



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 043

# Pharmacovigilance des médicaments biotechnologique

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :    /    /2023*

PAR

**Monsieur Wahb ABOUHASSAN**

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés**: Pharmacovigilance; Effets indésirables; Biotechnologie;  
Vaccin Covid-19; Cominarty

### Membres du Jury :

**Monsieur Rachid EL JAOUDI**

Professeur de Toxicologie

**Monsieur Azeddine IBRAHIMI**

Professeur de Biotechnologie

**Monsieur Jaouad EL HARTI**

Professeur de Chimie Thérapeutique

**Madame Samira SERRAGUI**

Professeur de Pharmacologie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَالسُّلْبُ بِحَانِدِ الْأَعْلَمِ لَنَا الْإِمَامُ الْعَلَمُ  
إِنَّا لَنَبْتَ الْعِلْمِ الْحَكِيمِ

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ

Royaume du Maroc

Université Mohammed V – RABAT  
Faculté de Médecine et de Pharmacie



المملكة المغربية

جامعة محمد الخامس – الرباط

كلية الطب والصيدلة

### **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  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### **ORGANISATION DECANALE :**

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *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*

### **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOUL*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 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  
Janvier et Novembre 1990  
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne  
  
Gynécologie -Obstétrique

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat](#)  
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)  
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance](#)

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

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. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
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  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

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

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

### **Décembre 1996**

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

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [\*Directeur HMI Mohammed V Rabat\*](#)

### **Novembre 1997**

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

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [\*Directeur Hôp. Ar-razi Salé\*](#)  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

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

Neurologie [\*Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat\*](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
 Pr. EL FTOUH Mustapha  
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
 Pr. TACHINANTE Rajae  
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

### **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

Neurologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Pédiatrie  
 Urologie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
 Pr. BENABDELJLIL Maria  
 Pr. BENAMAR Loubna  
 Pr. BENELBARHDADI Imane  
 Pr. BENNANI Rajae  
 Pr. BENOUACHANE 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. MOHSINE Raouf  
 Pr. NOUINI Yassine  
 Pr. SABBAH Farid  
 Pr. SEFIANI Yasser  
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
 Neurologie  
 Néphrologie  
 Gastro-Entérologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Rhumatologie  
 Anatomie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie -  
 Neuro-Chirurgie  
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
 Chirurgie Thoracique  
 Traumatologie orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Pédiatrie

### **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. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

### **Janvier 2004**

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

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)  
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  
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
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

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 Pr. HESSISSEN Leila  
 Pr. JIDAL Mohamed\*  
 Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 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\*  
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
 Pr. ACHACHI Leila  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI 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

Biophysique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Hématologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 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  
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie cardio-vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice

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\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)  
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)  
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
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

### **Décembre 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

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
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 *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

|                                       |                                                                    |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Pr. BENSGHIR Mustapha*                | Anesthésie Réanimation                                             |
| Pr. BENYAHIA Mohammed*                | Néphrologie                                                        |
| Pr. BOUATIA Mustapha                  | Chimie Analytique et Bromatologie                                  |
| Pr. BOUABID Ahmed Salim*              | Traumatologie orthopédie                                           |
| Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba              | Anatomie                                                           |
| Pr. CHAIB Ali*                        | Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i> |
| Pr. DENDANE Tarek                     | Réanimation Médicale                                               |
| 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 JAUDI 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. ERRGUIG 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 <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>               |
| Pr. RATBI Ilham                       | Génétique                                                          |
| Pr. RAHMANI Mounia                    | Neurologie                                                         |
| Pr. REDA Karim*                       | Ophtalmologie                                                      |
| 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                                           |

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale\*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass\*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham\*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

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\*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **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\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

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

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

### **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 Naouafal\*  
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\*

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  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

### **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

**SEPTEMBRE 2021**

|                                    |                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. ABABOU Karim*                  | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*        | Oncologie Médicale                        |
| Pr. ATOUF OUAFA                    | Immunologie                               |
| Pr. BAKALI Youness                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. BAMOUS Mehdi*                  | CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE               |
| Pr. BELBACHIR Siham                | Psychiatrie                               |
| Pr. BELKOUCH Ahmed*                | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab*              | Traumatologie-Orthopédie                  |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham          | Génétique                                 |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine              | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EDDERAI Meryem*                | Radiologie                                |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim*          | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham*            | Hématologie Clinique                      |
| Pr. EL OMRI Naoual*                | Médecine Interne                          |
| Pr. EL QATNI Mohamed*              | Médecine Interne                          |
| Pr. FAHRY Aicha*                   | Pharmacie Galénique                       |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie                               |
| Pr. IKEN Maryem*                   | Parasitologie                             |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid*            | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. KHALFI Lahcen*                 | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. KHEYI Jamal*                   | Cardiologie                               |
| Pr. KHIBRI Hajar                   | Médecine Interne                          |
| Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae         | Radiologie                                |
| Pr. LABOUDI Fouad                  | Psychiatrie                               |
| Pr. LAHKIM Mohamed*                | Radiologie                                |
| Pr. MEKAOUI Nour                   | Pédiatrie                                 |
| Pr. MOJEMMI Brahim                 | Chimie Analytique                         |
| Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad      | Neurochirurgie                            |
| Pr. SATTE AMAL*                    | Neurologie                                |
| Pr. SOUHI Hicham*                  | Pneumo-phtisiologie                       |
| Pr. TADLAOUI Yasmina*              | Pharmacie Clinique                        |
| Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*         | Virologie                                 |
| Pr. ZAHID Hafid*                   | Hématologie                               |
| Pr. ZAJJARI Yassir*                | Néphrologie                               |
| Pr. ZAKARYA Imane*                 | Pharmacognosie                            |

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 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 <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbès     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                  |                                              |
|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                 | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak             | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha          | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima                | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )    |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement                           |

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Le Doyen**



---

# ***Dédicaces***

---



To my mom **MAGDOUL Souad** the person who matters the most.

*There is not enough words i can string together and give what i'm feeling towards you justice. You have given me more than i can ever return. And i will always be indebted to your unconditional kindness.*

To my dad **ABOUHASSAN Sami**,

*Who helped shape what i am today and who will help shape what i will become.*

To my sisters **Chawq and Samah**,

*For the good meals, the good laughs and for so many more to come.  
I love you with all my heart.*

To my confident **BANAILLE Jihade** ,

*For making everything easier.*

*For being the voice of reason i always regret not listening to.*

*For always staying by my side.*

*And for all the help you've offered throughout the years.*

To **Yasser, Mehdi, Yassir** and **Oussama**.

*Knowing you has been the real reward of these past few years.  
Here is to the nights we wished they never end, all the hardships  
that we went through and mostly, here is to the good years ahead of us.*

To **Salah, Youssef** and **Hamza**.

*For all the childhood memories, for the good old times i wish i can run back to.  
For the unmeasurable amount of laughter we shared together.*

To my friend **BENHAMOU Chadia** ,

*For always wanting me to be good and encouraging me to do good.  
For being generous, supportive and mostly, true to who you are.*



---

# ***Remerciements***

---



***A notre maître et président de thèse,  
Professeur El JAUDI Rachid, Professeur de toxicologie.***

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant la présidence de mon jury de thèse. Vos qualités professionnelles, votre sympathie et bienveillance m'ont beaucoup marqués. Veuillez accepter, cher professeur, mes sincères remerciements et toute la reconnaissance dont je vous témoigne.*

***À notre maître et Rapporteur de thèse,  
Professeur Azzedine IBRAHIMI, Professeur de biotechnologie.***

*Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation. Votre compétence ainsi que vos qualités humaines et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration. Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en témoignant mon respect.*

***A notre maître et juge de thèse,  
Professeur EL HARTI Jaoued, Professeur de chimie thérapeutique.***

*Vous avez accepté avec gentillesse de juger mon travail et c'est pour moi un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de ma thèse. Votre présence et pour moi l'occasion de vous exprimer mon admiration de votre généreuse sympathie et surtout votre grande compétence professionnelle.*

***A notre maître et juge de thèse,  
Professeur SERRAGUI Samira, Professeur de pharmacologie.***

*Je suis infiniment sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger parmi le jury de ma thèse. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Veuillez accepter cher maître, l'assurance de ma grande estime et mon profond respect.*



---

## ***Liste des abréviations***

---



## ABRÉVIATIONS

|                |                                                               |
|----------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>ADN</b>     | : Acide désoxyribonucléique                                   |
| <b>AMM</b>     | : Autorisation de mise sur le marché                          |
| <b>ARN</b>     | : Acide ribonucléique                                         |
| <b>CDC</b>     | : Center for Disease Control                                  |
| <b>EMA</b>     | : EUROPEAN MEDECINE AGENCY                                    |
| <b>FDA</b>     | : Food and Drug Administration                                |
| <b>FSH</b>     | : Hormone de stimulation folliculaire                         |
| <b>FSIS</b>    | : Food Security and Inspection Service                        |
| <b>GM</b>      | : Génétiquement modifié                                       |
| <b>HCG</b>     | : Hormones gonadotropes chorioniques humaines                 |
| <b>HSA</b>     | : Albumine sérique humaine                                    |
| <b>LH</b>      | : Hormone lutéinisante                                        |
| <b>LP</b>      | : Lipoplex                                                    |
| <b>M&amp;A</b> | : Mergers and Acquisitions (Fusion-acquisition)               |
| <b>mAb</b>     | : Monoclonal AntiBody (Anticorps monoclonaux)                 |
| <b>MERS</b>    | : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient                       |
| <b>MHRA</b>    | : Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency           |
| <b>NIAID</b>   | : National Institute of Allergy and Infectious Diseases       |
| <b>NIH</b>     | : National Health Institute                                   |
| <b>OCDE</b>    | : Organisation de coopération et de développement économiques |
| <b>OGM</b>     | : Organismes génétiquement modifiés                           |
| <b>PMA</b>     | : Pays les moins avancés                                      |
| <b>PR</b>      | : Polyarthrite rhumatoïde                                     |
| <b>R&amp;D</b> | : Recherche et développement                                  |
| <b>SARS</b>    | : Syndrome respiratoire aigu sévère                           |



---

## ***Liste des illustrations***

---



# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Diverses applications de la biotechnologie médicale .....                                                                                                            | 4  |
| Figure 2: Le professeur américain Jonas Salk (1914-1995) découvre le vaccin contre la poliomyélite en 1954. Rue des Archives/© Rue des Archives/RDA2. ....                     | 8  |
| Figure 3: les différents couleurs de la biotechnologies .....                                                                                                                  | 12 |
| Figure 4: Les principes clés de la pharmacocinétique .....                                                                                                                     | 25 |
| Figure 5: Les différents types d'essais cliniques . ....                                                                                                                       | 29 |
| Figure 6: La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant (Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique - EFPIA). .... | 35 |
| Figure 7: Réduction de la durée de la thérapie grâce aux médicaments de synthèse pour les patients rhumatismaux .....                                                          | 39 |
| Figure 8: Aperçu général du processus d'expression de l'insuline humaine dans les cellules bactériennes. ....                                                                  | 43 |
| Figure 9: Schéma d'une modification génétique .....                                                                                                                            | 45 |
| Figure 10: Mode de transmission du gène de l'hémophilie .....                                                                                                                  | 48 |
| Figure 11: Les quatre grands types d'anticorps monoclonaux .....                                                                                                               | 51 |
| Figure 12: Les 3 principales méthodes pour obtenir un vaccin .....                                                                                                             | 60 |
| Figure 13: L'approche du microbe entier .....                                                                                                                                  | 61 |
| Figure 14: Vaccins sous-unitaire .....                                                                                                                                         | 63 |
| Figure 15: L'approche génétique vaccin à acide nucléique[93] .....                                                                                                             | 64 |
| Figure 16: Comment fonctionne un vaccin à ARN messager[98]. ....                                                                                                               | 66 |
| Figure 17: Antigène dans le vaccin.....                                                                                                                                        | 79 |
| Figure 18: Voie conventionnelle du développement d'un vaccin.....                                                                                                              | 85 |
| Figure 19: Développement du vaccin COVID-19 à la vitesse de pandémie.....                                                                                                      | 87 |
| Figure 20: Personne vaccinées contre le covid-19 au Maroc .....                                                                                                                | 92 |

|                                                                                                                                   |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Figure 21: Evolution de nombre de cas d'effets indésirables (graves et non graves) depuis le début de la vaccination .....</b> | <b>101</b> |
| <b>Figure 22: Proportion de cas graves/non graves[ .....</b>                                                                      | <b>102</b> |
| <b>Figure 23: Evolution des cas d'effets indésirables pour COMIRNARTY, en France .....</b>                                        | <b>102</b> |
| <b>Figure 24: Répartition des effets indésirables non graves par organe . ....</b>                                                | <b>103</b> |
| <b>Figure 25: Répartition des effets indésirables graves par organe .....</b>                                                     | <b>103</b> |
| <b>Figure 26: La pharmacovigilance .....</b>                                                                                      | <b>109</b> |
| <b>Figure 27: Image de certaines victimes de la thalidomide atteint de phocomélie et amélie .....</b>                             | <b>111</b> |
| <b>Figure 28: Organigramme du fonctionnement du système national de pharmacovigilance .....</b>                                   | <b>117</b> |

## LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1: Différences entre médicaments chimiques et biomédicaments .....                                       | 38  |
| Tableau 2: les effets indésirables courants liés à l'utilisation des vaccins contre le COVID-19 .                | 94  |
| Tableau 3: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Pfizer .....                 | 97  |
| Tableau 4: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Moderna .....                | 98  |
| Tableau 5: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin JANSSEN.....                 | 99  |
| Tableau 6:: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin AstraZeneca .....           | 100 |
| Tableau 7: Détails des effets indésirables rapportés dans les cas graves et non graves rapportés en France ..... | 104 |
| Tableau 8: distribution des cas de péricardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer[152]. ....                | 105 |
| Tableau 9: Distribution des cas de myocardite par rang vaccinal avec vaccin Pfizer[152]......                    | 106 |
| Tableau 10:: classification des effets indésirable des médicaments .....                                         | 113 |
| Tableau 11: Quelques interventions du CNPV .....                                                                 | 119 |



---

# ***Table des matières***

---



# TABLE DES MATIERES

|                                                                                         |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                               | <b>1</b>  |
| <b>CHAPITRE I : MEDICAMENTS BIOTECHNOLOGIQUES .....</b>                                 | <b>6</b>  |
| HISTOIRE DES MEDICAMENTS BIOTECHNOLOGIQUES .....                                        | 7         |
| 1. Définition de la biotechnologie.....                                                 | 7         |
| 2 . Histoire des médicaments biotechnologiques. ....                                    | 7         |
| 3. La biotechnologie dans la médecine moderne .....                                     | 10        |
| 4. Les Différents secteurs d'application de la biotechnologie. ....                     | 12        |
| INTERET DE LA BIOTECHNOLOGIE ET ENJEUX.....                                             | 14        |
| 1.Avantages de la biotechnologie .....                                                  | 14        |
| 2.Enjeux de la biotechnologie.....                                                      | 16        |
| <b>CHAPITRE 2 : ETAPES DE CONCEPTION D'UN MEDICAMENT .....</b>                          | <b>22</b> |
| LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT CHIMIQUE .....                              | 23        |
| 1. Les Essais Précliniques.....                                                         | 23        |
| 2. Les Essais Cliniques .....                                                           | 26        |
| 3. Examen Des Médicaments Par La FDA.....                                               | 30        |
| LA PRODUCTION DES BIOMEDICAMENTS.....                                                   | 31        |
| 1. Définition D'un Bio Médicament .....                                                 | 31        |
| 2. Exemple De Produits Biologique Courants .....                                        | 31        |
| 3. Developpment D'un Biosimilaire. ....                                                 | 34        |
| 3.1 La Production Des Protéines Thérapeutique Via La Technique De L'adn Recombinant.... | 35        |
| 3-2 La Variabilité Des Biomédicaments.....                                              | 37        |
| INTERETS DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES. ....                                            | 39        |
| <b>CHAPITRE 3 : PRINCIPAUX MEDICAMENTS ISSUS DE LA BIOTECHNOLOGIE.....</b>              | <b>40</b> |
| LES HORMONES.....                                                                       | 41        |
| 1. Hormones Gonadotropes. ....                                                          | 41        |
| 2. Hormones De Croissances (Somatotropine). ....                                        | 42        |
| 3. L'insuline Recombinante.....                                                         | 43        |
| 3.1. Production De L'insuline : .....                                                   | 44        |
| 3.1.1. La Modification Génétique : .....                                                | 44        |
| 3.1.2. La Culture : .....                                                               | 45        |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 3.1.3. Fermentation :                                    | 45 |
| 3.1.4. Purification :                                    | 45 |
| 3.1.5. Formulation :                                     | 45 |
| 4. L'albumine Sérique Humaine Recombinante.              | 46 |
| 5. Les Facteurs De Coagulations.                         | 46 |
| 5.1. Hémophilie A :                                      | 47 |
| 5.2. Hémophilie B :                                      | 47 |
| LES ANTICORPS MONOCLONAUX.                               | 50 |
| 1. Types D'anticorps Monoclonaux :                       | 50 |
| 2. Anticorps Monoclonaux Contre Le COVID-19 :            | 51 |
| 2.1. Ronapreve (Indévimab / Casirivimab).                | 51 |
| 2.2. Evusheld (Tixagévimab/Cilgavimab).                  | 52 |
| 2.3. Bamlanivimab/Etesivimab.                            | 52 |
| LES CYTOKINES.                                           | 53 |
| 1. Caractéristiques Des Cytokines.                       | 53 |
| 2. Rôles De Cytokines Les Plus Courantes.                | 53 |
| 2.1. Les Chimiokines :                                   | 53 |
| 2.2. Le TNF-A (Facteur De Nécrose Tumorale Alpha) :      | 53 |
| 2.3. Les Interleukines (IL).                             | 54 |
| 2.4. Les Interférons.                                    | 54 |
| LES VACCINS.                                             | 56 |
| 1. Vaccins Protéiques Recombinants.                      | 56 |
| 2. Vaccin Contre L'hépatite B.                           | 57 |
| 3. Vaccin Contre Le Papillomavirus Humain.               | 58 |
| <b>CHAPITRE IV : VACCIN BIONTECH PFIZER (COMIRNATY).</b> | 59 |
| LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS COVID-19                 | 60 |
| 1. L'approche Du Virus Entier.                           | 61 |
| 1.1. Vaccin Inactivé :                                   | 61 |
| 1.2. Vaccin A Vecteur Viral :                            | 62 |
| 1.3. Vaccin Vivant Atténué.                              | 62 |
| 2. L'approche Par Sous-Unité.                            | 63 |
| 3. L'approche Génétique (Vaccins A Acide Nucléique)      | 64 |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| UTILISATIONS MEDICALES.....                                               | 67 |
| 1. Populations Spécifiques.....                                           | 67 |
| 1.1. Vaccin Et Grossesse : .....                                          | 68 |
| 1.2. Recommandations De L'oms Pour Les Enfants Et Les Adolescents : ..... | 68 |
| 1.3. Vaccin Et Allaitement.....                                           | 69 |
| 1.4. Personnes Allergiques A L'un Des Ingrédients Du Vaccin : .....       | 69 |
| 2. Efficacité.....                                                        | 69 |
| VACCINS A ARNM.....                                                       | 71 |
| 1. Histoire Des Vaccins Arnm .....                                        | 71 |
| 2. Vaccins A Arnm Contre Les Maladies Inféctieuses.....                   | 71 |
| 2.1. La Rage (CV7201-CV7202) : .....                                      | 72 |
| 2.2 .Le Cytomégalo virus Humain (CMV).....                                | 73 |
| 2.3 .Virus ZIKA .....                                                     | 75 |
| 2.4. Virus EBOLA.....                                                     | 75 |
| 2.5. Virus De L'immunodéficience Humaine .....                            | 76 |
| LE VACCIN BIONTECH-PFIZER CONTRE LE COVID 19 (BNT162B2).....              | 77 |
| 1. Ingrédients Du Vaccin Pfizer-Biontech COMINARTY.....                   | 78 |
| 1.1. Antigène : .....                                                     | 79 |
| 1.2. Conservateurs : .....                                                | 79 |
| 1.3. Stabilisateurs : .....                                               | 80 |
| 1.4. Tensioactifs : .....                                                 | 80 |
| 1.5. Résidus : .....                                                      | 80 |
| 1.6. Diluant : .....                                                      | 80 |
| 1.7. Adjuvant : .....                                                     | 80 |
| 2. Histoire Et Financement .....                                          | 81 |
| 2.1. Histoire : .....                                                     | 81 |
| 2.2. Financement : .....                                                  | 81 |
| 3. FABRICATION DU VACCIN.....                                             | 83 |
| 1. Production De L'arnm.....                                              | 83 |
| 1.1 . Synthèse D'arnm : .....                                             | 83 |
| 1.2 Purification De L'arnm : .....                                        | 83 |
| 1.3 Sytème D'administration De L'arnm .....                               | 84 |

|                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4. Essais Cliniques.....                                                                                                                                           | 85  |
| 4.1. Recommandations sur la vaccination chez les enfants âgés de 5 à 11 ans :.....                                                                                 | 87  |
| 4.2. Efficacité de la vaccination maternelle pendant la grossesse contre l'hospitalisation associée au covid-19 chez les nourissons âgés de moins de 6 mois :..... | 88  |
| 5. Le Vaccin Et L'autorisation De Mise Sur Le Marché Conditionnelle.....                                                                                           | 89  |
| 1. La Poursuite De Vaccination .....                                                                                                                               | 91  |
| 1.1. Booster Shot.....                                                                                                                                             | 91  |
| 2. Pharmacovigilance vaccinale (vaccinovigilance).....                                                                                                             | 93  |
| 2.1.vaccinovigilance .....                                                                                                                                         | 93  |
| 2.2. Effets indésirables liés à l'utilisation des vaccins contre la covid-19.....                                                                                  | 94  |
| 2.2.1. Effets Secondaires courants.....                                                                                                                            | 94  |
| 2.2.2. Effets Indésirables graves.....                                                                                                                             | 95  |
| 2.3. Effets Indésirables du vaccin comirnaty de pfizer/biontech.....                                                                                               | 97  |
| 2.4. Effets Indésirables du vaccin moderna. ....                                                                                                                   | 98  |
| 2.5. Effets Indésirables du vaccin janssen. ....                                                                                                                   | 99  |
| 2.6. Effets Indésirables du vaccin astrazeneca. ....                                                                                                               | 100 |
| 3. Suivi Des Effets Indésirables Post-Vaccinaux. ....                                                                                                              | 101 |
| 3.1. Analyses globale de l'évolution des effets indésirables pour l'ensemble des vaccins.....                                                                      | 101 |
| 3.2. Comirnaty PFIZER / BIONTECH. ....                                                                                                                             | 102 |
| 3.2.1. Myocardite / Péricardite. ....                                                                                                                              | 105 |
| 3.2.2. Syndrome de guillain-barré .....                                                                                                                            | 107 |
| 3.2.3. Décès.....                                                                                                                                                  | 107 |
| <b>CHAPITRE V- LA PHARMACOVIGILANCE DES MÉDICAMENTS BIOTECHNOLOGIQUES.</b> .....                                                                                   | 108 |
| DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE. ....                                                                                                                           | 109 |
| HISTORIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE.....                                                                                                                            | 110 |
| 1. Organisation de la pharmacovigilance au niveau mondiale.....                                                                                                    | 111 |
| 2. Objectifs de la pharmacovigilance. ....                                                                                                                         | 112 |
| 3. Notions importantes de la pharmacovigilance. ....                                                                                                               | 113 |
| 3.1. Notion de l'effet indésirables. ....                                                                                                                          | 113 |
| 3.1.1. Classification des effets indésirables : .....                                                                                                              | 113 |
| 3.1.2 Classification selon la prévisibilité. ....                                                                                                                  | 114 |

|                                                                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>LA PHARMACOVIGILANCE AU MAROC</b> .....                                                                                                                     | 115 |
| 1. Histoire de la pharmacovigilance au maroc.....                                                                                                              | 115 |
| 2. Organisation de la pharmacovigilance.....                                                                                                                   | 116 |
| 3. Système nationale de pharmacovigilance. ....                                                                                                                | 116 |
| 4. Exemples d’actions prises après la détection d’erreurs médicamenteuses et de cas d’évènement Indésirables par le centre nationale de pharmacovigilance..... | 119 |
| <b>PHARMACOVIGILANCE DES BIOSIMILAIRES</b> .....                                                                                                               | 120 |
| 1. Différence entre un médicament générique et un biosimilaire.....                                                                                            | 120 |
| 2. Dispositifs d’administration des biosimilaires. ....                                                                                                        | 122 |
| 3. Transport et stockage des biosimilaires. ....                                                                                                               | 123 |
| 4. Développement cliniques des génériques vs biosimilaires et l’importance de la pharmacovigilance. ....                                                       | 123 |
| 5. Pharmacovigilances des biosimilaires. ....                                                                                                                  | 124 |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                                                                                                                        | 128 |
| <b>RÉSUMÉS</b> .....                                                                                                                                           | 130 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> : .....                                                                                                                                   | 134 |



---

# ***Introduction***

---



La biologie moderne est aujourd'hui le domaine le plus diversifié des sciences naturelles. En effet, elle englobe des connaissances scientifiques sans rapport les unes avec les autres: microbiologie, anatomie végétale et animale, biochimie, immunologie, biologie cellulaire, physiologie végétale et animale, systématique variée, écologie, génétique, biophysique, mathématiques et de nombreux autres domaines des sciences naturelles[1].

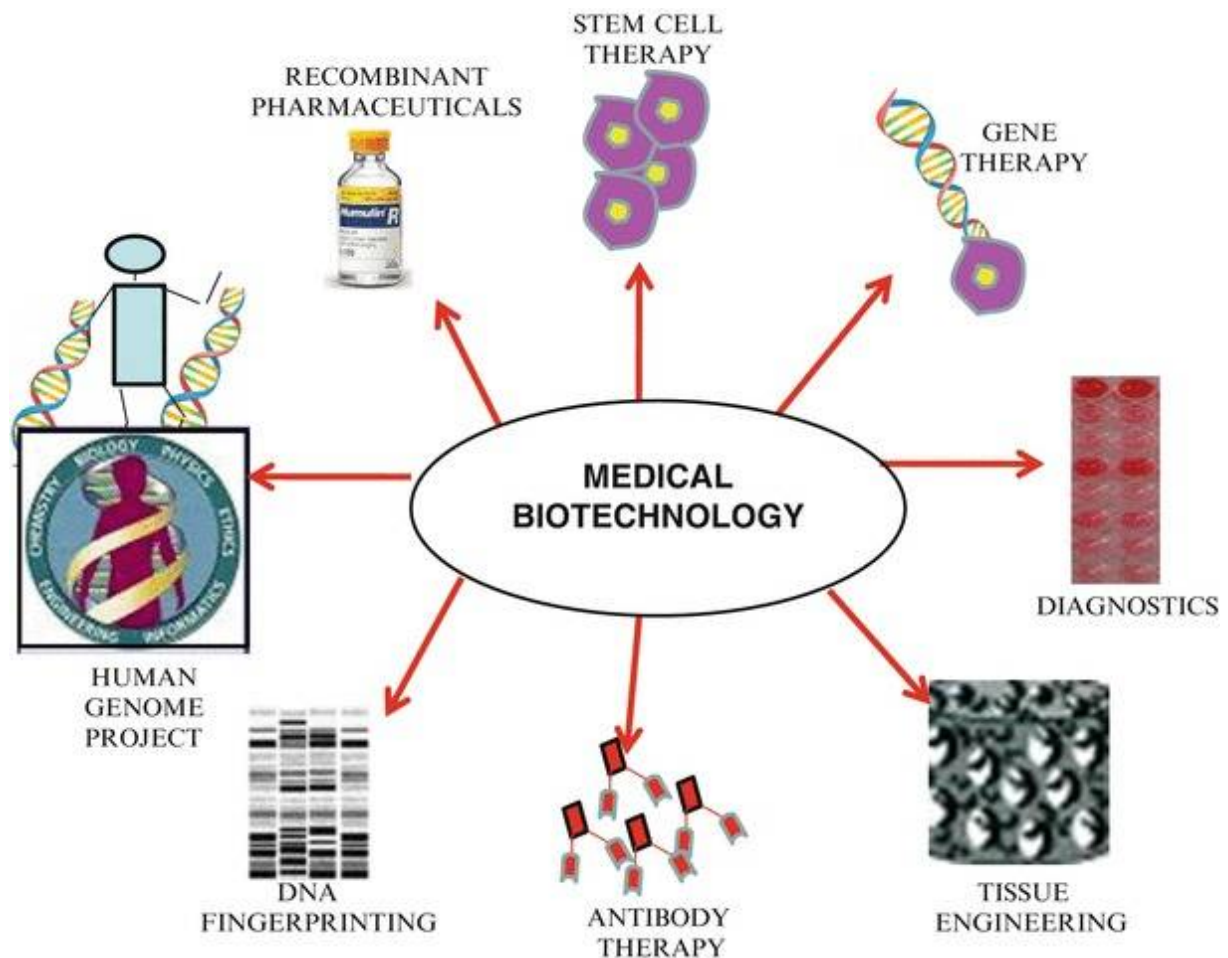
La diversité toujours croissante de la biologie moderne a commencé après la fin de la Seconde Guerre mondiale, lorsque d'autres sciences naturelles, telles que la physique, la chimie et les mathématiques, ont été introduites dans la biologie, permettant de décrire les processus de la vie à un nouveau niveau qualitatif, celui des interactions cellulaires et moléculaires[1].

Le terme "biotechnologie" a été introduit en 1917 par l'ingénieur hongrois Karl Ereki pour décrire le processus d'élevage porcin à grande échelle utilisant la betterave à sucre comme aliment[2]. Selon Ereki, la biotechnologie est "tout type de travail dans lequel certains produits sont fabriqués à partir de matières premières à l'aide d'organismes vivants". Cependant, ce terme n'était pas très répandu dans ces années-là. Ce n'est qu'en 1961 qu'il a été revisité après que le microbiologiste suédois Carl Gehren Heden ait recommandé de changer le nom de la revue scientifique "Journal of Microbiological and Biochemical Engineering and Technology" (Journal du Génie et de la Technologie Microbiologiques et Chimiques) spécialisée dans la publication de travaux sur la microbiologie appliquée et la fermentation industrielle, en "Biotechnologie et Bioingénierie" (Biotechnologie et bioingénierie). Depuis lors, la biotechnologie a été associée de manière claire et irréversible à la recherche dans le domaine de la « production industrielle de biens et de services avec la participation d'organismes vivants, de systèmes et de processus biologiques » [3].

Ce sont les avancées significatives de la recherche fondamentale dans le domaine de la biochimie, de la génétique moléculaire et de la biologie moléculaire, réalisées dans la seconde moitié du siècle actuel, qui ont créé de véritables conditions favorables au contrôle de divers mécanismes de la vitalité cellulaire. La situation favorable actuelle de la biologie a donné une impulsion puissante au développement de la biotechnologie moderne, un domaine très important d'application pratique des résultats des sciences fondamentales[1].

La principale raison du succès de la biotechnologie réside dans le brillant succès et les progrès rapides de la biologie moléculaire, notamment dans le développement de la technologie des molécules d'ADN recombinant. Grâce à cette technologie, il a été possible de manipuler directement le matériel héréditaire des cellules, en obtenant de nouvelles combinaisons de traits et de capacités utiles. Les possibilités de ces techniques, d'abord développées en laboratoire, se sont vite révélées tout à fait acceptables dans des conditions industrielles[3]. Cependant, malgré les avantages évidents et parfois très importants de la technologie des molécules recombinantes, il faut toujours tenir en compte des dangers possibles de l'intervention humaine dans la nature.

Le domaine de la biotechnologie médicale a de nombreuses applications et est impliqué dans la production de produits pharmaceutiques recombinants, de produits d'ingénierie tissulaire, de médicaments régénératifs tels que les cellules souches et la thérapie génique, et de nombreux autres produits biotechnologiques pour une meilleure vie humaine (Fig.1). Les outils biotechnologiques produisent des agents biothérapeutiques purifiés à l'échelle industrielle. Il s'agit à la fois de nouveaux agents et d'agents auparavant disponibles uniquement en petites quantités. Des vaccins bruts étaient utilisés dans l'Antiquité en Chine, en Inde et en Perse. Par exemple, la vaccination avec des croûtes contenant le virus de la variole était une pratique en Orient depuis des siècles. En 1798, le médecin anglais Edward Jenner a démontré que l'inoculation de pus provenant de plaies dues à une infection par un virus apparenté du cowpox pouvait prévenir la variole de manière beaucoup moins dangereuse. Cela a marqué le début de la vaccination. L'homme a tiré des avantages inestimables de la mise en œuvre de programmes de vaccination [4].



**Figure 1: Diverses applications de la biotechnologie médicale[4].**

Les sociétés biotechnologiques et pharmaceutiques produisent toutes les deux des médicaments. Toutefois les médicaments fabriqués par les entreprises de biotechnologie sont dérivés d'organismes vivants, tandis que ceux fabriqués par les entreprises pharmaceutiques ont généralement une base chimique.

Le terme biopharma désigne les industries qui utilisent à la fois la biotechnologie et les produits chimiques dans leur recherche et leur développement. Les produits courants des biopharmacies sont tout ce qui est fait de plastique, de détergent à lessive, de vaccins, de bière et de vin. Les produits courants des sociétés pharmaceutiques sont les médicaments et les vitamines[5].

Compte tenu de l'évolution rapide des biotechnologies, ce document portera sur la pharmacovigilances des médicaments biotechnologique.

Cette thèse commencera par une approche globale sur les médicaments biotechnologiques, leurs histoire ,leurs intérêts et leurs enjeux. Puis un rappel sur les étapes de conception d'un médicament, la différence entre celles d'un médicament chimique, et celles d'un biosimilaires. Nous citerons ensuite des exemples des médicament issues de la biotchnologie en commençant par les hormones et en terminant par les vaccins, ce qui nous permettra de mettre en oeuvre l'importance de la biotechnologie dans l'obtention de vaccin Pfizer-Biontech (COMINARTY).

Finalement, nous définirons la pharmacovigilance, parlerons du système de pharmacovigilance au Maroc et en France et terminerons en signalant les risques des biotechnologies et la nécessité de la biosécurité.



---

# ***Chapitre I : Médicaments biotechnologiques***

---



# HISTOIRE DES MEDICAMENTS BIOTECHNOLOGIQUES

## 1. Définition de la Biotechnologie

**Définition simple de Biotechnologie :** Selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), il faut regrouper sous le terme « biotechnologie », toutes les applications de la science et de la technologie à des organismes vivants ou à leurs composantes, produits ou modélisations dans le but de modifier des matériaux, vivants ou non-vivants, aux fins de production de connaissances, de biens ou de services. [6]

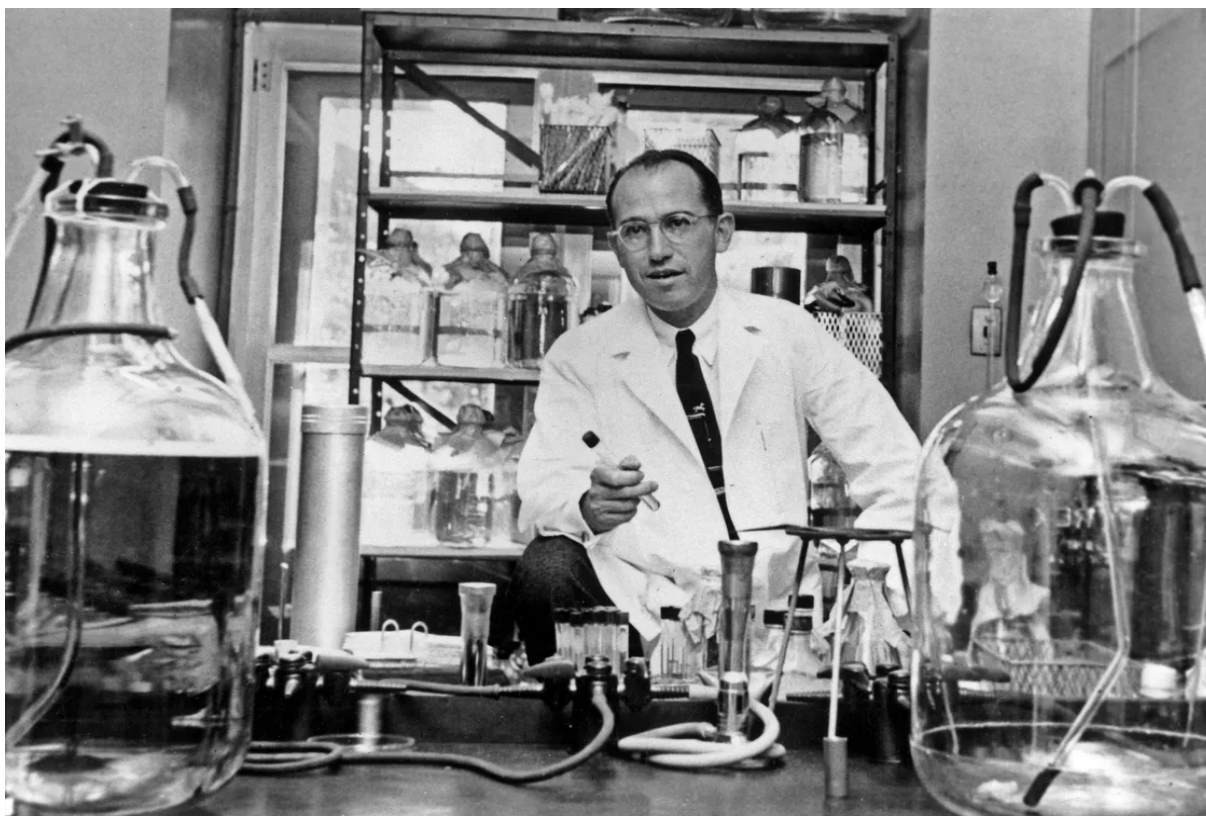
**Selon WIKIPEDIA ENG :** La biotechnologie est un vaste domaine de la biologie, qui implique l'utilisation de systèmes et d'organismes vivants pour développer ou fabriquer des produits. Selon les outils et les applications, elle regroupe souvent des domaines scientifiques connexes. À la fin du XXe siècle et au début du XXIe siècle, la biotechnologie s'est étendue à des sciences nouvelles et diverses, telles que la génomique, les techniques de recombinaison génétique, l'immunologie appliquée et le développement de thérapies pharmaceutiques et de tests de diagnostic[7].

**Selon LAROUSSE :** Toute technique utilisant des êtres vivants (micro-organismes, animaux, végétaux), généralement après modification de leurs caractéristiques génétiques, pour la fabrication industrielle de composés biologiques ou chimiques (médicaments, matières premières industrielles) ou pour l'amélioration de la production agricole (plantes et animaux transgéniques ou O.G.M.(organismes génétiquement modifiés)[8].

## 2 . Histoire des médicaments biotechnologiques.

**En 1952 :** Le Dr George Gley établit une lignée cellulaire continue provenant d'un carcinome cervical humain isolé d'Henriette Lacs, qui est décédée de ce cancer en 1951. Cette lignée cellulaire, qui contient des cellules HeLa, est couramment utilisée dans la recherche médicale[9].

**En 1955 :** Une enzyme, l'ADN polymérase, impliquée dans la synthèse d'un acide nucléique, est isolée pour la première fois. Le Dr Jonas Salk développe le premier vaccin contre la polio. Ce développement marque la première utilisation de cellules de mammifères (cellules rénales de singe) et la première application de la technologie de culture cellulaire pour générer un vaccin[9], [10].



**Figure 2: Le professeur américain Jonas Salk (1914-1995) découvre le vaccin contre la poliomyélite en 1954. Rue des Archives/© Rue des Archives/RDA2.**

**En 1963 :** Des groupes indépendants aux États-Unis, en Allemagne et en Chine synthétisent l'insuline, une hormone pancréatique. Les docteurs Samuel Katz et John F. Enders mettent au point le premier vaccin contre la rougeole[9].

**En 1969 :** Le premier vaccin contre la rubéole est mis au point. Il est combiné avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons pour former le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en 1971[9].

**En 1970 :** Les enzymes de restriction sont découvertes. Ce sont des protéines qui se lient à l'ADN d'une manière très spécifiques. Ils reconnaissent les paires de bases dans l'ADN. Le Dr Har Gobind Khorana synthétise le premier gène complet à l'université du Wisconsin-Madison[11].

**En 1973 :** Le Dr Stanley Cohen et le Dr Herbert Boyer utilisent des gènes bactériens pour réaliser la première expérience réussie d'ADN recombinant, qui a permis d'insérer une molécule d'ADN recombinant dans une cellule pour la répllication. Le Dr Edwin Southern met au point une technique de transfert de l'ADN appelée transfert de Southern. Elle devient une technologie fondamentale pour l'étude de la structure de l'ADN[10].

