

2. Ayant des antécédents médicaux d'infection par le SRAS ou le virus MERS (déclaration volontaire, enquête sur place) ;

3. Fièvre (température axillaire > 37,0 C température tympanique/temporale > 37,5 C), toux sèche, fatigue, obstruction nasale, écoulement nasal, douleur pharyngée, myalgie, diarrhée, essoufflement et dyspnée dans les 14 jours précédant la vaccination ;

4. Résultat positif du test de grossesse urinaire ;

5. Température axillaire > 37,0 C avant la vaccination (température tympanique/temporale > 37,5 C).

6. Avec des antécédents de réactions allergiques graves (telles que des réactions allergiques aiguës, de l'urticaire, de l'eczéma cutané, de la dyspnée, un œdème angioneurotique ou des douleurs abdominales) ou une allergie à des ingrédients connus du vaccin contre SRAS-CoV-2.

7. Avec des antécédents médicaux ou familiaux de convulsion, d'épilepsie, d'encéphalopathie ou de maladie mentale ;

8. Malformation congénitale ou trouble du développement, anomalies génétiques, malnutrition grave, etc. malnutrition, etc. ;

9. Parmi les maladies connues ou suspectées, citons les maladies respiratoires aiguës (par exemple, syndrome grippal, toux aiguë, maux de gorge), les maladies cardiovasculaires graves, les maladies hépatiques graves, les maladies rénales graves, l'hypertension incontrôlable (pression sanguine systolique > 150 mmHg, pression sanguine diastolique > 90 mmHg), les complications diabétiques, les tumeurs malignes, diverses maladies aiguës ou la période d'attaque aiguë de maladies chroniques.

10. A reçu un diagnostic de déficience immunitaire congénitale ou acquise, d'infection par le VIH, de lymphome, de leucémie ou d'autres maladies auto-immunes ;

11. A des antécédents de dysfonctionnement de la coagulation (tel qu'un déficit en facteurs de coagulation, maladie de la coagulation) ;

12. Recevoir une thérapie anti-TB ;

13. Recevoir un traitement de renforcement ou d'inhibition immunitaire dans les 3 mois (administration orale ou IV continue pendant plus de 14 jours) ;

14. Vacciné par un vaccin vivant atténué dans le mois précédant la vaccination et par d'autres vaccins dans les 14 jours précédant la vaccination ;

15. A reçu des produits sanguins dans les 3 mois précédant la vaccination ;

16. A reçu d'autres médicaments expérimentaux dans les 6 mois précédant la vaccination ;

17. Autres circonstances jugées par les investigateurs comme ne permettant pas de participer à cet essai clinique.

Critères d'exclusion pour la deuxième dose de vaccin[164]

1. Patients présentant une fièvre élevée (température axillaire $\geq 39,0$ C) durant 3 jours après la dose précédente de vaccin et une réaction allergique sévère ;

2. Effets indésirables graves ayant une relation de cause à effet avec la dose précédente de vaccin ;

3. Atteindre le point final de l'étude ;

4. Test de grossesse urinaire positif ;

5. pour les sujets nouvellement identifiés ou présentant des symptômes nouvellement apparus qui ne répondent pas aux critères d'inclusion pour la première dose ou qui répondent aux critères d'exclusion pour la première dose après la vaccination de la dose précédente, l'investigateur doit déterminer s'ils doivent continuer à participer à l'essai ;

6. Autres raisons d'exclusion que l'enquêteur estime.

Si l'une des situations suivantes survient au cours de l'essai, les sujets concernés ne sont pas tenus d'arrêter l'essai :

- Des immunoglobulines non spécifiques ont été utilisées pendant l'étude ;
- Administration continue d'hormones stéroïdes par voie orale ou IV pendant 14 jours.

Critères pour le retrait précoce des sujets de l'essai [164]

Les sujets seront retirés de l'essai à l'avance si l'une des conditions suivantes se produit :

1. Le sujet ou son tuteur demande à se retirer de l'essai clinique ;
2. Événements indésirables intolérables, qu'ils soient liés aux médicaments testés ;
3. L'état de santé des sujets ne leur permet pas de continuer à participer à cet essai.
4. Les sujets ont été vaccinés avec d'autres vaccins expérimentaux pendant la période d'étude.
5. Atteindre le point final des essais cliniques ;
6. Toute autre raison que l'investigateur estime.

Attribution du numéro d'étude

Les sujets qualifiés se sont vus attribuer des numéros de recherche uniques dans l'ordre. Une fois le numéro de recherche attribué, il ne peut être réattribué à d'autres sujets.

- **Vaccin expérimental/Placebo**

Vaccin expérimental

Nom : Vaccin SARS-CoV-2 inactivé (cellule Vero)

Fabricant : Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd. Institut de virologie de Wuhan, Académie chinoise des sciences

Spécification : 200 WU/dose pour chaque personne, 0,5 mL pour chaque dose

Conditions de stockage : 2-8 °C

Numéro de lot du vaccin : 202006009

Contrôle placebo

Nom : Vaccin SARS-CoV-2 inactivé (cellules Vero), adjuvant à l'aluminium

Fabricant : Wuhan Institute of Biological Products Co., Ltd.

Conditions de stockage : 2-8 °C

Spécification : 0,5 ml à usage humain à chaque fois, sans antigène SARS-CoV-2.

Numéro de lot et période de validité : 202006002

- **Circuit du vaccin expérimental**

- **Réception des vaccins expérimentaux à la pharmacie**

Le pharmacien vérifie:

- l'intégrité des produits, la quantité, la date de péremption et le numéro de lot
- que les conditions de conservation ont été respectées pendant le transport. Pour cela, les températures sont enregistrées durant le transport. Attention, parfois la température de conservation peut être différente de la température de transport.
- L'adéquation du contenu avec le bordereau de livraison et/ou le bon de commande.
- la présence d'un certificat de libération des lots correspondant au lot fourni daté et valide pour chaque lot livré.

Le pharmacien valide la réception par accusé de réception au promoteur. Ensuite, le pharmacien enregistre les unités de traitement réceptionnées selon les instructions particulières à chaque PUI et documente le formulaire de comptabilité des produits électroniquement ou manuellement.

- **Stockage**

Les vaccins expérimentaux sont conservés dans des réfrigérateurs à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Pour tous types de médicaments expérimentaux, qu'ils soient à conserver à température ambiante, au réfrigérateur ou au congélateur, une vérification du maintien d'une température constante et adéquate du réfrigérateur est demandée. Une copie de l'enregistrement de température peut être fournie au promoteur à sa demande.

- **La préparation**
- **Dispensation**
- **Gestion des retours**

Si nécessaire et selon les moyens mis à sa disposition, le pharmacien peut assurer le retour des vaccins expérimentaux et leur mise en destruction. Ces vaccins expérimentaux doivent être mis dans un espace dédié et distinct des vaccins expérimentaux en stock.[165]

- **Vaccination**

Exigences relatives à la vaccination

- Avant la vaccination, les informations relatives au sujet et à l'investigateur doivent être communiquées. Il faut vérifier l'étiquette du vaccin, obtenir le nombre correspondant de vaccins et ouvrir l'emballage extérieur. Après avoir vérifié l'étiquette du flacon de vaccin et l'étiquette de l'emballage extérieur, il faut inscrire les initiales du destinataire et la date de vaccination sur l'étiquette de l'emballage extérieur du vaccin, puis déchirer l'étiquette active et la coller à l'endroit correspondant de la feuille d'enregistrement originale.
- Le site d'injection est le muscle deltoïde du bras supérieur.
- Pendant la période de vaccination, le vaccin expérimental et le vaccin témoin doivent être conservés à une température de 2-8 °C (la température doit être surveillée et enregistrée toutes les 1 heure), et le temps écoulé entre le retrait du vaccin du récipient de conservation à la chaleur et la fin de la vaccination ne doit pas dépasser 30 minutes.
- Pendant la période de vaccination, si le vaccin présente des anomalies, telles

qu'une couleur anormale, des dommages, un volume insuffisant, etc., la vaccination doit être immédiatement interrompue et le promoteur, le contrôleur et la personne responsable sur place doivent être informés. Après confirmation de l'endommagement du vaccin, le vaccin original doit être éliminé conformément aux procédures et le vaccin de réserve doit être utilisé pour la vaccination.

- Saisir les informations relatives aux vaccinations dans le système EDC.

Période de vaccination

La période de latence pour chaque dose de vaccin est de +7 jours. Si la vaccination est reportée pendant la période de fenêtre, la date de vaccination de la dose suivante sera reportée en fonction de la date reportée.

Observation médicale sur place

Les sujets doivent être observés pour détecter toute réaction indésirable immédiate pendant 30 minutes après chaque dose de vaccin. Les médecins expliquent sur place le jugement des effets indésirables, les méthodes de mesure, les méthodes d'enregistrement, les précautions, les méthodes de déclaration, etc., et distribuent des cartes de journal, des balances et des thermomètres, forment les tuteurs ou les curateurs à utiliser les thermomètres et à observer les effets indésirables, remplissent les cartes de journal et fixent un rendez-vous pour le retour des cartes de journal (retour des cartes de journal et réception des cartes de contact le jour 8 après la vaccination).

- **Point final d'immunogénicité exploratoire**

L'objectif de cette étude est d'analyser le taux d'anticorps neutralisants anti-SRAS-Cov-2 avant et après 28 jours, 6 mois et 12 mois de deux doses de vaccination. Les détails des tests d'immunogénicité sont décrits ci-dessous. Une réponse positive en anticorps neutralisant anti-SRAS-Cov-2 (séroconversion) a été définie comme un titre post-injection d'au moins 1:16 si le titre de base était inférieur à 1:4 ou une augmentation d'au moins 4 fois du titre post-injection par rapport à la ligne de base si le titre de base était d'au moins 1:4.

Méthode d'essai de neutralisation du SARS-Cov-2 infectieux

Les tests de neutralisation des anticorps ont été réalisés au National Institute for Food and Drug Control, Beijing, Chine. Le sérum a été successivement dilué au 1:4 jusqu'à la concentration requise par une série de 2 fois, et un volume égal de solution de virus de provocation a été ajouté. Après neutralisation dans un incubateur à 37 °C pendant 2 h, une suspension cellulaire de $1,0\sim 2,5\times 10^5$ /ml a été ajoutée aux puits (0,1 ml/puits) et cultivée dans un incubateur à CO₂ à 37 °C pendant 4 jours. Titres exprimés comme l'inverse de la plus haute dilution protégeant 50 % des cellules contre le virus. Le sérum de convalescent est inclus comme contrôle positif interne dans chaque test. La séroconversion a été définie comme une augmentation du titre postvaccination de quatre fois ou plus par rapport à la ligne de base[164].

Analyse d'immunogénicité (analyse FAS et PPS) :

Description statistique : Le titre d'anticorps doit être transformé de façon logarithmique. La valeur minimale, la valeur maximale, la médiane et l'espacement des quartiles, le GMT et l'IC à 95 % doivent être indiqués.

Comparaison des niveaux d'anticorps avant l'immunisation : Une conversion logarithmique a été effectuée sur les titres d'anticorps, et deux tests T à échantillons indépendants (variance normale et homogène) ou des tests T corrigés (variance normale mais inégale) sont utilisés pour comparer les GMT(moyenne géométrique des augmentations de titres multiples) d'anticorps neutralisants contre le COVID-19 avant l'immunisation entre les groupes expérimental et placebo de différents âges.

Comparaison des niveaux d'anticorps après l'immunisation :

- ✓ Calculer le taux de multiplication par 4 des anticorps et l'IC à 95 % des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans les groupes expérimental et placebo à différents âges après la vaccination, et effectuer une comparaison de supériorité. Si la limite inférieure de l'IC 95 % du taux de multiplication par 4 des anticorps est ≥ 10 %, l'hypothèse de supériorité est valide ;

- ✓ Calculer l'IC à 95 % du rapport GMT des anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le groupe expérimental et le groupe placebo après la vaccination. Si la limite inférieure du rapport de l'IC 95 % est $\geq 1,1$, l'hypothèse de supériorité est valide ;
- ✓ Calculer l'IGM et l'IC à 95 % de l'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le groupe expérimental après la l'immunisation[164].

Points finaux de sécurité

Surveillance des événements indésirables locaux et systémiques

- Observation sur place pendant 30 minutes après chaque dose de vaccin
- A domicile: Entretien téléphonique
- Durant les premier 24 heures après chaque dose de vaccin
- Les 1 à 3 jours suivant ;
- Les 4 à 7 jours suivant chaque dose de vaccin;
- Le jour 8 après chaque dose de vaccination, l'investigateur examine le remplissage de la carte journalière pendant la période, récupère les cartes journal et distribue les cartes de contact en même temps.
- Du 8e au 21e jour après chaque dose de vaccin, les investigateurs ont utilisé une approche combinée de suivi téléphonique une fois par semaine et du rapport actif des sujets pour observer l'innocuité, et collecter les fiches de contact au jour 21.
- En cas de réactions / événements indésirables de grade 3 ou plus, un entretien en personne doit être mené dans les 24 heures;
- Un suivi une fois par mois et un rapport actif des sujets sont utilisés pour observer l'ESG du 31ème jour au 12ème mois après toute la vaccination

Paramètres d'observation de la sécurité et normes de classification

Deux intervalles ont été définis pour la notification des événements indésirables :

(1) Événements indésirables recueillis dans les 0 à 7 jours

- Site d'injection (local)
- Effets indésirables sur les sites non vaccinés (systémiques):
- Autres événements indésirables: tous les événements indésirables et événements médicaux autres que ceux mentionnés ci-dessus sont survenus au cours des essais cliniques, tels que les maladies aiguës, les blessures accidentelles, etc.

(2) événements indésirables collectés en 8 ~ 21/28 jours

- Tous les événements médicaux, tels que les maladies aiguës et les blessures accidentelles, se produisent pendant les 8-21 / 28 jours des essais cliniques.

Analyse de la sécurité (SS)

Décrivez la fréquence, le nombre et l'incidence des réactions/événements indésirables. Si un sujet présente la même réaction/événement indésirable à plusieurs reprises, la description de cette réaction/événement indésirable doit indiquer la plus grande gravité, le lien le plus étroit avec la vaccination et le début le plus précoce. Toutefois, dans la liste des effets/événements indésirables, tous les effets/événements indésirables seront énumérés.

En utilisant le test χ^2 ou le test χ^2 correct ou le test exact de Fishers, l'incidence des effets indésirables totaux, des effets indésirables systémiques, des effets indésirables locaux et des effets indésirables inattendus dans les groupes expérimental et placebo dans les 30 minutes, 0-7 jours et 8-28 jours après l'inoculation de chaque dose a été comparée. Le test χ^2 ou le test χ^2 correct ou le test exact de Fishers est utilisé pour comparer la différence du taux d'incidence des EIG entre les groupes expérimental et placebo dans les 360 jours après l'inoculation complète. La somme des rangs de deux échantillons indépendants est utilisée pour comparer le grade moyen des effets indésirables dans les groupes expérimental et placebo.

Classification des effets indésirables au site d'injection (locaux)[164]

Tableau IV : Classification des effets indésirables au site d'injection

Symptômes/ signes	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Douleur	N'affecte pas ou affecte légèrement le mouvement des membres	Affecte l'activité physique	Affecte la vie quotidienne	Perte de la capacité d'autonomie de base ou hospitalisation
Induration *, gonflement * * #	2,5-< 5 cm de diamètre ou 6,25-< 25 cm ² de surface sans ou avec une légère affection de la vie quotidienne	5 ~ < 10 cm de diamètre ou 25 ~ <100 cm ² de surface ou affectant la vie quotidienne	Diamètre ≥ 10 cm ou surface ≥ 100 cm ² ou ulcération ou infection secondaire ou phlébite ou abcès aseptique abcès ou plaie drainage de la plaie ou impact sur la vie quotidienne	Abcès, exfoliation dermatite, nécrose du derme ou des tissus profonds
Éruption cutanée *, rougeur* * #	2,5-< 5 cm de diamètre ou 6,25-< 25 cm ² de surface sans ou avec une légère affection de la vie quotidienne	5 ~ < 10 cm de diamètre ou 25 ~ < 100 cm ² de surface ou affectant la vie quotidienne	Diamètre ≥ 10 cm ou surface ≥ 100 cm ² ou ulcération ou infection secondaire ou phlébite ou abcès aseptique abcès ou plaie drainage de la plaie ou impact sur la vie quotidienne	Abcès, exfoliation dermatite, nécrose du derme ou des tissus profonds
Prurit	Démangeaisons au site d'inoculation a été soulagée par d'elle-même ou dans les 48 heures après le traitement.	Le prurit au niveau du site d'inoculation n'a pas été soulagé dans les 48 heures après le traitement.	Affecter la vie quotidienne	NA

Note : * Outre la mesure directe du diamètre pour l'évaluation du classement, la progression et les modifications des résultats de la mesure doivent également être enregistrées.

** Le diamètre ou la surface maximale mesurée doit être utilisé.

L'évaluation et la classification de l'induration et du gonflement, de l'éruption cutanée et de la rougeur doivent être basées sur le grade fonctionnel et les résultats des mesures réelles, et l'indice le plus élevé doit être sélectionné.

Classification des effets indésirables au site non injectable (systémique)[164]

Tableau V : Classification des effets indésirables systémiques

Symptômes/ signes	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 3
Fièvre * (température axillaire C)	37.3 ~ < 38.0	38.0 ~ < 38.5	38.5 ~ < 39.5	≥ 39.5 pendant de plus de 3 jours
Diarrhée	légère ou transitoire, 3-4 fois/jour, caractéristiques fécales anormales, ou diarrhée légère durant moins d'une semaine	Modérée ou persistante, 5 ~ 7 fois/jour, caractéristiques fécales anormales, ou diarrhée > 1 semaine	> 7 fois/jour, caractéristiques fécales anormales , ou diarrhée hémorragique , hypotension orthostatique , déséquilibre électrolytique, intraveineux perfusion > 2L	Hypotension choc, nécessitant une hospitalisation
Constipation *	Besoin d'un adoucisseur fécal et ajustement diététique	Besoin de médicaments laxatifs	Constipation tenace nécessitant une manipulation manuelle ou un lavement.	La maladie de Hirschsprung Toxique ou obstruction intestinale
Dysphagie	Légère gêne lors de la déglutition	Régime alimentaire restreint	L'alimentation et la conversation sont très limitées. Ils ne mange pas d'aliments solides	Ne pas manger de liquide ; avoir besoin d'une nutrition intraveineuse
Anorexie	Perte d'appétit mais pas de réduction de la prise alimentaire	Diminution de l'appétit et de la prise alimentaire, mais pas de perte de poids significative	Perte d'appétit et perte de poids significative	Mesures nécessaires pour intervenir (par exemple, sonde gastrique alimentation, parentérale)
Vomissements	1 ~ 2 fois/24 heures sans affecter l'activité activité	3 ~ 5 fois/24 heures ou activité limitée	> 6 fois en 24 heures ou une perfusion intraveineuse est nécessaire.	L'hospitalisation ou autre alimentation est nécessaire en raison de

				hypotension.
Nausées	Transitoire (< 24 heures) ou intermittent et la prise alimentaire est essentiellement normale.	Nausées persistantes entraîne une réduction de l'apport alimentaire (24-48 heures)	Des nausées persistantes entraîne une absence quasi totale presque pas d'apport alimentaire (> 48 heures) ou la nécessité de perfusion intraveineuse.	Mise en danger de la vie du patient (par exemple, choc hypotensif)
Myalgie (site non vaccinal)	N'affecte pas les activités quotidiennes	Affectant légèrement les activités quotidiennes	Douleurs musculaires sévères, affectant sérieusement les activités quotidiennes	Urgence ou hospitalisation
Arthralgie	Douleur légère, pas obstruction de la fonction	Douleur modérée ; Le besoin d'analgésiques et/ou la douleur altère fonction mais n'affecte pas les activités quotidiennes.	Douleur sévère ; besoin de analgésiques et/ou la douleur affecte les activités quotidiennes	Douleur invalidante
Maux de tête	N'affectent pas les activités quotidiennes et ne nécessitent pas de traitement.	Transitoire, affectant légèrement affectant les activités quotidiennes, peut nécessiter traitement ou intervention	affectant gravement les activités quotidiennes et nécessitant traitement ou intervention	Réfractaire, nécessitant urgence ou l'hospitalisation
Toux	Transitoire sans traitement	Toux persistante, traitement efficace	Toux paroxystique, incontrôlable traitement	Urgence ou hospitalisation
Dyspnée	Dyspnée à l'effort	Activité normale dyspnée	Difficulté à respirer au repos	Dyspnée, besoin d'une oxygénothérapie, d'une hospitalisation ou respiration assistée
Site non injectable prurit	Les démangeaisons légères n'affectent pas	Le prurit affecte la vie quotidienne	Les démangeaisons rendent impossible de mener	NA

(Pas de lésions cutanées)	ou peu la vie la vie quotidienne.		à bien la vie quotidienne.	
Peau et muqueuse anormales	Érythème/démangeaison/couleur Changement	Diffuse éruption/maculopapule/dryness/desquamation	Ampoules/exsudations/de squamation/ulcères	Exfoliation dermatite implique les muqueuses, ou érythème polymorphe, ou suspicion de syndrome de Stevens-Johnson
Acute allergic reaction**	Urticaire local (cloques) sans traitement	Urticaire local, nécessitant un traitement ou angio-œdème léger, sans traitement	Urticaire ou angioedème nécessitant un traitement ou un léger bronchospasme	Choc anaphylactique ou danger de mort bronchospasme ou œdème laryngé
Fatigue	N'affecte pas les activités quotidiennes	Affecte les activités quotidiennes normales	affectant gravement les activités quotidiennes et incapacité à travailler	Urgence ou hospitalisation

Remarque : * En Chine, on utilise généralement la température axillaire, qui est convertie en température tympanique, température orale et température anale si nécessaire. Habituellement, température tympanique/temporale = température axillaire +0,5 C. En cas de fièvre élevée persistante, la cause de la fièvre élevée doit être déterminée le plus rapidement possible.