**En 1978 :** Le Dr Herbert Boyer, de l'université de Californie à San Francisco, construit une version synthétique du gène de l'insuline humaine et l'insère dans la bactérie E coli, ce qui permet à la bactérie de produire de l'insuline humaine. Le premier bébé-éprouvette, Louise Brown, est né au Royaume-Uni. Le premier vaccin contre la méningite à méningocoques est mis au point

**En 1985 :** Les empreintes génétiques font leur entrée dans les tribunaux. Genentech devient la première société de biotechnologie à lancer son propre produit biopharmaceutique. Des plantes génétiquement modifiées, résistantes aux insectes, aux virus et aux bactéries, sont testées sur le terrain pour la première fois. Le clonage du gène qui code pour la protéine surfactant du poumon humain est réalisé. Il s'agit d'une étape importante dans la réduction des complications liées aux naissances prématurées. Le NIH approuve des directives pour la réalisation d'expériences de thérapie génique sur l'homme.

**En 1987 :** La FDA approuve un activateur tissulaire du plasminogène issu du génie génétique pour traiter les crises cardiaques[9].

Le Dr Maynard Olson et ses collègues de l'université de Washington inventent les chromosomes artificiels de levure, qui sont des vecteurs d'expression pour les grandes protéines[9].

**En 1994 :** La FDA approuve une protéine recombinante pour traiter la déficience en hormone de croissance. Le Dr Mary-Claire King, de l'université de Californie à Berkeley, découvre le premier gène du cancer du sein, le BRCA1. La FDA approuve une enzyme modifiée pour traiter la maladie de Gaucher. Une multitude de gènes, humains et autres, sont identifiés et leurs fonctions décrites. Parmi ceux-ci : Ob, un gène prédisposant à l'obésité BCR, un gène de susceptibilité au cancer du sein BCL-2, un gène associé à l'apoptose (mort cellulaire programmée) Les gènes Hedgehog (nommés en raison de leur forme) produisent

des protéines qui guident la différenciation cellulaire dans les organismes évolués Vpr, un gène qui régit la reproduction du virus VIH Les études de liaison identifient les gènes de diverses affections, notamment le trouble bipolaire, la cataracte cécilienne, le mélanome, la perte d'audition, la dyslexie, le cancer de la thyroïde, la mort subite du nourrisson, le cancer de la prostate et le nanisme. La FDA approuve une version génétiquement modifiée de la DNase humaine, qui décompose l'accumulation de protéines dans les poumons des patients atteints de mucoviscidose. Il s'agit du premier nouveau médicament thérapeutique pour la gestion de la mucoviscidose depuis plus de 30 ans[9].

**En 2010 :** Des chercheurs de Harvard annoncent la construction d'un "poumon sur une puce" - technologie. Le Dr J. Craig Venter annonce l'achèvement de la "vie synthétique" par la transplantation d'un génome synthétique capable de s'auto-répliquer dans une cellule bactérienne réceptrice[9]. En 2010, des scientifiques ont créé des moustiques résistants au paludisme[12].

**En 2017 :** Des chercheurs de l'Académie Sahlgrenska - qui fait partie de l'Université de Göteborg, en Suède - ont généré du tissu cartilagineux en imprimant des cellules souches à l'aide d'une bio-imprimante 3D[12].

### **3. La biotechnologie dans la médecine moderne**

La biotechnologie, en tant que science, s'est imposée à la fin du XXe siècle, à savoir au début des années 70. Tout a commencé avec le génie génétique, lorsque les scientifiques ont pu transférer du matériel génétique d'un organisme à un autre sans processus sexuels. Pour cela, de l'ADN recombinant ou ADNr a été utilisé. Cette méthode est utilisée pour modifier ou améliorer un organisme particulier.

La biotechnologie médicale comprend les processus de production dans lesquels sont créés des objets ou des substances biologiques à des fins médicales. Il s'agit d'enzymes, de vitamines, d'antibiotiques, de polysaccharides microbiens individuels, qui peuvent être utilisés comme agents indépendants ou comme substances auxiliaires dans la création de diverses formes biologiques [13]. Parmi les utilisations les plus récentes de la technologie biologique figurent les tests génétiques, les traitements médicamenteux et la croissance artificielle des tissus. Avec les nombreuses avancées de la biotechnologie médicale de nouvelles préoccupations apparaissent [14].

Du financement à l'éthique, il y a beaucoup de choses à déterminer et à réglementer lorsqu'il s'agit de cette industrie en évolution rapide.

A l'avenir, la biotechnologie offrira à l'humanité des grandes possibilités, non seulement en médecine, mais aussi dans d'autres domaines de science moderne.

### **La biotechnologie dans la science moderne**

Dans la science moderne, la biotechnologie est d'une grande utilité. Avec la découverte du génie génétique, il est devenu possible de développer de nouvelles variétés de plantes et de races animales qui profiteront à l'agriculture.

La biotechnologie est nécessaire pour améliorer la récupération du pétrole des réservoirs.

La biotechnologie peut aussi être utilisée en écologie pour le traitement des eaux usées industrielles et domestiques.

Comme de nombreuses disciplines ont contribué au développement de la biotechnologie, celle-ci doit être classée parmi les sciences complexes.

A travers le monde, il existe des problèmes tels que :

- Manque d'eau douce ou purifiée (dans certains pays)
- Pollution de l'environnement par divers produits chimiques
- Manque de ressource énergétique
- La nécessité d'améliorer et d'obtenir des matériaux et des produits entièrement nouveaux et respectueux de l'environnement
- développer le niveau de la médecine.

Les scientifiques sont convaincus qu'il est possible de résoudre ces problèmes et bien d'autres à l'aide de la biotechnologie.

#### 4. Les différents secteurs d'application de la biotechnologie.

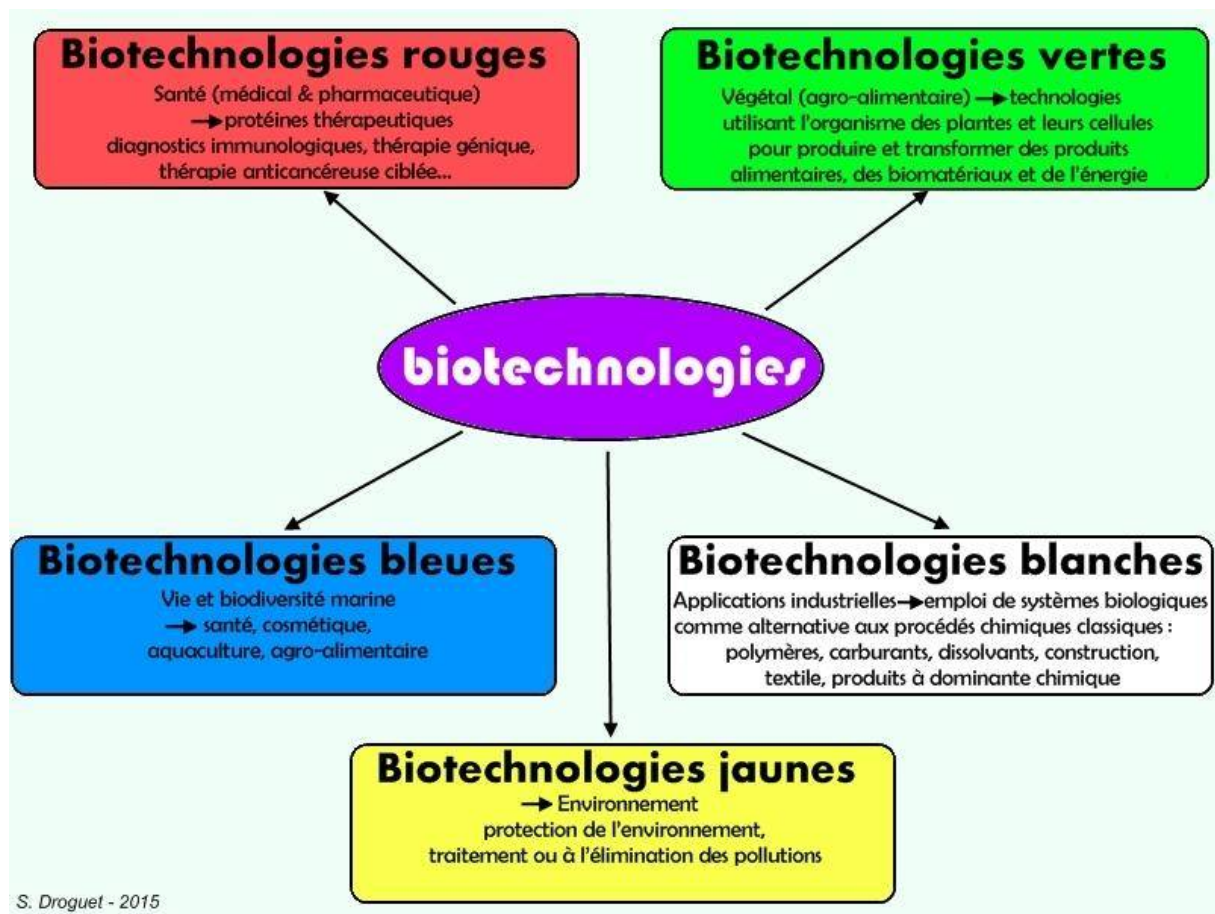


Figure 3: les différents couleurs de la biotechnologies[15]

**La biotechnologie verte :** Si des procédés biotechnologiques sont utilisés en agriculture, on parle de biotechnologie verte ou d'agrobiotechnologie. L'agriculture moderne n'est plus concevable sans de telles méthodes. La recherche sur le génome des plantes, en particulier, en a jeté les bases, qui a permis ces dernières années de découvrir de plus en plus de connaissances pouvant être utilisées spécifiquement pour la sélection de nouvelles variétés végétales[16]. Parmi les évolutions intéressantes, on note la capacité de certaines variétés de plantes à servir de bio-usines et à produire des substances d'intérêt médical, biomédical ou industriel en quantités faciles à isoler et à purifier, par exemple des plants de tabac modifiés pour produire le vaccin contre le virus Ebola. [17].

**La biotechnologie rouge :** La biotechnologie médicale est également appelée biotechnologie rouge et concerne le développement de nouvelles procédures thérapeutiques et diagnostiques. . Le déchiffrement du génome humain en 2001 a marqué une étape importante il n'y a pas si longtemps. Depuis, les méthodes d'analyse du génome se sont à nouveau développées à pas de géant. L'information génétique est le modèle de tous les processus de la vie. Afin de traquer les mécanismes des maladies, la connaissance de ces schémas est très importante. Mieux les chercheurs comprennent quels gènes sont responsables de la production de certaines molécules protéiques, plus il leur est facile de développer des médicaments ciblés. Car c'est justement l'un des buts de la biotechnologie médicale : utiliser des molécules biologiques spécifiquement à des fins thérapeutiques. Comprendre le génome (l'ensemble des gènes) et le protéome (l'ensemble des protéines) sont donc des prérequis élémentaires pour les biotechnologues. La recherche sur le génome et la recherche sur le protéome comptent parmi les technologies de plate-forme les plus importantes en biotechnologie[16].

**La Biotechnologie blanche :** Qu'il s'agisse de détergents ou de crèmes pour la peau, la biotechnologie est présente dans un grand nombre de produits industriels. Dans ce contexte, les experts parlent de biotechnologie blanche ou industrielle. Accéder à la boîte à outils de la nature aide l'industrie à travailler d'une manière plus économe en ressources et plus respectueuse de l'environnement. Cela s'applique à de nombreux aliments qui dépendent du pouvoir des micro-organismes vivants depuis des siècles, comme le pain, le fromage, la bière et le vin. Mais aussi dans la fabrication de produits chimiques, de médicaments, de vitamines, de détergents et de produits de nettoyage de haute qualité, dans le finissage des textiles, du cuir et du papier et dans la fabrication de nombreux autres objets fréquemment utilisés, les méthodes de la biotechnologie blanche sont désormais une partie intégrante du processus de fabrication[16].

**La biotechnologie bleu :** La Biotechnologie Bleue repose sur l'exploitation des ressources marines pour créer des produits et des applications d'intérêt industriel. Étant donné que la mer possède la plus grande biodiversité, il existe potentiellement un large éventail de secteurs qui pourraient bénéficier de l'utilisation de ce type de biotechnologie. Un exemple est l'utilisation de pansements enduits de chitosane (le chitosane est un sucre qui est généralement dérivé des carapaces de crevettes et de crabes) [17].

**La biotechnologie jaune :** Basé sur la préservation de l'environnement, le traitement et l'élimination de la pollution. La bio détoxification est un exemple.

## INTERET DE LA BIOTECHNOLOGIE ET ENJEUX.

Au cours du siècle dernier, le développement de médicaments consistait en des traitements à base de minuscules molécules destinés à un public de masse. Cela a fonctionné pour certains patients, mais pas pour les autres. Dans certains cas, nous savions pourquoi cela ne fonctionnait pas, mais souvent nous ne le savions pas. Et puis, au tournant du siècle dernier, nous avons commencé à mieux comprendre la génétique humaine, les aspects qui nous rendent tous uniques. Pour améliorer les choses, nous savons maintenant comment tirer parti de la génétique humaine pour fabriquer des médicaments personnalisés : les médicaments biotechnologiques. La façon dont les êtres humains se médicamentent connaît un changement qui ressemble beaucoup à ce que l'internet a fait jusqu'à présent pour changer nos vies.

### 1. Avantages de la biotechnologie

#### ❖ Elle peut améliorer la santé et réduire la faim simultanément.

La biotechnologie a contribué à améliorer le contenu nutritionnel de notre approvisionnement alimentaire. Les vitamines et minéraux nécessaires peuvent être produits dans les terres cultivées, ce qui réduit les problèmes de santé liés au manque de nutriments[18].

Dans le même temps, la biotechnologie améliore également les rendements des terres cultivées et la densité nutritionnelle, de sorte que les gens peuvent manger moins tout en recevant les mêmes valeurs nutritionnelles. Cela permet à plus de gens d'avoir la nourriture dont ils ont besoin.

#### ❖ Résistance aux maladies.

L'application de la biotechnologie dans le domaine d'agriculture peut augmenter la résistance des plantes aux maladies causées par des champignons, bactéries, et autres pathogènes. Ce qui va aider à diminuer les pertes économiques et augmenter le rendement des terres cultivées[19].

### ❖ Une plus grande résistance à la sécheresse.

La biotechnologie peut également aider les terres cultivées à produire des aliments qui pourraient ne pas être possibles dans des conditions « normales ». En utilisant les concepts de ce domaine d'étude, il est possible de faire pousser des cultures dans le désert[19]. Il est possible de créer des cultures naturellement résistantes aux ravageurs. Bien que la quantité de terres que notre planète peut fournir soit limitée, la biotechnologie nous permet d'en utiliser davantage pour ce dont nous avons besoin[18].

### ❖ Elle offre des opportunités d'avancement médical.

Les études qui impliquent le génome humain nous ont permis de mieux comprendre les maladies génétiques et certains cancers, en créant des traitements plus efficaces pour eux – et parfois des remèdes[18]. Grâce aussi aux biotechnologies, les chercheurs peuvent produire des antibiotiques grâce à la manipulation du matériel génétique d'une espèce[20].

### ❖ Aide à minimiser ou à éliminer les déchets.

La biotechnologie occupe une position unique pour remplacer les matériaux et les processus chimiques polluants par des alternatives biologiques plus durables.

Les principaux secteurs d'activité concernés sont actuellement[21] :

- La décontamination des sites pollués.
- Le traitement et le recyclage des déchets et des odeurs.
- Le traitement de l'eau.
- La surveillance des agents pathogènes dans l'environnement.
- Les énergies renouvelables.

### ❖ Elle peut réduire les taux de maladies infectieuses.

Les maladies infectieuses sont la deuxième cause de décès dans le monde et de nouvelles maladies infectieuses continuent d'émerger. Les nourrissons et les enfants sont parmi les plus sensibles.

Heureusement, la biotechnologie améliore les chances de millions de patients dans le monde souffrant d'affections potentiellement mortelles et aide à lutter contre les menaces quotidiennes auxquelles sont confrontés les pays en développement. Des progrès considérables ont été réalisés dans le développement de nouveaux vaccins et thérapies qui réduisent considérablement les taux d'infection, traitent et guérissent les maladies graves et sauvent la vie de millions d'enfants. La biotechnologie crée également des diagnostics qui fournissent des outils plus précis et précis pour la détection des maladies.

Aujourd'hui, il existe plus de 200 médicaments et vaccins biologiques dont bénéficient des millions de patients dans le monde entier. En outre, plus de 1 200 tests de diagnostic biotechnologiques sont utilisés dans des cliniques du monde entier. Plus de 600 nouveaux médicaments biologiques sont en cours de développement, notamment des traitements contre le cancer, le VIH/sida, la maladie d'Alzheimer et de nombreuses maladies rares[22].

## **2.Enjeux de la biotechnologie**

Malgré l'essor de l'industrie biotechnologique, ce domaine est confronté à des sérieux défis :

### **❖ Niveaux de risque élevés**

Les entreprises de biotechnologie obtiennent généralement une protection par brevet pour leurs produits, ce qui leur donne un délai de mise sur le marché pendant qu'elles récupèrent leurs dépenses de recherche et développement. A l'expiration de la période de protection par brevet, elles ont une position plus établie sur le marché que leurs concurrents. Cela offre des possibilités de récompenses massives. Cependant, les investisseurs doivent peser le potentiel de rendements énormes qu'offrent ces entreprises par rapport aux risques massifs, qui sont en abondance. Premièrement, il y a une longue période de développement où l'argent est investi dans la R&D, dans le seul espoir de lancer un produit réussi. Les dépenses pour développer un médicament, par exemple, pourraient atteindre un milliard de dollars. Et les sociétés de biotechnologie doivent obtenir l'approbation de la FDA pour leurs médicaments afin de pouvoir les vendre sur le marché, ce qui est un processus long et coûteux [23]. Il y a toute une série d'essais en plus des tests sur l'homme, la FDA surveillant de près chaque étape. Et parfois, au cours de ces essais, le produit peut s'avérer ne pas être une option

viable. L'ensemble du processus peut prendre jusqu'à une décennie pendant laquelle l'entreprise ne réalise aucun profit sur le produit. De plus, il peut y avoir des changements technologiques majeurs pendant la phase de R&D qui pourraient avoir un impact négatif sur le produit.

Selon un rapport de l'industrie biotechnologique d'Ernst & Young, environ 36 % des médicaments ne parviennent pas à franchir le stade préliminaire de leur développement. Le même rapport indique que 68% ne dépassent pas le stade intermédiaire et que 40% sont éliminés au stade final. À ce stade, beaucoup d'argent et de temps ont été investis dans la R&D[23].

Et étant donné que les entreprises de biotechnologie doivent faire face à des processus de développement risqués, les analystes ont du mal à les évaluer avec précision. C'est l'une des principales raisons pour lesquelles les actions des entreprises de biotechnologie sont pour la plupart volatiles. Même si la société de biotechnologie est en mesure de commercialiser son produit, elle doit toujours faire face au risque de l'accueil que lui réservera le marché et à la probabilité de litiges au cas où des effets indésirables se produiraient lorsque les gens commenceront à utiliser le produit.

#### ❖ **Bioterrorisme.**

Les gouvernements craignent que les terroristes utilisent la biotechnologie pour créer de nouveaux Superbugs, virus infectieux ou toxines pour lesquels nous n'avons aucun remède. Un nombre impressionnant de toxines biologiques et d'organismes infectieux pourrait être utilisé pour attaquer les animaux, les humains et les plantes[24]. Une attaque biologique, ou bioterrorisme, est la libération intentionnelle de virus, de bactéries ou d'autres germes qui peuvent rendre malades ou tuer des personnes, du bétail ou des cultures. *Bacillus anthracis*, la bactérie responsable de la maladie du charbon, est l'un des agents les plus susceptibles d'être utilisés lors d'une attaque biologique[25]. L'utilisation de virus et de maladies comme arme de guerre a été bien documentée dans l'histoire. Les Amérindiens ont été infectés par l'armée britannique dans les années 1760 lorsqu'ils ont reçu des couvertures d'un hôpital de la variole. Pendant la Seconde Guerre mondiale, le Japon a largué des bombes sur la Chine contenant des puces infestées de maladies[24].

### ❖ Regulations.

Les nouvelles technologies doivent être contrôlées par des lignes directrices ou des règlements afin de maximiser avantages et minimiser les risques pour les humains et les environnement. En biotechnologie médicale, les produits sont réglementés comme les autres nouveaux médicaments ou vaccins[26]. Depuis la découverte des aflatoxines, des réglementations ont été établies pour protéger le consommateurs des effets indésirables des mycotoxines qui pourraient infecter les produits alimentaires. La démonstration de la non-nocivité repose sur des tests scientifiques et des questions de sécurité. La Food and drug administration n'impose pas un examen des aliments au cas par cas, sauf si il apparaît qu'il y a un problème. En Chicago (USA), une loi a été votée exigeant que tous les produits élaborés à partir des OGM soient étiquetés. Le FSIS (food security and inspection service) a la responsabilité de garantir que les animaux transgéniques destinés à la consommation sont en bon état et convenablement étiquetés[27].

### ❖ Abordabilité

La flambée des coûts des soins de santé, en particulier le coût des médicaments, est une patate chaude politique et est destinée à le rester. Peu importe ce que la FDA pourrait tenter ou dire, une grande partie du public, ses gouverneurs et ses représentants fédéraux ne semblent pas croire l'argument du secteur pharmaceutique selon lequel la R&D est financée par les prix actuels et que le contrôle des prix pourrait éventuellement retarder la R&D[23]. Les inquiétudes deviendront probablement plus vives lorsque la valeur des traitements biotechnologiques exorbitants pour les maladies graves sera débattue. Une pilule courante utilisée pour traiter le cholestérol peut coûter 5 \$ par jour, ce qui revient à environ 1 825 \$ par an. Maintenant, comparez cela à un médicament biotechnologique qui coûte 20 000 \$ par an ou quelque chose de plus coûteux. Jeff Kimmel de Walgreens, une importante chaîne de pharmacies aux États-Unis, déclare que l'abordabilité des médicaments biotechnologiques est l'un des principaux problèmes à tous les niveaux. Cela pourrait placer les acheteurs et les joueurs, qui se battent pour trouver le partage des coûts approprié, sur la défensive[23].

### ❖ **Biotechnologie et environnement.**

Les préoccupations concernant les effets négatifs potentiels sur les fonctions environnementales et écosystémiques de la biotechnologie agricole comprennent les impacts découlant des changements dans l'utilisation des pesticides, les impacts sur les espèces non ciblées et la résistance aux ravageurs et aux virus.

Plusieurs pesticides sont des perturbateurs endocriniens. Leur toxicité ne se limite pas aux espèces que l'on souhaite éliminer. Ils sont toxiques pour l'homme et l'environnement. Les pesticides peuvent aussi entraîner un déséquilibre sur les écosystèmes. Dans l'union européenne, plus de 25% des espèces en danger tels que les abeilles, les amphibiens sont menacées par les effluents agricoles[28].

### ❖ **Vie privée**

La protection de la vie privée des patients est une préoccupation croissante, grâce aux dernières avancées technologiques qui permettent de déchiffrer le génome humain. Cependant, à mesure que les chercheurs deviennent habiles à décoder la composition génétique d'un individu, il est fort possible que des informations compromettantes sur la santé future d'un patient deviennent progressivement disponibles. Cela peut entraîner d'énormes problèmes. Par exemple, il sera possible de savoir qu'un enfant de 6 ans peut développer des complications cardiaques graves plus tard dans la vie. La question est maintenant de savoir si un employeur éventuel a le droit d'en être informé[28]. Comment cette connaissance affectera-t-elle la capacité de la personne à obtenir un emploi, un prêt ou une assurance ? Ces informations confidentielles devraient-elles être mises à la disposition d'autres personnes [23]?

### ❖ **Adoption d'aliments Génétiquement modifiés**

La biotechnologie est une industrie en développement et on s'attend à ce qu'au cours des prochaines décennies, nous trouvions de nouvelles façons d'améliorer le rendement alimentaire, de faire pousser des cultures dans certaines des régions les plus reculées de la planète et d'adapter les cultures vitales à la rusticité. C'est un fait largement accepté que les systèmes agricoles des pays en développement devront répondre à la majorité des besoins

alimentaires et industriels croissants de la population des pays les moins développés (PMA) au cours des prochaines décennies. Rien que pour le riz, on estime qu'une croissance de 70 % de la productivité est essentielle d'ici 2025 pour répondre à la demande croissante. Un défi majeur consiste à s'assurer que l'énorme potentiel de la biotechnologie est dirigé là où il est plus nécessaire, et c'est au profit des agriculteurs et de la population des PMA[23].

La biotechnologie est maintenant utilisée pour produire des cultures génétiquement modifiées (GM). Pour ce faire, les scientifiques isolent un gène d'une plante, d'un organisme ou d'un animal et l'insèrent dans d'autres. Par conséquent, ils espèrent maintenant obtenir des avantages agricoles importants tels que la résistance aux pesticides et aux herbicides, l'augmentation des rendements des cultures et la résistance à la tolérance à la sécheresse ou aux maladies. Aux États-Unis, plus de 88 % de tous les plants de canola, de maïs, de soja, de coton et de betterave à sucre cultivés sont génétiquement modifiés[23].

#### ❖ **Aggravation du coût de la santé publique.**

Plusieurs médicaments sont obtenus par génie génétique. Ils remplacent les produits naturels. Par exemple, l'insuline commercialisée depuis 1982[29].

#### ❖ **Création d'humains par manipulation génétique artificielles.**

Si les gènes humains sont manipulés, il est possible à l'avenir de donner naissance à des bébés ressemblant à des personnes qui n'ont aucun lien de sang avec leurs parents. Il pourrait donner naissance à un bébé ressemblant à Napoléon. S'il y a suffisamment de données, même la personnalité et le tempérament de Napoléon peuvent être intégrés à la carte génétique.

#### ❖ **Sécurité de la production/du laboratoire**

Une autre préoccupation est la sécurité des techniciens dans un laboratoire même dans des conditions protégées, surtout lorsqu'ils travaillent avec des organismes virulents non identifiés.

### ❖ Questions éthiques

Certaines entreprises se sont tournées vers la modification de l'ADN des cultures humaines à des fins lucratives. Le brevetage de certaines séquences génétiques pouvant être appliquées à la fois aux humains et aux cultures a soulevé des problèmes éthiques. Les gens soutiennent que l'introduction de la biotechnologie a permis aux gens de contrôler la vie des autres grâce à l'application de la technologie. Par exemple, certains procédés peuvent être appliqués pour traiter certaines maladies, et ils ont été brevetés. Il faut payer une taxe avant que les gens puissent les appliquer pour traiter certaines complications de santé. Cela soulève des questions éthiques qui font dire aux gens que la vie humaine devient une marchandise[30].

### ❖ Autres défis

Enfin, le secteur des biotechnologies est confronté à d'autres défis, notamment lorsqu'il s'agit de mettre des produits sur le marché. En fait, comme de l'industrie pharmaceutique, le secteur biotechnologique est confrontée à quatre défis fondamentaux :

- La Perte de brevets, apportant la concurrence des biosimilaires
- Les Coûts de R&D élevés
- La Faible productivité de la R&D
- La forte exigence de mise en place de M&A pour renforcer le pipeline



---

## ***Chapitre 2 : Etapes de conception d'un médicament***

---



## LES PHASES DE DEVELOPPEMENT D'UN MEDICAMENT CHIMIQUE

Le développement d'un médicament commence par la synthèse de nouveaux composés chimiques. Les substances à structure complexe peuvent être obtenues à partir de divers métabolites, tels que les plantes (glycosides cardiaques), les tissus animaux (héparine), les cultures microbiennes (benzylpénicilline), les cultures de cellules humaines (urokinase) ou par des technologies de génie génétique (insuline humaine).

Plus la relation entre structure et activité est claire, plus la recherche de nouvelles substances est ciblée.

### 1. Les essais précliniques

Après la conception d'un produit ayant des potentialités thérapeutiques précises, on passe à la phase pré-clinique. C'est la phase des essais en laboratoires sur les animaux. Ces essais permettent d'obtenir des informations dont la connaissance est jugée nécessaire préalablement à la mise en oeuvre d'une administration chez l'homme, car il n'est pas envisageable d'administrer un nouveau composé à un candidat sain ou malade sans savoir les risques qui peuvent apparaître. L'expérimentation sur des animaux est donc utilisée selon les bonnes pratiques qui garantissent un traitement moral de l'animal de laboratoire[31].

Au cours de cette phase beaucoup de médicaments sont abandonnés du fait de leur toxicités ou inefficacité.

La phase précliniques fournira des renseignements sur le mécanisme d'action d'un médicament et ses éventuels effets nocifs, tels que la fertilité ou une atteinte à la santé de la descendance. Un grand nombre d'études doit être effectué pour qualifier le médicament sur le plan toxicologique, pharmacologique et le plan de la pharmacocinétique. Les données de ces études seront regroupées dans le dossier pharmaceutique du dossier d'AMM (autorisation de mise sur le marché) du futur médicament.

- **Les études pharmacologiques** : ont pour but de valider le mécanisme d'interaction entre la substance active et l'organisme, et mesurer l'activité du candidat médicament dans des modèles expérimentaux de la maladie, in vitro et in vivo chez l'animal[32].

- **Les études pharmacocinétique** : permettent de décrire le devenir d'un médicament dans l'organisme humain ou animal. Elle distingue quatre étapes, désignées par les lettres ADME[33].

A : Absorption.

D : distribution dans l'organisme.

M : le métabolisme.

E : l'élimination.

# Pharmacocinétique

## Les principes ADME

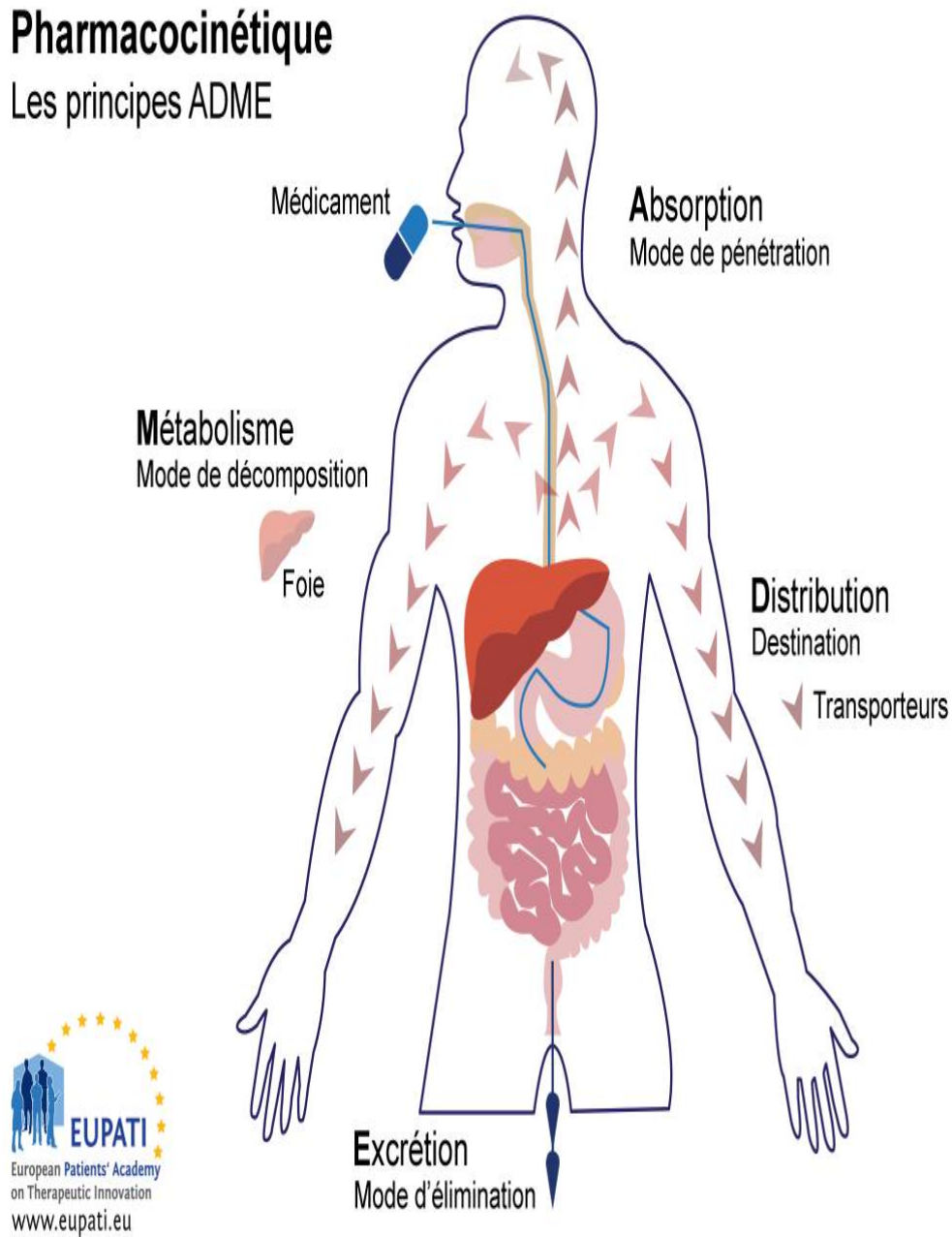


Figure 4: les principes clés de la pharmacocinétique[34].

- **Les études de toxicologie** : elles visent à établir quels sont les organes cibles et les doses toxiques du médicament pour un organisme vivant[31]. Ils sont nécessaires pour déterminer les éventuels effets indésirables. On détermine aussi la DL50 c'est la dose auxquelles les molécules sont létales (la dose à laquelle 50% des animaux sont tués). Les doses obtenus pour les animaux sont ensuite converties en dose pour l'homme[35].

Les études toxicologiques ont pour but d'évaluer[36] :

*La toxicité aigue ou à dose unique* : déterminer les doses toxiques chez l'animal et les organes souffrant de cette toxicité.

*La toxicité chronique* : obtenir des informations sur l'aptitude du produit à s'accumuler dans les tissus.

*Fonctions de reproduction* : ces études ont pour objectif d'évaluer l'impact du produit sur la fertilité et la gestation.

*Mutagénèse* : détecter éventuelles modifications du matériel génétique induites par le médicament.

*Cancérogenèse* : détecter un éventuel pouvoir cancérigène du produit.

Pré-requis spécifiques aux essais cliniques chez les enfants : avant d'inclure des enfants dans un essai, il est recommandé d'effectuer tous les tests de toxicologie animale.

## 2. Les essais cliniques

Après les différentes étapes de la phase préclinique, les essais sur l'homme peuvent. C'est ce qu'on appelle développement clinique.

Les essais thérapeutiques constituent une étape essentielle et systématique dans le développement d'un médicament. Ils permettent de déterminer l'effet du traitement sur l'homme. Déterminer son efficacité et les éventuels effets nocifs[37].

Ces études comportent plusieurs phases et n'incluent que des volontaires ayant donné leur consentement.

On distingue 4 phases dans les essais cliniques :

Phase 1 : Première administration à l'homme.

**Participants à l'étude :** petit effectif 10-100 personnes[38].

**Durée de l'étude :** Plusieurs mois

Généralement réalisés chez des individus en bonne santé ou atteint de la condition/maladie. Ces études ont 2 objectifs majeurs. S'assurer que les résultats concernant la toxicité obtenus chez les animaux lors du développement pré-clinique, sont comparables à ceux obtenus chez l'homme. Cela nous permet de déterminer la dose maximale tolérée chez l'homme avant que la toxicité apparaisse[39]. Aussi savoir le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration (ADME)[37].

Phase 2 : efficacité pharmacologique.

- **Participants à l'étude :** jusqu'à plusieurs centaines de personnes atteintes de la maladie/affection[38].
- **Durée des études :** Plusieurs mois à 2 ans

Dans les études de phase 2, les chercheurs administrent le médicament à un groupe de patients atteints de la maladie ou de l'affection pour laquelle le médicament est en cours de développement. Impliquant généralement quelques centaines de patients, ces études ne sont pas assez importantes pour montrer si le médicament sera bénéfique. Les interactions médicamenteuses et la pharmacocinétique font parfois l'objet de l'étude de cette phase[40].

Environ 33% des médicaments passent à la phase suivante[40].

Phase 3 : efficacité thérapeutique.

- **Participants à l'étude :** 300 à 3 000 volontaires atteints de la maladie ou de l'affection[41].
- **Durée des études :** 1 à 4 ans

Les chercheurs conçoivent des études de phase 3 pour démontrer si un produit offre ou non un avantage thérapeutique à une population spécifique. Parfois appelées études pivots, ces études impliquent 300 à 3 000 participants[40].

L'efficacité du médicament est étudiée d'une manière beaucoup plus profonde et les nouveaux effets secondaires éventuels sont notés. Les tests comparent aussi l'efficacité du nouveau médicament avec un ancien médicament ou un placebo[39]. Les essais cliniques sont examinés et approuvés par les comités d'éthique des institutions médicales conformément aux règles de conduite internationales.

Ces essais visent à démontrer aussi l'intérêt thérapeutique du médicament et à évaluer son rapport bénéfice risque

Lors des essais cliniques, il s'avère que de nombreuses substances sont inutilisables. C'est durant la phase III que les résultats peuvent être soumis aux autorités européennes de santé pour l'obtention de l'autorisation de commercialisation appelée AMM (autorisation de mise sur le marché)[37].

Environ 25 à 30 % des médicaments passent à la phase suivante[40].

#### Phase 4 : post-commercialisation.

**Participants à l'étude :** étude en vie réelle.

Réalisées sur un nombre de patient très large. Les études dans cette phase permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles et évaluer sa tolérance. La pharmacovigilance permet aussi de détecter les effets indésirables qui n'ont pas pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai, les médecins et pharmaciens sont encouragés à participer au contrôle continu du médicament [37].

# Développement d'un médicament

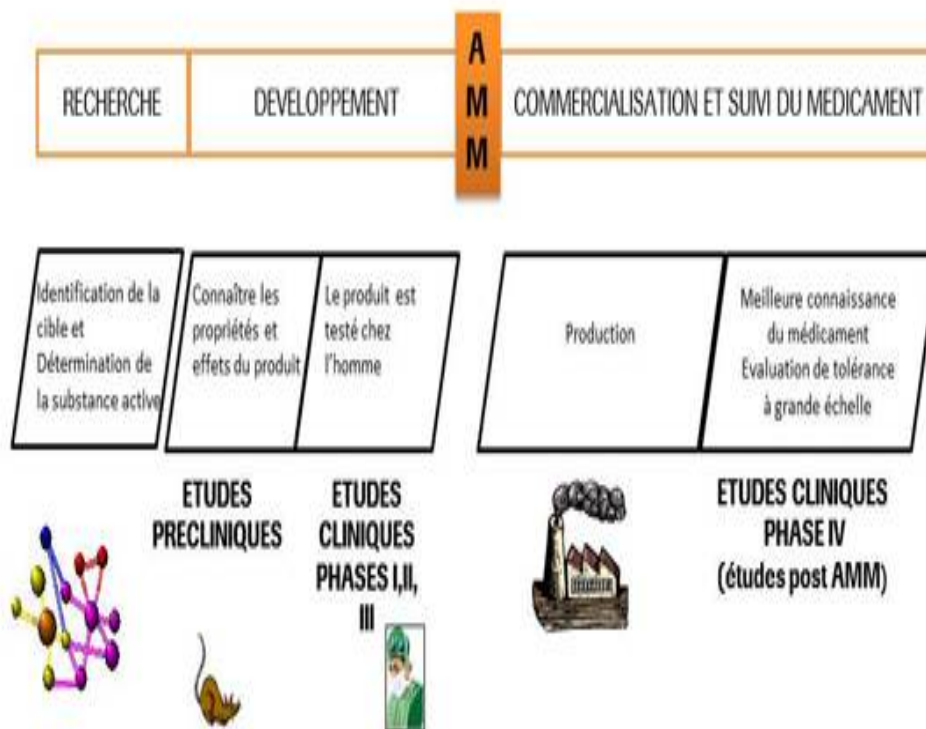


Figure 5: les différents types d'essais cliniques[42].

### 3. Examen des médicaments par la FDA

La décision d'enregistrer un nouveau médicament est prise par l'autorité réglementaire nationale (Food and Drug Administration aux États-Unis, Health Protection Branch Drugs Directorate au Canada, la Commission européenne conjointement avec l'Agence européenne des médicaments au Royaume-Uni), à laquelle les fabricants doivent présenter les documents d'inscription. Les demandeurs doivent documenter les résultats d'essais appropriés (non cliniques et cliniques) indiquant que les critères d'efficacité et d'innocuité sont respectés et que les formes posologiques du produit (comprimés, gélules, etc.) respectent toutes les normes de contrôle de la qualité. Une fois enregistré, le nouveau médicament peut être vendu sous un nom commercial. Il doit être disponible, prescrit par des médecins et délivré par des pharmaciens. Pendant ce temps, la surveillance se poursuit sous la forme d'études post-commercialisation[40].