* Pour la constipation, il faut prêter attention aux changements avant et après la vaccination.

Pour les anomalies cliniques non couvertes par le tableau de classification ci-dessus, l'évaluation de la classification de l'intensité des effets indésirables doit être effectuée conformément aux normes suivantes :

Tableau VI : Classification des effets indésirables selon l'intensité

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Légère : de courte durée (< 48h) ou légère inconfort, n'affecte pas les activités, ne pas besoin de traitement	Modérée : Mouvement léger ou , la restriction légère ou modérée, peut nécessiter traitement médical, aucun ou seulement un traitement léger est nécessaire.	Sévère : Activité limitée évidente, besoin de voir un médecin et recevoir traitement, peut nécessiter d'être hospitalisé.	Critique : Peut menacer la vie, activités sévèrement limitée, nécessitant surveillance et traitement.	Décès

- **Résultats**

Participants à l'étude

Dans les 3 sites d'études, 845 volontaires ont été sélectionnés pour la qualification et 600 ont été randomisés : 300 dans le groupe de vaccin expérimental et 300 dans le groupe placebo. 245 participants ont été exclus de l'étude : 168 (20%) refus initiale et retrait secondaire, 32 (3.7%) exclusion biologique (17 PCR +, 15 Sérologies +), et 61 (7%) exclusion clinique.

Les caractéristiques de base de la population d'analyse sont présentées dans le tableau. L'âge moyen des participants était de 33 ± 5 ans et 836 (97.2%) était des hommes. Un total de 200 participants a été randomisé dans chaque site d'étude. Les pays d'origine des participants comprenaient le Maroc 593(98.9%), la Chine 6 (1%), et le Mali 1(0.1%).

Figure 10 : Répartition des participants dans les 3 sites d'études

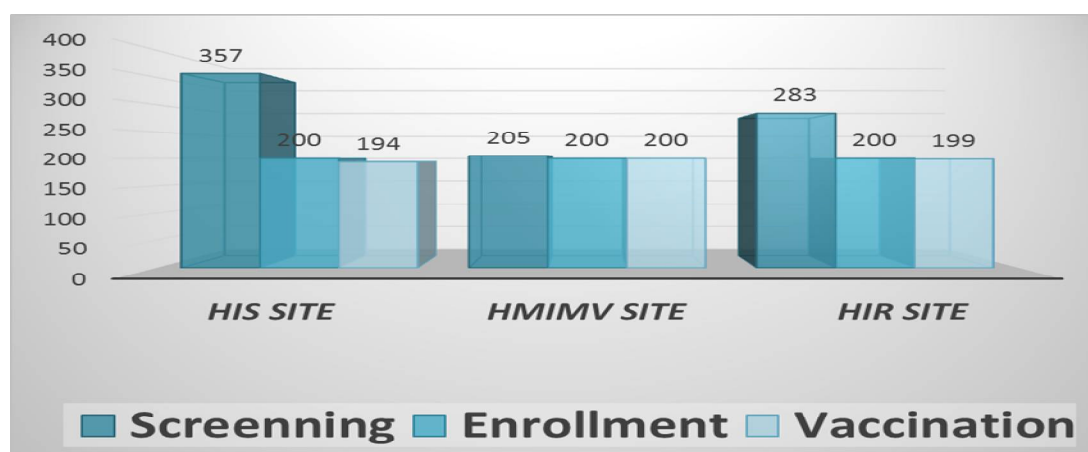


Tableau VII : Caractéristiques de base des participants dans l'étude

	Volontaires 861	Randomisés 600
AGE	33 ± 5 (20-76)	32 ± 5 (20 – 76)
GENDRE	25 (2.8%)	24 (4%)
• Féminin	836 (97.2%)	577 (96%)
• masculin		
NATIONALITE	852 (99%)	593(98.9%)
• Maroc	8 (0.9%)	6 (1%)
• Chine	1(0,1%)	1(0.1%)
• Mali		

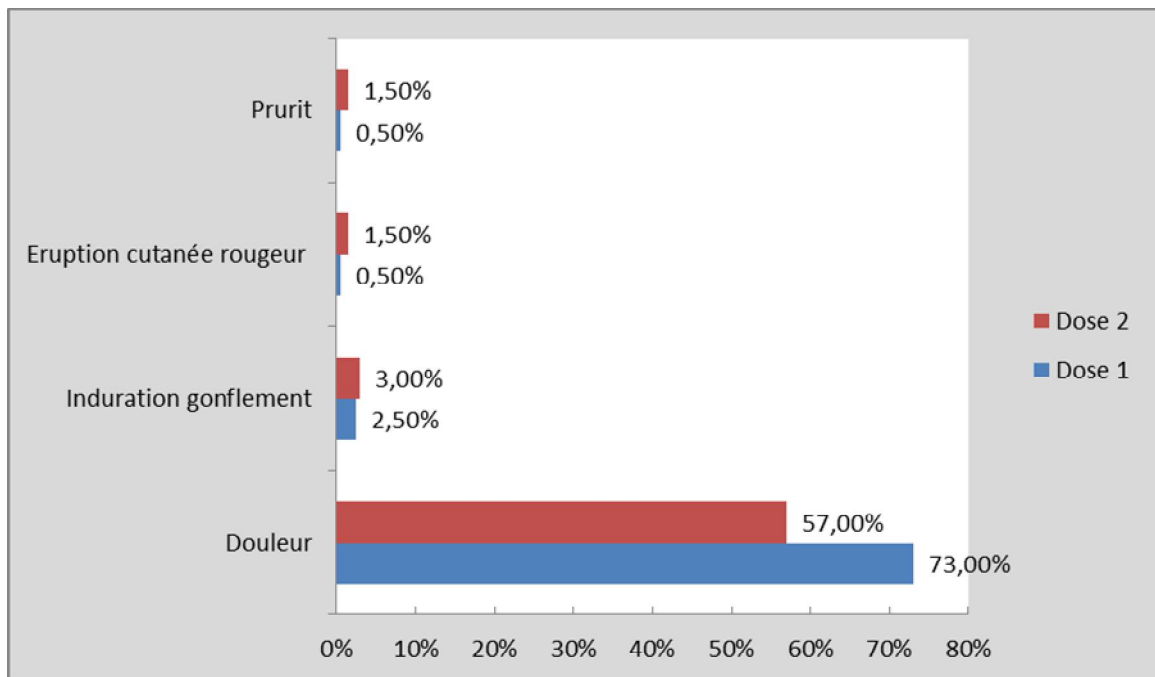
Parmi tous les participants 593 ont reçu la première dose de vaccination, et 7 ont été exclus : exclusion biologique 6 PCR +, et une exclusion clinique. Parmi ces participants, 580 ont reçu la deuxième dose de vaccination et 13 ont été exclus : 12 exclusion biologique (PCR +) et une exclusion clinique.

Effets indésirables et événements

Evénements indésirables au site d'injection

Dans les 21 jours suivant la première dose de vaccination, l'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au site d'injection (73%), suivie par l'induration gonflement (2.50%), éruption cutanée rougeur (0.50%), et prurit (0.50%). Après la deuxième de vaccination dose les mêmes effets indésirables ont été survenue avec les pourcentages suivants : douleur au site d'injection (57%), l'induration gonflement (3%), éruption cutanée rougeur (1.50%), et prurit (1.50%).

Figure 11 : Les pourcentages des événements indésirables locaux



Événements indésirables systémiques

L'effet indésirable systémique survenu le plus fréquent après la première et la deuxième dose de vaccination était la céphalée avec un pourcentage de 22% et 16% respectivement, suivie par la fatigue (16% et 14%), et la toux (5.50% et 5 %).