# LA PRODUCTION DES BIOMÉDICAMENTS

## 1. Définition d'un bio médicament

**Selon Wikipédia :** Un médicament biologique ou biomédicament est un produit biotechnologique, actif sur le plan pharmaceutique et synthétisé par une source biologique (cellule vivante) ou extraite d'elle, et non obtenue par la chimie de synthèse. Ceci inclut des protéines (par exemple hormones, cytokines, anticorps, des vaccins, etc.) et des glycanes (anticoagulants tels que les héparine), c'est-à-dire des macromolécules généralement très complexes (par leur formule chimique, leur taille et configuration spatiale)[43].

**Selon NIH :** Substance fabriquée à partir d'un organisme vivant ou de ses produits et utilisée dans la prévention, le diagnostic ou le traitement du cancer et d'autres maladies. Les médicaments biologiques comprennent les anticorps, les interleukines et les vaccins. Aussi appelé agent biologique et agent biologique[44].

## 2. Exemple de produits Biologique courants

- **Lantus (insuline glargine) :** Lantus est une forme d'insuline humaine à action prolongée qui est utilisée une fois par jour pour contrôler la glycémie chez les patients diabétiques. Fonctionne chez les adultes atteints de diabète de type 2 et chez les adultes et les enfants (6 ans et plus) atteints de diabète de type 1. Chez les patients diabétiques, la glycémie est élevée. L'insuline aide le corps à transformer cet excès de sucre en énergie ou à le stocker dans les muscles, les graisses et le foie pour une utilisation ultérieure[45].

- **Humira (adalimumab) :** un immunosuppresseur qui appartient à la famille des agents anti-TNF. Utilisé dans le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde, psoriasis, maladie de Crohn ... il contient un anticorps monoclonal produit par la biotechnologie[46]. Dans le cas du traitement de la PR, les anticorps monoclonaux préviennent les processus inflammatoires qui entraînent une inflammation, des lésions et des douleurs articulaires en piégeant des molécules spécifiques dans le corps qui, autrement, déclencheraient une inflammation[45].

- **Herceptine (trastuzumab)** : Développé pour la première fois au début des années 1990, Herceptin (trastuzumab) était l'un des agents biologiques anticancéreux les plus prescrits en 2017. Herceptin est utilisé pour traiter le cancer du sein HER2-positif et le cancer de l'estomac métastatique HER2-positif. Comme de nombreux médicaments contre la polyarthrite rhumatoïde, Herceptin est un anticorps monoclonal. Il cible les cellules cancéreuses HER2-positives et règne sur les processus qui provoquent la croissance et la multiplication incontrôlables des cellules, caractéristiques des cellules cancéreuses[45].

- **Avastin (bêvacizumab)** : Avastin (bevacizumab) et Lucentis (ranibizumab) sont deux médicaments biologiques largement utilisés dans les cabinets d'ophtalmologie, en particulier ceux qui traitent les patients atteints de maladies rétinienne telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Lucentis est un médicament uniquement pour les yeux, tandis qu'Avastin peut également être utilisé dans certains cancers du sein, colorectal, du rein, du poumon, du cerveau et de l'ovaire. Les deux médicaments sont des anticorps monoclonaux qui ciblent les vaisseaux sanguins humains. Avec la dégénérescence maculaire liée à l'âge, une maladie oculaire qui entraîne une perte de vision centrale, de nouveaux vaisseaux sanguins qui fuient se développent sous la rétine, ce qui peut aggraver la progression de la maladie. Lucentis et Avastin peuvent tous deux empêcher ces vaisseaux sanguins de se développer de manière incontrôlable. Certains cancers se développent souvent plus rapidement à mesure que de nouveaux vaisseaux sanguins se développent et les alimentent, donc un médicament comme Avastin qui arrête ce processus peut également être utile pour le traitement[45].

- **Botox (onabotulinumtoxine)** : Le Botox est un médicament que les médecins utilisent depuis des années pour traiter les rides et les plis du visage. Botox est le nom de marque d'une toxine fabriquée par la bactérie *Clostridium botulinum*. Les injections de Botox fonctionnent en affaiblissant ou en paralysant certains muscles ou en bloquant certains nerfs. Les effets durent environ trois à douze mois, selon ce que vous traitez. Les effets secondaires les plus courants sont la douleur, l'enflure ou les ecchymoses au site d'injection. Vous pourriez également avoir des symptômes pseudo-grippaux, des maux de tête et des maux d'estomac. Les injections dans le visage peuvent également provoquer des paupières tombantes temporaires. Vous ne devez pas utiliser le Botox si vous êtes enceinte ou si vous allaitez[47].

- **Capsule d'insuline pour les patients diabétiques :** Un développement médical retentissant au début de 2019 a été le travail de scientifiques du Massachusetts Institute of Technology (MIT). Des chercheurs ont créé des capsules d'insuline pour les patients diabétiques. Dans le cadre de cette maladie, les patients doivent s'injecter de l'insuline tous les jours, et parfois plusieurs fois par jour. Les scientifiques du MIT veulent leur faciliter la vie en créant des capsules hormonales à la pointe de la technologie. La capsule se compose d'un petit module avec une coque indigeste, une aiguille à 100% d'insuline et un disque de sucre. Lorsqu'il est ingéré, le disque de sucre se dissout, libérant le ressort avec l'aiguille à insuline. Les scientifiques affirment que l'injection est indolore, car il n'y a pas de terminaisons nerveuses dans l'estomac responsables de la transmission des impulsions douloureuses. La coque elle-même est composée de polymère biodégradable et d'acier inoxydable et est excrétée naturellement par le corps. Jusqu'à présent, le développement a été testé avec succès sur des porcs[45].

- **Lentilles qui pénètrent directement dans l'œil :** Une équipe de chercheurs singapouriens a proposé un traitement inhabituel pour le glaucome et la dégénérescence maculaire - un patch oculaire recouvert de minuscules aiguilles médicamenteuses. Le patient doit mettre le patch sur ses yeux - tout comme les lentilles de contact. Dans ce cas, la protéine présente dans le liquide oculaire va dissoudre le matériau entre la base du patch et ses aiguilles. La couche externe de chaque aiguille se dissout immédiatement, délivrant une dose de médicament au globe oculaire. Le reste se dissoudra avec le temps. Malgré la nature plutôt intimidante de la procédure, les chercheurs affirment que cette méthode de traitement est beaucoup plus sûre que les gouttes pour les yeux ou les pilules. Les médicaments traditionnels ne peuvent pas délivrer complètement la substance active sur la zone à problème : cela nécessite une augmentation de la dose, ce qui peut être risqué pour le patient. Selon l'équipe, les aiguilles sont si petites qu'elles ne causent aucune douleur. Au moins chez les souris sur lesquelles ils ont testé le médicament[45].

### **3. Developpment d'un biosimilaire.**

Tous les produits biologiques approuvés par la FDA, y compris les produits de référence, biosimilaires et interchangeable, sont soumis à une évaluation rigoureuse pour garantir que les patients peuvent compter sur leur efficacité, leur innocuité et leur qualité[48]. Le processus de développement d'un médicament biosimilaire implique des études analytiques rigoureuses pour établir une compréhension globale de la similarité du biosimilaire avec le produit de référence. Des évaluations de la toxicité et des études cliniques sont également utilisées pour établir davantage la similitude. En fin de compte, l'objectif est de démontrer qu'il n'y a pas de différences cliniquement significatives entre le produit de référence et le biosimilaire sur la base des résultats de toutes ces études[49].

### 3.1 La production des protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant.

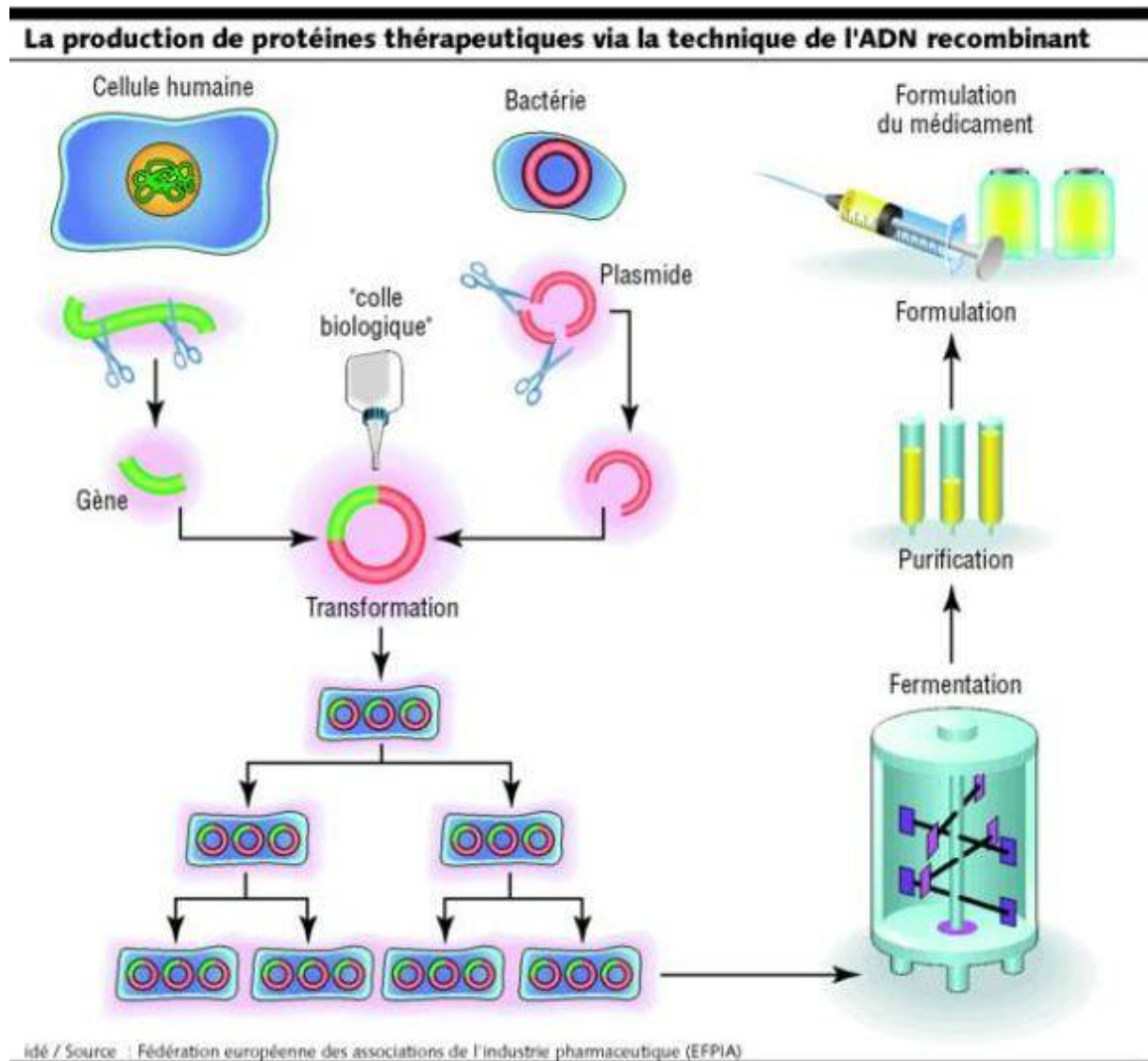


Figure 6: La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant (Fédération européenne des associations de l'industrie pharmaceutique - EFPIA).

Les protéine d'interet thérapeutiques on étaient extraites de souces naturelles telles que

le sang, les levures et les cellules animales en cultures. Toutefois les quantités restaient limitées, et les procédés restent coûteux, notamment parce qu'ils nécessitent le contrôle des virus pathogènes, Sida ou Hépatite B[50].

Les protéines recombinantes sont obtenues par génie génétique, également appelé ADN recombinant. En insérant des gènes humains, animaux ou végétaux dans le matériel génétique de cellules bactériennes, mammifères ou de levure, ces micro-organismes peuvent être utilisés comme producteurs de protéines à des fins médicales[51].

La technologie de l'ADN recombinant est une technologie permettant de recombiner des fragments d'ADN de différentes sources au moyen d'enzymes[52]. Un organisme qui reçoit l'ADN recombinant est appelé organisme génétiquement modifié (OGM).

Le processus complet de la technologie de l'ADN recombinant comprend plusieurs étapes, maintenues dans une séquence spécifique pour générer le produit souhaité[53] :

**Étape 1.** Isolement du matériel génétique.

La première et la première étape de la technologie de l'ADN recombinant consiste à isoler l'ADN souhaité sous sa forme pure.

**Étape 2.** Couper le gène aux sites de reconnaissance.

Les enzymes de restriction jouent un rôle majeur dans la détermination de l'emplacement auquel le gène souhaité est inséré dans le génome du vecteur. Ces réactions sont appelées « digestions par des enzymes de restriction ».

**Étape 3.** Amplification des copies de gènes par réaction en chaîne par polymérase (PCR).

Il s'agit d'un processus d'amplification d'une seule copie d'ADN en milliers à des millions de copies une fois que le gène d'intérêt approprié a été coupé à l'aide des enzymes de restriction.

#### **Étape 4.** Ligation de molécules d'ADN.

Dans cette étape de ligation, assemblage des deux morceaux - un fragment coupé d'ADN et le vecteur avec l'aide de l'enzyme ADN ligase.

#### **Étape-5.** Insertion d'ADN recombinant dans l'hôte.

Dans cette étape, l'ADN recombinant est introduit dans une cellule hôte réceptrice. Ce processus est appelé Transformation. Une fois après l'insertion de l'ADN recombinant dans la cellule hôte, il se multiplie et s'exprime sous la forme de la protéine fabriquée dans des conditions optimales.

Comme mentionné dans Outils de la technologie de l'ADN recombinant, il existe différentes manières d'y parvenir. Les cellules/organismes effectivement transformés transmettent le gène recombinant à la progéniture[53].

### **3-2 La variabilité des biomédicaments.**

Contrairement aux molécules obtenues par synthèse chimique, qui présentent peu d'hétérogénéité, les biomédicaments sont produits avec une variabilité.

Cette variabilité peut ainsi se retrouver pour un même produits, entre différents lots.

Cette variabilité peut être expliquée par plusieurs facteurs :

- Processus de purification.
- La formulation.
- Les conditions de croissances.
- Les conditions de stockage et de transport.
- La nature de l'organisme exprimant le gène[50].

**Tableau 1: Différences entre médicaments chimiques et biomédicaments[54].**

| <b>Médicaments chimiques</b>                                                                                                            | <b>Biomédicaments</b>                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Production</b>                                                                                                                       |                                                                                                                                  |
| <b>Le principe actif est issu de la synthèse chimique ou issu du vivant.</b>                                                            | Les médicaments biologiques sont toujours fabriqués par des cellules vivantes.                                                   |
| <b>Taille et structure</b>                                                                                                              |                                                                                                                                  |
| <b>Le principe actif possède une structure relativement simple et une petite taille.</b>                                                | Ils peuvent être de taille 1000 fois supérieure et ont une structure plus complexe.                                              |
| <b>Copies</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                  |
| <b>Des copies identiques peuvent être fabriquées par des laboratoires concurrents (génériques).</b>                                     | Ils sont fabriqués à partir d'une lignée cellulaire unique. Un concurrents devra produire dans une autre lignée (Biosimilaires). |
| <b>Caractérisation</b>                                                                                                                  |                                                                                                                                  |
| <b>Structure simple pouvant être entièrement caractérisée.</b>                                                                          | Structure complexe plus ou moins hétérogène souvent difficile à caractériser entièrement.                                        |
| <b>immunogénécité</b>                                                                                                                   |                                                                                                                                  |
| <b>Faible potentiel immunogène : les petites molécules chimiques sont si petites qu'elles échappent souvent au système immunitaire.</b> | Fort potentiel immunogène.                                                                                                       |
| <b>Voies d'administration</b>                                                                                                           |                                                                                                                                  |
| <b>Variables.</b>                                                                                                                       | Injectables uniquement.                                                                                                          |

## INTERETS DES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES.

### ❖ Un large choix de produits :

Les médicaments biologiques peuvent connaître des difficultés d'approvisionnement. Le développement des biosimilaires permet d'augmenter le nombre de médicaments biologiques disponibles sur le marché, et donc limite les risques de ruptures de stock. Puisqu'un médicament biologique peut être substitué par un biosimilaire[55].

### ❖ Des économies pour le système de santé :

Les médicaments biosimilaires sont généralement moins chers que les médicaments biologiques car le laboratoire économise sur les frais de recherche.

La commercialisation des biosimilaires entraîne aussi une diminution du prix du médicament de référence[55].

### ❖ La disponibilité des médicaments biosimilaires augmente l'accès des patients aux traitements biologiques :

Les biosimilaires infliximab, Etanercept et adalimumab se sont traduits par une réduction significative de la durée de la thérapie des médicaments de synthèse pour les patients rhumatismaux de 7,4 ans à 4 mois[56].

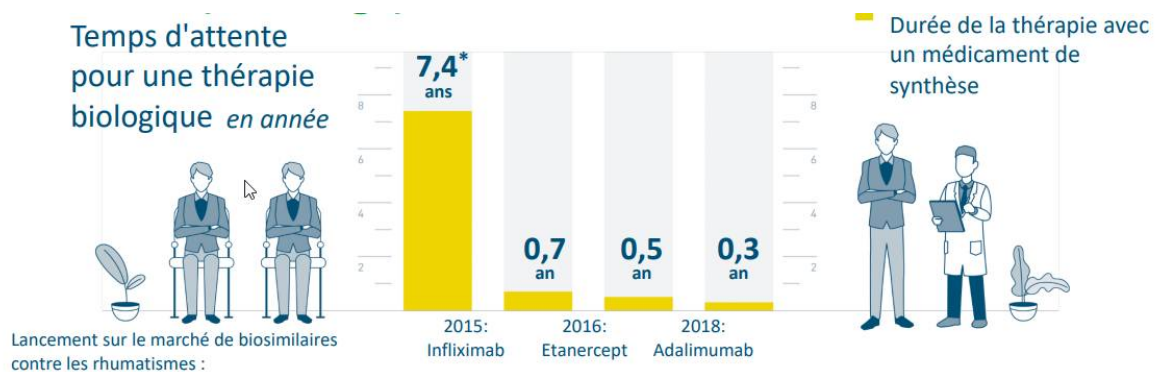


Figure 7: réduction de la durée de la thérapie grâce aux médicaments de synthèse pour les patients rhumatismaux[56].



---

## ***Chapitre 3 :*** ***Principaux médicaments issus*** ***de la biotechnologie.***

---



## LES HORMONES.

La biotechnologies offre à la médecine des nouvelles façons d'obtention d'hormones. Auparavant les hormones étaient obtenues à partir d'organes et des tissus d'animaux et humains et il fallait beaucoup de matériel pour obtenir une petite quantité de produit. La biotechnologie nous a permis de produire ces hormones en quantités beaucoup plus importantes.

### 1. Hormones gonadotropes.

Hormones qui intervient dans le développement et le fonctionnement des organes génitaux des deux sexes. On distingue 2 types : les *hormones gonadotropes hypophysaires* comprennent (*FSH*) et (*LH*), et les *hormones gonadotropes* placentaires constitués par les hormones gonadotropes chorioniques humaines (HCG), qui sont largement présentes dans l'urine et le sérum de la femme enceinte. Leur dosage par des techniques immunologiques est utilisé pour le diagnostic précoce de la grossesse[57] .

- **Hormone folliculo-stimulatrice (FSH)** : fait partie des hormones gonadotropes et libérée par la glande pituitaire. L'hormone folliculo-stimulatrice fait partie des hormones essentielles au développement pubertaire. et au fonctionnement des ovaires chez la femme et des testicules chez l'homme . Chez la femme, cette hormone stimule la croissance des follicules ovariens dans l'ovaire. Il augmente également la production d'œstradiol . Chez l'homme, l'hormone folliculo-stimulante agit sur les cellules de Sertoli des testicules pour stimuler la production de sperme (spermatogenèse)[58].

- **Hormone lutéinisante (LH)** : L'hormone lutéinisante (LH) est une hormone produite par les cellules gonadotropes de l'hypophyse antérieure . La production de LH est régulée par l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) de l'hypothalamus. Chez les femmes, une montée aiguë de LH (" LH surge ") déclenche l'ovulation et le développement du corps jaune . Chez les hommes, où la LH avait également été appelée hormone de stimulation des cellules interstitielles ,il stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig . Il agit en synergie avec l'hormone folliculo-stimulante ( FSH )[59].

- **Horomones gonadotropes chorioniques humaines (HCG)** : hormone glycoprotéique produite au cours de la grossesse de la femme. Certaines cellules cancéreuses peuvent aussi la fabriquer[60]. Présente dans le sang dès les premières semaines de grossesse. Cette hormone double de concentration tous les jours pour atteindre son maximum à la fin du 3<sup>ème</sup> mois de grossesse. Elle diminue ensuite progressivement jusqu'à l'accouchement[61].

## 2. Hormones de croissances (Somatotropine).

L'hormone de croissance est une hormone protéique d'environ 190 acides aminés qui est synthétisée et sécrétée par des cellules appelées *somatotrophes* dans l'hypophyse antérieure. C'est un acteur majeur dans le contrôle de plusieurs processus physiologiques complexes, dont la croissance et le métabolisme. L'hormone de croissance présente également un intérêt considérable en tant que médicament utilisé à la fois chez l'homme et chez l'animal[62].

- **Effet sur la croissance** : La croissance est un processus très complexe et nécessite l'action coordonnée de plusieurs hormones. Le rôle principal de l'hormone de croissance dans la stimulation de la croissance corporelle est de stimuler le foie et d'autres tissus à sécréter l'IGF-I. L'IGF-I stimule la prolifération des chondrocytes (cellules cartilagineuses), entraînant la croissance osseuse. L'hormone de croissance semble avoir un effet direct sur la croissance osseuse en stimulant la différenciation des chondrocytes[62].

- **L'hormone de croissance synthétique** : la seule autorisée depuis l'interdiction des hormones extractives. Cette hormone qui est utilisée pour traiter le déficit en hormones de croissance chez les enfants ayant un syndrome de Turner, un syndrome de Prader-willi, ou une insuffisance rénale chronique. L'Afssaps précise que les résultats de l'étude sont observationnels, et qu'il n'est pas possible d'établir un lien de causalité entre la surmortalité et la prise de l'hormone de croissance synthétique[63].

### 3. L'insuline recombinante.

L'insuline humaine recombinante est devenue disponible en grande quantité grâce à la technologie de l'ADN recombinant utilisant la fermentation dans des micro-organismes (bactéries ou levures). L'insuline recombinante a un niveau de pureté supérieur et une qualité constante par rapport à l'insuline semi-synthétique. Le procédé de biosynthèse a été initialement développé par Genentech et rapidement appliqué à l'échelle industrielle par Eli Lilly, suivi du développement de procédés pharmaceutiques et cliniques chez Novo Nordisk et Sanofi (anciennement Hoechst AG/Hoechst Marion Roussel/Aventis). Ces sociétés sont les principaux fabricants d'insuline humaine recombinante[64].

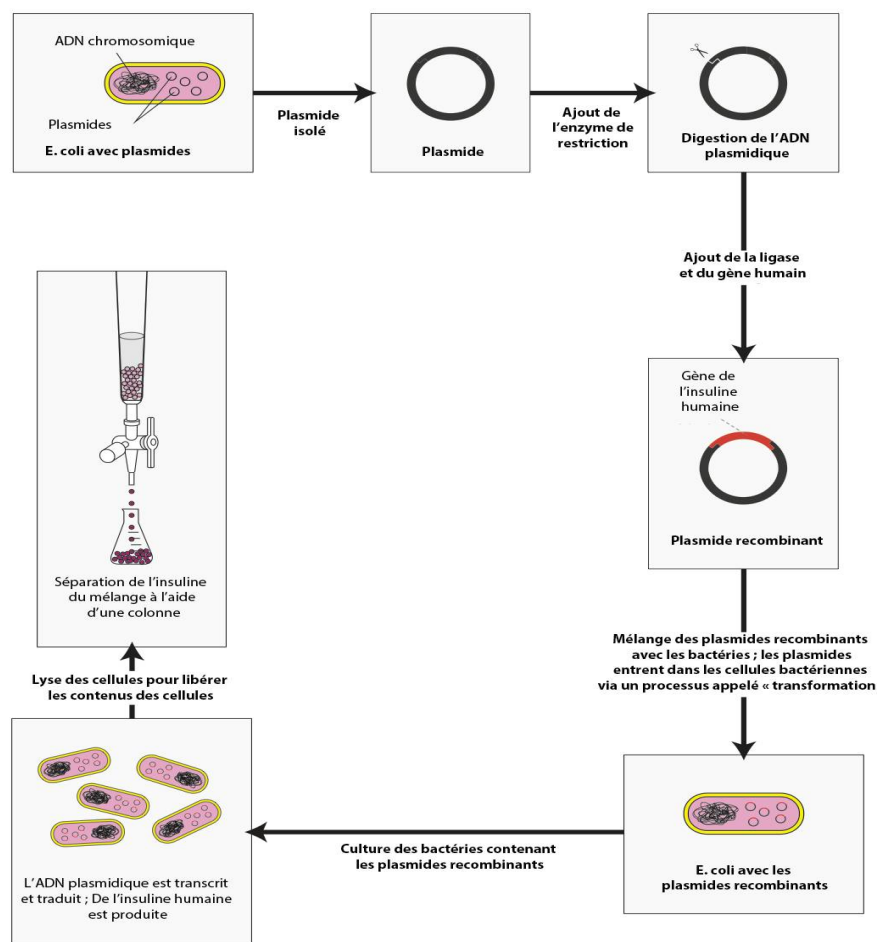


Figure 8: aperçu général du processus d'expression de l'insuline humaine dans les cellules bactériennes.

### 3.1. Production de l'insuline :

Pour faire cela, on va utiliser les micro-organismes.

#### 3.1.1. La modification génétique :

Pour que la bactérie ou le micro-organisme produise de l'insuline, il faut la modifier génétiquement.

Les scientifiques vont procéder de la manière suivante :

- Ils vont isoler et extraire dans une cellule humaine à l'aide d'une enzyme de restriction (protéine qui sert à couper) le gène INS codant pour l'insuline qui se trouve sur le chromosome 11.
- Dans un même temps, ils vont aussi extraire du micro-organisme (dans ce cas la bactérie) le plasmide (molécule d'ADN distincte de l'ADN chromosomique, capable de réplication autonome et non essentielle à la survie de la cellule[65]). On va couper ce plasmide avec une enzyme de restriction pour pouvoir y introduire le gène INS.
- Le gène de l'insuline va être lié au plasmide avec une ligase (enzyme qui crée de nouvelle liaison).
- Puis le plasmide appelé *plasmide recombiné* va être réintroduit dans une bactérie.
- La bactérie (*Escherichia coli*) croyant que l'insuline est utile à sa survie va naturellement la fabriquer.
- Les bactéries vont être délicatement sélectionnées avec d'être mis en culture[66].

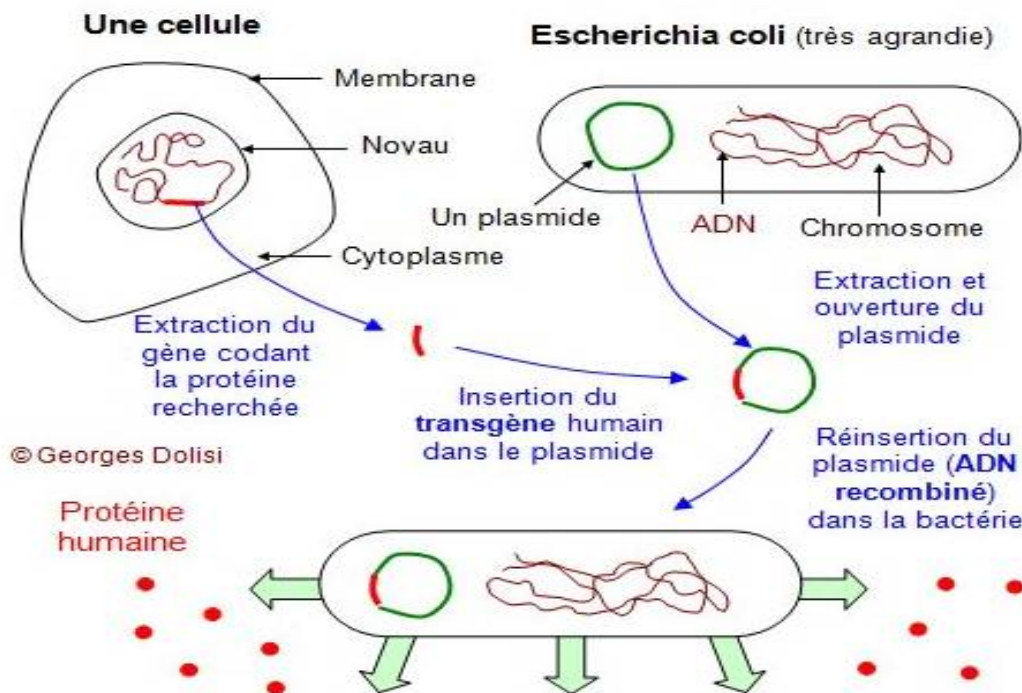


Figure 9: Schéma d'une modification génétique[66].

### 3.1.2. La culture :

Les bactéries vont être ensuite mises dans un bioréacteur appelé fermentateur. Elles vont ensuite se multiplier très rapidement sous la présence d'une solution nutritive[66].

### 3.1.3. Fermentation :

Durant cette période les bactéries vont produire de l'insuline. Les scientifiques doivent toujours maintenir des conditions idéales (température, taux de sucre...)[66].

### 3.1.4. Purification :

Une fois la fermentation est terminée, il faut récupérer le produit fabriqué par la bactérie. Pour cela, il faut séparer à l'aide d'une centrifugeuse l'insuline de la bactérie[66].

La bactérie est ensuite détruite par des agents désinfectants[66].

### 3.1.5. Formulation :

Le produit va être stabilisé puis conditionné et préparé pour le transport[66].

#### 4. L'albumine sérique humaine recombinante.

L'albumine sérique humaine (HSA) est la protéine la plus abondante trouvée dans le plasma sanguin humain. Elle est produite dans le foie. Les fonctions biologiques de l'albumine comprennent la normalisation de la pression sanguine osmotique colloïdale et le transport et la métabolisation de molécules endogènes et exogènes (par exemple, acides gras, acides aminés, stéroïdes, hormones, métaux) et de médicaments pharmaceutiques. L'albumine sérique humaine recombinante d'Oryza Sativa (OSrHSA) est génétiquement modifiée et dérivée d'un système d'expression à base de riz. Il s'agit d'un produit hautement purifié et totalement exempt d'animaux, de virus et de bactéries qui a été développé comme alternative à la HSA dérivée du plasma, à laquelle elle est structurellement équivalente[67].

##### ❖ Avantages et applications :

L'OSrHSA est d'origine végétale, ce qui élimine le risque de contaminations bactériennes et virales. De plus, la plus grande cohérence d'OSrHSA permet de gagner du temps tout en offrant de meilleures performances. Enfin, le faible prix de l'OSrHSA permet une réduction du coût du produit en aval sans sacrifier la qualité.

L'OSrHSA convient comme complément de milieu de culture cellulaire pour favoriser la croissance cellulaire et augmenter le rendement en protéines recombinantes. Elle peut également être utilisée comme additif pour les milieux de culture à teneur réduite en sérum ou sans sérum et dans la cryoconservation des cellules. L'OSrHSA est également idéal pour les applications de référence, telles que l'électrophorèse, lorsque les contaminants protéiques ne sont pas souhaités. Il peut également être utilisé comme agent bloquant dans les transferts Western et les applications ELISA[67].

#### 5. Les Facteurs de coagulations.

L'hémophilie est une maladie génétique qui altère la coagulation du sang . Lorsque l'un des gènes qui codent pour les facteurs de coagulation sanguine est absent ou déficient, la moindre blessure peut déclencher de graves épisodes hémorragiques. Étant donné que ces gènes sont situés sur le chromosome X, la maladie est beaucoup plus fréquente chez les hommes que chez les femmes[68].

Dans le monde, plus de 187 000 personnes sont atteintes d'hémophilie. Environ 80 % d'entre eux sont atteints d'hémophilie A, qui affecte le facteur de coagulation VIII. La deuxième forme la plus courante, l'hémophilie B, est due à un déficit en facteur de coagulation IX[68].

### **5.1. Hémophilie A :**

L'hémophilie A est une maladie héréditaire, c'est-à-dire qu'elle se transmet des parents aux enfants. Les chromosomes X et Y sont appelés chromosomes sexuels. Le gène de l'hémophilie est porté sur le chromosome X. L'hémophilie est héritée de manière récessive liée à l'X. Les femelles héritent de deux chromosomes X, un de leur mère et un de leur père (XX). Les mâles héritent d'un chromosome X de leur mère et d'un chromosome Y de leur père (XY). Cela signifie que si un fils hérite d'un chromosome X porteur de l'hémophilie de sa mère, il sera atteint d'hémophilie. Cela signifie également que les pères ne peuvent pas transmettre l'hémophilie à leurs fils. Mais parce que les filles ont deux chromosomes X, même si elles héritent du gène de l'hémophilie de leur mère, elles hériteront très probablement d'un chromosome X sain de leur père et ne seront pas atteintes d'hémophilie. Une fille qui hérite d'un chromosome X contenant le gène de l'hémophilie est appelée porteuse. Elle peut transmettre le gène à ses enfants. De nombreuses femmes porteuses du gène de l'hémophilie ont également une faible expression du facteur, ce qui peut entraîner des saignements menstruels abondants, des ecchymoses faciles et des saignements articulaires. Certaines femmes qui ont le gène de l'hémophilie ont une expression du facteur suffisamment faible pour être diagnostiquées avec l'hémophilie[69].

### **5.2. Hémophilie B :**

L'hémophilie B est un trouble hémorragique génétique rare dans lequel les personnes touchées ont des niveaux insuffisants d'une protéine sanguine appelée facteur IX. Le facteur IX est un facteur de coagulation. Les facteurs de coagulation sont des protéines spécialisées nécessaires à la coagulation du sang, le processus par lequel le sang scelle une plaie pour arrêter le saignement et favoriser la guérison. Les personnes atteintes d'hémophilie B ne saignent pas plus vite que les personnes non atteintes, elles saignent plus longtemps. En effet, il leur manque une protéine impliquée dans la coagulation du sang et ils sont incapables

d'arrêter efficacement le flux sanguin d'une plaie, d'une blessure ou d'un site de saignement. Ceci est parfois appelé saignement prolongé ou épisode hémorragique. L'hémophilie B est classée comme légère, modérée ou grave en fonction du niveau d'activité du facteur IX. Dans les cas bénins, les symptômes hémorragiques peuvent survenir uniquement après une intervention chirurgicale, une blessure ou une intervention dentaire. Dans certains cas modérés et les plus graves, des symptômes hémorragiques peuvent survenir après une blessure mineure ou spontanément, c'est-à-dire sans cause identifiable[70].

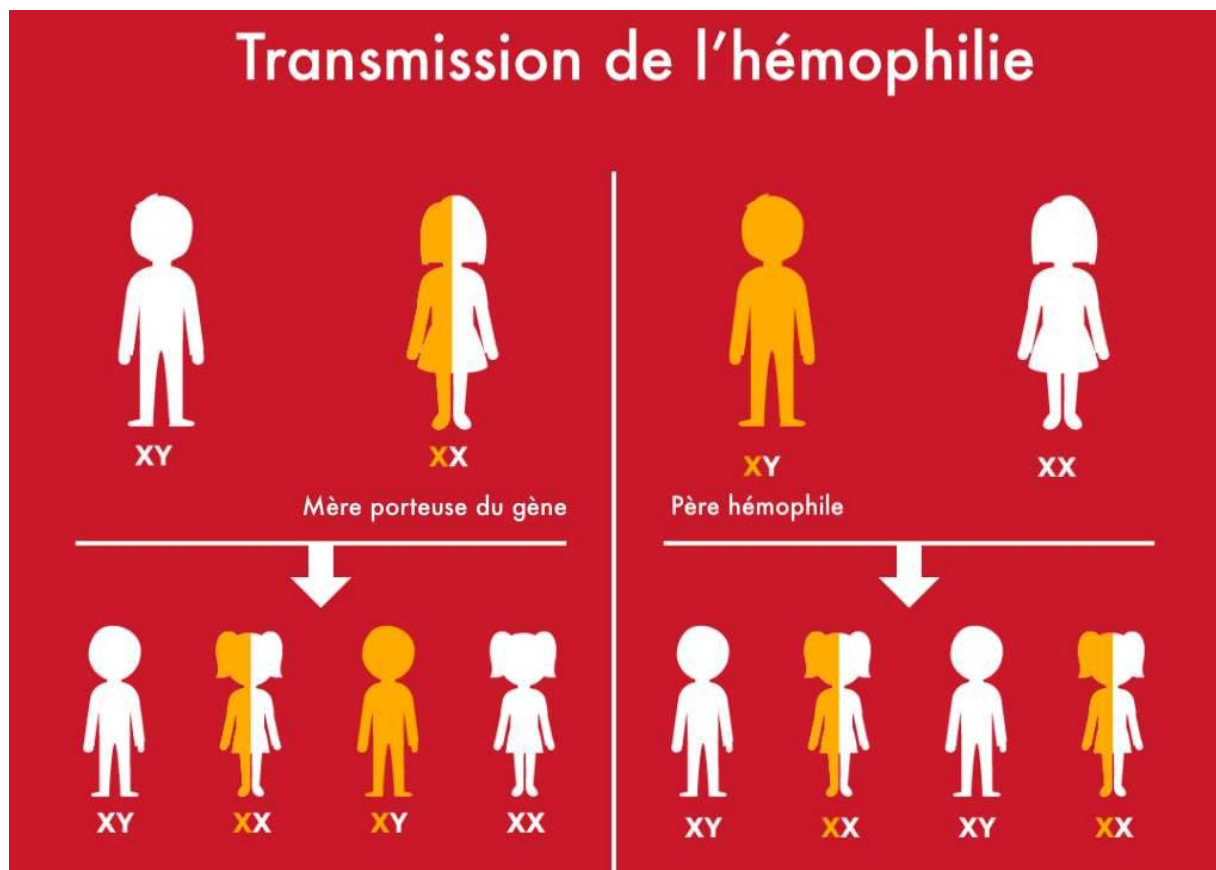


Figure 10: mode de transmission du gène de l'hémophilie[71].

#### ❖ **Facteurs VII activé recombinant :**

la production du facteur VII recombinant fait appel à une lignée de cellules rénales de hamster (BHK) dans lesquelles le facteur VII est purifié grâce à une série d'étapes chromatographiques à l'issue desquelles le facteur FVII s'autoactive et donne le produit final sous le nom générique de NovoSeven[72].

#### ❖ **Benefix :**

Médicament utilisé pour le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B (déficit en FIX)[73].

## LES ANTICORPS MONOCLONAUX.

L'une des façons dont le système immunitaire du corps attaque les substances étrangères consiste à fabriquer un grand nombre d'anticorps. Un anticorps est une protéine qui adhère à une protéine spécifique appelée *antigène*. Les anticorps circulent dans tout le corps jusqu'à ce qu'ils trouvent et s'attachent à l'antigène. Une fois attachés, ils peuvent forcer d'autres parties du système immunitaire à détruire les cellules contenant l'antigène. Les chercheurs peuvent concevoir des anticorps qui ciblent spécifiquement un certain antigène, comme celui que l'on trouve sur les cellules cancéreuses. Ils peuvent ensuite faire de nombreuses copies de cet anticorps en laboratoire. Ceux-ci sont appelés *anticorps monoclonaux* (mAbs ou Moabs). Les anticorps monoclonaux sont utilisés pour traiter de nombreuses maladies, y compris certains types de cancer. Pour fabriquer un anticorps monoclonal, les chercheurs doivent d'abord identifier le bon antigène à attaquer. Trouver les bons antigènes pour les cellules cancéreuses n'est pas toujours facile, et jusqu'à présent, les mAb se sont révélés plus utiles contre certains cancers que d'autres[74].

### 1. Types d'anticorps monoclonaux :

- **Murin** : Ceux-ci sont fabriqués à partir de protéines de souris et les noms des traitements se terminent par **-omab**.
- **Chimérique** : Ces protéines sont une combinaison d'une partie de souris et d'une partie humaine et les noms des traitements se terminent par **-ximab**.
- **Humanisés** : Ceux-ci sont fabriqués à partir de petites parties de protéines de souris attachées à des protéines humaines et les noms des traitements se terminent par **-zumab**.
- **Humain** : Ce sont des protéines entièrement humaines et les noms des traitements se terminent par **-umab**[74].

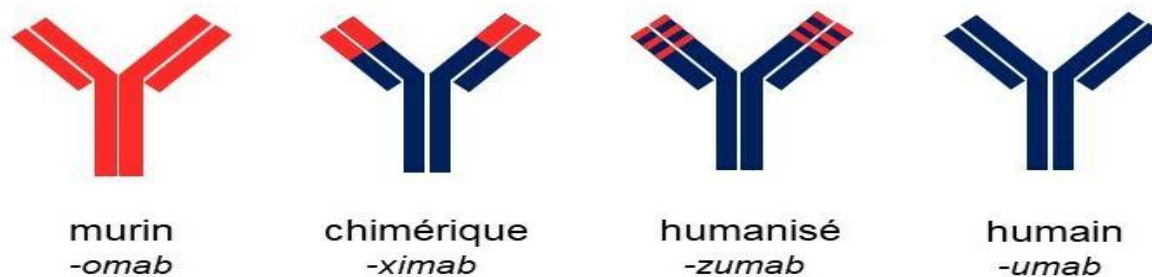


Figure 11: les quatre grands types d'anticorps monoclonaux[75].

## 2. Anticorps monoclonaux contre le COVID-19 :

### 2.1. Ronapreve (Indévimab / Casirivimab)

Fabriqué par Roche, ce médicament est actif contre le variant Delta mais pas sur Omicron. Utilisé chez les patients hospitalisés nécessitant une oxygénothérapie non invasives[76].

Une étude principale portant sur des patients atteints de COVID-19 qui n'avaient pas besoin d'oxygène et qui présentaient un risque accru de voir leur maladie devenir grave a montré que le traitement par Ronapreve à la dose approuvée entraînait moins d'hospitalisations ou de décès par rapport au placebo (traitement fictif). Dans l'ensemble, 0,9 % des patients traités par Ronapreve (11 patients sur 1 192) ont été hospitalisés ou sont décédés dans les 29 jours suivant le traitement, contre 3,4 % des patients sous placebo (40 patients sur 1 193)[77].

Une autre étude principale a examiné les avantages de Ronapreve pour la prévention du COVID-19 chez les personnes qui ont été en contact étroit avec un membre infecté du ménage. Ronapreve s'est avéré efficace pour empêcher les personnes d'être infectées et de développer des symptômes après un contact : parmi les personnes qui ont été testées négatives pour le SRAS-CoV-2 après un contact, moins de personnes ayant reçu Ronapreve ont développé des symptômes dans les 29 jours suivant les résultats de leur test par rapport aux personnes ayant reçu un placebo (1,5 % (11 personnes sur 753) pour Ronapreve contre 7,8 % (59 personnes sur 752) pour le placebo)[77].

Ronapreve s'est également avéré efficace pour prévenir les symptômes chez les personnes infectées. Parmi les personnes testées positives pour le SRAS-CoV-2 après contact, 29 % des personnes (29 sur 100) ayant reçu Ronapreve ont développé des symptômes contre 42,3 % des personnes (44 sur 104) ayant reçu un placebo[77].

## **2.2. Evusheld (tixagévimab/cilgavimab)**

Fabriqué par AstraZeneca, une combinaison d'anticorps à action prolongée, a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence aux États-Unis pour la prophylaxie pré-exposition (prévention) du COVID-19[78]. Actif contre le variant Delta et conserve une activité neutralisante sur le variant Omicron[79].

La Food and Drug Administration (FDA) a accordé une autorisation d'utilisation d'urgence à *Evusheld* pour la prophylaxie pré-exposition au COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus qui pèsent 40 kg ou plus) présentant un déficit immunitaire modéré à sévère en raison d'une condition médicale ou qui sont sous immunosuppresseurs et qui peuvent ne pas développer une réponse immunitaire adéquate à la vaccination contre la COVID-19, ainsi que les personnes pour lesquelles la vaccination contre la COVID-19 n'est pas recommandée. Les destinataires ne doivent pas être actuellement infectés ou avoir été récemment exposés à une personne infectée par le SRAS-CoV-2[78].

## **2.3. Bamlanivimab/etesivimab.**

Fabriqué par Lilly, Le bamlanivimab et l'étésevimab ensemble n'ont pas été approuvés, mais ont été autorisés pour une utilisation d'urgence par la FDA. Le bamlanivimab et l'étésevimab sont autorisés à être administrés ensemble pour le traitement de la COVID-19 légère à modérée chez les adultes et les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés, avec des résultats positifs au test viral direct du SRAS-CoV-2, et qui présentent un risque élevé de progression vers COVID-19 grave, y compris hospitalisation ou décès. Il ne sont pas autorisé chez les patients quel que soit leur âge qui nécessitent une oxygénothérapie ou une assistance respiratoire[80]. Activité non optimale sur Delta et inactif sur le variant Omicron[79].

## LES CYTOKINES.

### 1. Caractéristiques des Cytokines.

Le terme « cytokine » est dérivé d'une combinaison de deux mots grecs - « cyto » signifiant cellule et « kinos » signifiant mouvement. Les cytokines sont des molécules de signalisation cellulaire qui facilitent la communication de cellule à cellule dans les réponses immunitaires et stimulent le mouvement des cellules vers les sites d'inflammation, d'infection et de traumatisme[81]. Elles sont une centaine et classées suivant leurs structures. Parmi elles on trouve : les chimiokines, les interférons, les interleukines, le TNF- $\alpha$ [82]. Les cytokines ne peuvent agir que par l'intermédiaire de récepteurs qui doivent être présents sur les cellules.

### 2. Rôles de cytokines les plus courantes.

#### 2.1. Les chimiokines :

Les chimiokines sont une famille de **cytokines chimioattractantes** (petites protéines sécrétées par les cellules qui influencent le système immunitaire) qui jouent un rôle vital dans la migration cellulaire à travers les veinules du sang vers les tissus et vice versa, et dans l'**induction du mouvement cellulaire** en réponse à un produit chimique ( chimiokine) gradient par un processus connu sous le nom de **chimiotaxie** . De plus, les chimiokines régulent également le développement des organes lymphoïdes et la différenciation des lymphocytes T, interviennent dans la métastase des cellules tumorales et il a récemment été démontré qu'elles avaient une fonction dans le système nerveux en tant que neuromodulateurs[83].

#### 2.2. Le TNF- $\alpha$ (facteur de nécrose tumorale alpha) :

Produite notamment par les macrophages et les monocytes. Elle est la plus importante des cytokines pro-inflammatoires. Elle agit au niveau du foie en induisant la production de molécule de la phase aigue de l'inflammation[82].

### 2.3. Les interleukines (IL).

*L'IL-1* : cytokines pro-inflammatoire produite par les monocytes et les macrophages qui stimule la production des prostaglandines qui sera à l'origine de la fièvre, ainsi qu'au niveau du foie pour la synthèse de molécules de la phase aigue de l'inflammation[84]-[82].

*L'IL-4* : produite par les cellules NKT. Son rôle est d'induire la différenciation des lymphocytes T auxiliaires naifs (TH0) en lymphocytes Th2[85].

*L'IL-6* : Agit au niveau de foie lors d'une infection et active la synthèse des molécules de la phase aigue de l'inflammation[82].

*L'IL-7* : Joue un rôle dans la maturation des lymphocytes B.

*L'IL-10* : régule la réaction inflammatoire, permettant qu'elle ne devienne pas exagérée et donc pathologique[82].

### 2.4. Les interférons.

L'une des nombreuses protéines apparentées produites par les cellules du corps en réponse défensive à un virus. Ce sont des modulateurs importants de la réponse immunitaire[86].

L'interféron a été nommé pour sa capacité à interférer avec la prolifération virale. Les diverses formes d'interféron sont la défense la plus rapide et la plus importante de l'organisme contre les virus. Les interférons peuvent également combattre les infections bactériennes et parasitaires, inhiber la division cellulaire et favoriser ou entraver la différenciation des cellules. Ils sont produits par tous les animaux vertébrés et éventuellement par certains invertébrés également[86].

**Roféron-A (Interféron alpha-2a recombinant) :** Roféron-A (interféron alfa-2a, recombinant) est un produit protéique stérile à utiliser par injection. Roféron-A (interféron alfa-2a, recombinant) est fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant qui utilise une bactérie *Escherichia coli* génétiquement modifiée contenant de l'ADN qui code pour la protéine humaine. L'interféron alfa-2a, recombinant est une protéine hautement purifiée contenant 165 acides aminés, et il a un poids moléculaire approximatif de 19 000 daltons. La fermentation est effectuée dans un milieu nutritif défini contenant l'antibiotique tétracycline chlorhydrate, 5 mg/L. Cependant, la présence de l'antibiotique n'est pas détectable dans le produit final[87].

Utilisé pour traiter :

- Infection virale : hépatite B chronique ou hépatite C.
- Cancers du sang ( lymphomes cutané à cellules T et leucémies myéloïde chroniques ...)
- Cancer du rein, mélanome malin et lymphome folliculaire non-hodgkiniens.

## LES VACCINS.

De nouveaux développements en biotechnologie ont conduit à un certain nombre de nouvelles approches pour le développement de vaccins visant à prévenir les maladies infectieuses. Un vaccin est une préparation obtenue à partir de micro-organismes (bactéries, virus) ou de leurs produits métaboliques et utilisée pour immuniser les personnes et les animaux à des fins préventives et thérapeutiques. Pour la première fois, la vaccination des personnes a été utilisée en 1798 par le médecin anglais E. Jenner pour se protéger contre la variole. Il a utilisé le vaccin contre le cowpox[88].

Il n'est pas toujours possible de créer des vaccins contre de nouvelles infections en utilisant des technologies anciennes et éprouvées. Certains organismes, comme le virus de l'hépatite B, sont presque impossibles à cultiver en culture cellulaire pour produire un vaccin inactivé. Dans de nombreux cas, les vaccins à base de microbes tués sont inefficaces et les vaccins vivants sont trop dangereux. De grands espoirs étaient placés sur des vaccins à base de protéines antigéniques recombinantes (c'est ainsi que le vaccin contre l'hépatite B a été créé dans les années 1980). Mais maintenant, il est devenu évident que de nombreux vaccins recombinants provoquent une faible réponse immunitaire. La raison en est probablement que ces préparations contiennent une protéine « nue » et manquent d'autres structures moléculaires qui sont souvent nécessaires pour déclencher une réponse immunitaire[89].

### 1. Vaccins protéiques recombinants.

Les vaccins recombinants sont fabriqués à partir de cellules bactériennes ou de levure. Un petit morceau d'ADN est prélevé depuis le virus ou la bactérie contre lequel on veut se protéger et inséré dans les cellules productrices. Par exemple, pour fabriquer le vaccin contre l'hépatite B, une partie de l'ADN du virus de l'hépatite B est insérée dans l'ADN des cellules de levure. Ces cellules de levure sont alors capables de produire l'une des protéines de surface du virus de l'hépatite B, qui est purifiée et utilisée comme principe actif dans le vaccin.

La plupart des vaccins du calendrier britannique sont des vaccins sous-unitaires qui ne contiennent aucune bactérie ou virus entier. ("Acellulaire" signifie "ne contenant aucune cellule entière".) Au lieu de cela, ces types de vaccins contiennent des polysaccharides

(sucres) ou des protéines provenant de la surface de bactéries ou de virus. Ces polysaccharides ou protéines sont les parties que notre système immunitaire reconnaît comme « étrangères », et on les appelle des antigènes. Même si le vaccin ne contient que quelques-unes des milliers de protéines d'une bactérie, elles sont suffisantes en elles-mêmes pour déclencher une réponse immunitaire qui peut protéger contre la maladie[90].

## **2. Vaccin contre l'hépatite B.**

Les gens sont protégés contre l'infection par le virus de l'hépatite B en produisant une réponse immunitaire à une protéine qui se trouve à la surface du virus. Lorsque le virus de l'hépatite B se développe dans le foie, une quantité excessive de cette protéine de surface est produite. Le vaccin contre l'hépatite B est fabriqué en prenant la partie du virus qui fabrique la protéine de surface (« gène de la protéine de surface ») et en l'introduisant dans des cellules de levure. Les cellules de levure produisent ensuite de nombreuses copies de la protéine qui sont ensuite utilisées pour fabriquer le vaccin. Lorsque la protéine de surface est administrée aux enfants dans le vaccin, leur système immunitaire produit une réponse immunitaire qui les protège contre l'infection par le virus de l'hépatite B[91].

Le premier vaccin contre l'hépatite B a été fabriqué dans les années 1980 en prélevant du sang de personnes infectées par le virus de l'hépatite B et en séparant ou en purifiant la protéine de surface du virus infectieux. Parce que du sang était utilisé, il y avait un risque de contamination du vaccin avec d'autres virus qui pourraient être trouvés dans le sang, comme le VIH. Bien que la contamination par le VIH ait été un risque théorique du vaccin contre l'hépatite B dérivé du sang, personne n'a jamais contracté le VIH à partir du vaccin contre l'hépatite B. En effet, le sang utilisé pour fabriquer le vaccin a été soumis à une série de produits chimiques et de traitements qui ont inactivé tout virus contaminant possible. Aujourd'hui, il n'y a aucun risque de contamination du vaccin par d'autres virus car la protéine de surface est fabriquée en laboratoire[91].

### 3. Vaccin contre le papillomavirus humain.

Le papillomavirus humain (VPH) est un virus qui infecte la peau, la région génitale et la muqueuse du col de l'utérus. Il existe de nombreux types de papillomavirus (environ 100). Certains types de papillomavirus provoquent des verrues sur la peau, certains types provoquent des verrues dans les zones anales et génitales et certains types provoquent un cancer du col de l'utérus[92].

Le VPH est la maladie sexuellement transmissible la plus courante aux États-Unis et dans le monde. Vingt millions d'Américains sont actuellement infectés par le VPH et 6 millions d'Américains supplémentaires sont infectés chaque année. La moitié des personnes nouvellement infectées par le VPH ont entre 15 et 24 ans[92].

Le VPH se transmet d'une personne à une autre par contact génital. Bien que cela se produise le plus souvent lors de rapports sexuels, cela peut également se produire lors de rapports sexuels oraux ou anaux ou par contact génital à génital en l'absence de rapports sexuels[92].

Le vaccin contre le VPH est fabriqué à partir d'une protéine qui réside à la surface du virus. La protéine est cultivée en laboratoire dans des cellules de levure. Une fois la protéine cultivée, elle s'assemble pour ressembler au virus HPV ; cependant, surtout, il ne contient pas de matériel génétique du VPH, il ne peut donc pas se reproduire ni causer de maladie. Le vaccin est composé de la protéine de surface de neuf types différents de VPH[92].



---

***Chapitre IV :***  
***Vaccin Biontech Pfizer***  
***(COMIRNATY).***

---



## LES DIFFERENTS TYPES DE VACCINS COVID-19

En règle générale, de nombreux vaccins candidats seront évalués avant que l'un d'entre eux ne se révèle à la fois sûr et efficace. Par exemple, de tous les vaccins qui sont étudiés en laboratoire et sur des animaux de laboratoire, environ 7 sur 100 seront considérés comme suffisamment bons pour passer aux essais cliniques chez l'homme. Parmi les vaccins qui parviennent aux essais cliniques, seulement un sur cinq réussit. Le fait d'avoir de nombreux vaccins différents en développement augmente les chances qu'il y ait un ou plusieurs vaccins efficaces qui se révéleront sûrs et efficaces pour les populations prioritaires visées[93].

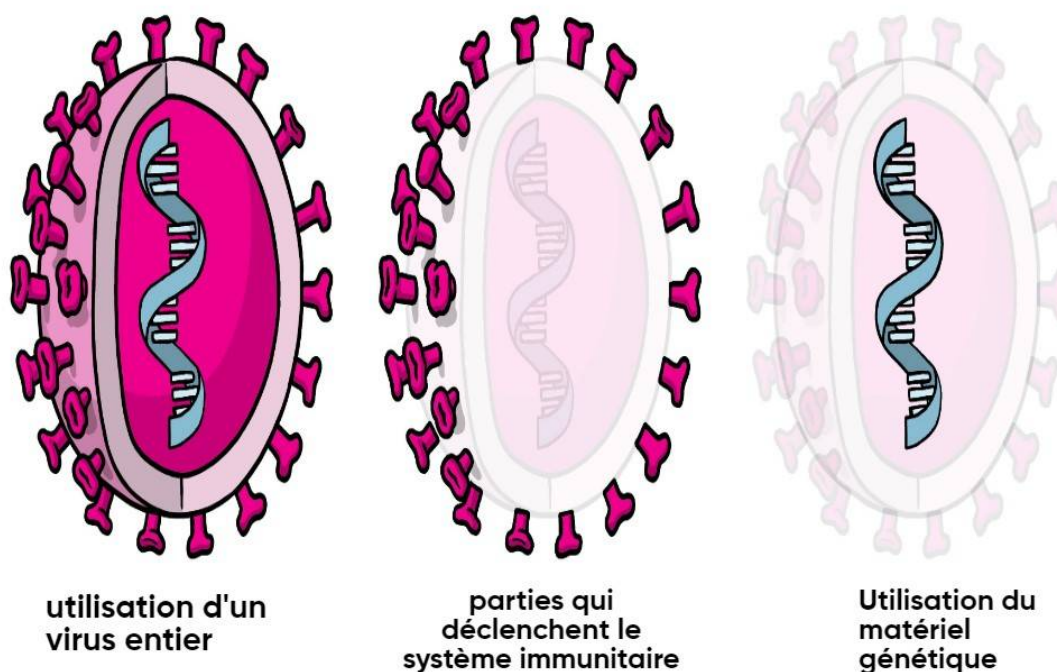


Figure 12: les 3 principales méthodes pour obtenir un vaccin[93].

## 1. L'approche du virus entier.

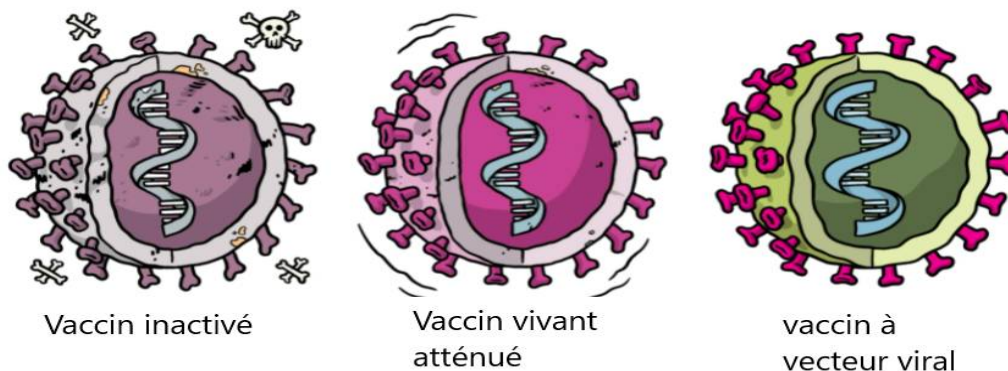


Figure 13: l'approche du microbe entier[93].

### 1.1. Vaccin inactivé :

Ce sont des vaccins qui ont perdu tout pouvoir infectant par des procédés physico-chimiques. De nombreux vaccins régulièrement utilisés, tels que les vaccins ROR et les vaccins contre la varicelle, sont des vaccins vivants atténués. Ces vaccins contiennent une version affaiblie du virus vivant, pour l'empêcher de provoquer la maladie mais pour encourager tout de même la production de lymphocytes T. Les vaccins inactivés sont une autre forme de vaccin, où le virus est inactivé pendant le processus de fabrication du vaccin[94].

Pour fabriquer un vaccin inactivé, le virus doit être cultivé dans des milieux de culture. Cela peut souvent être une première étape limitante dans la production de vaccins, car les producteurs doivent comprendre quelles conditions favorisent la croissance virale. L'inactivation du virus se fait par la chaleur. Parfois, l'inactivation est effectuée avec des produits chimiques tels que le formol. Lorsque le vaccin en cours de production est fractionné, c'est-à-dire qu'il est à base de protéines ou de polysaccharides, le vaccin subit une purification supplémentaire de sorte qu'il ne reste que les sous-unités d'intérêt[94].

## **1.2. Vaccin à vecteur viral :**

Ce type de vaccin utilise un virus sûr pour délivrer des sous-parties spécifiques - appelées protéines - du germe d'intérêt afin qu'il puisse déclencher une réponse immunitaire sans provoquer de maladie. Pour ce faire, les instructions pour fabriquer des parties particulières de l'agent pathogène d'intérêt sont insérées dans un virus sûr. Le virus sûr sert alors de plate-forme ou de vecteur pour délivrer la protéine dans le corps. La protéine déclenche la réponse immunitaire. Le vaccin Ebola est un vaccin à vecteur viral et ce type peut être développé rapidement[93].

## **1.3. Vaccin vivant atténué**

Le virus ou la bactérie est fonctionnel/vivant mais a été affaibli de sorte qu'il peut se répliquer plusieurs fois dans le corps et générer une réponse immunitaire sans provoquer la maladie. Le vaccin BCG contient des bactéries tuberculeuses vivantes affaiblies[95].

Après la vaccination, les virus ou bactéries vaccinaux affaiblis se répliquent (se multiplient) chez la personne vaccinée. Cela signifie qu'une dose relativement faible de virus ou de bactéries peut être administrée afin de stimuler une réponse immunitaire[95].

Les vaccins vivants atténués ne provoquent généralement pas de maladie chez les vaccinés qui ont un système immunitaire sain. Si un vaccin vivant atténué provoque une maladie, par exemple la varicelle due au virus vaccinal, il est généralement plus bénin que la maladie contractée par une autre personne de la communauté[95].

S'il est administré à une personne dont la réponse du système immunitaire est altérée, par exemple une leucémie ou une infection par le VIH, ou qui prend des médicaments immunosuppresseurs, l'administration d'un vaccin vivant atténué peut provoquer une maladie grave en raison de la réplication incontrôlée (croissance) du virus vaccinal[95].

## 2. l'approche par sous-unité

Vaccins sous-unitaires



Ces vaccins contiennent des protéines ou des sucres dérivés de l'organisme pathogène.

**Figure 14: Vaccins sous-unitaire[93].**

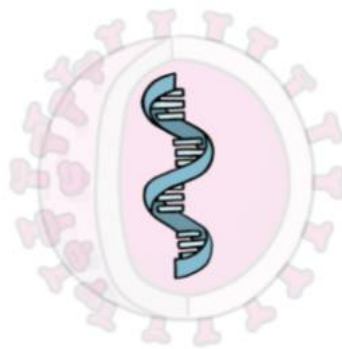
Plutôt que d'injecter un agent pathogène entier pour déclencher une réponse immunitaire, les vaccins sous-unitaires (parfois appelés vaccins acellulaires) en contiennent des fragments purifiés, qui ont été spécialement sélectionnés pour leur capacité à stimuler les cellules immunitaires. Étant donné que ces fragments sont incapables de provoquer une maladie, les vaccins sous-unitaires sont considérés comme très sûrs.

Il en existe plusieurs types : les vaccins à sous-unités protéiques contiennent des protéines isolées spécifiques provenant d'agents pathogènes viraux ou bactériens ; les vaccins polysaccharidiques contiennent des chaînes de molécules de sucre (polysaccharides) présentes dans les parois cellulaires de certaines bactéries ; les vaccins sous-unitaires conjugués lient une chaîne polysaccharidique à une protéine porteuse pour essayer de stimuler la réponse immunitaire. Seuls des vaccins à sous-unités protéiques sont en cours de développement contre le virus qui cause le COVID-19[96].

D'autres vaccins sous-unitaires sont déjà largement utilisés. Les exemples incluent les vaccins contre l'hépatite B et la coqueluche acellulaire (sous-unité protéique), le vaccin pneumococcique polysaccharidique (polysaccharide) et le vaccin MenACWY, qui contient des polysaccharides de la surface de quatre types de bactéries responsables de la méningococcie associée à l'anatoxine diphtérique ou tétanique ( sous-unité conjuguée)[96].

### 3. L'approche génétique (Vaccins à acide nucléique)

#### Vaccin à acide nucléique



Utilisation du matériel génétique spécifiques :  
ADN ou ARN

**Figure 15: l'approche génétique vaccin à acide nucléique[93] .**

Contrairement aux approches vaccinales qui utilisent un microbe entier affaibli ou mort ou des parties de celui-ci, un vaccin à acide nucléique utilise simplement une section de matériel génétique qui fournit les instructions pour des protéines spécifiques, pas le microbe entier. L'ADN et l'ARN sont les instructions que nos cellules utilisent pour fabriquer des protéines. Dans nos cellules, l'ADN est d'abord transformé en ARN messager, qui est ensuite utilisé comme modèle pour fabriquer des protéines spécifiques[93].

Dans le cas des vaccins à ADN, un morceau d'ADN codant pour l'antigène est d'abord inséré dans un plasmide bactérien. Il s'agit d'un morceau d'ADN circulaire utilisé par une bactérie pour stocker et partager des gènes qui peuvent bénéficier à sa survie - un peu comme une clé USB. Les plasmides peuvent se répliquer indépendamment de l'ADN chromosomique principal et fournir un outil simple pour transférer des gènes entre les cellules. Pour cette raison, ils sont déjà largement utilisés dans le domaine du génie génétique[97].

Les plasmides d'ADN portant l'antigène sont généralement injectés dans le muscle, mais l'un des principaux défis consiste à les faire traverser les cellules des personnes. C'est une étape essentielle, car la machinerie qui permet de traduire l'antigène en protéine est située à l'intérieur des cellules. Diverses technologies sont en cours de développement pour faciliter ce processus - telles que l'électroporation, où de courtes impulsions de courant électrique sont utilisées pour créer des pores temporaires dans les membranes cellulaires des patients ; un « canon à gènes » qui utilise de l'hélium pour propulser l'ADN dans les cellules de la peau ; et encapsuler l'ADN dans des nanoparticules conçues pour fusionner avec la membrane cellulaire[97].

Les vaccins à ARN codent l'antigène d'intérêt dans l'ARN messager (ARNm) ou l'ARN auto-amplifié (ARNa) - des modèles moléculaires utilisés par les usines cellulaires pour produire des protéines. En raison de sa nature transitoire, il n'y a aucun risque qu'il s'intègre à notre propre matériel génétique. L'ARN peut être injecté par lui-même, encapsulé dans des nanoparticules (comme l'est le vaccin Covid à base d'ARNm de Pfizer), ou introduit dans des cellules en utilisant certaines des mêmes techniques que celles développées pour les vaccins à ADN[97].

Une fois que l'ADN ou l'ARN est à l'intérieur de la cellule et qu'elle commence à produire des antigènes, ceux-ci sont ensuite affichés à sa surface, où ils peuvent être détectés par le système immunitaire, déclenchant une réponse. Cette réponse comprend les lymphocytes T tueurs, qui recherchent et détruisent les cellules infectées, ainsi que les lymphocytes B producteurs d'anticorps et les lymphocytes T auxiliaires qui soutiennent la production d'anticorps[97].

## Comment fonctionne un vaccin à ARN messager?

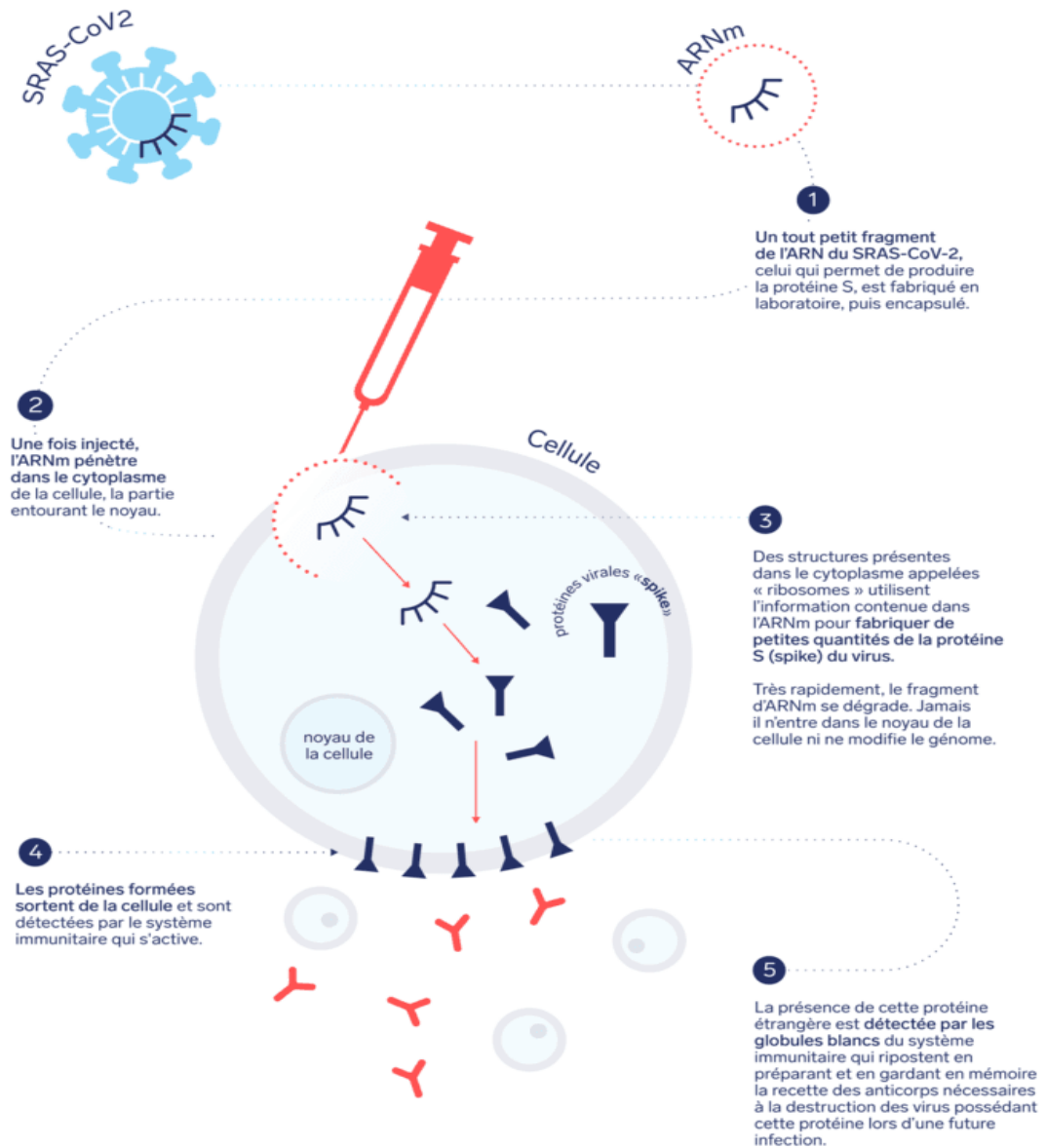


Figure 16: comment fonctionne un vaccin à ARN messager[98].

## UTILISATIONS MEDICALES.

La pandémie de COVID-19 a entraîné une morbidité et une mortalité importantes dans le monde, ainsi que des problèmes sociaux, éducatifs majeurs, et les perturbations économiques. Il existe un besoin mondial urgent de développer des vaccins efficaces et sûrs et de les rendre disponibles à grande échelle et équitablement dans tous les pays. Comme un approvisionnement suffisant en vaccins ne sera pas immédiatement disponible pour vacciner tous ceux qui pourraient en bénéficier, les pays sont recommandés d'utiliser la feuille de route de priorisation de l'OMS et le cadre de valeurs de l'OMS comme guide pour leur hiérarchisation des groupes cibles. Tant que les approvisionnements en vaccins sont très limités, la feuille de route recommande que la priorité doit être accordée dans un premier temps aux agents de santé à haut risque et aux personnes âgées avec et sans comorbidités. À mesure que de plus en plus de vaccins deviennent disponibles, des groupes prioritaires supplémentaires doivent être vaccinés comme indiqué dans la feuille de route de l'OMS pour la priorisation, en tenant compte les données épidémiologiques nationales et autres considérations pertinentes. De plus, pour des raisons d'équité mondiale, tant que de nombreuses parties du monde sont confrontés à des pénuries extrêmes de vaccins, l'OMS recommande que les pays qui ont atteint une couverture vaccinale élevée (primaire séries et rappels) dans leurs populations à haut risque donnent la priorité au partage mondial des vaccins COVID-19[99].

### 1. Populations spécifiques.

Le vaccin s'est avéré sûr et efficace chez les personnes atteintes de diverses affections associées à un risque accru de maladie grave. Cela comprend l'hypertension, le diabète, l'asthme, les maladies pulmonaires, hépatiques ou rénales, ainsi que les infections chroniques stables et contrôlées. Compte tenu du risque important de COVID-19 sévère pour les personnes modérément ou sévèrement immunodéprimées (ICP), l'OMS conseille une série primaire étendue (3 doses) sur la base des données disponibles, bien qu'une surveillance individuelle de la sécurité soit nécessaire, tout comme la consultation du médecin traitant[100].

Les personnes vivant avec le VIH courent un risque plus élevé de contracter une maladie grave à COVID-19. Il existe des données de sécurité limitées sur les personnes infectées par le VIH dont la maladie est bien contrôlée à partir des essais cliniques. Les vaccinés séropositifs connus doivent être informés et, si possible, conseillés sur les données

disponibles. La vaccination peut être proposée aux personnes qui ont eu la COVID-19 dans le passé. Mais étant donné l'approvisionnement limité en vaccins, les individus peuvent souhaiter différer leur propre vaccination COVID-19 jusqu'à 6 mois à compter du moment de l'infection par le SRAS-CoV-2. Cependant, il faut tenir compte des variantes préoccupantes en circulation. Dans de tels contextes, une vaccination plus précoce après l'infection est conseillée, par exemple dans les 90 jours suivant l'infection naturelle. L'efficacité du vaccin devrait être similaire chez les femmes qui allaitent et chez les autres adultes. L'OMS recommande l'utilisation du vaccin chez les femmes qui allaitent comme chez les autres adultes. L'OMS ne recommande pas d'interrompre l'allaitement à cause de la vaccination[100].

### **1.1. Vaccin et grossesse :**

Compte tenu des conséquences néfastes de la maladie COVID-19 pendant la grossesse et des données croissantes soutenant un profil d'innocuité favorable du BNT162b2 pendant la grossesse, l'OMS recommande l'utilisation du BNT162b2 chez les femmes enceintes. L'OMS ne recommande pas de test de grossesse avant la vaccination. L'OMS ne recommande pas de retarder ou d'interrompre une grossesse à cause de la vaccination[100].

### **1.2. Recommandations de l'OMS pour les enfants et les adolescents :**

Ce vaccin est sans danger pour les personnes âgées de 5 ans et plus, avec un ajustement de la posologie recommandée pour les personnes âgées de 5 à 11 ans. Un essai de phase 3 chez des enfants âgés de 12 à 15 ans a montré une efficacité élevée et une bonne innocuité dans ce groupe d'âge, conduisant à une extension de l'indication d'âge précédente de 16 ans à 12 ans et plus. Un essai de phase 3 chez des enfants âgés de 5 à 11 ans a montré des résultats de réponse immunitaire et de sécurité similaires. L'OMS recommande que les pays n'envisagent d'utiliser le vaccin chez les enfants âgés de 5 à 17 ans que lorsqu'une couverture vaccinale élevée avec 2 doses a été atteinte dans les groupes hautement prioritaires tels qu'identifiés dans la feuille de route de priorisation de l'OMS. Les enfants et les adolescents âgés de 5 à 17 ans présentant des comorbidités qui les exposent à un risque significativement plus élevé de maladie COVID-19 grave devraient se voir proposer la vaccination, aux côtés d'autres groupes à haut risque[100].

### 1.3. Vaccin et allaitement

Les vaccins sont efficaces pour prévenir la COVID-19 chez les personnes qui allaitent. Des rapports récents ont montré que les personnes qui allaitent et qui ont reçu des vaccins à ARNm COVID-19 ont des anticorps dans leur lait maternel, ce qui pourrait aider à protéger leurs bébés. Plus de données sont nécessaires pour déterminer le niveau de protection que ces anticorps peuvent fournir au bébé[101]. Le CDC recommande aux personnes qui allaitent de se faire vacciner et de se tenir au courant de leurs vaccins contre le COVID-19, y compris de se faire vacciner contre le COVID-19 lorsqu'il est temps de s'en procurer un. Pfizer-BioNTech ou Moderna (vaccins à ARNm COVID-19) sont préférés au vaccin J&J/Janssen COVID-19 pour la primovaccination et la vaccination de rappel, mais le vaccin J&J/Janssen COVID-19 peut être envisagé dans certaines situations[101].

### 1.4. Personnes allergiques à l'un des ingrédients du vaccin :

Si vous avez eu une réaction allergique grave ou une réaction allergique immédiate - même s'il ne s'agissait pas d'une allergie grave connue diagnostiquée - à l'un des ingrédients d'un vaccin ARNm COVID-19, vous ne devriez recevoir aucun des vaccins ARNm COVID-19 actuellement disponibles. (Pfizer-BioNTech et Moderna)[102].

## 2. Efficacité.

Deux doses administrées à 21 jours d'intervalle, donne une protection de 95% contre le Covid19. Au total, 43 548 participants ont été randomisés, dont 43 448 ont reçu des injections : 21 720 avec BNT162b2 et 21 728 avec un placebo. Il y a eu 8 cas de Covid-19 avec apparition au moins 7 jours après la deuxième dose parmi les participants assignés au BNT162b2 et 162 cas parmi ceux assignés au placebo ; Le BNT162b2 était efficace à 95 % pour prévenir le Covid-19 (intervalle de crédibilité à 95 %, 90,3 à 97,6). Une efficacité vaccinale similaire (généralement de 90 à 100 %) a été observée dans des sous-groupes définis par l'âge, le sexe, la race, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle de base et la présence de conditions coexistantes. Parmi 10 cas de Covid-19 sévère apparus après la première dose, 9 sont survenus chez des receveurs du placebo et 1 chez un receveur du BNT162b2. Le profil d'innocuité du BNT162b2 était caractérisé par une douleur à court terme légère à modérée au site d'injection, de la fatigue et des maux de tête[103].

Au 31 août 2021, 217 millions d'infections et plus de 4,5 millions de décès ont été attribués au SRAS-CoV-2, appelé aussi la pandémie de COVID-19[104]. Les impacts mondiaux sur des secteurs tels que l'économie et la santé publique ont été catastrophiques en raison des restrictions publiques et du confinement. Une solution potentielle pour mettre fin à la pandémie a été introduite par l'émergence de vaccins sûrs et efficaces. Les premiers essais cliniques pour de nombreux vaccins se sont avérés très efficaces contre la variante de référence du SRAS-CoV-2 et plus de 5 milliards de doses de vaccin ont été administrées au 31 août 2021[105]. Cependant, une fois que de nouvelles variantes du virus ont été découvertes dans la population, il y a eu une inquiétude croissante concernant le niveau de protection assuré par les vaccins. Une modélisation mathématique a démontré la possibilité d'acquérir un haut niveau d'immunité dans la population si l'efficacité du vaccin est maintenue à travers les différentes souches[106]. Le niveau d'efficacité du vaccin requis pour atteindre un niveau de protection communautaire pose une question difficile. Selon la modélisation informatique et les expériences de simulation, une efficacité vaccinale minimale de 60 % est nécessaire pour mettre fin à une épidémie en cours si la couverture vaccinale est de 100 %[106]. Cependant, étant donné qu'une couverture vaccinale de 100 % est hautement improbable pour diverses raisons, notamment l'hésitation et les pénuries de vaccins dans de nombreuses régions du monde, l'efficacité requise augmente encore. La même étude simule qu'une efficacité de 80% est requise pour une couverture vaccinale de 75% pour mettre fin à une épidémie en cours[106]. Selon une autre analyse, une efficacité de 50 % ou plus pourrait réduire considérablement l'incidence du COVID-19 chez les personnes vaccinées et offrirait une immunité collective utile. Par conséquent, il est essentiel de découvrir si les vaccins actuels peuvent offrir le niveau d'efficacité souhaité dans le contexte de la transmission croissante de nouvelles variantes préoccupantes du SRAS-CoV-2.