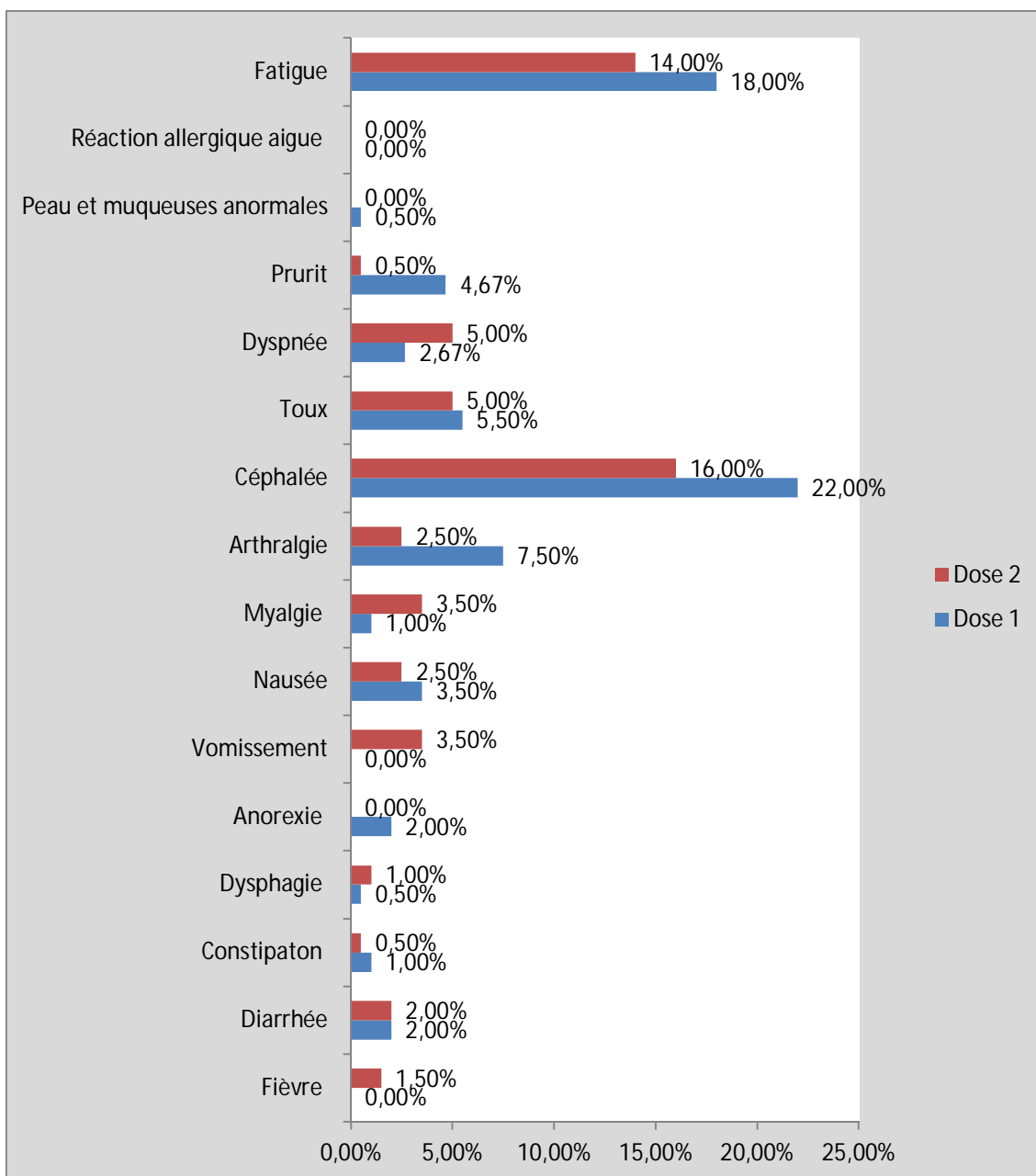


Figure 12 : Les pourcentages des événements indésirables systémiques

Autres événements indésirables

- Paresthésies: 0,1 %
- Vertiges: 0,5 %
- Péricardite bénigne : 1 cas

- **Points finaux exploratoires de l'immunogénicité**

Jusqu'à ce moment de la rédaction de ce rapport, des échantillons de sang ont été prélevés de 593 participants avant la première dose de vaccination, et 580 échantillons ont été prélevés après 28 jours et 6 mois de la deuxième dose de vaccination et ont été envoyés en Chine pour l'étude de l'immunogénicité. L'essai est toujours en cours du coup l'étude de l'immunogénicité après 12 mois n'est pas encore effectué.



Conclusion



Le Maroc a anticipé la planification de la mise en œuvre d'une stratégie de vaccination telle que la signature d'accords pour l'acquisition de vaccins, le transfert de technologie et la participation aux essais cliniques. Ces accords ont été passés avec plusieurs sociétés pharmaceutiques pour disposer de la quantité suffisante de vaccin et réduire les risques de retards de livraison. Les détails de ces accords et négociations ne sont pas divulgués publiquement. Par ailleurs, la majorité des professionnels de santé ont été mobilisés, et 2880 établissements de soins de santé primaires, un grand nombre de centres de vaccination et d'équipes mobiles de vaccination ont été désignés. Tout citoyen ou résident est automatiquement affecté au centre de vaccination le plus proche grâce à son numéro de carte d'identité numérisée. Pour faciliter l'opération de vaccination, une plateforme a été créée pour connaître les rendez-vous de vaccination, déclarer un événement indésirable suite à la vaccination, ou télécharger le certificat de vaccination. Aussi, la campagne marocaine de vaccination contre le COVID-19 a profité du Programme National de Vaccination déjà en place. Le Maroc est ainsi pionnier dans le domaine des programmes de vaccination et de santé en Méditerranée occidentale, atteignant des taux de couverture vaccinale de plus de 90 % contre plusieurs maladies infectieuses.

Les autorités ont rassuré le vaccin hésitant sur la robustesse du processus réglementaire du pays pour l'approbation des vaccins. Par ailleurs, depuis août, le ministère de la Santé a également déployé une grande campagne de communication pour informer, rassurer et inciter les populations à se faire vacciner. De plus, les hauts fonctionnaires du pays ont été les premiers à se faire vacciner.[166]



Résumés



RESUMES

Titre : Vaccin Covid-19 : la place du Maroc dans les essais cliniques

Auteur : LABROUZI Ismail

Mots clés: Vaccin – Covid-19 – essais cliniques – SARS-Cov-2

Les essais cliniques représentent une étape cruciale dans le processus de développement de nouvelles thérapeutiques. Ils apportent la preuve tangible de l'efficacité et de la sécurité conditionnant l'utilisation de tout produit pharmaceutique, et participe ainsi au développement de la recherche et la promotion du système de santé.

Ces essais se pratiquent selon un cadre réglementaire et éthique strict assurant la protection des volontaires qui s'y prêtent.

Au Maroc, les essais cliniques sont encadrés par la loi 28-13 relative à la protection des personnes qui participent à des recherches biomédicales, qui représente l'assise juridique à la recherche biomédicale.

A l'instar de ce qui passe à l'international le Maroc participe aux essais cliniques multicentriques relatifs à la Covid-19, notamment la phase III des essais cliniques du vaccin Chinois anti-covid de SINOPHARM. Ces essais qui connaissent la participation de 600 volontaires sains et durera une année ont comme objectifs l'évaluation de l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin SARS-CoV-2 inactivé, et lui permettant de se positionner pour obtenir la quantité du vaccin suffisante pour les citoyens dans les délais opportuns, et assurer le transfert du savoir afin de garantir une autosuffisance par rapport la production du vaccin.

Abstract

Title : Covid-19 vaccine: Morocco's place in clinical trials

Author : LABROUZI Ismail

Key words: Vaccine - Covid-19 - clinical trials - SARS-Cov-2

Clinical trials are a crucial step in the development process of new therapeutics. They provide tangible proof of the efficacy and safety of any pharmaceutical product, and thus contribute to the development of research and the promotion of the healthcare system.

These trials are carried out within a strict regulatory and ethical framework that ensures the protection of the volunteers who take part.

In Morocco, clinical trials are governed by Law 28-13 on the protection of persons participating in biomedical research, which represents the legal basis for biomedical research.

Following the example of what is happening internationally, Morocco is participating in multicenter clinical trials related to Covid-19, including the phase III clinical trials of the Chinese anti-covid vaccine of SINOPHARM. These trials, which involve 600 healthy volunteers and will last one year, have as objectives the evaluation of the immunogenicity and safety of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine, and allow it to position itself to obtain sufficient quantities of vaccine for citizens in a timely manner, and to ensure the transfer of knowledge in order to guarantee self-sufficiency in relation to vaccine production.

ملخص

العنوان: لقاح كوفيد-19 مكانة المغرب في التجارب السريرية

المؤلف: لبروزي اسماعيل

الكلمات الأساسية: لقاح - كوفيد - 19 - تجارب سريرية - سارس - كوف- 2

تمثل التجارب السريرية خطوة حاسمة في عملية تطوير علاجات جديدة. إنهم يقدمون دليلاً ملموساً على فعالية وسلامة استخدام أي منتج صيدلاني، وبالتالي يشاركون في تطوير البحث وتعزيز النظام الصحي.

يتم إجراء هذه التجارب في إطار تنظيمي وأخلاقي صارم يضمن حماية المتطوعين المشاركين.

في المغرب ، تخضع التجارب السريرية للقانون 13-28 المتعلق بحماية الأشخاص المشاركين في البحوث الطبية الحيوية ، والذي يمثل الأساس القانوني للبحوث الطبية الحيوية

مثل ما يحدث دولياً، يشارك المغرب في تجارب سريرية متعددة المراكز تتعلق بكوفيد-19 ، ولا سيما المرحلة الثالثة من التجارب السريرية للقاح الصيني المضاد للفيروس من سينوفارم. تهدف هذه التجارب، التي تشمل مشاركة 600 متطوع سليم وستستمر لمدة عام واحد، إلى تقييم مناعة وعدم ضرر لقاح سارس-كوف-2 المعطل، والسماح للمغرب على الحصول على الكمية الكافية من اللقاح للمواطنين في الوقت المناسب، وضمان نقل المعرفة لضمان الاكتفاء الذاتي في إنتاج اللقاح.



Bibliographie



- [1]. A. J. Pollard et E. M. Bijker, « A guide to vaccinology: from basic principles to new developments », *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 21, n° 2, Art. n° 2, févr. 2021, doi: 10.1038/s41577-020-00479-7.
- [2]. D. Baxby, « Edward Jenner's Inquiry after 200 years », *Bmj*, vol. 318, n° 7180, p. 390, 1999.
- [3]. L. Pasteur, « De l'atténuation du virus du cholera des poules », *CR Acad Sci Paris*, vol. 91, n° 7, 1880.
- [4]. L. Pasteur, *Méthode pour prévenir la rage après morsure*. 1885.
- [5]. L. Pasteur, *La vaccination charbonneuse*. G. Baillière, 1883.
- [6]. A. Calmette, C. Guérin, A. Boquet, et L. Nègre, *La vaccination préventive contre la tuberculose par le "BCG"*. Masson et cie, 1927.
- [7]. A. W. Sellards et J. Laigret, « Vaccination de l'homme contre la fièvre jaune », *CR Acad Sci*, vol. 194, p. 1609-1611, 1932.
- [8]. M. Theiler et H. H. Smith, « The effect of prolonged cultivation in vitro upon the pathogenicity of yellow fever virus », *J. Exp. Med.*, vol. 65, n° 6, p. 767-786, 1937.
- [9]. H. Koprowski, G. A. JERVIS, et T. W. Norton, « Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 55, n° 1, p. 108-126, 1952.
- [10]. J. P. Fox, H. Koprowski, D. P. Conwell, J. Black, et H. M. Gelfand, « Studies of antirabies immunization of man: Observations with HEP Flury and other vaccines, with and without hyperimmune serum, in primary and recall immunizations », *Bull. World Health Organ.*, vol. 17, n° 6, p. 869, 1957.
- [11]. J. F. Enders, T. H. Weller, et F. C. Robbins, « Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues », *Science*, vol. 109, n° 2822, p. 85-87, 1949.
- [12].