## **VACCINS A ARNm.**

### **1. Histoire des vaccins ARNm**

Les premières années de la recherche sur l'ARNm ont été marquées par beaucoup d'enthousiasme pour la technologie, mais aussi par des défis techniques difficiles qui ont nécessité beaucoup d'innovations pour être surmontés. Le plus grand défi était que l'ARNm serait absorbé par le corps et rapidement dégradé avant qu'il ne puisse « délivrer » son message – le transcrit d'ARN – et être lu dans les protéines des cellules. La solution à ce problème est venue des progrès de la nanotechnologie : le développement de gouttelettes grasses (nanoparticules lipidiques) qui enveloppaient l'ARNm comme une bulle, ce qui permettait l'entrée dans les cellules. Une fois à l'intérieur de la cellule, le message d'ARNm pourrait être traduit en protéines, comme la protéine de pointe du SRAS-CoV-2, et le système immunitaire serait alors amorcé pour reconnaître la protéine étrangère[107]. Les premiers vaccins à ARNm utilisant ces enveloppes grasses ont été développés contre le virus mortel Ebola, mais comme ce virus ne se trouve que dans un nombre limité de pays africains, il n'a pas eu de développement commercial aux États-Unis[107].

### **2. Vaccins à ARNm contre les maladies infectieuses.**

Les vaccins aident à prévenir l'infection en préparant le corps à combattre les envahisseurs étrangers (tels que les bactéries, les virus ou d'autres agents pathogènes). Tous les vaccins introduisent dans le corps un morceau inoffensif d'une bactérie ou d'un virus particulier, déclenchant une réponse immunitaire. La plupart des vaccins contiennent une bactérie ou un virus affaibli ou mort. Cependant, les scientifiques ont développé un nouveau type de vaccin qui utilise une molécule appelée ARN messager (ARNm) plutôt qu'une partie d'une bactérie ou d'un virus réel. L'ARN messager est un type d'ARN nécessaire à la production de protéines. Dans les cellules, l'ARNm utilise les informations contenues dans les gènes pour créer un modèle de fabrication de protéines. Une fois que les cellules ont fini de fabriquer une protéine, elles décomposent rapidement l'ARNm. L'ARNm des vaccins ne pénètre pas dans le noyau et n'altère pas l'ADN.

Les vaccins à ARNm fonctionnent en introduisant un morceau d'ARNm qui correspond à une protéine virale, généralement un petit morceau d'une protéine trouvée sur la membrane externe du virus. (Les personnes qui reçoivent un vaccin à ARNm ne sont pas exposées au virus et ne peuvent pas non plus être infectées par le vaccin.) En utilisant ce plan d'ARNm, les cellules produisent la protéine virale. Dans le cadre d'une réponse immunitaire normale, le système immunitaire reconnaît que la protéine est étrangère et produit des protéines spécialisées appelées anticorps. Les anticorps aident à protéger le corps contre l'infection en reconnaissant les virus individuels ou d'autres agents pathogènes, en s'y attachant et en marquant les agents pathogènes en vue de leur destruction. Une fois produits, les anticorps restent dans le corps, même après que le corps s'est débarrassé de l'agent pathogène, de sorte que le système immunitaire peut réagir rapidement s'il est à nouveau exposé[108].

Comme tous les vaccins aux États-Unis, les vaccins à ARNm nécessitent une autorisation ou une approbation de la Food and Drug Administration (FDA) avant de pouvoir être utilisés. Actuellement, les vaccins contre le COVID-19, la maladie causée par le coronavirus SARS-CoV-2, sont les seuls vaccins à ARNm autorisés ou approuvés. Ces vaccins utilisent de l'ARNm qui dirige les cellules pour produire des copies d'une protéine à l'extérieur du coronavirus connue sous le nom de «protéine de pointe». Les chercheurs étudient comment l'ARNm pourrait être utilisé pour développer des vaccins contre d'autres maladies infectieuses[108].

### **2.1. La Rage (CV7201-CV7202) :**

La rage est une maladie du système nerveuse central causé par le virus de la rage. Cette maladie se transmet dans des nombreux pays par des animaux enragés, par léchages de blessures, morsures ou griffeures. Après l'infection, les humains développent des symptômes pseudo-grippaux suivis de symptômes neurotropes sévères causés par une encéphalomyélite progressive. Divers vaccins ont été approuvés contre le virus de la rage, mais la mortalité due à l'infection par la rage reste élevée. Ainsi, il existe un besoin pour des candidats vaccins meilleurs et efficaces. Divers vaccins antirabiques à base d'ARNm sont actuellement testés dans le cadre d'essais cliniques. CV7201 et CV7202 sont deux de ces vaccins candidats à ARNm thermostables et lyophilisés constitués d'ARNm codant pour la glycoprotéine du virus de la rage (RABV-G) sous forme libre et complexés avec la protéine cationique protamine[109].

Le CV7201 a été approuvé pour les essais cliniques de phase 1 en Allemagne. Au total, 101 participants ont été recrutés et un total de 306 doses d'ARNm ont été administrées. Vaccination par des titres d'anticorps neutralisants du virus induits sans aiguille de 0,5 UI/mL chez 32 (71 %) des 45 participants ayant reçu 80 µg ou 160 µg de CV7201 par voie intradermique et six (46 %) des 13 participants ayant reçu 200 µg ou 400 µg de CV7201 doses par voie intramusculaire. Après un an, huit (57 %) des 14 participants ont reçu un rappel avec une dose intradermique sans aiguille de 80 µg de CV7201 et ont atteint des titres de 0,5 UI/mL ou plus. Le vaccin a été inefficace chez un seul participant (vaccination intradermique 320 µg) avec une réponse immunitaire détectable. Le CV7202 est un nouveau vaccin contre le virus de la rage qui est toujours en phase 1 d'essais cliniques. Jusqu'à présent, 53 participants ont été recrutés et l'étude devrait être achevée d'ici 2023[109].

## **2.2 .Le cytomégalovirus humain (CMV)**

Le CMV est l'un des huit virus de l'herpès connus pour infecter les humains. Alors que la séropositivité au HCMV est répandue, provoquant une infection presque universelle dans certaines populations, le virus ne provoque généralement pas de maladie chez les individus en bonne santé. La morbidité et la mortalité associées au CMV surviennent principalement dans deux populations : les enfants infectés congénitalement et les personnes immunodéprimées. La transmission congénitale du CMV se produit dans 0,5 à 0,7 % des grossesses aux États-Unis et dans d'autres pays développés, et dans jusqu'à 2 % des grossesses dans les pays en développement . Environ 13,5 % des nouveau-nés infectés congénitalement sont symptomatiques . Le CMV congénital est la cause infectieuse la plus fréquente de lésions cérébrales et de surdité neurosensorielle, et est une cause occasionnelle de mortalité Le CMV peut être transmis à travers le placenta pour infecter le fœtus soit dans le cadre d'une primo-infection, soit à la suite d'une réactivation virale ou d'une réinfection chez des femmes séropositives. Les fœtus de femmes enceintes séronégatives infectées de manière aiguë pendant la grossesse présentent un risque particulièrement élevé d'infection, dans la mesure où jusqu'à 40 % des infections maternelles primaires entraînent une transmission congénitale du CMV. Le taux et la gravité des infections congénitales à CMV sont réduits chez les enfants nés de femmes immunisées avant la conception, par rapport aux femmes atteintes d'une

primo-infection pendant la grossesse. L'incidence globale de l'infection congénitale à CMV est directement proportionnelle à la séroprévalence dans la population considérée. Bien que la probabilité de transmission congénitale du CMV chez une femme ayant une immunité préconceptionnelle soit faible (de l'ordre de 0,5 à 1 %), dans l'ensemble, jusqu'à trois quarts des infections congénitales par le CMV surviennent à la suite d'infections maternelles non primaires, en raison du bruit de fond élevé taux de séro-immunité au CMV chez les femmes en âge de procréer dans la plupart des populations. Ces infections congénitales peuvent entraîner des handicaps à long terme, en particulier une perte auditive neurosensorielle. Ainsi, pour prévenir le plus efficacement possible l'infection congénitale par le CMV, des vaccins seront probablement nécessaires à la fois pour protéger les femmes séronégatives de l'infection primaire et pour augmenter la réponse immunitaire chez les personnes séropositives afin d'empêcher la réactivation ou la réinfection[110].

Il semble que les anticorps soient nécessaires pour empêcher l'acquisition et la propagation du CMV par les séronégatifs, mais les réponses des lymphocytes T sont nécessaires pour supprimer la réactivation du virus chez les séropositifs. Le développement de vaccins contre le CMV a commencé dans les années 1970, peu après que le bilan du virus sur les nourrissons in utero et les greffés est devenu évident. Deux souches vaccinales ont été atténuées à partir de virus isolés pour des travaux de laboratoire : AD-169 et Towne. La souche atténuée AD169 a été rapidement abandonnée, mais la souche atténuée Towne a fait l'objet de tests approfondis chez des receveurs d'organes solides et des volontaires hommes et femmes normaux[111].

Pour produire des candidats vaccins HCMV vivants qui conservent l'excellent profil d'innocuité de la souche Towne mais qui sont plus immunogènes, les génomes de la souche Towne et de la souche HCMV Toledo non atténuée ont été recombinaisonnés pour donner 4 candidats vaccins chimériques indépendants. Ces candidats vaccins ont été évalués chez 20 personnes séropositives pour le HCMV, dans un essai de phase 1, en double aveugle, contrôlé par placebo. Les participants ont reçu une dose unique de vaccin ou de placebo, et l'innocuité et la tolérabilité des vaccins candidats ont été évaluées[112].

## 2.3 .Virus ZIKA

Avec l'explosion des cas de ZIKV dans les Amériques en 2016 et l'association établie avec les maladies neurologiques et congénitales, des efforts intenses ont été déployés pour développer un certain nombre de vaccins candidats qui pourraient être testés dans des essais précliniques et cliniques. La feuille de route de développement du vaccin ZIKV de l'OMS a fourni un cadre de deux scénarios pour une telle utilisation du vaccin : l'utilisation en cas d'épidémie et l'utilisation endémique. Le premier scénario implique la vaccination de masse de la population sensible, y compris les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer pendant une épidémie en cours, tandis que le second implique la large vaccination de la population générale pendant les périodes interépidémiques. Le développement accéléré de plusieurs vaccins candidats ZIKV était en grande partie dû à l'expérience passée avec le développement de plusieurs vaccins antinflavivirus réussis et à une connaissance plus détaillée de la biologie et de la pathogenèse du ZIKV et du développement de modèles animaux. Plusieurs candidats vaccins ZIKV différents sous différentes plateformes ont maintenant été développés et testés dans des essais précliniques et cliniques. Ceux-ci comprennent : les vaccins à base d'acides nucléiques (vaccins à ADN et à ARN), les vaccins à virus entier inactivé, les vaccins vivants atténués, les vaccins à vecteur viral, les vaccins à antigène protéique sous forme de protéines purifiées à partir de systèmes d'expression ou de particules pseudo-virales. Plusieurs de ces candidats sont à divers stades d'études précliniques ou d'essais cliniques humains. Bien que le développement de vaccins peptidiques basés sur des approches immuno-informatiques ait été proposé, ces vaccins n'ont pas encore atteint le stade des essais précliniques[113].

## 2.4. Virus EBOLA

ERVEBO<sup>®</sup> (Ebola Zaire Vaccine, Live également connu sous le nom de V920, rVSVΔG-ZEBOV-GP ou rVSV-ZEBOV) est approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour la prévention des maladies causées par le virus ebola du *Zaire* chez les personnes âgées de 18 ans . et plus en une administration à dose unique. ERVEBO est un vaccin vivant atténué recombinant contre le virus de la stomatite vésiculeuse (rVSV) capable de se répliquer, fabriqué par Merck. Il n'est pas possible d'être infecté par EBOV à

partir du vaccin car le vaccin ne contient qu'un gène du virus Ebola, pas le virus entier. Plus précisément, il contient un gène pour la glycoprotéine EBOV qui remplace le gène de la glycoprotéine VSV native. ERVEBO ne protège pas contre les autres espèces d' *Ebolavirus* ou de *Marburgvirus*[114].

ERVEBO n'est actuellement pas commercialisé aux États-Unis, mais est actuellement stocké dans le stock national stratégique et est mis à disposition par le biais du CDC pour la vaccination pré-exposition de personnel de santé dans les centres de traitement Ebola[114].

## 2.5. Virus de l'immunodéficience humaine

Le National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), qui fait partie des National Institutes of Health, a lancé un essai clinique de phase 1 évaluant trois vaccins expérimentaux contre le VIH basés sur une plateforme d'ARN messenger (ARNm) - une technologie utilisée dans plusieurs COVID- 19 vaccins. Le NIAID parraine l'étude, appelée HVTN 302, et le réseau d'essais de vaccins contre le VIH (HVTN) financé par le NIAID, basé au Fred Hutchinson Cancer Research Center à Seattle, mène l'essai. Les **séquences d'ARNm spécifiques** contenues dans les vaccins ont été conçues et développées par des chercheurs du Scripps Consortium for HIV/AIDS Vaccine Development (CHAVD) financé par le NIAID au Scripps Research Institute. Cela a été fait en collaboration avec des scientifiques de Moderna, basé à Cambridge, dans le Massachusetts, qui a fabriqué les vaccins expérimentaux dans le cadre d'un contrat soutenu par le NIAID[115].

## **LE VACCIN BIONTECH-PFIZER CONTRE LE COVID 19 (BNT162B2).**

Début 2020, le nouveau virus SARS-CoV-2 a commencé à se propager dans le monde et à faire des victimes. Dans le monde occidental, la mortalité liée au COVID-19 est survenue principalement dans les établissements de soins de longue durée (ESLD). Les résidents âgés des établissements de soins de longue durée ont tendance à avoir de multiples comorbidités, ce qui les expose à un risque accru d'infection au COVID-19. Deux autres facteurs de risque d'infection par le SRAS-CoV-2 dans les établissements de soins de longue durée sont l'entassement des résidents dans ce type d'établissements et une pénurie de longue date de personnel qualifié. Ces problèmes rendent les établissements de soins de longue durée particulièrement vulnérables aux épidémies mortelles de COVID-19. Aux États-Unis, on a estimé que les résidents des établissements de soins de longue durée représentaient 42 % du nombre total de décès par COVID, les taux de mortalité atteignant jusqu'à un tiers des résidents. Lors de la première vague de l'épidémie de COVID-19 en Israël, les résidents des établissements de soins de longue durée représentaient 52,4 % de tous les décès liés au COVID-19 dans le pays, bien qu'ils représentent environ 1 % de la population du pays. Cela a déclenché l'inquiétude concernant la population âgée, en particulier son potentiel sur les capacités de soins médicaux des hôpitaux, jusqu'au point d'insuffisance de l'ensemble du système de santé. Cette charge pourrait alors affecter l'ensemble de la population, car les services médicaux pour les affections courantes deviendront moins accessibles.

Afin d'améliorer la capacité du pays à faire face à un scénario aussi catastrophique, et en accord avec le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies et le Center for Disease Control and Prevention aux États-Unis (CDC), le Le gouvernement a décidé de mettre en place un groupe de travail dédié pour protéger environ 123 000 soignants et résidents des ELD contre l'épidémie de COVID-19 . Ce groupe de travail s'appelait «Senior Shield» et était dirigé par du personnel médical expérimenté. À partir de juillet 2020, le groupe de travail a mis en place des tests hebdomadaires de réaction en chaîne par polymérase (PCR) SARS-CoV-2 pour tous les résidents et soignants. Suite à l'approche de dépistage hebdomadaire systématique, la mortalité et la morbidité des résidents de l'ESLD ont diminué au cours de la deuxième vague d'infection, à partir d'août 2020. Au cours du premier semestre

2021, des campagnes à grande échelle pour administrer des vaccins COVID-19 à la population ont commencé dans le monde entier, Israël en tête. Des études cliniques menées pour tester l'efficacité du vaccin à base d'ARNm ont montré une prévention de la maladie d'environ 95 %. Malgré ce taux rassurant, très peu de données étaient disponibles sur l'efficacité des vaccins sur la population gériatrique, cette population n'étant pas incluse dans les essais cliniques du vaccin BNT162b2 . Des études menées plus tard ont montré que l'immunogénicité des vaccins dans la population âgée était inférieure à celle de la population générale, mais un certain niveau de protection était acquis. À partir de décembre 2020, le groupe de travail Senior Shield a commencé à vacciner les résidents et les soignants des ESLD en Israël[116].

## **1. Ingrédients du vaccin Pfizer-Biontech COMINARTY**

Tous les ingrédients du vaccin COVID-19 sont sûrs. Presque tous les ingrédients des vaccins COVID-19 sont des ingrédients présents dans de nombreux aliments – graisses, sucres et sels. Le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 contient également un morceau inoffensif d'ARN messager (ARNm). L'ARNm du COVID-19 enseigne aux cellules du corps comment créer une réponse immunitaire au virus qui cause le COVID-19. Cette réponse vous aide à éviter de tomber malade avec le COVID-19 à l'avenir. Une fois que le corps a produit une réponse immunitaire, il se débarrasse de tous les ingrédients du vaccin, tout comme il se débarrasse de toute substance dont les cellules n'ont plus besoin. Ce processus fait partie du fonctionnement normal du corps. Tous les vaccins COVID-19 sont fabriqués avec le moins d'ingrédients possible et avec de très petites quantités de chaque ingrédient. Chaque ingrédient du vaccin a un objectif spécifique, comme indiqué dans le tableau ci-dessous[117].

Pfizer-BioNTech a mis à jour la formulation du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19. La formulation mise à jour contient les mêmes ingrédients actifs que la formulation précédente, mais utilise des stabilisants différents (ingrédients qui aident à maintenir la stabilité des molécules du vaccin pendant la fabrication, la congélation, l'expédition et le stockage du vaccin). Ces changements permettent une expédition plus facile et un stockage plus long des vaccins à des températures de réfrigérateur. Cela contribuera à améliorer l'accès aux vaccins pour les personnes qui en ont besoin et réduira le gaspillage[117].

La formulation précédente pour les personnes âgées de 12 ans et plus n'est plus distribuée, et une fois que les doses de cette formulation auront été utilisées, seule la formulation mise à jour sera disponible. Les deux formulations peuvent être utilisées de manière interchangeable sans aucun problème de sécurité ou d'efficacité. Vérifiez auprès de votre fournisseur de soins de santé quelle formulation ils proposent si vous êtes préoccupé par l'un des ingrédients[117].

### 1.1. Antigène :

Tous les vaccins contiennent un composant actif (l'antigène) qui génère une réponse immunitaire, ou le plan de fabrication du composant actif. L'antigène peut être une petite partie de l'organisme pathogène, comme une protéine ou un sucre, ou il peut s'agir de l'organisme entier sous une forme affaiblie ou inactive[118].

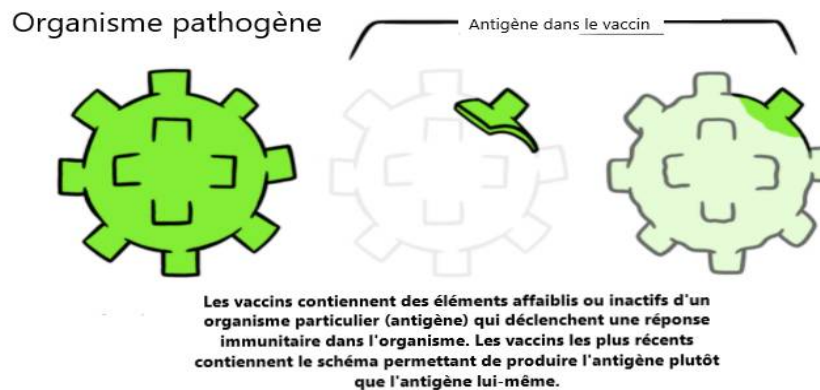


Figure 17: Antigène dans le vaccin.

### 1.2. Conservateurs :

Les conservateurs empêchent le vaccin d'être contaminé une fois le flacon ouvert, s'il sera utilisé pour vacciner plus d'une personne. Certains vaccins ne contiennent pas de conservateurs car ils sont stockés dans des flacons à dose unique et sont jetés après l'administration de la dose unique. Le conservateur le plus couramment utilisé est le 2-phénoxyéthanol. Il est utilisé depuis de nombreuses années dans un certain nombre de vaccins, est utilisé dans une gamme de produits de soins pour bébés et peut être utilisé sans danger dans les vaccins, car il a peu de toxicité chez l'homme[118].

### **1.3. Stabilisateurs :**

Les stabilisants empêchent les réactions chimiques de se produire dans le vaccin et empêchent les composants du vaccin de coller au flacon de vaccin. Les stabilisants peuvent être des sucres (lactose, saccharose), des acides aminés (glycine), de la gélatine et des protéines (albumine humaine recombinante, dérivée de levure)[118].

### **1.4. Tensioactifs :**

Les tensioactifs maintiennent tous les ingrédients du vaccin mélangés ensemble. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide du vaccin. Ils sont également souvent utilisés dans des aliments comme la crème glacée[118].

### **1.5. Résidus :**

Les résidus sont de minuscules quantités de diverses substances utilisées lors de la fabrication ou de la production de vaccins qui ne sont pas des ingrédients actifs dans le vaccin fini. Les substances varient selon le procédé de fabrication utilisé et peuvent inclure des protéines d'œuf, de la levure ou des antibiotiques. Les traces résiduelles de ces substances qui peuvent être présentes dans un vaccin sont en si petites quantités qu'elles doivent être mesurées en parties par million ou en parties par milliard[118].

### **1.6. Diluant :**

Un diluant est un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration correcte juste avant son utilisation. Le diluant le plus couramment utilisé est l'eau stérile[118].

### **1.7. Adjuvant :**

Certains vaccins contiennent également des adjuvants. Un adjuvant améliore la réponse immunitaire au vaccin, parfois en maintenant un peu plus longtemps le vaccin au site d'injection ou en stimulant les cellules immunitaires locales. L'adjuvant peut être une petite quantité de sels d'aluminium (comme le phosphate d'aluminium, l'hydroxyde d'aluminium ou le sulfate d'aluminium et de potassium). Il a été démontré que l'aluminium ne cause aucun problème de santé à long terme, et les humains ingèrent régulièrement de l'aluminium en mangeant et en buvant[118].

## **2. Histoire et financement**

### **2.1. Histoire :**

C'était le 24 janvier 2020 lorsque le PDG de BioNTech, Uğur Şahin, a su que Covid-19 était susceptible de devenir une pandémie mondiale.

Bien qu'il ait fallu plus d'un mois et demi avant que l'Organisation mondiale de la santé ne déclare officiellement une pandémie, Sahin a rencontré sa femme, la cofondatrice et médecin-chef de BioNTech, Özlem Türeci. Ensemble, ils ont convenu de rediriger la plupart des ressources de l'entreprise vers le développement d'un vaccin. "Il s'est approché de moi et m'a expliqué ses pensées et ses peurs", a déclaré Türeci. "Et il était immédiatement clair pour nous deux que la technologie dont nous disposions, et que nous avions déjà développée cliniquement, pouvait aider à assurer une réponse rapide." Jusque-là, BioNTech se concentrait principalement sur le développement de nouveaux traitements contre le cancer. L'entreprise était peu connue à l'international. Mais les fondateurs étaient confiants dans le potentiel de leur technologie d'ARNm, dont ils savaient qu'elle pouvait déclencher une puissante réponse immunitaire. BioNTech savait que pour produire, tester et fabriquer avec succès un vaccin Covid à l'échelle mondiale, il lui faudrait un partenaire plus important. La société avait déjà une relation avec Pfizer, ayant travaillé avec eux depuis 2018 pour développer un vaccin contre la grippe à base d'ARNm, qui est en cours d'essais cliniques. Alors, BioNTech s'est tourné vers eux. Les entreprises ont réussi. En août, le vaccin Pfizer-BioNTech est devenu le premier à obtenir l'approbation complète de la FDA[119] .

### **2.2. Financement :**

BioNTech est reconnu pour avoir contribué à la technologie de l'ARN messager, qui incite le corps à fabriquer une protéine clé à partir du virus, créant une réponse immunitaire. La société de biotechnologie avait déjà travaillé avec Pfizer sur des vaccins contre la grippe et, en mars, ils ont conclu un accord pour co-développer un vaccin contre le COVID-19 sur des sites de recherche aux États-Unis et en Allemagne. Les deux sociétés ont commencé les tests humains du vaccin en avril, avant que l'existence de l'opération Warp Speed ne soit révélée publiquement[120].

Berlin a accordé à la société allemande 445 millions de dollars dans le cadre d'un accord en septembre pour aider à accélérer le vaccin en renforçant ses capacités de fabrication et de développement sur son marché domestique[120].

Selon Pfizer, la recherche et le développement du vaccin ont coûté près d'un milliard de dollars américains.

BioNTech a reçu un investissement de 135 millions de dollars américains de Fosun en mars 2020, en échange de 1,58 million d'actions dans BioNTech et des futurs droits de développement et de commercialisation de BNT162b2 en Chine.

En avril 2020, BioNTech a signé un partenariat avec Pfizer et a reçu 185 millions de dollars, dont une prise de participation d'environ 113 millions de dollars.

En juin 2020, BioNTech a reçu un financement de 100 millions d'euros ( 119 millions de dollars américains ) de la Commission européenne et de la Banque européenne d'investissement L'accord de la Banque avec BioNTech a commencé au début de la pandémie, lorsque le personnel de la Banque a examiné son portefeuille et a proposé BioNTech comme l'une des entreprises capables de développer un vaccin contre la COVID-19. La Banque européenne d'investissement avait déjà signé une première transaction avec BioNTech en 2019. Le PDG de Pfizer, Albert Bourla, a déclaré qu'il avait décidé de ne pas accepter de financement de l'opération Warp Speed du gouvernement américain pour le développement du vaccin "parce que je voulais libérer nos scientifiques [de] toute bureaucratie qui accompagne la nécessité de faire des rapports et de convenir de la manière dont nous allons dépenser l'argent en parallèle ou ensemble, etc." Pfizer a conclu un accord avec les États-Unis pour la distribution éventuelle du vaccin, comme avec d'autres pays[121].

### 3. FABRICATION DU VACCIN

#### 1. Production de l'ARNm

Le concept de développement d'un vaccin à ARNm est assez simple. Une fois que l'antigène de choix de la cible pathogène est identifié, le gène est séquencé, synthétisé et cloné dans le plasmide matrice d'ADN. L'ARNm est transcrit *in vitro* et le vaccin est administré au sujet. Le vaccin à ARNm utilise la machinerie de la cellule hôte pour la traduction *in vivo* de l'ARNm en l'antigène correspondant, imitant ainsi une infection virale pour déclencher de puissantes réponses immunitaires humorales et cellulaires. La localisation cellulaire finale de l'antigène est déterminée par le peptide signal et le domaine transmembranaire. Cela peut être intrinsèque à la séquence protéique naturelle ou conçu pour diriger la protéine vers le compartiment cellulaire souhaité. Par conséquent, l'antigène peut être exprimé sous forme de protéine intracellulaire, sécrétée ou liée à la membrane. Surtout, étant donné sa nature entièrement synthétique, pratiquement n'importe quelle séquence pourrait être conçue *in silico*, synthétisée, délivrée sous forme de vaccin à ARNm et testée rapidement *in vivo* dans les modèles animaux[122].

##### 1.1 . Synthèse d'ARNm :

. L'ARNm à ces fins peut être synthétisé par une réaction de transcription enzymatique *in vitro* (IVT) et formulé pour une délivrance *in vivo*. L'ARNm mature nécessite une coiffe en 5' pour l'expression des gènes et la stabilité de l'ARNm. Il existe deux méthodes pour ajouter un capuchon *in vitro* : via une réaction multi-enzymatique en deux étapes ou par co-transcription[123].

##### 1.2 Purification de l'ARNm :

Une fois que l'ARNm est généré, il doit être isolé et purifié du mélange réactionnel en utilisant plusieurs étapes de purification pour atteindre les normes de pureté clinique. Le mélange réactionnel contient non seulement le produit souhaité, mais également un certain nombre d'impuretés, notamment des enzymes, des résidus et une matrice d'ADN, ainsi que des ARNm aberrants formés au cours de la synthèse. Les méthodes traditionnelles de purification à l'échelle du laboratoire sont basées sur l'élimination de l'ADN par digestion à l'ADNase suivie d'une précipitation au chlorure de lithium (LiCl). Cependant, ces méthodes ne permettent pas l'élimination des espèces d'ARNm aberrantes telles que l'ARNdb et les

fragments d'ARN tronqués. L'élimination de ces impuretés liées au produit est cruciale pour les performances de l'ARNm, car elles réduisent l'efficacité de la traduction et modifient le profil immunostimulateur. Par exemple, une augmentation de 10 à 1000 fois de la production de protéines a été observée lorsque l'ARNm modifié par un nucléoside a été purifié par HPLC en phase inverse. L'utilisation de la chromatographie en phase inverse s'est avérée être une excellente méthode pour la purification de l'ARNm[124].

### 1.3 Système d'administration de L'ARNm

L'entrée efficace des vaccins à ARNm dans les cellules humaines est un processus très difficile. En tant qu'acide nucléique exogène, l'ARNm nu est facilement reconnu par le système immunitaire et rapidement dégradé par les nucléases après son entrée dans l'organisme. Par conséquent, les effets pharmacologiques de l'utilisation d'ARNm nu comme vaccin sont fortement réduits. Pour améliorer l'efficacité immunitaire des vaccins à ARNm, des systèmes de délivrance spéciaux sont nécessaires pour protéger l'ARNm administré des nucléases et permettre la délivrance dans les cellules[125].

Les systèmes d'administration de vaccins à ARNm peuvent être divisés en systèmes d'administration de vecteurs viraux et non viraux.

Vecteurs non viraux :

→ Complexes de liposomes : Les liposomes cationiques ont été les premiers matériaux de délivrance de liposomes utilisés dans les vaccins à ARNm. Les liposomes sont des vésicules sphériques composées d'une ou plusieurs couches de phospholipides. La vésicule a un noyau aqueux contenant le gène cible et est généralement préparée en utilisant des matériaux contenant des groupes de tête polaires et des queues non polaires. Les interactions hydrophobes et hydrophiles entre ces groupes stimulent la formation de vésicules. Les lipides cationiques chargés positivement peuvent s'agréger avec l'ARNm chargé négativement par des interactions électrostatiques pour former un complexe kystique multicouche appelé lipoplex (LP). L'ARNm encapsulé dans le LP n'est pas facilement accessible par la RNase et peut donc être délivré sans dégradation[125].

## 4. Essais cliniques

L'essai clinique de phase 3 a été conçu pour déterminer si le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 est sûr et efficace pour prévenir la maladie COVID-19. Cet essai a commencé le 27 juillet 2020 et a terminé le recrutement de 46 331 participants en janvier 2021. Le 18 novembre, Pfizer et BioNTech ont annoncé qu'après avoir effectué l'analyse d'efficacité primaire, leur vaccin COVID-19 à base d'ARNm répondait à toutes les exigences d'efficacité primaire de l'étude. Le 2 décembre 2020, la Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) au Royaume-Uni a autorisé le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 pour une utilisation d'urgence, marquant la première autorisation d'utilisation d'urgence à la suite d'un essai mondial de phase 3 d'un vaccin pour aider à combattre la pandémie[126]. les principaux critères d'évaluation de l'étude sur le vaccin COVID-19 étaient d'évaluer l'efficacité du vaccin candidat dans la prévention de la maladie COVID-19 chez les participants qui n'avaient pas été infectés par le virus SARS-CoV-2 avant de recevoir le vaccin, et d'évaluer le potentiel prévention de la maladie COVID-19 chez les participants ayant déjà été exposés au SRAS-CoV-2.

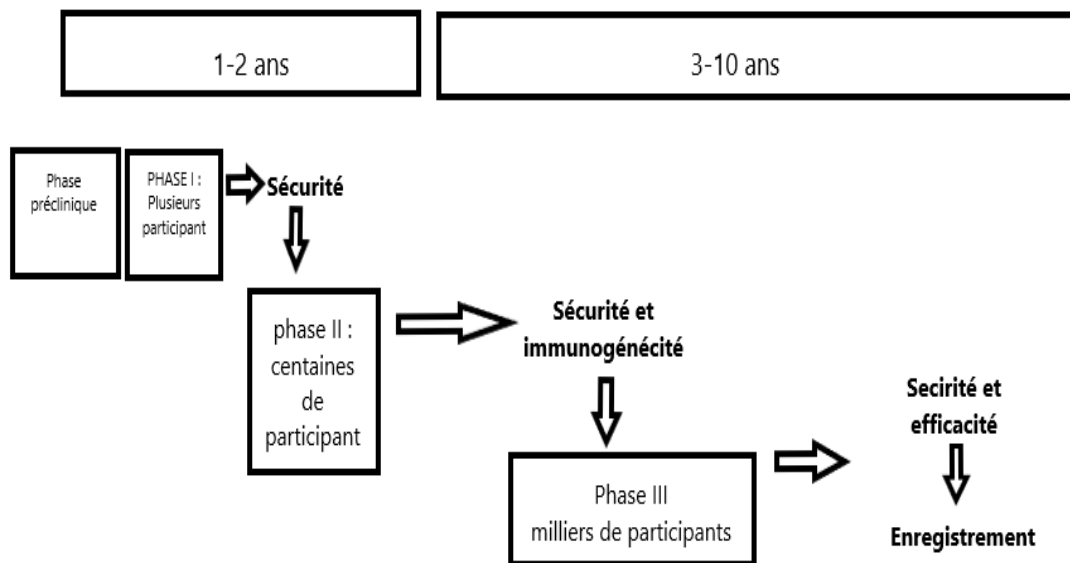
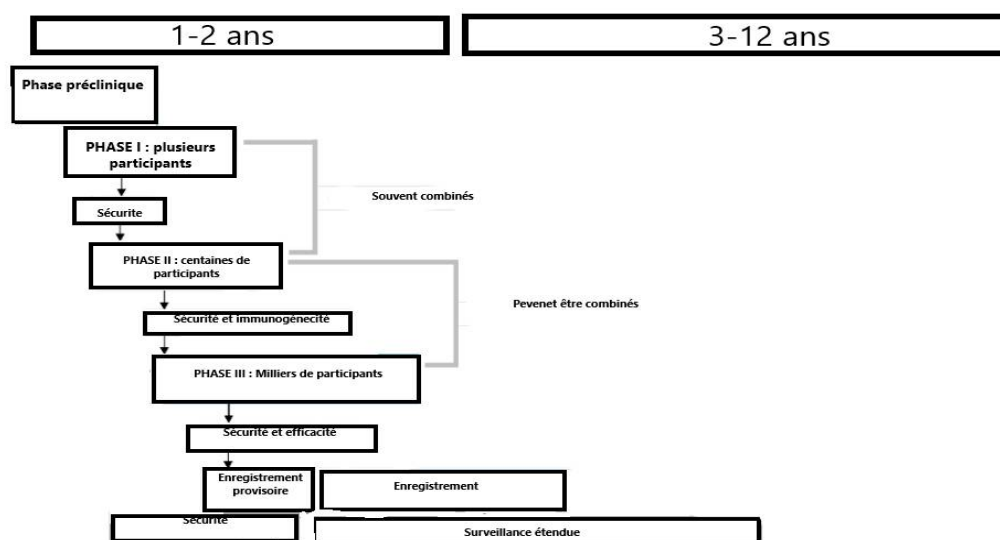


Figure 18: Voie conventionnelle du développement d'un vaccin.

Lors de la pandémie de COVID-19, la voie de développement du vaccin a été accélérée. Premièrement, comme le SARS-CoV-2 est un coronavirus, il partage des similitudes avec le SARS-CoV-1 (syndrome respiratoire aigu sévère, SRAS) et le MERS-CoV (syndrome respiratoire du Moyen-Orient, MERS). Les travaux antérieurs sur les vaccins contre le SRAS et le MERS ont réduit le temps consacré à l'évaluation préclinique du COVID-19, et l'antigène cible a été identifié rapidement[127].

Deux mois après le séquençage et le partage du génome du SRAS-CoV-2, les premiers essais cliniques de phase I ont commencé en mars 2020. Les essais cliniques de phase II ont commencé avant la fin des essais cliniques de phase I. Pour de nombreux essais cliniques sur le vaccin COVID-19, les essais cliniques de phase I et de phase II ont été combinés pour aider à accélérer les progrès. Cependant, la conception scientifique n'a pas été compromise car les mesures de dosage, de sécurité et d'immunogénicité ont été évaluées. Les essais cliniques de phase III ont également commencé avant la fin des essais cliniques de phase II. Il y avait quelques essais où la phase II et la phase III ont été combinées[127].

Le chevauchement et les phases combinées des essais cliniques, l'urgence d'un besoin d'un vaccin sûr et efficace, les efforts de collaboration internationale, le financement et la planification préalable de la fabrication ont permis de réduire le délai de développement du vaccin à environ 10 mois. Les vaccins COVID-19 sont en cours de déploiement pour une autorisation d'utilisation d'urgence dans plusieurs pays. Cependant, comme les données de sécurité sont limitées, l'enregistrement complet du vaccin ne sera accordé qu'après une surveillance prolongée de la sécurité, qui prendra plusieurs années[127].



**Figure 19: développement du vaccin COVID-19 à la vitesse de pandémie**

#### **4.1. Recommandations sur la vaccination chez les enfants âgés de 5 à 11 ans :**

Les recommandations de l'EMA et du NIAC étaient basées sur un essai clinique du vaccin Comirnaty impliquant 2268 enfants âgés de 5 à 11 ans (1518 enfants ont reçu le vaccin Comirnaty et 750 enfants ont reçu un placebo).

Les résultats de cet essai clinique ont montré que le vaccin Comirnaty à une dose de 10 microgrammes est efficace à 90 % pour prévenir l'infection au COVID19 chez les enfants âgés de 5 à 11 ans.

Aucun problème de sécurité n'a été identifié dans cet essai clinique initial. La taille de l'étude n'a cependant pas permis la détection d'événements indésirables rares ou très rares.

Il existe un essai de groupe de sécurité supplémentaire comprenant 2379 enfants (1519 ont reçu le vaccin Comirnaty et 788 ont reçu un placebo) qui seront suivis pendant 2 ans.

Les effets secondaires étaient généralement légers à modérés et similaires à ceux observés chez les personnes de 12 ans et plus. Ils comprennent la douleur au site d'injection, la fatigue, les maux de tête, la rougeur et l'enflure au site d'injection, les douleurs musculaires et les frissons[128].

#### **4.2. Efficacité de la vaccination maternelle pendant la grossesse contre l'hospitalisation associée au COVID-19 chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois :**

La vaccination contre la COVID-19 est recommandée pour les personnes enceintes, qui allaitent, qui essaient de tomber enceintes maintenant ou qui pourraient devenir enceintes à l'avenir, afin de les protéger contre la COVID-19. Les nourrissons sont à risque de complications potentiellement mortelles du COVID-19, y compris une insuffisance respiratoire aiguë. Les preuves d'autres maladies évitables par la vaccination suggèrent que la vaccination maternelle peut protéger les nourrissons, en particulier pendant les 6 premiers mois de vie à haut risque, grâce au transfert passif d'anticorps transplacentaires. Des études récentes sur la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse suggèrent la possibilité d'un transfert transplacentaire d'anticorps spécifiques au SRAS-CoV-2 qui pourraient fournir une protection aux nourrissons, cependant, il n'existe actuellement aucune preuve épidémiologique des avantages protecteurs de la vaccination maternelle pendant la grossesse contre le COVID-19 chez les nourrissons. Le réseau Overcoming COVID-19 a mené une étude cas-témoins à test négatif dans 20 hôpitaux pédiatriques de 17 États du 1er juillet 2021 au 17 janvier 2022, pour évaluer l'efficacité de l'achèvement maternel d'un ARNm primaire à 2 doses COVID-19 série de vaccination pendant la grossesse contre l'hospitalisation COVID-19 chez les nourrissons. Parmi 379 nourrissons hospitalisés âgés de moins de 6 mois (176 avec COVID-19 [cas-nourrissons] et 203 sans COVID-19 [témoins-nourrissons]), l'âge médian était de 2 mois, 21 % avaient au moins une condition médicale sous-jacente, et 22 % des enfants cas et témoins sont nés prématurés (<37 semaines de gestation). L'efficacité de la vaccination maternelle pendant la grossesse contre l'hospitalisation au COVID-19 chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois était de 61 % (IC à 95 % = 31 % à 78 %). L'achèvement d'une série de vaccinations à 2 doses d'ARNm contre la COVID-19 pendant la grossesse pourrait aider à prévenir l'hospitalisation pour COVID-19 chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois[129].

## 5. Le vaccin et l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle.

Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est l'un des mécanismes réglementaires de l'UE pour faciliter l'accès précoce aux médicaments qui répondent à un besoin médical non satisfait, y compris dans des situations d'urgence telles que la pandémie actuelle. Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle est une autorisation formelle du vaccin, couvrant tous les lots produits pour l'UE et fournissant une évaluation solide pour étayer les campagnes de vaccination. L'EMA (EUROPEAN MEDICINE AGENCY) a recommandé d'accorder une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour le vaccin Comirnaty, développé par BioNTech et Pfizer, pour prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les personnes à partir de 16 ans. L'avis scientifique de l'EMA ouvre la voie à la première autorisation de mise sur le marché d'un vaccin COVID-19 dans l'UE par la Commission européenne, avec toutes les garanties, contrôles et obligations que cela implique.