- [13]. A. B. Sabin, W. A. Hennessen, et J. Winsser, « Studies on variants of poliomyelitis virus: I. Experimental segregation and properties of avirulent variants of three immunologic types », *J. Exp. Med.*, vol. 99, n° 6, p. 551-576, 1954.
- [14]. M. R. Hilleman, E. B. Buynak, R. E. Weibel, et J. Stokes Jr, « Live, attenuated mumps-virus vaccine », *N. Engl. J. Med.*, vol. 278, n° 5, p. 227-232, 1968.
- [15]. S. A. Plotkin, J. D. Farquhar, M. Katz, et F. Buser, « Attenuation of RA 27/3 rubella virus in WI-38 human diploid cells », *Am. J. Dis. Child.*, vol. 118, n° 2, p. 178-185, 1969.
- [16]. M. Takahashi, Y. Okuno, T. Otsuka, J. Osame, et A. Takamizawa, « Development of a live attenuated varicella vaccine. », *Biken J.*, vol. 18, n° 1, p. 25-33, 1975.
- [17]. V. Pliaka, Z. Kyriakopoulou, et P. Markoulatos, « Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 11, n° 5, p. 609-628, 2012.
- [18]. F. H. Top Jr, E. L. Buescher, W. H. Bancroft, et P. K. Russell, « Immunization with live types 7 and 4 adenovirus vaccines. II. Antibody response and protective effect against acute respiratory disease due to adenovirus type 7 », *J. Infect. Dis.*, vol. 124, n° 2, p. 155-160, 1971.
- [19]. D. I. Bernstein *et al.*, « Safety and immunogenicity of live, attenuated human rotavirus vaccine 89-12 », *Vaccine*, vol. 16, n° 4, p. 381-387, 1998.
- [20]. D. W. Trent, P. Minor, T. Jivapaisarnpong, J. Shin, et W. W. G. on the Quality, « WHO working group on the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccines (live attenuated) for human use, Bangkok, Thailand, 21–23 February 2012 », *Biologicals*, vol. 41, n° 6, p. 450-457, 2013.
- [21]. H. F. Maassab et D. C. DeBorde, « Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines », *Vaccine*, vol. 3, n° 5, p. 355-369, 1985.

- [22]. T. FRANCIS, J. E. Salk, et W. M. Brace, « The protective effect of vaccination against epidemic influenza B », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 131, n° 4, p. 275-278, 1946.
- [23]. H. F. Clark, P. A. Offit, S. A. Plotkin, et P. M. Heaton, « The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3)-human rotavirus reassortants », *Pediatr. Infect. Dis. J.*, vol. 25, n° 7, p. 577-583, 2006.
- [24]. E. Hoffmann, G. Neumann, Y. Kawaoka, G. Hobom, et R. G. Webster, « A DNA transfection system for generation of influenza A virus from eight plasmids », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, n° 11, p. 6108-6113, 2000.
- [25]. A. Z. Kapikian *et al.*, « Strategies for the development of a rotavirus vaccine against infantile diarrhea with an update on clinical trials of rotavirus vaccines », *Immune Response Viral Infect.*, p. 67-89, 1989.
- [26]. H. F. Clark, F. E. Borian, et S. A. Plotkin, « Immune protection of infants against rotavirus gastroenteritis by a serotype 1 reassortant of bovine rotavirus WC3 », *J. Infect. Dis.*, vol. 161, n° 6, p. 1099-1104, 1990.
- [27]. D. E. Salmon et T. Smith, « On a new method of producing immunity from contagious diseases », *Am Vet Rev*, vol. 10, p. 63-69, 1886.
- [28]. E. Roux et C. E. Chamberland, « Immunité contre la septicémie conférée par des substances solubles », *Ann Inst Pasteur Paris*, vol. 1, p. 561-572, 1887.
- [29]. A. E. Wright et D. Semple, « Remarks on vaccination against typhoid fever », *Br. Med. J.*, vol. 1, n° 1883, p. 256, 1897.
- [30]. R. Pfeiffer et W. Kolle, « Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen typhus abdominalis », *DMW-Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 22, n° 46, p. 735-737, 1896.
- [31]. W. M. Haffkine, « Protective inoculation against plague and cholera », *BMJ*, vol. 1, p. 35-36, 1899.
- [32]. H. J. Parish, « A History of Immunization (E & S Livingstone, Edinburgh) », 1965.

- [33]. R. Pfeiffer et W. Kolle, « Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen typhus abdominalis », *DMW-Dtsch. Med. Wochenschr.*, vol. 22, n° 46, p. 735-737, 1896.
- [34]. J. Holmgren, A. M. Svennerholm, J. Clemens, D. Sack, R. Black, et M. Levine, « An oral B subunit-whole cell vaccine against cholera: from concept to successful field trial », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 216, p. 1649-1660, 1987.
- [35]. T. Madsen, « Vaccination against whooping cough », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 101, n° 3, p. 187-188, 1933.
- [36]. L. W. Sauer, « Whooping cough: Prevention and treatment », *Med. Clin. North Am.*, vol. 30, n° 1, p. 45-59, 1946.
- [37]. C. G. Shapiro-Shapin, « Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 16, n° 8, p. 1273, 2010.
- [38]. A. T. Glenny et B. E. Hopkins, « Diphtheria toxoid as an immunising agent », *Br. J. Exp. Pathol.*, vol. 4, n° 5, p. 283, 1923.
- [39]. G. Ramon, « Sur le pouvoir flocculant et sur les propriétés immunisantes d'une toxine diphtérique rendu anatoxique (anatosine) », *CR Acad Sci Paris*, vol. 177, p. 1338-1340, 1923.
- [40]. F. Thomas Jr et T. P. Magill, « Vaccination of human subjects with virus of human influenza », *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 33, n° 4, p. 604-606, 1936.
- [41]. J. E. Salk, U. Krech, J. S. Youngner, B. L. Bennett, L. J. Lewis, et P. L. Bazeley, « Formaldehyde treatment and safety testing of experimental poliomyelitis vaccines », *Am. J. Public Health Nations Health*, vol. 44, n° 5, p. 563-570, 1954.
- [42]. P. J. Provost, J. V. Hughes, W. J. Miller, P. A. Giesa, F. S. Banker, et E. A. Emini, « An inactivated hepatitis A viral vaccine of cell culture origin », *J. Med. Virol.*, vol. 19, n° 1, p. 23-31, 1986.
- [43].

- [44]. T. Yamashita, « Japanese encephalitis purified vaccine. II. Purity of the mouse brain vaccine purified by ultracentrifugation. », *Bikens J.*, vol. 13, n° 1, p. 25-38, 1970.
- [45]. M. Fischer, S. Hills, N. Lindsey, et J. E. Staples, « Japanese encephalitis vaccines; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) », 2010.
- [46]. C. Kunz, « Aktiv und passive Immunoprophylaxe der Frühsommer-Meningoencephalitis (FSME) », *Arzneimittelforschung*, vol. 28, p. 1806, 1962.
- [47]. E. C. Gotschlich, T. Y. Liu, et M. S. Artenstein, « Human immunity to the meningococcus: III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides », *J. Exp. Med.*, vol. 129, n° 6, p. 1349-1365, 1969.
- [48]. M. Heidelberger, C. M. MacLEOD, et M. M. Di Lapi, « The human antibody response to simultaneous injection of six specific polysaccharides of pneumococcus », *J. Exp. Med.*, vol. 88, n° 3, p. 369-372, 1948.
- [49]. R. Austrian, « Pneumococcal polysaccharide vaccines », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 11, n° Supplement_3, p. S598-S602, 1989.
- [50]. P. Anderson, G. Peter, R. B. Johnston, L. H. Wetterlow, et D. H. Smith, « Immunization of humans with polyribophosphate, the capsular antigen of *Haemophilus influenzae*, type b », *J. Clin. Invest.*, vol. 51, n° 1, p. 39-44, 1972.
- [51]. R. Schneerson, O. Barrera, A. Sutton, et J. B. Robbins, « Preparation, characterization, and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide-protein conjugates. », *J. Exp. Med.*, vol. 152, n° 2, p. 361-376, 1980.
- [52]. M. Landy, S. Gaines, J. R. Seal, et J. E. Whiteside, « Antibody responses of man to three types of antityphoid immunizing agents: heat-phenol fluid vaccine, acetone-dehydrated vaccine, and isolated Vi and O antigens », *Am. J. Public Health Nations Health*, vol. 44, n° 12, p. 1572-1579, 1954.

- [53]. O. T. Avery et W. F. Goebel, « Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrate-proteins: II. Immunological specificity of synthetic sugar-protein antigens », *J. Exp. Med.*, vol. 50, n° 4, p. 533, 1929.
- [54]. T. R. Cate, R. B. Couch, J. A. Kasel, et H. R. Six, « Clinical trials of monovalent influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in adults: reactogenicity, antibody response, and antibody persistence », *J. Infect. Dis.*, vol. 136, n° Supplement_3, p. S450-S455, 1977.
- [55]. Y. Sato et H. Sato, « Development of acellular pertussis vaccines », *Biologicals*, vol. 27, n° 2, p. 61-69, 1999.
- [56]. K. M. Edwards, M. D. Decker, et E. A. Mortimer Jr, *Pertussis vaccines/Vaccines*. Philadelphia, Saunders, 2013.
- [57]. B. E. Ivins et S. L. Welkos, « Recent advances in the development of an improved, human anthrax vaccine », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 4, n° 1, p. 12-19, 1988.
- [58]. T. J. Wiktor, S. A. Plotkin, et D. W. Grella, « Human cell culture rabies vaccine: antibody response in man », *JAMA*, vol. 224, n° 8, p. 1170-1171, 1973.
- [59]. M. R. Hilleman, W. J. McAleer, E. B. Buynak, et A. A. McLean, « The preparation and safety of hepatitis B vaccine », *J. Infect.*, vol. 7, p. 3-8, 1983.
- [60]. P. Valenzuela, A. Medina, W. J. Rutter, G. Ammerer, et B. D. Hall, « Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast », *Nature*, vol. 298, n° 5872, p. 347-350, 1982.
- [61]. R. Germanier et E. Fiirer, « Isolation and characterization of Gal E mutant Ty 21a of *Salmonella typhi*: a candidate strain for a live, oral typhoid vaccine », *J. Infect. Dis.*, vol. 131, n° 5, p. 553-558, 1975.
- [62]. M. Levine *et al.*, « Safety, immunogenicity, and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 and CVD 103-HgR », *The Lancet*, vol. 332, n° 8609, p. 467-470, 1988.