Le comité des médicaments à usage humain de l'EMA a terminé son évaluation rigoureuse de Comirnaty, concluant par consensus que des données suffisamment solides sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du vaccin sont désormais disponibles pour recommander une autorisation formelle de mise sur le marché conditionnelle. Cela fournira un cadre contrôlé et solide pour soutenir les campagnes de vaccination à l'échelle de l'UE et protéger les citoyens de l'UE[130].

Il existe 3 présentations autorisées du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19. Chacun a des autorisations d'âge spécifiques, des exigences de stockage, de manipulation et de préparation.

- Formulation pour les personnes de 12 ans et plus (DILUER AVANT UTILISATION/bouchon violet)
- Formulation pour les personnes de 12 ans et plus (NE PAS DILUER/bouchon gris)
- Formulation pour les individus de 5 à 11 ans (DILUER AVANT UTILISATION/bouchon orange).

Le COMIRNATY (vaccin COVID-19, ARNm) approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et les deux formulations autorisées par autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) du vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 pour les personnes de 12 ans et plus, lorsque préparés selon leurs instructions d'utilisation respectives, peuvent être utilisés de manière interchangeable sans présenter de problèmes d'innocuité ou d'efficacité, mais ne doivent pas être utilisés chez les personnes âgées de 5 à 11 ans, en raison du risque d'erreurs d'administration du vaccin, y compris des erreurs de dosage[131].

COMIRNATY (vaccin COVID-19, ARNm) est un vaccin COVID-19 approuvé par la FDA qui est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir le COVID-19 chez les personnes de 16 ans et plus. Il est approuvé pour une utilisation en série primaire de 2 doses pour la prévention du COVID-19 chez les personnes de 16 ans et plus. Il est également autorisé pour une utilisation d'urgence pour fournir une série primaire de 2 doses aux personnes de 12 à 15 ans[131].

Le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 (bouchon violet ou gris) est autorisé à être utilisé pour fournir une série primaire de 2 doses aux personnes de 12 ans et plus. COMIRNATY et le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 (capuchon violet ou gris) sont autorisés à être utilisés dans le cadre d'un EUA de la FDA pour fournir une troisième dose de série primaire chez les personnes de 12 ans et plus qui ont été déterminées comme ayant certains types d'immunodépression et comme première dose de rappel aux personnes de 12 ans et plus qui ont terminé une série primaire avec le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 ou COMIRNATY. Les vaccins sont également autorisés comme première dose de rappel pour les personnes de 18 ans et plus qui ont terminé la primo-vaccination avec un autre vaccin COVID-19 autorisé ou approuvé[131].

Le vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 (bouchon orange) est autorisé à être utilisé pour fournir une série primaire de 2 doses aux personnes âgées de 5 à 11 ans. Le vaccin est également autorisé à fournir une troisième dose de série primaire aux personnes âgées de 5 à 11 ans qui ont été déterminées comme ayant certains types d'immunodépression[131].

## 1. La poursuite de vaccination

### 1.1. Booster shot.

Les rappels de vaccin COVID-19 et les doses de vaccin supplémentaires sont désormais autorisés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et recommandés par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis pour la plupart des gens, dès qu'ils sont éligibles[132].

Un rappel COVID est une dose supplémentaire d'un vaccin administrée après que la protection fournie par le ou les vaccins d'origine a commencé à diminuer avec le temps. Le rappel aide les gens à maintenir une forte protection contre les maladies graves à coronavirus. La protection offerte par les vaccins approuvés et autorisés par la FDA est très puissante, mais elle commence à s'affaiblir après deux mois pour le vaccin Johnson & Johnson, et après cinq mois pour les vaccins Pfizer et Moderna. Obtenir une injection de rappel étend la protection, même contre les variantes delta et omicron[132].

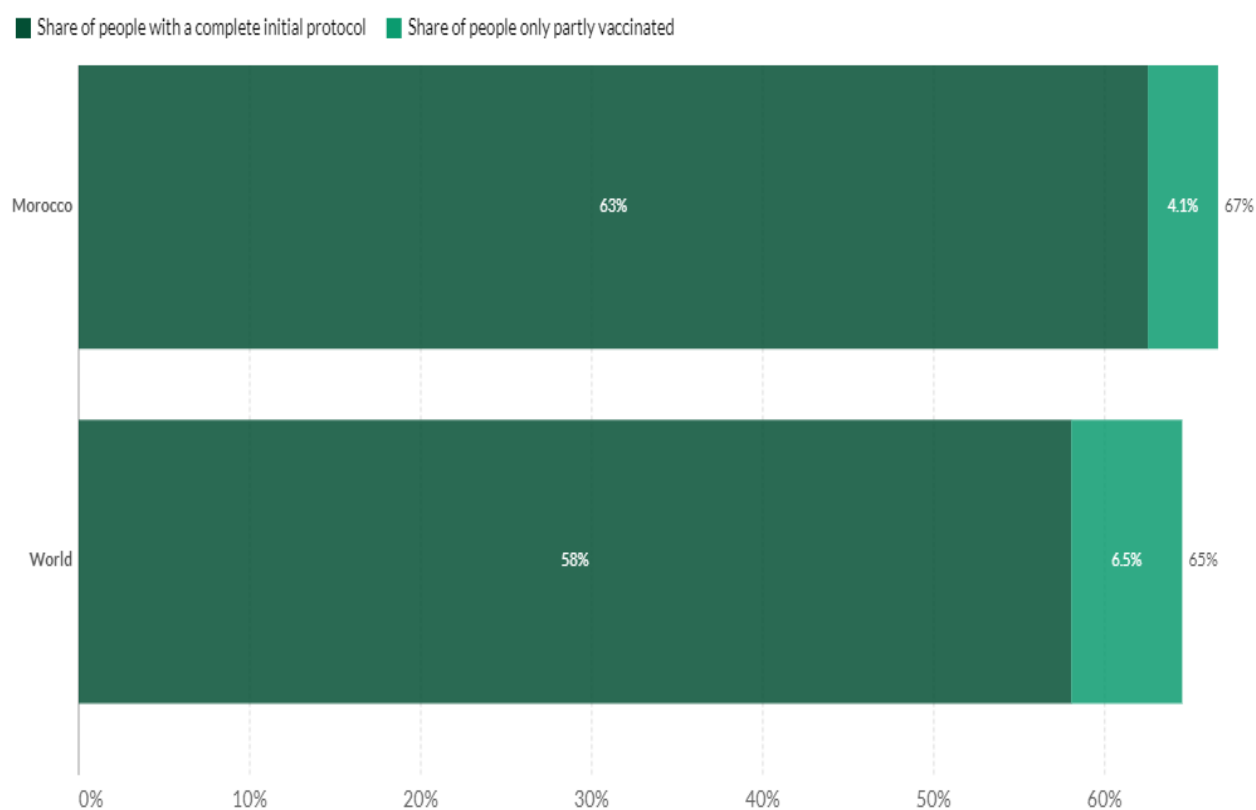
Deux études publiées par le CDC ( l'une menée d'avril à décembre 2021 et l'autre d'août 2021 à janvier 2022 ) montrent qu'être complètement vacciné (obtenir les deux doses du vaccin Pfizer ou Moderna ou un vaccin Johnson & Johnson) plus recevoir un rappel fournit une plus grande protection contre les maladies graves, les hospitalisations et les décès dus au COVID-19 par rapport à la seule vaccination complète. Une troisième étude, publiée dans le *Journal of the American Medical Association*, montre des résultats similaires. La recherche indique également que le rappel offre une meilleure protection contre les variantes delta et omicron que d'être entièrement vacciné ou pas vacciné du tout[133],[134].

Le CDC recommande que les personnes vaccinées reçoivent une dose de rappel lorsqu'elles sont éligibles et qu'elles restent à jour avec les vaccinations COVID-19.

Les personnes âgées de 18 ans et plus peuvent recevoir un rappel COVID-19 ou une dose supplémentaire d'une marque différente de leur ou leurs doses initiales. Le CDC recommande que les personnes âgées de 18 ans ou plus reçoivent le vaccin Pfizer-BioNTech ou Moderna COVID-19 pour un rappel ou une dose supplémentaire. Bien que ces deux vaccins à ARNm soient préférés, le vaccin Janssen/Johnson & Johnson COVID-19 peut être

utilisé comme rappel dans certaines situations. Les personnes âgées de 12 à 17 ans peuvent recevoir le rappel Pfizer-BioNTech, car il s'agit du seul rappel actuellement autorisé pour ce groupe d'âge[135].

- Si Pfizer était votre principale série de deux doses, vous pouvez obtenir un rappel cinq mois plus tard de Pfizer, Moderna ou Johnson & Johnson.
- Si Moderna était votre principale série à deux doses, vous pouvez obtenir un rappel cinq mois plus tard de Moderna, Pfizer ou Johnson & Johnson.
- Si vous avez reçu le vaccin Johnson & Johnson à dose unique, vous pouvez recevoir un rappel deux mois plus tard de Johnson & Johnson, Pfizer ou Moderna.



*Figure 20: personne vaccinés contre le covid-19 au Maroc[136]*

## 2. Pharmacovigilance vaccinale (Vaccinovigilance).

La déclaration des événements indésirables, qu'ils soient associés à un médicament ou à un vaccin, recueille des informations sur les réactions connues ou suspectées aux substances administrées ; cependant, dans le cas d'un médicament, la substance est généralement administrée dans le cadre d'une intervention pour une maladie ou un état existant, et dans le cas d'un vaccin, elle est administrée pour prévenir une maladie. Cette différence critique, entre intervention et prévention, affecte l'ensemble de l'analyse, de l'interprétation et des implications des données de vigilance[137].

En général, les événements indésirables graves liés aux vaccins sont rares. Environ 85 % des événements indésirables rapportés sont légers et spontanément résolutifs et impliquent généralement des réactions locales, telles que des douleurs ou des démangeaisons au site d'administration, ou des réactions systémiques, telles que de la fièvre ou de l'irritabilité. Les 15 % d'événements indésirables graves signalés peuvent inclure des convulsions, de fortes fièvres, des maladies potentiellement mortelles ou la mort[138].

La différence notable entre les événements indésirables liés au vaccin, qu'ils soient mineurs ou graves, et ceux associés aux médicaments est que les événements indésirables liés au vaccin sont généralement immunologiques et signalent une réponse immunitaire . Pour les médicaments, cependant, les événements indésirables indiquent plus fréquemment une toxicité organique. Étant donné que l'objectif du vaccin est de provoquer une réponse immunitaire à un antigène cible, l'émergence d'une réponse immunologique ou inflammatoire peut indiquer que le patient développe une réponse immunitaire souhaitable, alors que dans la toxicité liée aux médicaments, la réaction indique presque invariablement un effet indésirable [137].

### 2.1.Vaccinovigilance

Selon l'OMS : La pharmacovigilance des vaccins est la science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension la prévention et la communication des événements indésirables post vaccinaux et tous autres problèmes liés à l'immunisation » son objectif principal est de minimiser l'impact sur les programmes de vaccination et sur la santé des individus, et d' évaluer de façon continue le rapport bénéfice/risque des vaccins[139].

## 2.2. Effets indésirables liés à l'utilisation des vaccins contre la COVID-19

Comme pour tout vaccin, certaines personnes ressentiront des effets secondaires légers à modérés après avoir été vaccinées contre le COVID-19. C'est un signe normal que le corps développe une protection. Les effets secondaires des vaccins COVID-19 comprennent la fièvre, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, les frissons, la diarrhée et la douleur ou la rougeur au site d'injection. Tout le monde ne ressentira pas les effets secondaires. La plupart des effets secondaires disparaissent d'eux-mêmes en quelques jours. Vous pouvez gérer tous les effets secondaires avec du repos, beaucoup de liquides non alcoolisés et en prenant des médicaments pour gérer la douleur et la fièvre, si nécessaire[140].

### 2.2.1. Effets secondaires courants

| Vaccin Pfizer                         | Vaccin Moderna                                           |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Réaction locale (gonflement, douleur) | Réaction locale (gonflement, douleur)                    |
| Fatigue                               | Fatigue                                                  |
| Maux de tête                          | Maux de tête                                             |
| Myalgies (douleurs musculaires)       | Myalgies                                                 |
| Frissons                              | Frissons                                                 |
| Fièvre                                | Fièvre                                                   |
| Arthralgies (douleurs articulaires)   | Arthralgies                                              |
|                                       | Nausées, vomissements                                    |
|                                       | Gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie) |

Tableau 2: les effets indésirables courants liés à l'utilisation des vaccins contre le COVID-19[141].

Pour soulager la douleur ou l'enflure du bras où vous avez reçu la piqûre [142]:

- Appliquez une débarbouillette propre, fraîche et humide sur la zone.
- Utilisez ou continuez à bouger votre bras.
- Aussi, si possible, reposez-vous un peu.

Pour réduire l'inconfort dû à la fièvre :

- Buvez beaucoup de liquides,
- Habillez-vous avec des vêtements confortables,
- Discutez avec votre médecin de la possibilité de prendre des médicaments en vente libre, tels que l'ibuprofène, l'acétaminophène, l'aspirine (uniquement pour les personnes âgées de 18 ans ou plus) ou des antihistaminiques.

→ Il n'est pas recommandé de prendre ces médicaments avant la vaccination pour essayer de prévenir les effets secondaires car on ne sait pas comment les médicaments en vente libre pourraient affecter l'efficacité du vaccin.

### 2.2.2. Effets indésirables graves

#### ❖ Myocardite et Péricardite :

Le comité d'évaluation des risques de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a conclu que la myocardite et la péricardite peuvent survenir dans de très rares cas après la vaccination avec Comirnaty (vaccin contre le coronavirus de BioNTech-Pfizer) et Spikevax (vaccin COVID - 19 de la société Moderna) [143].

La myocardite et la péricardite sont des maladies inflammatoires du cœur. Les symptômes varient, mais comprennent souvent un essoufflement, un rythme cardiaque fort qui peut être irrégulier et des douleurs thoraciques.

#### ❖ Choc anaphylactique :

Le choc anaphylactique est une réaction d'hypersensibilité systémique déclenchée par les immunoglobulines IgE. Il commence rapidement, se développe rapidement et entraîne des dommages au système circulatoire et aux voies respiratoires. Dans la plupart des cas, des lésions muqueuses et cutanées se produisent également. Les personnes allergiques ont été parmi les premières à s'inquiéter des complications dangereuses de la vaccination contre le COVID-19, en particulier celles qui connaissent de première main l'existence d'un choc anaphylactique. Pour réduire les risques, tous ceux qui sont vaccinés après l'introduction du vaccin ont reçu l'ordre de s'asseoir sous le bureau pendant une demi-heure, de sorte que «le cas échéant», c'est-à-dire si l'anaphylaxie se développe, vous puissiez avoir le temps d'aider la personne [144].

#### ❖ **Thrombocytopénie :**

La thrombocytopénie thrombotique immuno-induite (VITT) peut survenir après une vaccination à vecteur adénoviral et se caractérise par la détection d'anticorps anti-facteur 4 plaquettaire par dosage immuno-enzymatique et une thrombose dans des localisations inhabituelles telles que les sinus veineux cérébraux et les veines viscérales.

#### ❖ **Le syndrome de Guillain-Barré :**

Le SGB est une maladie inflammatoire rare, il s'agit souvent d'une polyradiculonévrite aiguë avec démyélinisation segmentaire, provoquant une faiblesse musculaire et parfois une paralysie. Cet effet indésirable peut apparaître après l'administration des différents vaccins contre le Covid-19. Nous avons identifié 13 patients atteints de SGB et de variantes après la vaccination contre la COVID-19 : 8 vaccins AstraZeneca (Vaxzevria) et 5 vaccins Pfizer-BioNTech (Comirnaty). L'intervalle de temps moyen entre la vaccination et l'apparition des symptômes était de 15,6 jours -30 jours)[145].

## 2.3. Effets indésirables du vaccin COMNARTY de PFIZER/BIONTECH

Tableau 3: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Pfizer[146].

| FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Très fréquents (<math>\geq 1/10</math>)</b></p> <p>Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination.</p> <p><i>A noter que la fréquence des réactions systémiques, et particulièrement de la fièvre, de la fatigue et des maux de tête, est plus importante lors de l'administration de la 2e dose par rapport à la 1re dose.</i></p> | <p>Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)</p> <p>Réactions systémiques : - fatigue<br/>- céphalées<br/>- myalgies<br/>- frissons<br/>- arthralgies<br/>- fièvre<br/>- diarrhée</p>                                                                                                                         |
| <p><b>Fréquents (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b></p> <p>Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination</p>                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Réaction locale : réaction au site d'injection (rougeur)</p> <p>Réaction systémique : nausées, vomissements</p>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>Peu fréquents (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b></p> <p>Survenus quelques jours après la vaccination</p>                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>- Douleur aux extrémités<br/>- Lymphadénopathie<br/>- Insomnies<br/>- Malaise<br/>- Prurit au site d'injection<br/>- Réactions d'hypersensibilité (rash, prurit)</p> <p>- Hyperhydrose<br/>- Sueurs nocturnes<br/>- Diminution de l'appétit<br/>- Léthargie<br/>- Asthénie</p>                                                                            |
| <p><b>Réactions rares (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>- Urticaire<br/>- Angio-oedème</p> <p>Quatre cas de paralysie faciale (paralysie de Bell) sur 22 000 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivi la vaccination (de 3 à 48 jours). Dans la majorité des cas, la paralysie a disparu au bout d'une semaine spontanément ou sous traitement approprié.</p> |
| <p>Autres effets indésirables rapportés</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Des réactions anaphylactiques et des myocardites/péricardites ont été rapportées <b>avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b>.</p> <p>- Gonflement étendu du membre vacciné<br/>- Gonflement du visage</p>                                                                                           |

## 2.4. Effets indésirables du vaccin Moderna.

Tableau 4: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin Moderna[147].

| FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Très fréquents (<math>\geq 1/10</math>)</b><br>Généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissant en quelques jours après la vaccination<br><i>A noter qu'à l'exception des lymphadénopathies, la fréquence des réactions systémiques très fréquemment rapportées est plus importante lors de l'administration de la 2<sup>e</sup> dose par rapport à la 1<sup>re</sup> dose.</i> | Réaction locale : réaction au site d'injection (douleur, gonflement au site d'injection)<br><br>Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- fatigue</li> <li>- céphalées</li> <li>- lymphadénopathie</li> <li>- nausées / vomissements</li> <li>- myalgies</li> <li>- frissons</li> <li>- arthralgies</li> <li>- fièvre</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Fréquents (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b><br>D'intensité légère à modérée, survenus quelques jours après la vaccination                                                                                                                                                                                                                                             | Réaction locale : <ul style="list-style-type: none"> <li>- éruption cutanée</li> <li>- erythème au site d'injection</li> <li>- urticaire au site d'injection</li> <li>- rash au site d'injection</li> <li>- réaction retardée au site d'injection</li> </ul><br>Réaction systémique : - diarrhée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Peu fréquents (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b><br>Survenus quelques jours après la vaccination                                                                                                                                                                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurit au site d'injection</li> <li>- Vertiges</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Réactions rares (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trois cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) sur 15 185 personnes vaccinées dans les essais cliniques ont été rapportés dans les jours qui ont suivis la vaccination (de 22 à 32 jours après la 2<sup>e</sup> dose).</li> <li>- Gonflement du visage. Deux événements indésirables graves de gonflement du visage ont été observés chez des personnes vaccinées présentant des antécédents d'injection d'agents de comblement cosmétiques. La survenue du gonflement a été signalée respectivement 1 et 2 jours après la vaccination.</li> <li>- Hypoesthésie</li> </ul> |
| <b>Réactions très rares (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Myocardite</li> <li>- Péricardite</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Autres effets indésirables rapportés avec une fréquence indéterminée ( <b>ne peut être estimée sur la base des données disponibles</b> )                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Anaphylaxie</li> <li>- Erythèmes polymorphes</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## 2.5. Effets indésirables du vaccin JANSSEN.

Tableau 5: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin JANSSEN[148].

| FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS                                                                                                      | TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Très fréquents (<math>\geq 1/10</math>)</b><br>Généralement d'intensité légère à modérée et disparaissant quelques jours après la vaccination. | Réaction locale : douleur au site d'injection<br><br>Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- céphalées</li> <li>- nausées</li> <li>- myalgies</li> <li>- fatigue</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Fréquents (<math>\geq 1/100</math> à <math>&lt; 1/10</math>)</b><br>Intensité légère à modérée survenus quelques jours après la vaccination    | Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème)<br><br>Réactions systémiques : <ul style="list-style-type: none"> <li>- toux</li> <li>- arthralgie</li> <li>- fièvre</li> <li>- frissons</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Peu fréquents (<math>\geq 1/1\ 000</math> à <math>&lt; 1/100</math>)</b><br>Survenus quelques jours après la vaccination                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tremblement</li> <li>- Eternuement</li> <li>- Douleur oropharyngée</li> <li>- Rash</li> <li>- Hyperhydrose</li> <li>- Faiblesse musculaire</li> <li>- Extrémités douloureuses</li> <li>- Dorsalgie</li> <li>- Asthénie</li> <li>- Malaise</li> <li>- Paresthésie</li> <li>- Vertige</li> <li>- Diarrhée</li> </ul>                                                                                                                                                                            |
| <b>Réactions rares (<math>\geq 1/10\ 000</math> à <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypersensibilité</li> <li>- Urticaire</li> <li>- Lymphadénopathie</li> <li>- Hypoesthésie</li> <li>- Acouphènes</li> <li>- Vomissements</li> <li>- Thromboembolie veineuse</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Très rares (<math>\leq 1/10\ 000</math>)</b>                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction systémique : thrombose en association avec une thrombocytopénie*</li> </ul> <p>*Des cas sévères et très rares de thrombose en association avec une thrombocytopénie ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Guillain-Barré</li> </ul> |
| <b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anaphylaxie</li> <li>- Syndrome de fuite capillaire</li> <li>- Thrombocytopénie immunitaire</li> <li>- Myélite transverse</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 2.6. Effets indésirables du vaccin AstraZeneca.

Tableau 6:: Liste des effets indésirables rencontrés lors de l'utilisation du vaccin AstraZeneca[149].

| FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES IDENTIFIÉS                                                 | TYPE D'EFFET INDÉSIRABLE IDENTIFIÉ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Très fréquents (≥ 1/10)</b>                                                               | Réaction locale : réaction au site d'injection (sensibilité, douleur, chaleur, prurit, ecchymoses au site d'injection)                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                              | Réactions systémiques : - céphalées - fatigue<br>- nausées - malaise<br>- myalgies - état fébrile<br>- arthralgies - frissons                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Fréquents (≥ 1/100 à &lt; 1/10)</b>                                                       | Réaction locale : réaction au site d'injection (gonflement, érythème)                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                              | Réaction systémique : - vomissements - maladie pseudo grippale<br>- diarrhées - asthénie<br>- fièvre - douleurs dans les extrémités<br>- thrombocytopénie                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Peu fréquents (≥ 1/1 000 à &lt; 1/100)</b>                                                | - Douleurs abdominales - Lymphadénopathie - Hyperhidrose<br>- Urticaire - Diminution de l'appétit - Prurit<br>- Léthargie - Etourdissements - Eruption cutanée<br>- Somnolence - Spasmes musculaires                                                                                                                                                              |
| <b>Rares (≥ 1/10 000 à &lt; 1/1 000)</b>                                                     | - Paralysie faciale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Très rares (≤ 1/10 000)</b>                                                               | - Réaction systémique : syndrome thrombotique thrombocytopénique*<br>*Des cas sévères et très rares ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agit de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles.<br>- Syndrome de Guillain-Barré |
| <b>Fréquence indéterminée<br/>(ne peut être estimée sur la base des données disponibles)</b> | - Anaphylaxie - Thrombocytopénie immunitaire<br>- Hypersensibilité - Thromboses des veines et des sinus<br>- Fuites capillaires - cérébrovasculaires<br>- Angio-oedème - Myélite transverse                                                                                                                                                                       |

### 3. Suivi des effets indésirables post-vaccinaux.

Dans le cadre de la campagne de vaccination contre le SARS Covid 19, plusieurs centres de pharmacovigilance en France ont été mobilisés pour le suivi des effets indésirables post vaccinaux. Cette surveillance a pour but de détecter les effets indésirables et prendre des mesures de réduction des risques[150].

Jusqu'au 10 mars 2023 plus de 141 637 300 injections ont été réalisées[150].

- Plus de 109 210 500 injections avec COMIRNATY (BioNTech-Pfizer).
- Plus de 23 482 000 injections avec SPIKEVAX (Moderna).
- Plus de 7 857 200 injections avec VAXZEVRIA (AstraZeneca).
- Plus de 1 085 400 injections avec COVID-19 VACCINE (Janssen).

#### 3.1. Analyses globale de l'évolution des effets indésirables pour l'ensemble des vaccins.

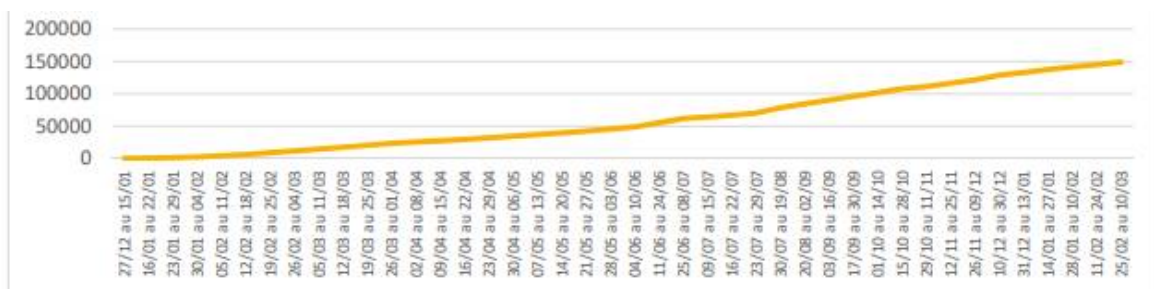


Figure 21: Evolution de nombre de cas d'effets indésirables (graves et non graves) depuis le début de la vaccination[151].

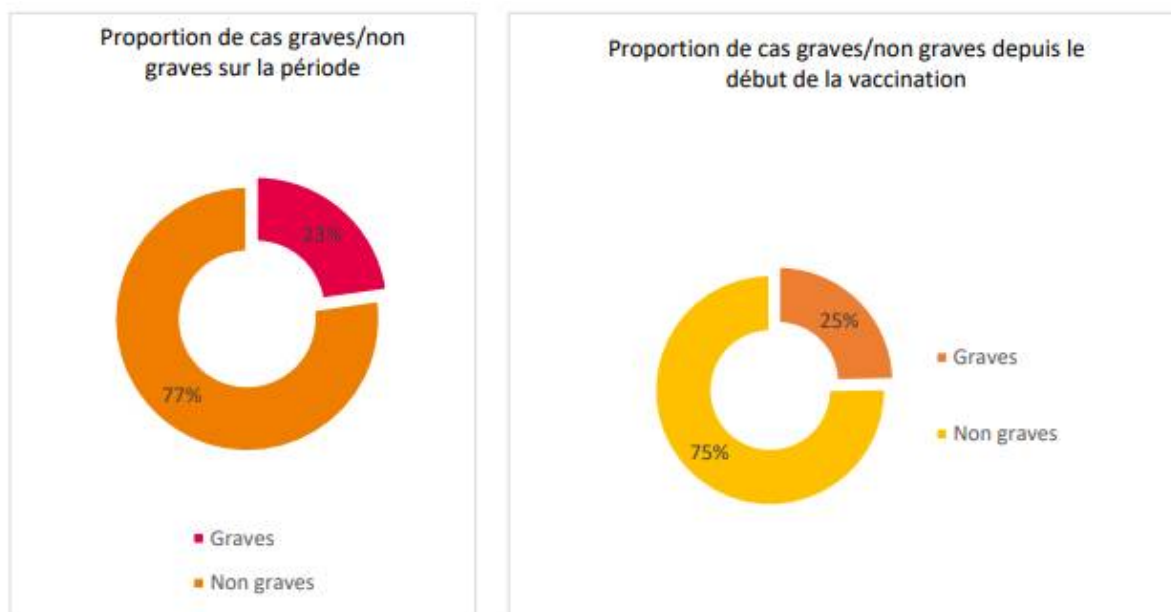


Figure 22: Proportion de cas graves/non graves[151].

### 3.2. Comirnaty PFIZER / BIONTECH.

Depuis le début de la campagne de vaccination et jusqu'à 10/03/2022, 94 750 cas ont été déclarés pour le vaccin comirnaty dans la base nationale de pharmacovigilance.

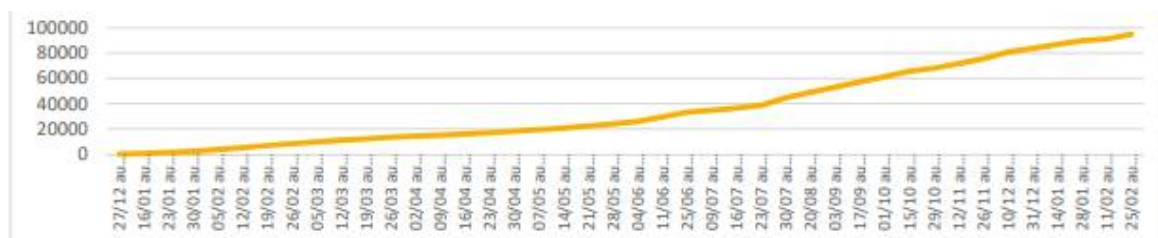


Figure 23: Evolution des cas d'effets indésirables pour COMIRNARTY, en France[151].

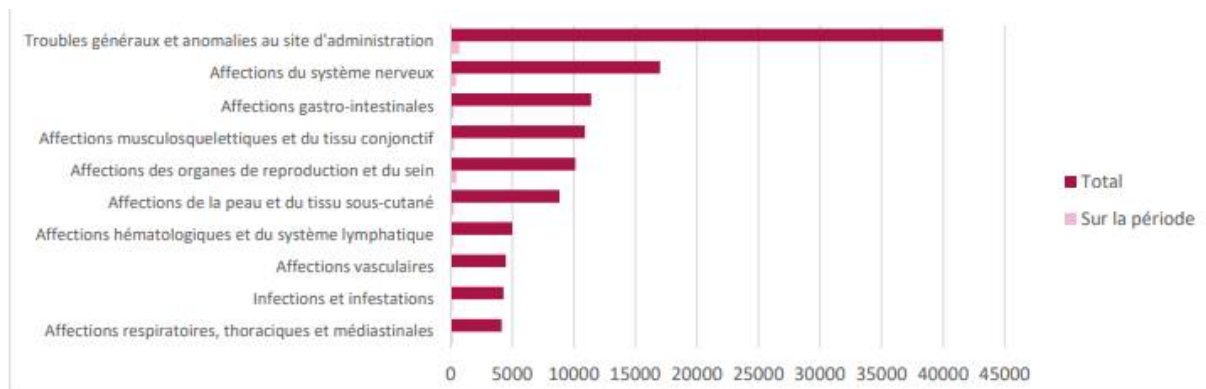


Figure 24: répartition des effets indésirables non graves par organe[151].

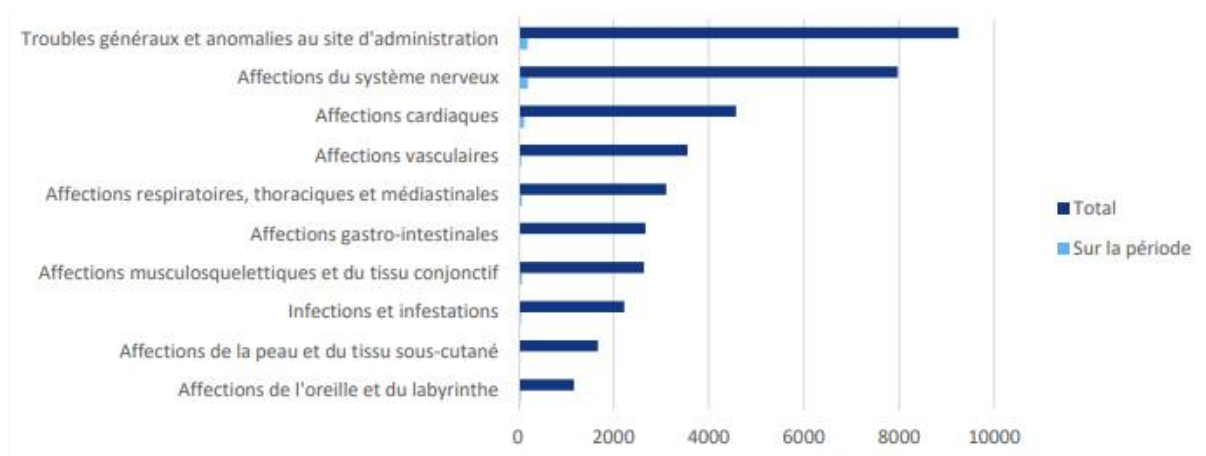


Figure 25: Répartition des effets indésirables graves par organe[151].

**Tableau 7: Détails des effets indésirables rapportés  
dans les cas graves et non graves rapportés en France[152].**

| Effet (SOC)                                             | Cas cumulés                   |                           |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|                                                         | Non graves,<br>N = 65888 (%)* | Graves,<br>N = 22288 (%)* |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | 37240 (41.8)                  | 6380 (31.1)               |
| Système nerveux                                         | 20062 (22.5)                  | 4117 (20.0)               |
| Musculosquelettiques                                    | 10958 (12.3)                  | 2424 (11.8)               |
| Gastro-intestinales                                     | 10728 (12.0)                  | 1767 (8.6)                |
| Peau et tissu sous-cutané                               | 8755 (9.8)                    | 1948 (9.5)                |
| Organes de reproduction et du sein                      | 8310 (9.3)                    | 3298 (16.1)               |
| Affections vasculaires                                  | 7436 (8.3)                    | 1340 (6.5)                |
| Cardiaques                                              | 6678 (7.5)                    | 1760 (8.6)                |
| Respiratoires et thoraciques                            | 6127 (6.9)                    | 1460 (7.1)                |
| Infections et infestations                              | 5880 (6.6)                    | 1196 (5.8)                |
| Hématologiques et lymphatique                           | 5357 (6.0)                    | 1274 (6.2)                |
| Oreille et labyrinthe                                   | 3514 (3.9)                    | 856 (4.2)                 |
| Système immunitaire                                     | 3086 (3.5)                    | 2267 (11.0)               |
| Ophtalmologiques                                        | 2257 (2.5)                    | 549 (2.7)                 |
| Psychiatriques                                          | 1965 (2.2)                    | 484 (2.4)                 |
| Investigations                                          | 1277 (1.4)                    | 337 (1.6)                 |
| Lésions, intoxications et complications d'interventions | 1025 (1.1)                    | 167 (0.8)                 |
| Métaboliques et de la nutrition                         | 944 (1.1)                     | 169 (0.8)                 |
| Rein et voies urinaires                                 | 520 (0.6)                     | 141 (0.7)                 |
| Hépatiques                                              | 385 (0.4)                     | 100 (0.5)                 |
| Femmes enceintes ou période périnatale                  | 346 (0.4)                     | 98 (0.5)                  |
| Endocriniennes                                          | 313 (0.4)                     | 119 (0.6)                 |
| Caractéristiques socio-environnementales                | 84 (0.1)                      | 14 (0.1)                  |
| Anomalies congénitales                                  | 62 (0.1)                      | 28 (0.1)                  |
| Actes médicaux et chirurgicaux                          | 45 (0.1)                      | 10 (0.0)                  |
| Problèmes de produit                                    | 9 (0.0)                       | 3 (0.0)                   |

### 3.2.1. Myocardite / Péricardite.

Au niveau de l'union européenne, des cas de péricardite et de myocardite ont rarement été signalés après la vaccination avec le vaccin Pfizer Biontech. Les cas sont principalement survenus dans les 14 jours qui suivent la vaccination, et généralement après l'administration de la deuxième dose et chez des hommes jeunes. Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite ou de la péricardite après la vaccination est identique à l'évolution de la myocardite ou de la péricardite en général[152].

Tableau 8: distribution des cas de péricardite par rang vaccinal avec le vaccin Pfizer[152].

|                                     | Cas après D1,<br>N= 350 (%) | Cas après D2,<br>N = 416 (%) | Cas après R1,<br>N = 98 (%) | Rang inconnu,<br>N = 13 (%) |
|-------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N Injections au 19/01/2022          | <b>41 890 526</b>           | <b>39 716 095</b>            | <b>19 736 243</b>           | <b>NA</b>                   |
| Cas notifiés par 100 000 injections | 0,8                         | 1,0                          | 0,5                         | 0,8                         |
| <b>Gravité</b>                      |                             |                              |                             |                             |
| Décès                               | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                      | 0 (0,0)                     | 0 (0,0)                     |
| Mise en jeu du pronostic vital      | 16 (4,6)                    | 12 (2,9)                     | 4 (4,1)                     | 0 (0,0)                     |
| Invalidité ou incapacité            | 3 (0,9)                     | 9 (2,2)                      | 1 (1,0)                     | 0 (0,0)                     |
| Hospitalisation                     | 135 (38,6)                  | 170 (40,9)                   | 26 (26,5)                   | 4 (30,8)                    |
| Médicalement significatif           | 196 (56,0)                  | 226 (54,3)                   | 67 (68,4)                   | 9 (69,2)                    |
| <b>Sexe</b>                         |                             |                              |                             |                             |
| Femmes                              | 185 (52,9)                  | 235 (56,5)                   | 58 (59,2)                   | 7 (53,8)                    |
| Hommes                              | 165 (47,1)                  | 182 (43,8)                   | 40 (40,8)                   | 6 (46,2)                    |
| <b>Tranche d'âge</b>                |                             |                              |                             |                             |
| Inférieur à 20                      | 34 (9,7)                    | 34 (8,2)                     | 4 (4,1)                     | 3 (23,1)                    |
| de 20 à 29                          | 71 (20,3)                   | 71 (17,1)                    | 21 (21,4)                   | 3 (23,1)                    |
| de 30 à 39                          | 78 (22,3)                   | 87 (20,9)                    | 13 (13,3)                   | 2 (15,4)                    |
| de 40 à 49                          | 67 (19,1)                   | 70 (16,8)                    | 20 (20,4)                   | 0 (0)                       |
| de 50 à 59                          | 40 (11,4)                   | 59 (14,2)                    | 11 (11,2)                   | 1 (7,7)                     |
| de 60 à 69                          | 34 (9,7)                    | 54 (13)                      | 12 (12,2)                   | 2 (15,4)                    |
| de 70 à 79                          | 18 (5,1)                    | 27 (6,5)                     | 11 (11,2)                   | 1 (7,7)                     |
| de 80 à 89                          | 7 (2)                       | 11 (2,6)                     | 5 (5,1)                     | 0 (0)                       |
| Supérieur ou égal à 90              | 1 (0,3)                     | 1 (0,2)                      | 0 (0)                       | 0 (0)                       |
| Inconnue                            | 0 (0)                       | 3 (0,7)                      | 1 (1)                       | 1 (7,7)                     |

Tableau 9: Distribution des cas de myocardite par rang vaccinal avec vaccin Pfizer[152].

|                                            | Cas après D1,<br>N = 198 (%) | Cas après D2,<br>n = 361 (%) | Cas après R1,<br>N= 42 (%) | Rang inconnu,<br>N= 13 (%) |
|--------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>N Injections au 19/01/2022</b>          | <b>41 890 526</b>            | <b>39 716 095</b>            | <b>19 736 243</b>          | <b>NA</b>                  |
| <b>Cas notifiés par 100 000 injections</b> | 0,5                          | 0,9                          | 0,2                        |                            |
| <b>Gravité</b>                             |                              |                              |                            |                            |
| Décès                                      | 1 (0,5)                      | 1 (0,3)                      | 1 (2,4)                    | 0 (0,0)                    |
| Mise en jeu du pronostic vital             | 19 (9,6)                     | 23 (6,4)                     | 1 (2,4)                    | 2 (15,4)                   |
| Invalidité ou incapacité                   | 0 (0,0)                      | 1 (0,3)                      | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Hospitalisation                            | 150 (75,8)                   | 309 (85,6)                   | 35 (83,3)                  | 11 (84,6)                  |
| Médicalement significatif                  | 28 (14,1)                    | 27 (7,5)                     | 5 (11,9)                   | 0 (0,0)                    |
| <b>Sexe</b>                                |                              |                              |                            |                            |
| Femmes                                     | 66 (33,3)                    | 86 (23,8)                    | 14 (33,3)                  | 2 (15,4)                   |
| Hommes                                     | 132 (66,7)                   | 275 (76,2)                   | 28 (66,7)                  | 11 (84,6)                  |
| <b>Tranches d'âge</b>                      |                              |                              |                            |                            |
| Inférieur à 20                             | 35 (17,7)                    | 98 (27,1)                    | 5 (11,9)                   | 4 (30,8)                   |
| de 20 à 29                                 | 50 (25,3)                    | 119 (33,0)                   | 16 (38,1)                  | 4 (30,8)                   |
| de 30 à 39                                 | 42 (21,2)                    | 55 (15,2)                    | 2 (4,8)                    | 3 (23,1)                   |
| de 40 à 49                                 | 26 (13,1)                    | 27 (7,5)                     | 5 (11,9)                   | 1 (7,7)                    |
| de 50 à 59                                 | 19 (9,6)                     | 30 (8,3)                     | 5 (11,9)                   | 0 (0,0)                    |
| de 60 à 69                                 | 19 (9,6)                     | 17 (4,7)                     | 5 (11,9)                   | 0 (0,0)                    |
| de 70 à 79                                 | 5 (2,5)                      | 10 (2,8)                     | 1 (2,4)                    | 1 (7,7)                    |
| de 80 à 89                                 | 1 (0,5)                      | 2 (0,6)                      | 3 (7,1)                    | 0 (0,0)                    |
| Supérieur ou égal à 90                     | 1 (0,5)                      | 2 (0,6)                      | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |
| Inconnue                                   | 0 (0,0)                      | 1 (0,3)                      | 0 (0,0)                    | 0 (0,0)                    |

Jusqu'au **14 octobre 2022 inclus**, **1 342 cas de myocardite/péricardite** ont été signalés et ont atteint les niveaux 1 à 3 du **niveau de certitude diagnostique de la Brighton Collaboration** . Parmi les rapports de myocardite/péricardite[153] :

Parmi les 680 déclarations de myocardite/péricardite suite à la vaccination avec le vaccin **Pfizer-BioNTech Comirnaty COVID-19** (administré aux personnes de 5 ans et plus)[153] :

- o les symptômes ont commencé entre 1 minute et 155 jours après la vaccination
- o l'âge médian est de 24 ans (tranche d'âge de 6 à 88 ans)
- o 444 étaient des hommes [âge médian de 21 ans (tranche d'âge de 7 à 86 ans)], 217 étaient des femmes [âge médian de 35 ans (tranche d'âge de 6 à 88 ans)], le sexe de l'un était « autre » et le sexe de 18 n'ont pas été spécifiés
- o 262 rapports ont suivi la première dose de vaccin, 379 rapports ont suivi la deuxième dose de vaccin, 34 rapports ont suivi la troisième dose de vaccin, 2 rapports ont suivi la quatrième dose et le numéro de dose pour 3 n'a pas été précisé
- o les analyses actuelles montrent que le nombre de déclarations de myocardite/péricardite suite au vaccin Pfizer-BioNTech Comirnaty COVID-19 est plus élevé que ce à quoi on pourrait s'attendre dans la population générale des hommes et des femmes de moins de 30 ans et principalement après la deuxième

### **3.2.2. Syndrome de Guillain-Barré**

très rares cas de syndrome de Guillain–Barré (SGB) ont été recensés après une vaccination, mais aucun lien causal n'a formellement été établi.