- [63]. B. Guy, F. Guirakhoo, V. Barban, S. Higgs, T. P. Monath, et J. Lang, « Preclinical and clinical development of YFV 17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses », *Vaccine*, vol. 28, n° 3, p. 632-649, 2010.
- [64]. R. Kirnbauer, F. Booy, N. Cheng, D. R. Lowy, et J. T. Schiller, « Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 89, n° 24, p. 12180-12184, 1992.
- [65]. C. McNeil, « Who invented the VLP cervical cancer vaccines? », *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 98, n° 7, p. 433-433, 2006.
- [66]. V. C. Huber, « Influenza vaccines: from whole virus preparations to recombinant protein technology », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 13, n° 1, p. 31-42, 2014.
- [67]. B. E. Johansson, D. J. Bucher, et E. D. Kilbourne, « Purified influenza virus hemagglutinin and neuraminidase are equivalent in stimulation of antibody response but induce contrasting types of immunity to infection. », *J. Virol.*, vol. 63, n° 3, p. 1239-1246, 1989.
- [68]. E. Fikrig, S. W. Barthold, F. S. Kantor, et R. A. Flavell, « Protection of mice against the Lyme disease agent by immunizing with recombinant OspA », *Science*, vol. 250, n° 4980, p. 553-556, 1990.
- [69]. A. C. Steere *et al.*, « Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant », *N. Engl. J. Med.*, vol. 339, n° 4, p. 209-215, 1998.
- [70]. M. M. Giuliani *et al.*, « A universal vaccine for serogroup B meningococcus », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, n° 29, p. 10834-10839, 2006.
- [71]. R. Rappuoli, « Reverse vaccinology », *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 3, n° 5, p. 445-450, 2000.

- [72]. B. Bellier, « Vaccins d'aujourd'hui et de demain : nouvelles technologies », *Rev. Francoph. Lab.*, vol. 2009, n° 417, p. 69-77, déc. 2009, doi: 10.1016/S1773-035X(09)70311-9.
- [73]. I. Kusters, « vaccins du futur : nouvelles technologies », *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 14, n° 6, p. 370-379, sept. 2001, doi: 10.1016/S0987-7983(01)80105-5.
- [74]. J. A. Wolff *et al.*, « Direct gene transfer into mouse muscle in vivo », *Science*, vol. 247, n° 4949, p. 1465-1468, 1990.
- [75]. M.-C. Gaudreau, P. Lacasse, et B. G. Talbot, « Protective immune responses to a multi-gene DNA vaccine against *Staphylococcus aureus* », *Vaccine*, vol. 25, n° 5, p. 814-824, 2007.
- [76]. S. Rao *et al.*, « Multivalent HA DNA vaccination protects against highly pathogenic H5N1 avian influenza infection in chickens and mice », *PLoS One*, vol. 3, n° 6, p. e2432, 2008.
- [77]. B. Chackerian, « Virus-like particles: flexible platforms for vaccine development », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 6, n° 3, p. 381-390, 2007.
- [78]. G. Spohn et M. F. Bachmann, « Exploiting viral properties for the rational design of modern vaccines », *Expert Rev. Vaccines*, vol. 7, n° 1, p. 43-54, 2008.
- [79]. B. Bellier *et al.*, « DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies », *Vaccine*, vol. 27, n° 42, p. 5772-5780, 2009.
- [80]. B. Bellier *et al.*, « DNA vaccines encoding retrovirus-based virus-like particles induce efficient immune responses without adjuvant », *Vaccine*, vol. 24, n° 14, p. 2643-2655, 2006.
- [81]. L. C. Bonifaz *et al.*, « In vivo targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination », *J. Exp. Med.*, vol. 199, n° 6, p. 815-824, 2004.

- [82]. B. Vingert *et al.*, « The Shiga toxin B-subunit targets antigen in vivo to dendritic cells and elicits anti-tumor immunity », *Eur. J. Immunol.*, vol. 36, n° 5, p. 1124-1135, 2006.
- [83]. L. Mascarell *et al.*, « Delivery of the HIV-1 Tat protein to dendritic cells by the CyaA vector induces specific Th1 responses and high affinity neutralizing antibodies in non human primates », *Vaccine*, vol. 24, n° 17, p. 3490-3499, 2006.
- [84]. L. Yang *et al.*, « Engineered lentivector targeting of dendritic cells for in vivo immunization », *Nat. Biotechnol.*, vol. 26, n° 3, p. 326-334, 2008.
- [85]. I. Caminschi, M. H. Lahoud, et K. Shortman, « Enhancing immune responses by targeting antigen to DC », *Eur. J. Immunol.*, vol. 39, n° 4, p. 931-938, 2009.
- [86]. J. Xiang, Y. Chen, et T. Moyana, « Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer », *Cancer Gene Ther.*, vol. 7, n° 7, p. 1023-1033, 2000.
- [87]. A. K. Palucka, H. Ueno, J. W. Fay, et J. Banchereau, « Taming cancer by inducing immunity via dendritic cells », *Immunol. Rev.*, vol. 220, n° 1, p. 129-150, 2007.
- [88]. N. Ajjan, *La vaccination: manuel pratique de tous les vaccins*. (DEPRECIATED), 2009.
- [89]. J.-P. Regnault, *Éléments de microbiologie et d'immunologie*. Décarie, 2002.
- [90]. J. C. Aguilar et E. G. Rodriguez, « Vaccine adjuvants revisited », *Vaccine*, vol. 25, n° 19, p. 3752-3762, 2007.
- [91]. P. L. Gomez, J. M. Robinson, et J. A. Rogalewicz, « Vaccine manufacturing », *Vaccines*, p. 44-57, 2013, doi: 10.1016/B978-1-4557-0090-5.00019-7.
- [92]. « LexUriServ.pdf ». Consulté le: mars 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:FR:PDF>

- [93]. W. H. Organization, « Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations », *WHO Tech. Rep. Ser.*, vol. 924, 2004.
- [94]. « Hudgens: points finaux dans les essais de vaccins - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stat+Methods+Med+Res&title=Endpoints+in+vaccine+trials&author=MG+Hudgens&author=PB+Gilbert&author=SG+Self&volume=13&publication_year=2004&pages=89-114&pmid=15068256 (consulté le mai 17, 2021).
- [95]. « Farrington: essais de vaccins - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol+Biotechnol&title=Vaccine+trials&author=CP+Farrington&author=E+Miller&volume=17&publication_year=2001&pages=43-58&pmid=11280930 (consulté le mai 17, 2021).
- [96]. « Kahn: AIDS vaccine handbook - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=AIDS+Vaccine+Handbook:+Global+Perspectives&author=H+Collins&publication_year=2005 (consulté le mai 17, 2021).
- [97]. C. for M. P. for H. Use, « European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man », *Lond. UK Eur. Med. Agency*, 2006.
- [98]. K. Singh et S. Mehta, « The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview », *J. Postgrad. Med.*, vol. 62, n° 1, p. 4-11, 2016, doi: 10.4103/0022-3859.173187.
- [99]. « Roestenberg: Sécurité et immunogénicité d'un recombinant ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=PLoS+One&title=Safety+and+immunogenicity+of+a+recombinant+Plasmodium+falciparum+AMA1+malaria+vaccine+adjuvanted+with+Alhydrogel,+Montanide+ISA+720+or+ASO2&author=M+Roestenberg&author=E+Remarque&author=D+de+Jonge&author=R+Hermsen&author=H+Blythman&volume=3&publication_year=2008&pages=e3960&pmid=19093004 (consulté le mai 17, 2021).

- [100]. « Hayes: problèmes de conception et d'analyse dans le cluster randomisé ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stat+Methods+Med+Res&title=Design+and+analysis+issues+in+cluster-randomized+trials+of+interventions+against+infectious+diseases&author=RJ+Hayes&author=ND+Alexander&author=S+Bennett&author=SN+Cousens&volume=9&publication_year=2000&pages=95-116&pmid=10946429 (consulté le mai 17, 2021).
- [101]. « loi n° 17-04 (fr).pdf ». Consulté le: mars 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20\(fr\).pdf](https://www.sante.gov.ma/Reglementation/TARIFICATION/loi%20n%C2%B0%2017-04%20(fr).pdf)
- [102]. « BOUHMOUCH N, L'essai clinique: impératifs scientifiques et éthiques, - Recherche Google ».
https://www.google.com/search?q=BOUHMOUCH+N%2C+L%E2%80%99essai+clinique+%3A+imp%C3%A9ratifs+scientifiques+et+%C3%A9thiques%2C&sxsrf=ALeKk01nNhot7XlGJAZagx7Krs6UT95unQ%3A1616794031012&source=hp&ei=rIFeYPmLO5CyUqD8r9AJ&iflsig=AINFCbYAAAAAYF5fv8P-WM2WIXLLfhypv-NJ_MwiK2fZ&oq=BOUHMOUCH+N%2C+L%E2%80%99essai+clinique+%3A+imp%C3%A9ratifs+scientifiques+et+%C3%A9thiques%2C&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EANQzQ9YzQ9g-RZoAHAAeACAAa4BiAGuAZIBAzAuMZgBAKABAqABAaoBB2d3cy13aXo&scient=gws-wiz&ved=0ahUKEwj5mpCP887vAhUQmRQKHSD-C5oQ4dUDCAc&uact=5 (consulté le mars 26, 2021).
- [103]. « 28-13.pdf ». Consulté le: mars 26, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/Reglementation/REGLEMENTATIONDESPRATIQUESMEDICALES/28-13.pdf>
- [104]. I. Jamai Amir, Z. Lebar, G. yahyaoui, et M. Mahmoud, « Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique », *Option/Bio*, vol. 31, n° 619, p. 15-20, 2020, doi: 10.1016/S0992-5945(20)30178-1.