### **3.2.3. Décès.**

Jusqu'au **14 octobre 2022 inclusivement**, un total de **382 déclarations ayant entraîné un décès ont été signalées** à la suite de la vaccination. Bien que ces décès soient survenus après avoir été vaccinés avec un vaccin COVID-19, ils ne sont pas nécessairement liés au vaccin. Sur la base de l'examen des cas médicaux utilisant les catégories d'évaluation de la causalité de l'OMS-UMC, il a été déterminé que [153]:

- o 213 rapports de décès n'ont pas pu être évalués en raison d'informations insuffisantes
- o 116 rapports de décès sont peu susceptibles d'être liés à un vaccin COVID-19
- o 53 rapports de décès font toujours l'objet d'une enquête



---

***Chapitre V-***  
***La pharmacovigilance des***  
***médicaments biotechnologiques.***

---



## DEFINITION DE LA PHARMACOVIGILANCE.

Science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème lié aux médicaments.

Elle comprend :

- Le recueil basé sur la notification des effets indésirables par des professionnels de santé et les industriels.
- L'évaluation et l'enregistrement de ces données.
- La mise en place d'enquêtes pour analyser les risques.
- La participation à la gestion des risques.
- La prise de mesures correctives et la communication vers les professionnels de santé et le public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament[154].

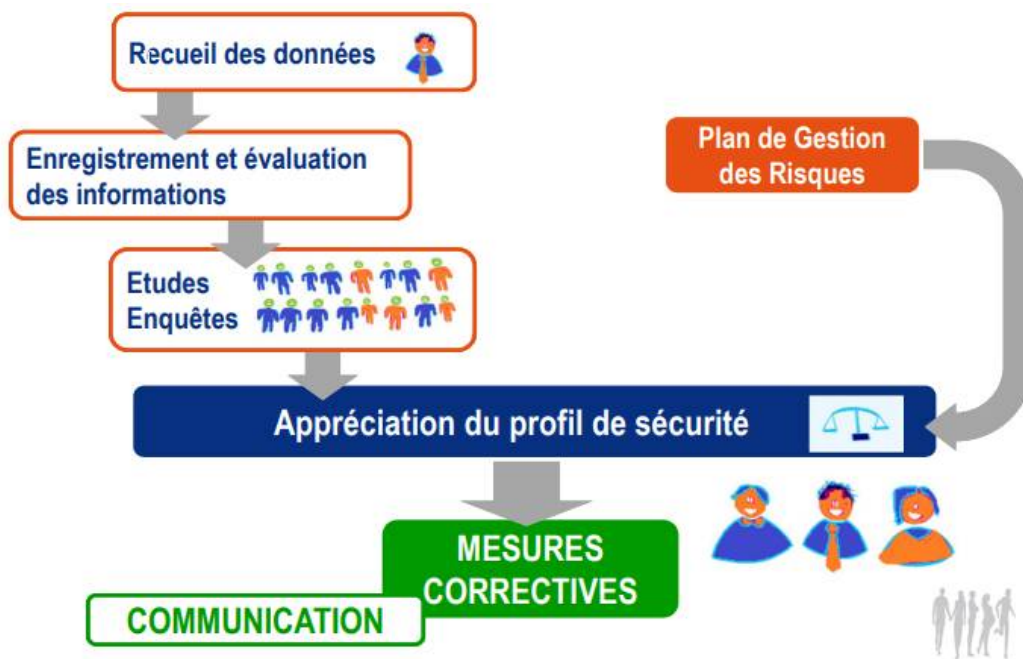


Figure 26: La pharmacovigilance[154].

## HISTORIQUE DE LA PHARMACOVIGILANCE

La pharmacovigilance a commencé il y a environ 170 ans, même si elle n'était pas encore nommée comme telle à l'époque. Il s'agit d'une activité structurée dans le domaine professionnel de la santé, à forte implication sociale et commerciale visant à contrôler le rapport bénéfice/risque des médicaments, à améliorer la sécurité des patients et la qualité de vie.

En 1937, plus de 100 personnes ont trouvés la mort après une absorption d'un solvant à base de sulfanilamide commercialisé par S.E.Massengill, une compagnie qui n'était pas consciente du caractère toxique du produit. Le scandale amena au vote de la loi « Federal Food, Drug and Cosmetic Act » en 1938. En suite, avant toute commercialisation, les industries pharmaceutiques sont obligées de réaliser des tests sur des animaux et soumettre les données à la FDA (Food and Drug Administration)[155].

En 1956, le Thalidomide commercialisée en Allemagne sous le nom (Grippex) comme antitussif puis antiémétique (Contergan). Après des tests chez les rongeurs, aucune anomalie n'avait été détectée sur leur embryon. Mais une fois commercialisée, le nombre des nouveau-nés malformés aux membres atrophiés (phocomélie) ou manquants (amélie) augmenta. Plus de dix mille enfants furent touchés dans le monde. La thalidomide fut donc interdite pour cette indication[156]. En 1962, la loi passée en 1938 « Federal Food, Drug and Cosmetic », fut amendée par la loi Kefauver Harris : les compagnies pharmaceutiques fabricants de médicaments doivent prouver l'efficacité et la sécurité avant la commercialisation, surtout chez la femme enceinte[155].

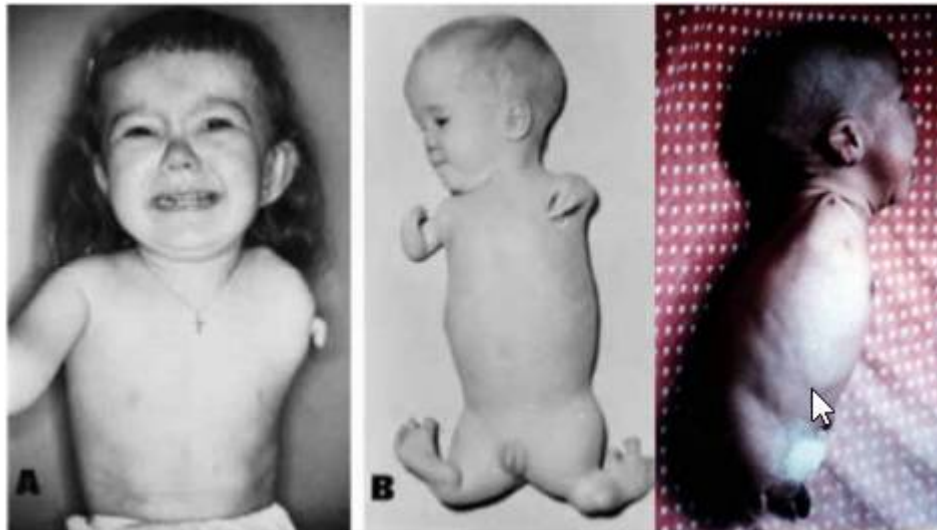


Figure 27: image de certaines victimes de la thalidomide atteint de phocomélie et amélie[157].

### 1. Organisation de la pharmacovigilance au niveau mondiale.

Le programme de la pharmacovigilance internationale a été lancé en 1968 après le scandale de thalidomide, pour mettre en commun les données existantes sur les effets secondaires liés au médicaments. Initialement mis en place comme un projet concernant seulement une dizaine de pays, actuellement il regroupe plus de 120 pays dont chacun à son propre centre national de pharmacovigilance. Ces différents centres sont coordonnés par l’OMS avec l’aide de son centre collaborateur d’UPSALA en Suède. Le centre collaborateur de l’OMS se charge d’alimenter la base de données mondiale Vigibase sur les réactions indésirables aux médicaments. Vigibase est la base de données mondiale unique de l’OMS sur les effets secondaires potentiels signalés des médicaments. Il s’agit de la plus grande base de données de ce type au monde, avec plus de 30 millions de rapports d’effets indésirables suspectés de médicaments, soumis, depuis 1968, par les pays membres du PIDM de l’OMS. Il est continuellement mis à jour avec les rapports entrants[158].

## 2. Objectifs de la pharmacovigilance.

La pharmacovigilance a pour objectif principal l'amélioration de la sécurité d'utilisation des produits de santé disponibles sur le marché aussi prévenir les effets indésirables chez l'homme résultant de l'utilisation de médicaments autorisés dans le cadre ou en dehors des termes de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'exposition professionnelle ;

Les objectifs spécifiques de la pharmacovigilance sont les suivants :

- Maintenir un système de surveillance robuste pour nouveaux problèmes de sécurité.
- Mettre en œuvre des approches efficaces pour minimiser les risques.
- Installer des procédures pour une prise de décision rapide et déclencher des actions en cas de problèmes de sécurité.
- Améliorer la prise en charge et la sécurité des patients dans le cadre de l'utilisation des médicaments et de toutes les interventions médicales ou paramédicales (services qui soutiennent le travail médical, tels que les soins infirmiers, les premiers secours, la radiographie).
- Améliorer la santé publique liée à l'utilisation des médicaments.
- Promouvoir la compréhension, l'éducation et la formation en pharmacovigilance et sa communication efficace au public.
- Surveiller l'impact des mesures et des activités et assurer l'amélioration continue du système de pharmacovigilance[159].

### 3. Notions importantes de la pharmacovigilance.

#### 3.1. Notion de l'effet indésirables.

Un effet indésirable est considéré comme un effet secondaire indésirable qui se produit en plus de l'effet thérapeutique souhaité d'un médicament. Aussi c'est toute réaction nocive non voulue se produisant aux posologie normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie[160].

##### 3.1.1. Classification des effets indésirables :

##### ❖ Classification selon le degré de gravité :

*Tableau 10:: classification des effets indésirable des médicaments[161].*

| Intensité      | Description                                                                                                                                                                                                                                | Exemple                                                                                                                           |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Minime</b>  | Aucun antidote ou traitement n'est nécessaire ;<br>l'hospitalisation n'est pas prolongée.                                                                                                                                                  | → Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : Toux<br>→ Antidépresseurs : bouche sèche.<br>→ Certains antihistaminiques : Somnolence. |
| <b>Modérée</b> | Une modification du traitement est nécessaire (modification de posologie, addition d'un médicament) mais pas nécessairement l'arrêt du médicament. L'hospitalisation peut être prolongée ou un traitement spécifique peut être nécessaire. | → Contraceptifs hormonaux : thromboses veineuses<br>→ AINS : hypertension artérielle et oedèmes.<br>→ Opiacées : constipation.    |
| <b>Grave</b>   | L'effet indésirable met potentiellement la vie du patient en danger et nécessite l'arrêt du médicament et un traitement spécifique de l'effet médicamenteux indésirable.                                                                   | → Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : œdème de Quincke.<br>→ Macrolide : un rythme cardiaque anormal.                         |
| <b>Léthal</b>  | L'effet médicamenteux indésirable contribue directement ou indirectement au décès du patient.                                                                                                                                              | Surdosage en paracetamol : insuffisance hépatique.                                                                                |

### 3.1.2 Classification selon la prévisibilité.

**Effets indésirable attendus ou prévisibles** : des effets mentionnés dans le résumé des caractéristique du produit. Ils sont la conséquences du mécanisme d'action du médicament. (exemple : le risque de saignement digestif après l'utilisation des AINS).

**Effets indésirables inattendus ou imprévisibles** : effets indésirables dont la survenue ne peut pas être expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. C'est un effet rare ou exceptionnel, qui n'a pas était détecté au cours des essais cliniques[162].

## LA PHARMACOVIGILANCE AU MAROC.

### 1. Histoire de la pharmacovigilance au Maroc.

Le Maroc pays ouvert au monde était parmi les premiers pays arabe et africains à participer au programme mondial de pharmacovigilance. La pharmacovigilance a débuté en 1985 au niveau académique au sein de la faculté de médecine de Casablanca et Rabat. A l'époque plusieurs conférences ont été organisées par des différents départements afin de sensibiliser les professionnels de santé. En 1998, la nomination du Professeur Rachida Soulaymani, au poste de directeur du centre anti poison représente le début de l'implantation de la pharmacovigilance dans le système de santé publique.

Quelques dates ont marqué l'histoire de pharmacovigilance au Maroc :

- 1991, un circulaire ministérielle (N2DR/10) est établie : elle reconnaît le centre national de pharmacovigilance (CNPV) et encourage les professionnels de santé et les compagnies pharmaceutique à déclarer les effets indésirables.
- 1992, le CNPV et le premier centre africain et arabe admis comme membre du centre international OMS de pharmacovigilance.
- 1997 : le circulaire N3DMP/97 crée la commission nationale consultative de pharmaco-toxico-réactio-matériovigilance et essais thérapeutiques.
- 1999 : une circulaire ministérielle est établie, obligeant les professionnels de santé à la déclaration des effets indésirables des vaccins.
- 2003 : la première édition des bonnes pratiques de pharmacovigilances.
- 2006 : la publication de la loi 17-04 sur la pharmacie et le médicament mentionne dans son article 6 les objectifs de la pharmacovigilance.
- 2007 : la désignation de CNPV par l'OMD comme centre formateur en pharmacovigilance pour les pays francophones.
- 2011 : CNPV est nommé centre collaborateur de l'OMS[163].

## 2. Organisation de la pharmacovigilance.

Au niveau du Maroc comme pour les autres pays. Deux types de pharmacovigilances coexistent : la pharmacovigilance industrielle et la pharmacovigilance officielle.

Les 2 types doivent travailler en harmonie pour assurer la sécurité des produits de santé et la sécurité du patient.

→ **La pharmacovigilance officielle** : exercée par les autorités sanitaires et repose sur un système de pharmacovigilance efficace qui contient un centre de pharmacovigilance aussi qu'une autorité nationale de réglementation des médicaments capable de réagir aux signaux émanant du centre et de prendre des mesures réglementaires nécessaires. L'organisation de la pharmacovigilance peut être décentralisée ou centralisée. Mais la décentralisation par création de centres régionaux, améliore les échanges d'informations avec les professionnels de santé et permet d'obtenir une vision globale sur la situation.

→ **La pharmacovigilance industrielle** : la réglementation internationale impose à ce que toute industrie pharmaceutique développe une pharmacovigilance en sein de son établissement et qu'elle déclare tout effet indésirable relatif qu'elle produit qu'elle commercialise aux autorités sanitaires en charge de la pharmacovigilance[163].

## 3. Système nationale de pharmacovigilance.

Le système de pharmacovigilance au Maroc est soutenu par le ministère de la santé. Il contient le centre national de pharmacovigilance, les centres régionaux de pharmacovigilances, le comité technique de pharmacovigilance et la commission nationale de pharmacovigilance.

Le centre national, les centres régionaux de pharmacovigilances aussi que le comité technique ont un *rôle technique*.

La commission nationale de pharmacovigilance a un rôle consultatif pour les décisions à soumettre au Ministère de la santé[163].

L'organigramme suivant résume le fonctionnement du système national de pharmacovigilance :

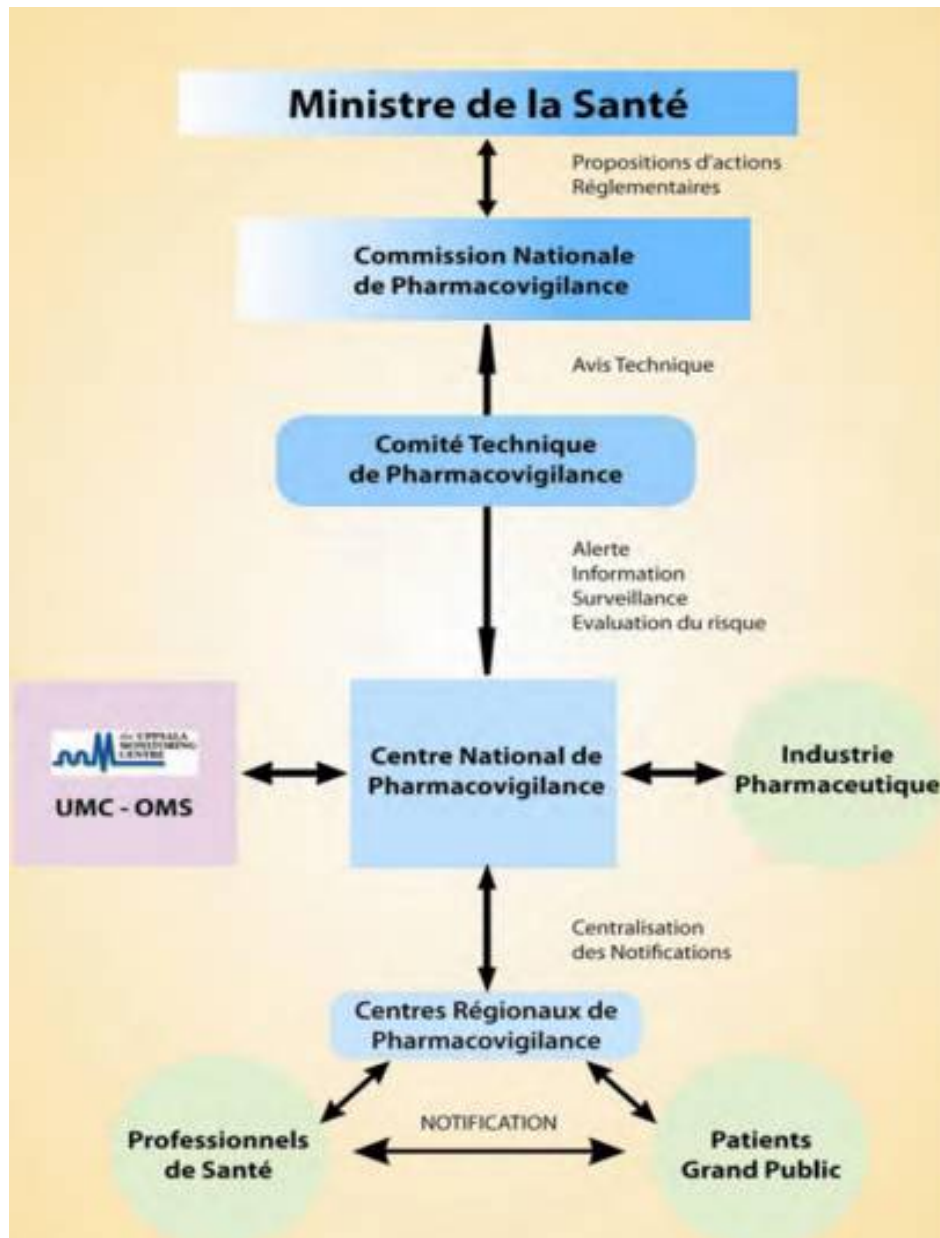


Figure 28: Organigramme du fonctionnement du système national de pharmacovigilance[163].

Le système nationale de pharmacovigilance a pour objectifs de :

- Etablir la fréquence et la gravité des effets indésirables connus ou nouvellement découverts
- Promouvoir la sécurité du patient en relation avec l'utilisation des différents produits de santé.
- Améliorer la confiance du patient dans le produits de santé autorisés et commercialisés au maroc.
- Développer la formation en matière d'effets indésirables des produits de santé, des professionnels de santé ainsi que du grand public[163].

#### 4. Exemples d'actions prises après la détection d'erreurs médicamenteuses et de cas d'évènement indésirables par le centre nationale de pharmacovigilance.

*Tableau 11: Quelques interventions du CNPV[164].*

| Produit                       | Nature d'EI et type d'erreur       | Détails                                                                                                                                                                 | Actions                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BCG vaccin</b>             | Voie d'administration et dose      | Administration intramusculaire au lieu d'administration intradermique ; 10 fois la dose recommandée étant donné que le vaccin BCG contient 10 doses dans une bouteille. | Lettre au médecins                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Methyl-ergometrine</b>     | Mauvais patient                    | Médicament prescrit pour la mère mais donné au nouveau né en raison de l'utilisation d'une feuille de prescription pour la mère et le nouveau né.                       | Lettre de ministère de la santé à tous les gynécologues et tous les hopitaux de maternité dans le pays.                                                                                                                          |
| <b>Acetate de cyprotérone</b> | Risque de thrombose veineuse       |                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Produit recommandé dans le traitement de l'acné chez la femme.</li> <li>→ Prescription par des spécialistes.</li> <li>→ Respect de recommandations indiquées dans la notice.</li> </ul> |
| <b>Rinomycine</b>             | Absence d'avertissement spécifique | Aucun avertissement pour les personnes souffrant d'une hypertension due à la phényléphrine.                                                                             | Modification du RCP.                                                                                                                                                                                                             |

## **PHARMACOVIGILANCE DES BIOSIMILAIRES.**

Les médicaments biosimilaires ne peuvent pas être autorisés sur la base des mêmes exigences qui s'appliquent aux génériques. Bien que le médicament de référence et le biosimilaire puissent présenter une efficacité similaire, le biosimilaire peut avoir un profil de sécurité différent en termes de nature, d'incidence ou de gravité des effets indésirables. Cependant, les données des études cliniques préalable à l'autorisation sont généralement insuffisantes pour identifier toutes les différences potentielles. Par conséquent, la sécurité clinique de médicaments biologiques similaires doit être étroitement surveillée de manière continue pendant la phase post-approbation, y compris une évaluation continue du rapport bénéfice/risque.

Le demandeur de biosimilaire doit fournir à l'Agence européenne des médicaments un plan de gestion des risques et un programme de pharmacovigilance avec sa demande, y compris une description des problèmes de sécurité potentiels associés au médicament biologique similaire qui peuvent résulter de différences dans le procédé de fabrication par rapport au produit biologique de référence. Le problème de sécurité le plus critique concernant les produits biopharmaceutiques (y compris les biosimilaires) est l'immunogénicité[165].

L'Inde, l'Europe et les États-Unis exigent chacun des rapports périodiques sur la sécurité des biosimilaires dans les années suivant l'autorisation de mise sur le marché. Les auteurs recommandent de relier les effets indésirables signalés à des lots spécifiques du biosimilaire à des fins de comparaison avec le produit de référence et de documenter les antécédents du patient avec le produit de référence lors de l'évaluation de l'immunogénicité ou du manque d'efficacité[166].

### **1. Différence entre un médicament générique et un Biosimilaire.**

Les copies de médicaments à petites molécules sont appelées génériques tandis que les copies de médicaments biologiques sont appelées biosimilaires. Les produits génériques contiennent exactement le même ingrédient actif que le médicament innovateur de référence tandis que les biosimilaires sont des variantes du médicament biologique innovateur. Les

médicaments biologiques diffèrent des médicaments à petites molécules à bien des égards, notamment par la taille et la complexité de leurs molécules. Les médicaments à petites molécules, produits par synthèse chimique, ont une structure prévisible uniforme et sont généralement stables. En revanche, les médicaments biologiques sont à base de protéines et de grande taille moléculaire[167].

Les méthodes de fabrication des produits biologiques sont plus complexes que celles des médicaments à petites molécules et impliquent plusieurs étapes sujettes à des variations pouvant affecter les propriétés biologiques ou cliniques du produit[167]. Les médicaments biologiques sont fabriqués au moyen d'une procédure très complexe de la technologie de l'ADN recombinant. La première étape est la modification d'une cellule ou d'un microorganisme, considéré comme un hôte, pour y introduire une séquence génétique codant pour la protéine recherchée. Une fois la bonne séquence pour la protéine introduite, l'hôte est conservé et une banque de cellules maîtresses est produite à partir de laquelle un lot de semences est prélevé, cultivé et cultivé dans un bioréacteur ou un fermenteur. Ensuite, il est récolté pour purifier la protéine. La protéine purifiée est stabilisée puis formulée pour être utilisée comme médicament thérapeutique. Toute modification des processus, telle qu'une excursion de température, du pH du milieu, des conditions de culture cellulaire ou du stockage et du transport, peut entraîner une perte partielle ou totale de l'activité biologique ou une activité biologique accrue[168].

Aucun changement n'est attendu dans la structure des médicaments à petites molécules sur une période de temps, à moins qu'il n'y ait des changements dans le processus de fabrication, l'unité de fabrication, etc. Alors que dans le cas des produits biologiques, les risques de changements sont plus élevés dans la structure sur une période de temps en raison de la taille moléculaire plus grande, de la complexité structurelle et de la production par les cellules vivantes[167]. Les agents biologiques qui subissent plusieurs changements de processus peuvent être plus susceptibles d'être différents de lorsqu'ils ont été initialement testés, approuvés et produits il y a plus de dix ans. Le processus de fabrication des biosimilaires est connu pour affecter le niveau d'impuretés liées au processus et les modifications post-traductionnelles du produit. Ces caractéristiques peuvent affecter l'immunogénicité du produit. D'où évaluation par caractérisation (anticorps ou produit dérivé d'anticorps) ; comparaison avec le biologique de référence en ce qui concerne la spécificité,

l'affinité, la force de liaison et la fonction ; et l'évaluation par des études animales sont effectuées. Ces changements doivent être surveillés en permanence car ils peuvent avoir un impact négatif sur la sécurité ou l'efficacité du produit. Bien que difficile, il peut être conseillé de comparer analytiquement les lots avec les lots initiaux du produit de référence pour détecter de tels changements à une fréquence prédéfinie. De plus, chaque fois qu'il y a des changements dans le volume (augmentation ou réduction d'échelle), une telle comparaison doit être effectuée et les données de comparabilité doivent être évaluées avant de procéder à la fabrication à grande échelle pour la commercialisation[169].

## **2. Dispositifs d'administration des biosimilaires.**

Même si la fabrication de biosimilaires est efficace et sûre, il n'y a aucune garantie d'innocuité et d'efficacité tant que le médicament n'est pas administré au patient. Ces mandats nécessitent un dispositif de livraison efficace et sûr, soutenu par un système de transport et de stockage homogène. Les biosimilaires étant des protéines, ils doivent être administrés par injection contrairement à la plupart des médicaments génériques. L'utilisation de systèmes d'administration parentérale à base d'aiguille nécessite plus de prudence que le système entéral en raison de la difficulté de réversibilité après l'administration.

Seuls un flacon, une seringue préremplie, un stylo, des auto-injecteurs ou tout autre dispositif de ce type peuvent être utilisés comme contenant principal du médicament actif. En raison de préoccupations liées aux brevets, le dispositif utilisé pour les biosimilaires doit être différent de celui de l'innovateur. Comme le médicament actif est délivré par le dispositif et est en contact permanent avec le dispositif, le dispositif peut jouer un rôle important dans le volume délivré et la qualité du médicament qu'il délivre. Par conséquent, la sécurité du système d'administration du dispositif est de la plus haute importance pour les biosimilaires. Bien qu'il existe des réglementations efficaces pour garantir la sécurité des appareils, un suivi régulier de la fabrication des appareils complétera la surveillance de la sécurité[170]. Alors que la précision du dosage est une préoccupation majeure pour les biosimilaires d'insuline, la facilité d'utilisation, le confort et la commodité de l'appareil sont des facteurs importants qui pourraient potentiellement influencer l'adhésion du patient, et ont donc un impact sur l'efficacité[170].

### **3. Transport et stockage des biosimilaires.**

Les biosimilaires nécessitent un système de transport et de stockage à température régulée du site de fabrication à l'utilisateur final. Cela peut impliquer le transport dans des véhicules et le stockage dans des réfrigérateurs dans un environnement à température régulée stricte pour assurer le maintien de l'efficacité et de la sécurité. Des précautions particulières doivent être prises à la pharmacie pour assurer une livraison sûre des biosimilaires et éviter les dommages pouvant être causés par le manque de régulation de la température. Le paramètre environnemental le plus important susceptible d'avoir un impact significatif sur la qualité d'un produit pharmaceutique est probablement la température. Bien qu'elle puisse représenter un défi, la pharmacovigilance doit couvrir ce domaine, qui passe généralement inaperçu jusqu'à ce qu'un problème, tel qu'un manque d'efficacité ou d'immunogénicité, soit détecté. Ces aspects ne sont pas difficiles pour la plupart des génériques ; par conséquent, une telle pratique de pharmacovigilance n'est pas requise pour les génériques[171].

### **4.Développement cliniques des génériques VS biosimilaires et l'importance de la pharmacovigilance.**

Les génériques et les biosimilaires devraient être rentables, et le développement abrégé est une voie réglementaire acceptable pour ces produits. Pour l'autorisation de mise sur le marché des génériques, la bioéquivalence pharmacocinétique doit être démontrée avec le produit innovant. Pour cela, les études cliniques chez des sujets sains sont préférées, et ces études sont normalement menées de manière contrôlée. Pour l'approbation de commercialisation des biosimilaires, l'équivalence thérapeutique doit être établie entre le biosimilaire et le biologique de référence en prouvant les profils comparatifs de pharmacocinétique, pharmacodynamique, d'innocuité, d'efficacité et d'immunogénicité. Dans l'ensemble, le nombre de patients et la taille des études requises pour l'approbation des biosimilaires sont inférieurs à ceux des produits biologiques innovants, mais plus importants que ceux des génériques[169].

Dans les essais cliniques sur les biosimilaires, les calculs de taille d'échantillon sont basés sur la démonstration de l'équivalence ou de la non-infériorité. Dans la plupart des cas, le nombre total de patients devant être exposés est inférieur pour les biosimilaires par rapport

aux produits innovants en raison du développement abrégé des biosimilaires. En plus de prouver l'équivalence ou la non-infériorité, ces études d'équivalence ou de non-infériorité fournissent parfois également une indication précoce de la supériorité des biosimilaires. Dans de tels cas, il peut également être nécessaire de surveiller plus étroitement les événements indésirables (EI), car les EI peuvent également être plus fréquents[169].

## **5. Pharmacovigilances des biosimilaires.**

La pharmacovigilance aide à identifier les effets indésirables inconnus et les éléments de risque qui conduisent à la progression des effets indésirables. Il aide à évaluer le rapport bénéfice/risque et le modèle de prescription de tout médicament. En janvier 2018, un guide indien de pharmacovigilance pour les titulaires d'AMM a été publié par PvPI, IPC. Le CDSCO (Central Drugs Standard Control Organisation) a publié un guide de pharmacovigilance pour les produits biologiques, mais il est spécifique aux vaccins[172]. En Europe, 13 modules sont disponibles, décrivant les bonnes pratiques de pharmacovigilance. En outre, des lignes directrices spécifiques pour les produits biologiques sont disponibles, qui traitent également des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Aux États-Unis, des orientations sont disponibles pour les «bonnes pratiques de pharmacovigilance et l'évaluation pharmacoépidémiologique» et la «planification de la pharmacovigilance»[173], et les mêmes directives sont également suivies pour les médicaments biologiques.

Pour la déclaration des ICSR (Individual Case Safety Report) pour les produits biologiques, il n'est pas obligatoire de fournir un nom de marque et un numéro de lot du produit en Inde et aux États-Unis ; cependant, les réglementations de l'Union européenne (UE) exigent de fournir un nom de marque et un numéro de lot du produit. En Inde, six rapports périodiques de mise à jour de la sécurité doivent être soumis sur une période de 4 ans. En Europe, ils sont appelés «rapports périodiques d'évaluation des avantages et des risques» qui doivent être soumis conformément à la liste des dates de référence de l'Union européenne maintenue par l'EMA (European Medicine Agency). Les orientations indiennes en matière de pharmacovigilance soulignent la nécessité d'un RMP (Risk Management Plans) ou bien Gestion de risques de médicaments. Il doit être mis à jour tout au long du cycle de vie du produit et approuvé par l'autorité de réglementation. Conformément aux directives

européennes, le RMP doit être soumis avec la demande d'autorisation de mise sur le marché. Le RMP doit être approuvé par les autorités compétentes avant l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché. Toutes les parties du RMP sont requises pour un biosimilaire, à l'exception de la partie II du RMP, module « Epidémiologie de la population cible ». Le potentiel d'immunogénicité et les conséquences cliniques associées doivent être pleinement évalués et discutés dans le cadre de la demande initiale d'autorisation de mise sur le marché. Selon les directives indiennes pour les biosimilaires, tous les titulaires d'AMM de biosimilaires doivent avoir un RMP pour leurs biosimilaires. Ces directives indiquent également que des données de sécurité supplémentaires peuvent devoir être collectées après l'approbation de la commercialisation par le biais d'une étude prédéfinie à un seul bras portant généralement sur plus de 200 patients évaluables et comparées aux données historiques du produit biologique de référence. L'étude doit être achevée de préférence dans les 2 ans suivant l'autorisation de mise sur le marché/la licence de fabrication[168].

En Europe, les médicaments soumis à une « surveillance supplémentaire » sont surveillés de manière intensive pendant les premières années après l'autorisation de mise sur le marché et sont étiquetés avec un triangle noir sur leur notice accompagnée de la mention : « Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire »[174].

Comme les produits biologiques innovants, les biosimilaires nécessitent également un personnel de pharmacovigilance spécialisé et expérimenté en raison de la complexité des données de sécurité et des défis liés à la détection des EI. Les industries pharmaceutiques doivent disposer d'un système de pharmacovigilance établi pour la collecte et le traitement des déclarations d'effets indésirables provenant de toutes les sources. Le titulaire de l'AMM doit signer et mettre en œuvre un accord d'échange de données de sécurité avec tous les distributeurs afin d'assurer un traitement et une déclaration appropriés des effets indésirables[172].

La déclaration des effets indésirables est un élément essentiel de la pharmacovigilance. Par conséquent, suivre une bonne pratique lors de la déclaration d'un effet indésirable peut améliorer le système de pharmacovigilance. Les effets indésirables doivent être signalés au titulaire de l'AMM ou à l'autorité de réglementation dès que possible afin que

des mesures puissent être prises plus rapidement, si nécessaire. Lors de la déclaration d'un EI, il est recommandé de fournir le nom de la marque et le numéro de lot dans le formulaire. Le numéro de lot sera utile pour identifier s'il y a un nombre accru d'événements signalés avec un lot particulier, cela nécessitera une attention urgente et une action rapide ; par conséquent, il est conseillé que les plaintes cliniques soient traitées et suivies par un médecin. Si les plaintes sont liées à la qualité du produit, ces plaintes doivent être traitées par le personnel de qualité[175].

Lors de la notification d'un effet indésirable, il est essentiel que le déclarant fournisse des détails sur l'historique de l'administration du même produit biosimilaire ou innovant. Cela sera utile en cas de réactions immunogènes ou de problèmes de manque d'efficacité. Les cas de manque d'efficacité doivent être évalués de manière approfondie en même temps que l'évaluation de l'immunogénicité. Comme les biosimilaires sont des protéines, il existe des risques inhérents de développement d'anticorps neutralisants, conduisant à l'immunogénicité. Des niveaux accrus de tungstène conduisant à l'immunogénicité associée à l'époétine alfa sont connus. De telles réactions sont très rarement observées avec les génériques. La collecte de sang obligatoire et les tests en cas d'immunogénicité peuvent résoudre ce problème. Les industries pharmaceutiques doivent développer une méthode de détection des anticorps anti-médicament à partir de l'échantillon sanguin du patient[176].

Les titulaires de l'AMM doivent effectuer des recherches documentaires régulières pour identifier les rapports de sécurité de cas individuels potentiels. Outre les revues, l'accent doit être mis sur les journaux et autres médias, qui fourniront des informations en cas de problème avec le produit. Étant donné que la sous-déclaration est très répandue, il est possible que les cas ne soient pas soumis au titulaire de l'AMM, mais qu'ils attirent plutôt l'attention des médias publics. L'activité de détection des signaux doit être effectuée régulièrement par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché afin d'identifier tout nouveau problème de sécurité avec le produit. Le programme de pharmacovigilance des biosimilaires peut être élargi pour inclure à la fois des études de sécurité post-autorisation et des études d'efficacité post-autorisation. Comme le nombre de patients exposés aux biosimilaires est relativement moindre, les données et publications démontrant l'efficacité et l'innocuité sont également

moindres. En général, les sociétés pharmaceutiques n'hésitent pas à mener des études post-approbation, car cela aide l'équipe marketing à gagner la confiance des investisseurs. L'hésitation réelle est de mener de vastes et multiples études préalables à l'approbation, car elles comportent un risque de non-approbation[172].

L'une des plus grandes préoccupations concernant les médicaments biologiques est les risques associés à ces produits au fil du temps en raison des changements structurels de la molécule, car ceux-ci sont dérivés de micro-organismes. Il est fort possible que le profil risques-avantages établi au moment de l'approbation change au fil du temps en raison de l'utilisation élargie, des caractéristiques des patients et de l'exposition des patients. Par conséquent, la pharmacovigilance doit être poursuivie pour les biosimilaires tant que le produit est sur le marché[177].



---

# ***Conclusion***

---



Les médicaments biosimilaires sont des médicaments très sophistiqués, et donc ne peuvent pas être traités comme les médicaments conventionnels. Les biosimilaires constituent aussi une alternative rentable aux médicaments biologiques originaux. Avec les nombreux progrès de la biotechnologie médicale, de nouvelles préoccupations surgissent. Du financement à l'éthique, il y a beaucoup de choses à déterminer et à réglementer lorsqu'il s'agit de cette industrie en évolution rapide. Comme tout autre médicament, des effets indésirables peuvent survenir lors de l'utilisation des biosimilaires, allant des plus bénins au plus graves mettant en jeu le pronostic vital du patient.

Les effets indésirables déclenchés rapportés qu niveau national ou international, ne sont pas entièrement provoqués pas les médicaments biosimilaires. Parfois ils sont liés à la pathologie elle-même ou aux autres médicaments pris simultanément avec les biosimilaires, ou bien à une complication de la maladie. C'est pour ça que la La pharmacovigilance pour les biosimilaires est plus importante que pour les génériques en raison de la nécessité d'une régulation stricte de la température, d'un système de délivrance spécialisé sous forme de dispositif et du risque de changements post-traductionnels sur une période de temps par rapport aux génériques.