- [105]. I. Astuti et Ysrafil, « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response », *Diabetes Metab. Syndr.*, vol. 14, n° 4, p. 407-412, 2020, doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
- [106]. « Coronavirus : nombre de morts par pays dans le monde 2021 », *Statista*. <https://fr.statista.com/statistiques/1101324/morts-coronavirus-monde/> (consulté le avr. 17, 2021).
- [107]. CDC, « Labs », *Centers for Disease Control and Prevention*, févr. 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/index.html> (consulté le avr. 17, 2021).
- [108]. « Van Doremalen: Aérosol et stabilité de surface du SARS-CoV -... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=382&publication_year=2020&pages=1564-1567&author=N+van+Doremalen&author=T+Bushmaker&author=DH+Morris&title=Aerosol+and+surface+stability+of+SARS-CoV-2+as+compared+with+SARS-CoV-1 (consulté le avr. 17, 2021).
- [109]. « Lauer: La période d'incubation de la maladie à coronavirus ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=172&publication_year=2020&pages=577-582&author=SA+Lauer&author=KH+Grantz&author=Q+Bi&title=The+incubation+period+of+coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29+from+publicly+reported+confirmed+cases%3A+estimation+and+application (consulté le avr. 17, 2021).
- [110]. « Du: Intervalle de série du COVID-19 parmi les ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=26&publication_year=2020&pages=1341-1343&issue=6&author=Z+Du&author=X+Xu&author=Y+Wang&title=Serial+interval+of+COVID-19+among+publicly+reported+confirmed+cases (consulté le avr. 17, 2021).

- [111]. « Nishiura: intervalle de série du nouveau coronavirus (COVID-19) ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=93&publication_year=2020&pages=284-286&author=H+Nishiura&author=N+M+Linton&author=AR+Akhmetzhanov&title=Serial+interval+of+novel+coronavirus+%28COVID-19%29+infections (consulté le avr. 17, 2021).
- [112]. « Li: Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): actuelle ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=55&publication_year=2020&pages=105951&author=H+Li&author=SM+Liu&author=XH+Yu&title=Coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29%3A+current+status+and+future+perspectives (consulté le avr. 17, 2021).
- [113]. « Liu: Le nombre de reproduction du COVID-19 est plus élevé ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=27&publication_year=2020&pages=taaa021&author=Y+Liu&author=AA+Gayle&author=A+Wilder-Smith&title=The+reproductive+number+of+COVID-19+is+higher+compared+to+SARS+coronavirus (consulté le avr. 17, 2021).
- [114]. « Zhai: l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement du COVID-19 - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=55&publication_year=2020&pages=105955&author=P+Zhai&author=Y+Ding&author=X+Wu&title=The+epidemiology%2C+diagnosis+and+treatment+of+COVID-19 (consulté le avr. 17, 2021).
- [115]. « Zhang: Estimation du nombre reproductif du roman ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=93&publication_year=2020&pages=201-204&author=S+Zhang&author=MY+Diao&author=W+Yu&title=Estimation+of+the+reproductive+number+of+novel+coronavirus+%28COVID-19%29+and+the+probable+outbreak+size+on+the+Diamond+Princess+cruise+ship%3A+a+data-driven+analysis (consulté le avr. 17, 2021).

- [116]. « Gebhard: Impact du sexe et du genre sur les résultats du COVID-19 ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=11&publication_year=2020&pages=29&author=C+Gebhard&author=V+Regitz-Zagrosek&author=HK+Neuhauser&title=Impact+of+sex+and+gender+on+COVID-19+outcomes+in+Europe (consulté le avr. 17, 2021).
- [117]. « Onder: taux de létalité et caractéristiques de ... - Google Scholar ».
[https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=323&publication_year=2020&pages=1775-1776&issue=18&author=G+Onder&author=G+Rezza&author=S+Brusaferro&title=CCase-fatality+rate+and+characteristics+of+patients+dying+in+relation+to+COVID-19+in+Italy](https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=323&publication_year=2020&pages=1775-1776&issue=18&author=G+Onder&author=G+Rezza&author=S+Brusaferro&title=Case-fatality+rate+and+characteristics+of+patients+dying+in+relation+to+COVID-19+in+Italy) (consulté le avr. 17, 2021).
- [118]. « Organisation mondiale de la santé: Maladie à coronavirus 2019 ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2020&author=World+Health+Organization&title=Coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29%3A+situation+report%2C+80 (consulté le avr. 17, 2021).
- [119]. « Huang: Caractéristiques cliniques des patients infectés par ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=395&publication_year=2020&pages=497-506&author=C+Huang&author=Y+Wang&author=X+Li&title=Clinical+features+of+patients+infected+with+2019+novel+coronavirus+in+Wuhan%2C+China (consulté le avr. 17, 2021).
- [120]. EpiCentro, « Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy ». <https://www.epicentro.iss.it/en/coronavirus/sars-cov-2-analysis-of-deaths> (consulté le avr. 17, 2021).

- [121]. « Stelzig: L'œstrogène régule l'expression du SRAS-CoV-2 ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=318&publication_year=2020&pages=L1280-L1281&issue=6&author=KE+Stelzig&author=F+Canepa-Escaro&author=M+Schiliro&title=Estrogen+regulates+the+expression+of+SARS-CoV-2+receptor+ACE2+in+differentiated+airway+epithelial+cells (consulté le avr. 17, 2021).
- [122]. « Al-Lami: hormones sexuelles et nouveau virus corona infectieux ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=95&publication_year=2020&pages=1559-1561&issue=8&author=RA+Al-Lami&author=RJ+Urban&author=E+Volpi&title=Novel+corona+virus+infectious+disease+%28COVID-19%29 (consulté le avr. 17, 2021).
- [123]. « COVID: Estimations préliminaires de la prévalence de ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=69&publication_year=2020&pages=382-386&author=Centers+for+Disease+Control+and+Prevention&title=COVID-19+response+team.+preliminary+estimates+of+the+prevalence+of+selected+underlying+health+conditions+among+patients+with+coronavirus+disease+2019+%E2%80%94+United+States%2C+February+12%E2%80%93+March+28%2C+2020 (consulté le avr. 17, 2021).
- [124]. « Wiersinga: physiopathologie, transmission, diagnostic, ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=324&publication_year=2020&pages=782-793&issue=8&author=WJ+Wiersinga&author=A+Rhodes&author=AC+Cheng&title=Pathophysiology%2C+transmission%2C+diagnosis%2C+and+treatment+of+coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29 (consulté le avr. 17, 2021).
- [125]. « <http://www.covidmaroc.ma/Pages/LESINFOAR.aspx> (consulté le juin 20, 2021).
بالمغرب كورونا لفيروس الرسمية البوابة

- [126]. A. O. Fadaka *et al.*, « Understanding the epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management of SARS-CoV-2 », *J. Int. Med. Res.*, vol. 48, n° 8, p. 300060520949077, août 2020, doi: 10.1177/0300060520949077.
- [127]. H. F. Tsang *et al.*, « An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, vol. 0, n° 0, p. 1-12, déc. 2020, doi: 10.1080/14787210.2021.1863146.
- [128]. « Guo: l'origine, la transmission et les thérapies cliniques ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=7&publication_year=2020&pages=11&author=YR+Guo&author=QD+Cao&author=ZS+Hong&title=The+origin%2C+transmission+and+clinical+therapies+on+coronavirus+disease+2019+%28COVID-19%29+outbreak+-+an+update+on+the+status (consulté le avr. 18, 2021).
- [129]. « Horby: effet de la dexaméthasone chez les patients hospitalisés ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2020&author=P+Horby&author=WS+Lim&author=JR+Emberson&title=Dexamethasone+in+hospitalized+patients+with+covid-19+%E2%80%93+preliminary+report&doi=10.1056%2FNEJMoa2021436 (consulté le avr. 18, 2021).
- [130]. « WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard ». <https://covid19.who.int> (consulté le avr. 18, 2021).
- [131]. G. Guaraldi *et al.*, « Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study », *Lancet Rheumatol.*, vol. 2, n° 8, p. e474-e484, 2020.
- [132]. « Toniati: Tocilizumab pour le traitement des ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=19&publication_year=2020&pages=102568&issue=7&author=P+Toniati&author=S+Piva&author=M+Cattalini&title=Tocilizumab+for+the+treatment+of+severe+COVID-19+pneumonia+with+hyperinflammatory+syndrome+and+acute+respiratory+failure%3A+A+single+center+study+of+100+patients+in+Brescia%2C+Italy (consulté le avr. 18, 2021).

- [133]. « Lan: Tocilizumab pour COVID-19 sévère: un ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=56&publication_year=2020&pages=106103&issue=3&author=SH+Lan&author=CC+Lai&author=HT+Huang&title=Tocilizumab+for+severe+COVID-19%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis (consulté le avr. 18, 2021).
- [134]. « Wang: Compréhension mise à jour de l'épidémie de 2019 ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=92&publication_year=2020&pages=441-447&author=W+Wang&author=J+Tang&author=F+Wei&title=Updated+understanding+of+the+outbreak+of+2019+novel+coronavirus+%282019%E2%80%90nCoV%29+in+Wuhan%2C+China (consulté le avr. 18, 2021).
- [135]. « Carrière: Le lipide endosomal bis (monoacylglycéro) ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=179&publication_year=2020&author=F+Carri%C3%A8re&author=S+Longhi&author=M+Record&title=The+endosomal+lipid+bis%28monoacylglycerol%29+phosphate+as+a+potential+key+player+in+the+mechanism+of+action+of+chloroquine+against+SARS-COV-2+and+other+enveloped+viruses+hijacking+the+endocytic+pathway (consulté le avr. 18, 2021).
- [136]. « Wang: Le remdesivir et la chloroquine inhibent efficacement ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=30&publication_year=2020&pages=269-271&issue=3&author=M+Wang&author=R+Cao&author=L+Zhang&title=Remdesivir+and+chloroquine+effectively+inhibit+the+recently+emerged+novel+coronavirus+%282019-nCoV%29+in+vitro (consulté le avr. 18, 2021).
- [137]. « Gao: Percée: le phosphate de chloroquine a montré ... - Google Scholar ». https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=14&publication_year=2020&pages=72-73&author=J+Gao&author=Z+Tian&author=X+Yang&title=Breakthrough%3A+chloroquine+phosphate+has+shown+apparent+efficacy+in+treatment+of+COVID-19+associated+pneumonia+in+clinical+studies (consulté le avr. 18, 2021).

- [138]. « McCreary: Traitement de la maladie à coronavirus 2019: un examen ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=7&publication_year=2020&pages=ofaa105&issue=7&author=EK+McCreary&author=JM+Pogue&title=Corona+virus+disease+2019+treatment%3A+a+review+of+early+and+emerging+options
(consulté le avr. 18, 2021).
- [139]. « Gautret: Hydroxychloroquine et azithromycine en tant que ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=56&publication_year=2020&pages=105949&issue=1&author=P+Gautret&author=J-C+Lagier&author=P+Parola&title=Hydroxychloroquine+and+azithromycin+as+a+treatment+of+COVID-19%3A+results+of+an+open-label+non-randomized+clinical+trial (consulté le avr. 18, 2021).
- [140]. « Boulware: un essai randomisé sur l'hydroxychloroquine ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=383&publication_year=2020&pages=517-525&issue=6&author=DR+Boulware&author=MF+Pullen&author=AS+Bangdiwala&title=A+randomized+trial+of+hydroxychloroquine+as+postexposure+prophylaxis+for+covid-19 (consulté le avr. 18, 2021).
- [141]. « Borba: effet des doses élevées ou faibles de chloroquine ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=3&publication_year=2020&pages=e208857&issue=4&author=MGS+Borba&author=FFA+Val&author=VS+Sampaio&title=Effect+of+high+vs+low+doses+of+chloroquine+diphosphate+as+adjunctive+therapy+for+patients+hospitalized+with+sever+acute+respiratory+syndrome+coronavirus+2+%28SARS-CoV-2%29+infection%3A+a+randomized+clinical+trial
(consulté le avr. 18, 2021).
- [142]. « Sallard: les interférons de type 1 comme traitement potentiel ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=178&publication_year=2020&pages=104791&author=E+Sallard&author=FX+Lescure&author=Y+Yazdanpanah&title=Type+1+interferons+as+a+potential+treatment+against+COVID-19 (consulté le avr. 18, 2021).

- [143]. « Lim: Cas du patient index qui a causé l'enseignement supérieur ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=35&publication_year=2020&pages=e79&author=J+Lim&author=S+Jeon&author=HY+Shin&title=Case+of+the+index+patient+who+caused+tertiary+transmission+of+COVID-19+infection+in+Korea%3A+the+application+of+lopinavir%2Fritonavir+for+the+treatment+of+COVID-19+infected+pneumonia+monitored+by+quantitative+RT-PCR
(consulté le avr. 18, 2021).
- [144]. « Cao: un essai de lopinavir-ritonavir chez l'adulte hospitalisé ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=382&publication_year=2020&issue=19&author=B+Cao&author=Y+Wang&author=D+Wen&title=A+trial+of+lopinavir-ritonavir+in+adults+hospitalized+with+severe+covid-19 (consulté le avr. 18, 2021).
- [145]. « Horby: Lopinavir – ritonavir chez les patients admis ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=2020&author=RECOVERY+Collaborative+Group&title=Lopinavir-ritonavir+in+patients+admitted+to+hospital+with+COVID-19+%28RECOVERY%29%3A+a+randomized%2C+controlled%2C+open-label%2C+platform+trial&doi=10.1016%2FS0140-6736%2820%2932013-4 (consulté le avr. 18, 2021).
- [146]. « Beigel: Remdesivir pour le traitement du Covid-19 - préliminaire ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=383&publication_year=2020&issue=19&author=JH+Beigel&author=KM+Tomashek&author=LE+Dodd&title=Remdesivir+for+the+treatment+of+covid-19+%E2%80%93+final+report (consulté le avr. 18, 2021).

- [147]. « Wang: Remdesivir chez les adultes atteints de COVID-19 sévère: ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=395&publication_year=2020&pages=1569-1578&author=Y+Wang&author=D+Zhang&author=G+Du&title=Remdesivir+in+adults+with+severe+COVID-19%3A+a+randomized%2C+double-blind%2C+placebo-controlled%2C+multicentre+trial (consulté le avr. 18, 2021).
- [148]. « de Wit: Remdesivir prophylactique et thérapeutique (GS-5734) ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=117&publication_year=2020&pages=6771-6776&author=E+De+Wit&author=F+Feldmann&author=J+Cronin&title=Prophylactic+and+therapeutic+remdesivir+%28GS-5734%29+treatment+in+the+rhesus+macaque+model+of+MERS-CoV+infection (consulté le avr. 18, 2021).
- [149]. « Agostini: sensibilité du coronavirus à l'antiviral ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=9&publication_year=2018&pages=1-15&author=ML+Agostini&author=EL+Andres&author=AC+Sims&title=Coronavirus+susceptibility+to+the+antiviral+remdesivir+%28GS-5734%29+is+mediated+by+the+viral+polymerase+and+the+proofreading+exoribonuclease (consulté le avr. 18, 2021).
- [150]. « Hung: Triple combinaison d'interféron bêta-1b, de lopinavir ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=395&publication_year=2020&pages=1695-1704&author=IFN+Hung&author=KC+Lung&author=EYK+Tso&title=Triple+combination+of+interferon+beta-1b%2C+lopinavir+ritonavir%2C+and+ribavirin+in+the+treatment+of+patients+admitted+to+hospital+with+COVID-19%3A+an+open-label%2C+randomized%2C+phase+2+trial (consulté le avr. 18, 2021).

- [151]. « Golchin: Thérapie par cellules souches mésenchymateuses pour COVID-19: ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=16&publication_year=2020&pages=427-433&author=A+Golchin&author=E+Seyedjafari&author=A+Ardeshirylajimi&title=Mesenchymal+Stem+Cell+Therapy+for+COVID-19%3A+present+or+Future
(consulté le avr. 18, 2021).
- [152]. « da Silva: Plasma de convalescence: un traitement possible ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=76&publication_year=2020&pages=236-237&author=JA+Teixeira+da+Silva&title=Convalescent+plasma%3A+a+possible+treatment+of+COVID-19+in+India
(consulté le avr. 18, 2021).
- [153]. « Wong: La gestion des infections à coronavirus avec ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=62&publication_year=2008&pages=437-441&author=SS+Wong&author=KY+Yuen&title=The+management+of+coronavirus+infections+with+particular+reference+to+SARS
(consulté le avr. 18, 2021).
- [154]. « Ni: combinaison de la médecine occidentale et de la tradition chinoise ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=14&publication_year=2020&pages=210-214&author=L+Ni&author=L+Zhou&author=M+Zhou&title=Combination+of+western+medicine+and+Chinese+traditional+patent+medicine+in+treating+a+family+case+of+COVID-19+in+Wuhan
(consulté le avr. 18, 2021).
- [155]. « Zahedipour: Effets potentiels de la curcumine dans le ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=34&publication_year=2020&issue=11&author=F+Zahedipour&author=SA+Hosseini&author=T+Sathyapalan&title=Potential+effects+of+curcumin+in+the+treatment+of+COVID-19+infection
(consulté le avr. 18, 2021).

- [156]. « Xiong: la phytothérapie chinoise pour la maladie à coronavirus ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=160&publication_year=2020&pages=105056&author=X+Xiong&author=P+Wang&author=K+Su&title=Chinese+herbal+medicine+for+coronavirus+disease+2019%3A+a+systematic+review+and+meta-analysis (consulté le avr. 18, 2021).
- [157]. « Zhang: COVID-19: la mélatonine comme traitement adjuvant potentiel - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&volume=250&publication_year=2020&pages=117583&author=R+Zhang&author=X+Wang&author=L+Ni&title=COVID-19%3A+melatonin+as+a+potential+adjuvant+treatment (consulté le avr. 18, 2021).
- [158]. « Mise à jour du protocole de prise en charge des cas Covid 19.pdf ». Consulté le: juin 20, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacie.ma/uploads/pdfs/Mise%20a%CC%80%20jour%20du%20protocole%20de%20prise%20en%20charge%20des%20cas%20Covid%2019.pdf>
- [159]. « Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines ». <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (consulté le avr. 15, 2021).
- [160]. S. Mathew *et al.*, « Platforms Exploited for SARS-CoV-2 Vaccine Development », *Vaccines*, vol. 9, n° 1, Art. n° 1, janv. 2021, doi: 10.3390/vaccines9010011.
- [161]. « Home - ClinicalTrials.gov ». <https://clinicaltrials.gov/> (consulté le avr. 15, 2021).
- [162]. R. R. MacGregor *et al.*, « First Human Trial of a DNA-Based Vaccine for Treatment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection: Safety and Host Response », *J. Infect. Dis.*, vol. 178, n° 1, p. 92-100, juill. 1998, doi: 10.1086/515613.
- [163].

- [164]. « Pandey: stratégies de vaccination pour lutter contre la nouvelle corona ... - Google Scholar ».
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Vaccination+strategies+to+combat+novel+corona+virus+SARS-CoV-2&author=Pandey,+S.C.&author=Pande,+V.&author=Sati,+D.&author=Upreti,+S.&author=Samant,+M.&publication_year=2020&journal=Life+Sci.&volume=256&pages=117956&doi=10.1016/j.lfs.2020.117956&pmid=32535078 (consulté le avr. 15, 2021).
- [165]. « Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès », *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/657-sinopharm-wuhan-covid-19-vaccine> (consulté le mai 03, 2021).
- [166]. S. Xia *et al.*, « Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials », *JAMA*, vol. 324, n° 10, p. 951, sept. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.15543.
- [167]. N. Al Kaabi *et al.*, « Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial », *JAMA*, mai 2021, doi: 10.1001/jama.2021.8565.
- [168]. « document.pdf ». Consulté le: juin 19, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02302353/document>
- [169]. A. Drissi Bourhanbour et O. Ouchetto, « Morocco achieves the highest COVID-19 vaccine rates in Africa in the first phase: what are reasons for its success? », *J. Travel Med.*, vol. 28, n° 4, mai 2021, doi: 10.1093/jtm/taab040.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 79

سنة : 2021

لقاح كوفيد -19: مكانة المغرب في التجارب السريرية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد اسماعيل لبروزي

المزاد في 06 يونيو 1994 بأكادير

صيدلاني داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: لقاح؛ كوفيد – 19؛ تجارب سريرية؛ سارس- كوف-2

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة جيهان بلعياشي أستاذة في الإنعاش
مشرف	السيد سفيان الدراجي أستاذ في علم الصيدلة السريرية
عضو	السيد ادريس لحلو أمين أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضوة	السيدة أمينة أيت القاضي أستاذة في علم السموم