En mars 2020 le laboratoires americain Pfizer a commencé le développement d'un vaccin issues de la biotechnologie avec son partenaire allemand Biontech. Ils ont rapidement identifiés le potentiel d'une technologie innovante. La technique de l'ARN messenger, qui a permis au monde d'avoir un vaccin contre le Covid-19 en moin d'un an. Une chose qui semblait impossible. Ce déploiement sans précédent défie la pharmacovigilance, nécessitant une analyse rapide des donnés et une diffusion continue de connaissances. Les principaux effets indésirables détectés pour ce vaccin sont transitoires et peu intense. Une pharmacovigilance active a permis d'identifier des effets indésrables rares tels que des myopéricardites et des différentes réactions cutanées.



---

# ***Résumés***

---



# RESUME

**Titre :** La pharmacovigilance des médicaments biotechnologiques.

**Auteur :** ABOUHASSAN Wahb.

**Directeur de la thèse :** Professeur IBRAHIMI Azeddine.

**Mots clés :** Pharmacovigilance, effets indésirables, biotechnologie, biosimilaire, Covid19, Vaccin Pfizee, Cominarty.

La pharmacovigilance des médicaments biotechnologiques est un processus qui vise à surveiller et à évaluer les effets indésirables potentiels des médicaments biotechnologiques sur la santé humaine. Ces médicaments sont produits à l'aide de techniques de biotechnologie et sont utilisés pour traiter une large gamme de maladies, notamment le cancer, les maladies auto-immunes et les troubles héréditaires. La pharmacovigilance des médicaments biotechnologiques comprend plusieurs étapes, notamment la collecte de données sur les effets indésirables potentiels, l'analyse de ces données et la prise de mesures pour minimiser les risques pour les patients. Les données peuvent être collectées à partir de diverses sources, telles que les essais cliniques, les signalements spontanés et les études post-commercialisation. L'analyse des données de pharmacovigilance permet de déterminer si les effets indésirables observés sont liés au médicament biotechnologique ou s'ils sont dus à d'autres facteurs. Si un lien est établi, des mesures peuvent être prises pour minimiser les risques pour les patients, telles que la modification des instructions d'utilisation ou l'ajout de mises en garde sur les étiquettes. En conclusion, la pharmacovigilance des vaccins Pfizer-BioNTech est cruciale pour assurer la sécurité et l'efficacité de ce vaccin. Les données disponibles jusqu'à présent montrent que le vaccin est sûr et efficace pour prévenir les cas graves de COVID-19. Cependant, il est important de continuer à surveiller les effets indésirables à long terme et de poursuivre les recherches pour mieux comprendre les effets à long terme de ce vaccin. La collaboration internationale et l'échange de données sont essentiels pour garantir une pharmacovigilance efficace et pour continuer à protéger la santé publique.

## SUMMARY :

**Title :** Pharmacovigilance of biotechnological drugs.

**Author :** ABOUHASSAN Wabb.

**Thesis director :** Professor IBRAHIMI Azeddine.

**Keywords :** Pharmacovigilance, biosimilar drugs, biotechnology, vaccinology, COVID 19, Pfizer, Cominarty.

Pharmacovigilance of biotechnological drugs is a process that aims to monitor and assess the potential adverse effects of biotechnological drugs on human health. These drugs are produced using biotechnology techniques and are used to treat a wide range of diseases, including cancer, autoimmune diseases and hereditary disorders. Pharmacovigilance of biotechnological drugs involves several steps, including collecting data on potential adverse effects, analyzing that data, and taking action to minimize risk to patients. Data can be collected from a variety of sources, such as clinical trials, spontaneous reports, and post-marketing studies. The analysis of pharmacovigilance data makes it possible to determine whether the adverse effects observed are linked to the biotechnology drug or whether they are due to other factors. If a link is established, steps can be taken to minimize risk to patients, such as changing instructions for use or adding warnings on labels.

In conclusion, pharmacovigilance of Pfizer-BioNTech vaccines is crucial to ensure the safety and efficacy of this vaccine. The data available so far shows that the vaccine is safe and effective in preventing severe cases of COVID-19. However, it is important to continue to monitor long-term adverse effects and to continue research to better understand the long-term effects of this vaccine. International collaboration and data exchange are essential to ensure effective pharmacovigilance and to continue to protect public health.

## ملخص:

**العنوان:** البقطة الدوائية لأدوية التكنولوجيا الحيوية.

**المؤلف:** وهب أبوحسان.

**مدير الأطروحة:** البروفيسور عز الدين الابراهيمى.

**الكلمات الأساسية:** البقطة الدوائية, التكنولوجيا الحيوية . أعراض الجانبية, لقاح كوفيد, كومينارتي

البقطة الدوائية لأدوية التكنولوجيا الحيوية هي عملية تهدف إلى مراقبة وتقييم الآثار الضارة المحتملة لأدوية التكنولوجيا الحيوية على صحة الإنسان. يتم إنتاج هذه الأدوية باستخدام تقنيات التكنولوجيا الحيوية وتستخدم لعلاج مجموعة واسعة من الأمراض ، بما في ذلك السرطان وأمراض المناعة الذاتية والاضطرابات الوراثية. تتضمن البقطة الدوائية التكنولوجيا الحيوية عدة خطوات ، بما في ذلك جمع البيانات عن الآثار الضارة المحتملة ، وتحليل تلك البيانات ، واتخاذ الإجراءات لتقليل المخاطر على المرضى. يمكن جمع البيانات من مجموعة متنوعة من المصادر ، مثل التجارب السريرية والتقارير التلقائية ودراسات ما بعد التسويق. يتيح تحليل بيانات البقطة الدوائية تحديد ما إذا كانت الآثار الضارة الملاحظة مرتبطة بعقار التكنولوجيا الحيوية أو ما إذا كانت ناجمة عن عوامل أخرى. إذا تم إنشاء ارتباط ، يمكن اتخاذ خطوات لتقليل المخاطر على المرضى ، مثل تغيير تعليمات الاستخدام أو إضافة تحذيرات على الملصقات

في الختام, أظهرت البقطة الدوائية أن اللقاح آمن وفعال في الحماية من الحالات الشديدة لكوفيد على المدى الطويل. ومع ذلك يجب الاستمرار في مراقبة الأعراض الجانبية لفهم اللقاح بشكل أفضل. التعاون الدولي وتبادل البيانات ضروريان لضمان البقطة الدوائية الفعالة والاستمرار في حماية الصحة العامة



---

## ***Bibliographie :***

---



- [1] « Introduction à la biotechnologie Université de Minsk », *StudFiles*, 18 janvier 2022.  
<https://studfile.net/preview/6405386/> (consulté le 18 janvier 2022).
- [2] V. Gupta, M. Sengupta, J. Prakash, et B. C. Tripathy, « An Introduction to Biotechnology », *Basic and Applied Aspects of Biotechnology*, p. 1-21, oct. 2016, doi: 10.1007/978-981-10-0875-7\_1.
- [3] « Conférence 1. Introduction à la biotechnologie. — Studiopédia ». [https://studopedia.ru/22\\_89095\\_lektsiya--vvedenie-v-biotehnologiyu.html](https://studopedia.ru/22_89095_lektsiya--vvedenie-v-biotehnologiyu.html) (consulté le 28 février 2022).
- [4] V. Gupta, M. Sengupta, J. Prakash, et B. C. Tripathy, « An Introduction to Biotechnology », *Basic and Applied Aspects of Biotechnology*, p. 1-21, oct. 2016, doi: 10.1007/978-981-10-0875-7\_1.
- [5] « Biotechnology Definition », *Investopedia*.  
<https://www.investopedia.com/terms/b/biotechnology.asp> (consulté le 28 février 2022).
- [6] N. Mayer, « Définition | Biotechnologie | Futura Tech », *Futura*, 19 janvier 2022.  
<https://www.futura-sciences.com/tech/definitions/technologie-biotechnologie-15588/>  
(consulté le 19 janvier 2022).
- [7] « Biotechnology », *Wikipedia*. 1 janvier 2022. Consulté le: 19 janvier 2022. [En ligne].  
Disponible sur:  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Biotechnology&oldid=1063167313>
- [8] É. Larousse, « Définitions : biotechnologie, biotechnique, biotechnologique - Dictionnaire de français Larousse ». <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/biotechnologie/9475>  
(consulté le 28 février 2022).
- [9] « Timeline | An Introduction to Biotechnology », 19 janvier 2022.  
<https://www.biotechnology.amgen.com/timeline.html> (consulté le 19 janvier 2022).
- [10] « Medical Biotechnology Timeline », *Timetoast timelines*.  
<https://www.timetoast.com/timelines/medical-biotechnology-timeline> (consulté le 28 février 2022).
- [11] « Restriction Enzyme », *Genome.gov*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Restriction-Enzyme> (consulté le 28 février 2022).

- [12] « Biotechnology timeline: Humans have manipulated genes since the “dawn of civilization” », *Genetic Literacy Project*, 24 septembre 2021.  
<https://geneticliteracyproject.org/2021/09/24/biotechnology-timeline-humans-manipulating-genes-since-dawn-civilization/> (consulté le 28 février 2022).
- [13] « La biotechnologie dans la médecine moderne », 21 janvier 2022. <https://www.chemistry-expo.ru/ru/ui/17169/> (consulté le 21 janvier 2022).
- [14] « Medical Biotechnology: Advancement and Ethics », *Western Governors University*.  
<https://www.wgu.edu/blog/medical-biotechnology-advancements-ethics1811.html> (consulté le 1 mars 2022).
- [15] « Biotechnologies au lycée ». <http://droguet-sebastien.e-monsite.com/> (consulté le 1 mars 2022).
- [16] « Qu’est-ce que la biotechnologie ? » [https://biotechnologie.de/knowledge\\_base\\_articles/1-was-ist-biotechnologie](https://biotechnologie.de/knowledge_base_articles/1-was-ist-biotechnologie) (consulté le 1 mars 2022).
- [17] « What is Biotechnology? Types of Biotechnology Explained | LSC », *Life Science Consultants*, 26 septembre 2017. <https://lscconnect.com/what-is-biotechnology/> (consulté le 1 mars 2022).
- [18] « 11 Biotechnology Pros and Cons », 22 janvier 2022. <https://vittana.org/11-biotechnology-pros-and-cons> (consulté le 22 janvier 2022).
- [19] M. Franquesa, « Tout savoir sur les biotechnologies dans le secteur agricole », *Agroptima*, 18 février 2020. <https://www.agroptima.com/fr/blog/biotechnologies-secteur-agricole/> (consulté le 4 mars 2022).
- [20] N. Mayer, « Définition | Biotechnologie rouge - Biotechnologie de la santé | Futura Santé », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-biotechnologie-rouge-15596/> (consulté le 6 mars 2022).
- [21] « Affiches de présentation des biotechnologies - Les séries SMS, BSE et BGB ». <https://sms-bse-bgb.ac-normandie.fr/spip.php?article660> (consulté le 8 mars 2022).
- [22] « Healing the World », *BIO*. <https://www.bio.org/articles/healing-world> (consulté le 8 mars 2022).

- [23] « Top 6 issues facing the biotechnology industry », *DrugPatentWatch - Make Better Decisions*, 29 janvier 2018. <https://www.drugpatentwatch.com/blog/top-6-issues-facing-biotechnology-industry/> (consulté le 22 janvier 2022).
- [24] « 4 Common Societal Concerns with the Biotech Industry », *ThoughtCo*. <https://www.thoughtco.com/societal-concerns-with-biotech-3973289> (consulté le 8 mars 2022).
- [25] « L'anthrax comme arme de bioterrorisme | CDC », 18 novembre 2020. <https://www.cdc.gov/anthrax/bioterrorism/index.html> (consulté le 8 mars 2022).
- [26] R. Braun, « People's concerns about biotechnology: some problems and some solutions », *Journal of Biotechnology*, vol. 98, n° 1, p. 3-8, sept. 2002, doi: 10.1016/S0168-1656(02)00081-0.
- [27] « Alimentation, biotechnologies végétales et éthique - UNESCO Bibliothèque Numérique ». [https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000183628\\_fre](https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000183628_fre) (consulté le 8 mars 2022).
- [28] « L'impact des pesticides sur l'environnement ? | Guide & infos », *NowYouKnow Project*, 26 juillet 2020. <https://nowyouknowproject.com/actualites-environnement-societe/pesticide-environnement/> (consulté le 9 mars 2022).
- [29] P. de Puytorac, « Biotechnologies. Conséquences socio-économiques », *L'Année Biologique*, vol. 39, n° 3, p. 123-204, juill. 2000, doi: 10.1016/S0003-5017(01)80002-7.
- [30] J. Layne, « Pros and Cons of Biotechnology | 18 Best Points | 2021 - Ablison Energy », *Ablison*, 10 juin 2021. <https://www.ablison.com/biotechnology-pros-and-cons/> (consulté le 9 mars 2022).
- [31] « Le développement préclinique ou la première évaluation ». <https://www.leem.org/le-developpement-preclinique-ou-la-premiere-evaluation> (consulté le 9 mars 2022).
- [32] docThom, « Définition de "Pharmacologie" », *Dictionnaire médical*. <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/554-pharmacologie/> (consulté le 10 mars 2022).
- [33] « Pharmacocinétique : définition, spécificités, utilité - Ooreka », *Ooreka.fr*. [//medicament.ooreka.fr/astuce/voir/725845/pharmacocinetique](https://medicament.ooreka.fr/astuce/voir/725845/pharmacocinetique) (consulté le 10 mars 2022).

- [34] « Principes clés de pharmacologie - EUPATI Toolbox ». <https://toolbox.eupati.eu/resources/principes-cles-de-pharmacologie/?lang=fr&print=print> (consulté le 10 mars 2022).
- [35] C. P. Futura, « Étude préclinique : étude des propriétés du futur médicament », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-cycle-medicament-1125/page/3/> (consulté le 10 mars 2022).
- [36] « Essais pré-cliniques des futurs médicaments ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/25-essais-pre-cliniques-des-futurs-medicaments> (consulté le 9 mars 2022).
- [37] « Les différentes phases d'un essai clinique », *Novartis Belgique*. <https://www.novartis.be/fr/nos-activites/essais-cliniques/les-differentes-phases-d-un-essai-clinique> (consulté le 11 mars 2022).
- [38] « Essais cliniques chez l'Homme ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/developpement-et-suivi-des-medicaments/28-essais-cliniques-chez-l-homme> (consulté le 11 mars 2022).
- [39] « Conception et développement du médicament - Médicaments », *Manuels MSD pour le grand public*. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/m%C3%A9dicaments/pr%C3%A9sentation-des-m%C3%A9dicaments/conception-et-d%C3%A9veloppement-du-m%C3%A9dicament> (consulté le 9 mars 2022).
- [40] « Étapes du développement d'un médicament, de la synthèse à l'enregistrement », 24 janvier 2022. [https://meduniver.com/Medical/farmacologia/etapi\\_razrabotki\\_lekarstv.html](https://meduniver.com/Medical/farmacologia/etapi_razrabotki_lekarstv.html) (consulté le 24 janvier 2022).
- [41] « Étapes du développement d'un médicament, de la synthèse à l'enregistrement ». [https://meduniver.com/Medical/farmacologia/etapi\\_razrabotki\\_lekarstv.html](https://meduniver.com/Medical/farmacologia/etapi_razrabotki_lekarstv.html) (consulté le 11 mars 2022).
- [42] « Les différents types d'essais cliniques ». <https://www.roche.fr/fr/patients/essais-cliniques/les-differents-types-d-essais-cliniques1.html> (consulté le 11 mars 2022).

- [43] « Médicament biologique », *Wikipédia*. 7 juillet 2021. Consulté le: 11 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9dicament\\_biolgique&oldid=184454734](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9dicament_biolgique&oldid=184454734)
- [44] « Definition of biological drug - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute », 2 février 2011. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/biological-drug> (consulté le 11 mars 2022).
- [45] « What Are Biologics? 5 Examples of Biological Drugs You May Already Be Taking », *GoodRx*, 25 janvier 2022. <https://www.goodrx.com/healthcare-access/medication-education/biologics-biological-drugs-examples> (consulté le 25 janvier 2022).
- [46] « HUMIRA », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/humira-23865.html> (consulté le 16 mars 2022).
- [47] « Botox ». <https://medlineplus.gov/botox.html> (consulté le 16 mars 2022).
- [48] C. for D. E. and Research, « Biosimilar Development, Review, and Approval », *FDA*, mars 2019, Consulté le: 16 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://www.fda.gov/drugs/biosimilars/biosimilar-development-review-and-approval>
- [49] « Biosimilar Development | Pfizer Biosimilars ». <https://www.pfizerbiosimilars.com/biosimilars-development/> (consulté le 16 mars 2022).
- [50] « La production des biomédicaments [Les médicaments biosimilaires] », 27 janvier 2022. [https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les\\_medicaments\\_biosimilaires\\_15.html](https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_15.html) (consulté le 27 janvier 2022).
- [51] « Protéines recombinantes ». <https://www.ld.ru/proteins/ilist-4231.html> (consulté le 16 mars 2022).
- [52] « Glossaire : Technologie de l'ADN recombinant ». <https://www.greenfacts.org/fr/glossaire/tuv/technologie-ADN-recombinant.htm> (consulté le 16 mars 2022).
- [53] « Recombinant DNA Technology- Tools, Process, and Applications », *BYJUS*. <https://byjus.com/biology/recombinant-dna-technology/> (consulté le 16 mars 2022).

- [54] « de la biologie de synthèse aux biomédicaments - Recherche Google ». Consulté le: 16 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
<https://www.google.com/search?q=de+la+biologie+de+synth%C3%A8se+aux+biom%C3%A9dicaments&oq=de+la+biologie+de+synth%C3%A8se+aux+biom%C3%A9dicaments&aqs=cchrome..69i57j33i10i160.7164j0j9&sourceid=chrome&ie=UTF-8>
- [55] « Médicaments biosimilaires ». <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/connaitre-medicaments-biosimilaires> (consulté le 16 mars 2022).
- [56] « Accès plus rapide à la thérapie pour les patients atteints de rhumatismes ». <https://probiosimilars.de/presse/zugang-zur-biologika-therapie-rheuma/> (consulté le 16 mars 2022).
- [57] É. Larousse, « hormone gonadotrope - LAROUSSE ». [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hormone\\_gonadotrope/55887](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/hormone_gonadotrope/55887) (consulté le 17 mars 2022).
- [58] « Hormone folliculo-stimulante | Vous et vos hormones de la Society for Endocrinology ». <https://www.yourhormones.info/hormones/follicle-stimulating-hormone/> (consulté le 17 mars 2022).
- [59] « Luteinizing hormone », *Wikipedia*. 5 janvier 2022. Consulté le: 17 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur:  
[https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Luteinizing\\_hormone&oldid=1063883592](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Luteinizing_hormone&oldid=1063883592)
- [60] S. Lee, « Gonadotrophine chorionique humaine (HCG ou BHCG) », *Société canadienne du cancer*. <https://cancer.ca/fr/treatments/tests-and-procedures/human-chorionic-gonadotropin-hcg-or-b-hcg> (consulté le 17 mars 2022).
- [61] « Hcg : hormone de grossesse - Magicmaman.com ». <https://www.magicmaman.com/detecter-sa-grossesse-tout-ce-qu-il-faut-savoir-sur-l-hormone-cg,389,1956296.asp> (consulté le 17 mars 2022).
- [62] « Growth Hormone (Somatotropin) ». <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/hypopit/gh.html> (consulté le 17 mars 2022).

- [63] « Hormone de Croissance synthétique (somatropine recombinante) : Premiers résultats de l'étude épidémiologique sur la tolérance à long terme - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiques-Communique-Points-presse/Hormone-de-Croissance-synthetic-somatropine-recombinante-Premiers-resultats-de-l-etude-epidemiologique-sur-la-tolerance-a-long-terme-Communique> (consulté le 17 mars 2022).
- [64] W. Landgraf et J. Sandow, « Recombinant Human Insulins – Clinical Efficacy and Safety in Diabetes Therapy », *Eur Endocrinol*, vol. 12, n° 1, p. 12-17, mars 2016, doi: 10.17925/EE.2016.12.01.12.
- [65] « Plasmide », *Wikipédia*. 19 janvier 2022. Consulté le: 21 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Plasmide&oldid=190033075>
- [66] « La biotechnologie et la fabrication d'insuline ». L'esprit sorcier. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lespritsorcier.org/wp-content/uploads/2015/12/Biotechnologie.doc>
- [67] « Oryza Sativa Recombinant Human Serum Albumin (OSrHSA), cAP-54-Angio-Proteomie ». <https://www.angioproteomie.com/ccp24115-oryza-sativa-recombinant-human-serum-albumin-28osr-cap-54.htm> (consulté le 21 mars 2022).
- [68] P. C. R. Fernández, « How is Biotech Innovating to Treat Hemophilia? Let's Review », *Labiotech.eu*, 13 février 2018. <https://www.labiotech.eu/in-depth/biotech-hemophilia-treatment/> (consulté le 21 mars 2022).
- [69] « Hemophilia A », *National Hemophilia Foundation*. <https://www.hemophilia.org/bleeding-disorders-a-z/types/hemophilia-a> (consulté le 21 mars 2022).
- [70] « Hemophilia B », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/hemophilia-b/> (consulté le 21 mars 2022).
- [71] C. Deluzarche, « L'hémophilie : une maladie rare héréditaire », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/maladie-hemophilie-maladie-rare-hereditaire-3187/> (consulté le 21 mars 2022).
- [72] E. Masson, « Facteur VII active recombinant (NovoSeven®): indications et limites », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/56078/facteur-vii-active-recombinant-novoseven-r-indicat> (consulté le 21 mars 2022).

- [73] « Benefix 3000 ui, poudre et solvant pour solution injectable », <https://sante.lefigaro.fr/medicaments/5834394-benefix-3-000ui-pdr-ser-5ml-iv-1> (consulté le 21 mars 2022).
- [74] « Monoclonal Antibody Side Effects | American Cancer Society », <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html> (consulté le 22 mars 2022).
- [75] « Type d'anticorps monoclonaux [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - janvier 2022] », [https://acthera.univ-lille.fr/co/04\\_type.html](https://acthera.univ-lille.fr/co/04_type.html) (consulté le 22 mars 2022).
- [76] « COVID 19 : RONAPREVE autorisé en accès précoce chez les patients hospitalisés et séronégatifs », <https://www.vidal.fr/actualites/27809-covid-19-ronapreve-autorise-en-acces-precoce-chez-les-patients-hospitalises-et-seronegatifs.html> (consulté le 22 mars 2022).
- [77] EMA, « COVID-19: EMA recommends authorisation of two monoclonal antibody medicines », *European Medicines Agency*, 11 novembre 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-authorisation-two-monoclonal-antibody-medicines> (consulté le 22 mars 2022).
- [78] « Evusheld (formerly AZD7442) long-acting antibody combination authorised for emergency use in the US for pre-exposure prophylaxis (prevention) of COVID-19 », <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/evusheld-long-acting-antibody-combination-authorised-for-emergency-use-in-the-us-for-pre-exposure-prophylaxis-prevention-of-covid-19.html> (consulté le 22 mars 2022).
- [79] « Actualité - Traitements par anticorps monoclonaux actuellement disponibles contre la Covid-19 et utilisation selon les variants - ANSM », <https://ansm.sante.fr/actualites/traitements-par-anticorps-monoclonaux-actuellement-disponibles-contre-la-covid-19-et-utilisation-selon-les-variants> (consulté le 22 mars 2022).
- [80] « EUA du bamlanivimab et de l'étésevimab | Produits Lilly COVID-19 », <https://www.covid19.lilly.com/bam-ete> (consulté le 22 mars 2022).
- [81] « What are Cytokines? », *News-Medical.net*, 11 décembre 2009. <https://www.news-medical.net/health/What-are-Cytokines.aspx> (consulté le 22 mars 2022).
- [82] M. SIMON, « Les cytokines », *Cours Pharmacie*, 7 septembre 2009. <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cytokines.html> (consulté le 22 mars 2022).

- [83] « Chimiokines : Introduction | Société britannique d'immunologie ». <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/receptors-and-molecules/chemokines-introduction> (consulté le 22 mars 2022).
- [84] « IL1RA ». <http://www.rhumatologie-bichat.com/il1ra.htm> (consulté le 22 mars 2022).
- [85] « Interleukine 4 », *Wikipédia*. 30 septembre 2021. Consulté le: 22 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Interleukine\\_4&oldid=186739939](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Interleukine_4&oldid=186739939)
- [86] « interféron | biochimie | Britannique ». <https://www.britannica.com/science/interferon> (consulté le 22 mars 2022).
- [87] « Roferon-A (Interferon alfa-2a, Recombinant): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning », *RxList*. <https://www.rxlist.com/roferon-a-drug.htm> (consulté le 22 mars 2022).
- [88] « Biotechnologie médicale et vaccination », *Studme*. [https://studme.org/376938/agropromyshlennost/meditsinskaya\\_biotehnologiya](https://studme.org/376938/agropromyshlennost/meditsinskaya_biotehnologiya) (consulté le 22 mars 2022).
- [89] « Nouvelles technologies pour la production de vaccins. », *Специалисты о прививках*. <https://yaprvit.ru/o-vaccinah/novye-tehnologii-proizvodstva-vaccin/> (consulté le 22 mars 2022).
- [90] « Types of vaccine | Vaccine Knowledge ». <https://vk.ovg.ox.ac.uk/vk/types-of-vaccine> (consulté le 22 mars 2022).
- [91] T. C. H. of Philadelphia, « A Look at Each Vaccine: Hepatitis B Vaccine », 18 août 2014. <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/vaccine-hepatitis-b-vaccine> (consulté le 22 mars 2022).
- [92] T. C. H. of Philadelphia, « A Look at Each Vaccine: Human Papillomavirus », 18 août 2014. <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-details/human-papillomavirus> (consulté le 22 mars 2022).
- [93] « The different types of COVID-19 vaccines ». <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained> (consulté le 24 mars 2022).
- [94] « What is an Inactivated Vaccine? », *News-Medical.net*, 23 septembre 2020. <https://www.news-medical.net/health/What-is-an-Inactivated-Vaccine.aspx> (consulté le 24 mars 2022).

- [95] « Types of vaccines », *Immunisation Advisory Centre*, 22 septembre 2016.  
<https://www.immune.org.nz/vaccines/vaccine-development/types-vaccines> (consulté le 24 mars 2022).
- [96] « What are protein subunit vaccines and how could they be used against COVID-19? »  
<https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-protein-subunit-vaccines-and-how-could-they-be-used-against-covid-19> (consulté le 24 mars 2022).
- [97] « What are nucleic acid vaccines and how could they be used against COVID-19? »  
<https://www.gavi.org/vaccineswork/what-are-nucleic-acid-vaccines-and-how-could-they-be-used-against-covid-19> (consulté le 24 mars 2022).
- [98] « Les vaccins à ARNm peuvent-ils modifier notre ADN? | Biron ». <https://www.biron.com/fr/actualites/sante-a-a-z/les-vaccins-a-armm-contre-la-covid-19-modifient-ils-notre-adn/> (consulté le 24 mars 2022).
- [99] « Recommandations provisoires pour l'utilisation de Pfizer–BioNTech Vaccin COVID-19, BNT162b2, sous utilisation d'urgence Inscription ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1)
- [100] « The Pfizer BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine: What you need to know ». <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> (consulté le 29 mars 2022).
- [101] CDC, « Vaccination Considerations for People Pregnant or Breastfeeding », *Centers for Disease Control and Prevention*, 3 mars 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html> (consulté le 29 mars 2022).
- [102] CDC, « COVID-19 Vaccination », *Centers for Disease Control and Prevention*, 11 février 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/specific-groups/allergies.html> (consulté le 29 mars 2022).
- [103] F. P. Polack *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *New England Journal of Medicine*, vol. 383, n° 27, p. 2603-2615, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.

- [104] E. Dong, H. Du, et L. Gardner, « An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time », *Lancet Infect Dis*, vol. 20, n° 5, p. 533-534, mai 2020, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- [105] F. P. Polack *et al.*, « Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine », *N Engl J Med*, p. NEJMoa2034577, déc. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
- [106] K. Hayawi, S. Shahriar, M. A. Serhani, H. Alashwal, et M. M. Masud, « Vaccine versus Variants (3Vs): Are the COVID-19 Vaccines Effective against the Variants? A Systematic Review », *Vaccines (Basel)*, vol. 9, n° 11, p. 1305, nov. 2021, doi: 10.3390/vaccines9111305.
- [107] « La longue histoire des vaccins à ARNm | École de santé publique Johns Hopkins Bloomberg ». <https://publichealth.jhu.edu/2021/the-long-history-of-mrna-vaccines> (consulté le 30 mars 2022).
- [108] « What are mRNA vaccines and how do they work?: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/mrnnavaccines/> (consulté le 30 mars 2022).
- [109] Nitika, J. Wei, et A.-M. Hui, « <p>The Development of mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Recent Updates</p> », *IDR*, vol. 14, p. 5271-5285, déc. 2021, doi: 10.2147/IDR.S341694.
- [110] K. Anderholm, C. Bierle, et M. Schleiss, « Cytomegalovirus Vaccines: Current Status and Future Prospects », *Drugs*, vol. 76, n° 17, p. 1625-1645, nov. 2016, doi: 10.1007/s40265-016-0653-5.
- [111] S. A. Plotkin et S. B. Boppana, « Vaccination against the human cytomegalovirus », *Vaccine*, vol. 37, n° 50, p. 7437-7442, nov. 2019, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.089.
- [112] T. C. Heineman *et al.*, « A Phase 1 Study of 4 Live, Recombinant Human Cytomegalovirus Towne/Toledo Chimeric Vaccines », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, n° 10, p. 1350-1360, mai 2006, doi: 10.1086/503365.
- [113] A. Pattnaik, B. R. Sahoo, et A. K. Pattnaik, « Current Status of Zika Virus Vaccines: Successes and Challenges », *Vaccines (Basel)*, vol. 8, n° 2, p. 266, mai 2020, doi: 10.3390/vaccines8020266.

- [114] « Vaccin Ebola : Informations sur ERVEBO® | Cliniciens | Ebola (maladie à virus Ebola) | CDC », 8 mars 2022. <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/index.html> (consulté le 30 mars 2022).
- [115] Nishat, « Clinical trials begin for three mRNA HIV vaccines », *Open Access Government*, 15 mars 2022. <https://www.openaccessgovernment.org/clinical-trials-mrna-hiv-vaccines/131596/> (consulté le 31 mars 2022).
- [116] S. Goldin, L. Adler, J. Azuri, L. Mendel, S. Haviv, et N. Maimon, « BNT162b2 mRNA COVID-19 (Comirnaty) Vaccine Effectiveness in Elderly Patients Who Live in Long-Term Care Facilities: A Nationwide Cohort », *GER*, p. 1-8, févr. 2022, doi: 10.1159/000521899.
- [117] CDC, « Information about the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine », *Centers for Disease Control and Prevention*, 24 mars 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html> (consulté le 31 mars 2022).
- [118] « How are vaccines developed? » <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed> (consulté le 31 mars 2022).
- [119] K. Brigham, « How BioNTech went from a little-known biotech company to creating the Covid vaccine », *CNBC*, 23 octobre 2021. <https://www.cnbc.com/2021/10/23/how-biontech-went-from-a-little-known-to-creating-covid-vaccine-.html> (consulté le 1 avril 2022).
- [120] « Germany funded the development of Pfizer’s COVID vaccine—not U.S.’s Operation Warp Speed », *Fortune*. <https://fortune.com/2020/11/09/pfizer-vaccine-funding-warp-speed-germany/> (consulté le 1 avril 2022).
- [121] « Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine », *Wikipedia*. 29 mars 2022. Consulté le: 1 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: [https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pfizer%E2%80%93BioNTech\\_COVID-19\\_vaccine&oldid=1079879915](https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pfizer%E2%80%93BioNTech_COVID-19_vaccine&oldid=1079879915)
- [122] G. Maruggi, C. Zhang, J. Li, J. B. Ulmer, et D. Yu, « mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases », *Mol Ther*, vol. 27, n° 4, p. 757-772, avr. 2019, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.01.020.
- [123] J. M. Henderson *et al.*, « Cap 1 Messenger RNA Synthesis with Co-transcriptional CleanCap® Analog by In Vitro Transcription », *Current Protocols*, vol. 1, n° 2, p. e39, 2021, doi: 10.1002/cpz1.39.

- [124] S. S. Rosa, D. M. F. Prazeres, A. M. Azevedo, et M. P. C. Marques, « mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks », *Vaccine*, vol. 39, n° 16, p. 2190-2200, avr. 2021, doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038.
- [125] Y. Liang, L. Huang, et T. Liu, « Development and Delivery Systems of mRNA Vaccines », *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, 2021, Consulté le: 3 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2021.718753>
- [126] « À propos de notre essai historique | Pfizer ». <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/vaccine/about-our-landmark-trial> (consulté le 3 avril 2022).
- [127] « Phases des essais cliniques | NCIRS ». <https://www.ncirs.org.au/phases-clinical-trials> (consulté le 3 avril 2022).
- [128] « Comirnaty 5 to 11 year olds Clinical Trial and Real World Data », *HSE.ie*. <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/covid19vaccineinfo4hps/prog511/comirnaty5to11research.html> (consulté le 4 avril 2022).
- [129] « COVID-19 Vaccine Studies », *HSE.ie*. <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/covid19vaccineinfo4hps/covidstudies/covid19studies.html> (consulté le 4 avril 2022).
- [130] EMA, « EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU », *European Medicines Agency*, 21 décembre 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu> (consulté le 4 avril 2022).
- [131] « Vaccin Pfizer-BioNTech COVID-19 également connu sous le nom de COMIRNATY (vaccin COVID-19, ARNm) | Informations médicales Pfizer - FR ». <https://www.pfizermedicalinformation.com/en-us/pfizer-biontech-covid-19-vaccine> (consulté le 4 avril 2022).
- [132] « Booster Shots, Third Doses and Additional Doses for COVID-19 Vaccines — What You Need to Know ». <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/booster-shots-and-third-doses-for-covid19-vaccines-what-you-need-to-know> (consulté le 4 avril 2022).

- [133] A. G. Johnson, « COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence — 25 U.S. Jurisdictions, April 4–December 25, 2021 », *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 71, 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7104e2.
- [134] M. G. Thompson, « Effectiveness of a Third Dose of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022 », *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 71, 2022, doi: 10.15585/mmwr.mm7104e3.
- [135] W. COX, « COVID-19 Vaccine Boosters, Additional Doses | Johns Hopkins Medicine ». <https://www.hopkinsmedicine.org/coronavirus/covid-19-vaccine/booster-vaccine.html> (consulté le 4 avril 2022).
- [136] H. Ritchie *et al.*, « Coronavirus Pandemic (COVID-19) », *Our World in Data*, mars 2020, Consulté le: 4 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [137] U. F. O. Themes, « Vaccinovigilance », *Basicmedical Key*, 1 octobre 2016. <https://basicmedicalkey.com/vaccinovigilance/> (consulté le 29 octobre 2022).
- [138] U. F. O. Themes, « Basicmedical Key ». <https://basicmedicalkey.com/vaccinovigilance/part0061.html#wr45-1> (consulté le 29 octobre 2022).
- [139] « Vaccinovigilance - CAPM Plateforme ». <https://www.capm-sante.ma/vsn> (consulté le 29 octobre 2022).
- [140] « Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines ». [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines) (consulté le 29 octobre 2022).
- [141] « Vaccin covid effets secondaires : 2ème dose, composants, Pfizer », *Qare*. <https://www.qare.fr/sante/vaccin/covid/effet-secondaire/> (consulté le 29 octobre 2022).
- [142] CDC, « What to Expect after Getting a COVID-19 Vaccine », *Centers for Disease Control and Prevention*, 14 septembre 2022. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/expect/after.html> (consulté le 29 octobre 2022).

- [143] P. И. А. Новости, « Le vaccin Pfizer augmente le risque de maladie cardiaque, selon une étude », *РИА Новости*, 20210826T1101. <https://ria.ru/20210826/vaktsina-1747305602.html> (consulté le 31 octobre 2022).
- [144] Н. Ю. Викторова, « Le mécanisme de développement du choc anaphylactique », *MedAboutMe.ru*, 8 novembre 2021. [https://medaboutme.ru/articles/vaktsinatsiya\\_ot\\_covid\\_19\\_i\\_anafilakticheskiy\\_shok\\_schitae\\_m\\_riski/](https://medaboutme.ru/articles/vaktsinatsiya_ot_covid_19_i_anafilakticheskiy_shok_schitae_m_riski/) (consulté le 31 octobre 2022).
- [145] J.-E. Kim *et al.*, « Guillain–Barré Syndrome and Variants Following COVID-19 Vaccination: Report of 13 Cases », *Frontiers in Neurology*, vol. 12, 2022, Consulté le: 31 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2021.820723>
- [146] « Effets indésirables du vaccin COMNARTY de PFIZER/BIONTECH ». Consulté le: 31 octobre 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/11/12/20211112-covid-19-vaccins-pfizer-ei-ps.pdf>
- [147] « Effets indésirables du vaccin MODERNA ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/11/20220211-covid-ei-moderna-ps.pdf>
- [148] « Effets indésirables du vaccins JANSSEN ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/11/20220211-covid-ei-janssen-ps.pdf>
- [149] « Effets indésirables du vaccin AstraZeneca ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/02/11/20220211-covid-ei-astrazeneca-ps.pdf>
- [150] « Actualité - Point de situation sur la surveillance des vaccins contre la Covid-19 - Période du 25/02/2022 au 10/03/2022 - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/actualites/point-de-situation-sur-la-surveillance-des-vaccins-contre-la-covid-19-periode-du-25-02-2022-au-10-03-2022> (consulté le 1 novembre 2022).
- [151] « Surveillance globale des EI post vaccinaux ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/18/20220317-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf-25-02-2022-10-03-2022.pdf>
- [152] « Rapport pour le Vaccins PFIZER ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/03/18/20220317-vaccins-covid-19-fiche-de-synthese-vf-25-02-2022-10-03-2022.pdf>

- [153] P. H. A. of Canada, « COVID-19 vaccine safety: Report on side effects following immunization », *aem*, 8 janvier 2021. <https://health-infobase.canada.ca/covid-19/vaccine-safety/> (consulté le 8 novembre 2022).
- [154] « Pharmacovigilance institut Leem. » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/pharmacovigilance.PDF>
- [155] Michael, « La pharmacovigilance dans le monde », *Centre Régional de Pharmacovigilance du Nord-Pas-de-Calais*, 1 juillet 2014. <https://pharmacovigilance-npdc.fr/histoire-de-la-pharmacovigilance/> (consulté le 17 mai 2022).
- [156] « L'énigme de la thalidomide enfin résolue ». <https://www.larecherche.fr/lénigme-de-la-thalidomide-enfin-résolue> (consulté le 17 mai 2022).
- [157] *image de certaines victimes de la thalidomide atteint de phocomélie et amélie*. [En ligne]. Disponible sur: <https://i.ytimg.com/vi/y2lhmSCunrI/maxresdefault.jpg>
- [158] U. M. Centre, « About VigiBase ». <https://who-umc.org/vigibase/> (consulté le 17 mai 2022).
- [159] « 1. Introduction : Pharmacovigilance de l'UE - objectifs - buts - tâches ». <https://learning.eupati.eu/mod/book/view.php?id=810&chapterid=692> (consulté le 18 mai 2022).
- [160] « Effets indésirables ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/47-effets-indesirables> (consulté le 18 mai 2022).
- [161] « Effets indésirables des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments/effets-ind%C3%A9sirables-des-m%C3%A9dicaments> (consulté le 18 mai 2022).
- [162] Oumaima el Bouazzi, « Les Effets Indésirables : Définition, Classification, Diagnostique Et Facteurs ». [En ligne]. Disponible sur: <https://eujournal.org/index.php/esj/article/view/13079/13152>
- [163] « Pharmacovigilance - CAPM Plateforme ». <https://www.capm-sante.ma/pv-pharmacovigilance#> (consulté le 18 mai 2022).

- [164] R. S. Bencheikh et G. Benabdallah, « Medication errors: pharmacovigilance centres in detection and prevention », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 67, n° 6, p. 687-690, juin 2009, doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03426.x.
- [165] L. Zuñiga et B. Calvo, « Biosimilars: pharmacovigilance and risk management: BIOSIMILARS: PHARMACOVIGILANCE », *Pharmacoepidem. Drug Safe.*, vol. 19, n° 7, p. 661-669, juill. 2010, doi: 10.1002/pds.1948.
- [166] « Why Pharmacovigilance Is Important for Biosimilars », *The Center For Biosimilars*. <https://www.centerforbiosimilars.com/view/why-pharmacovigilance-is-important-for-biosimilars> (consulté le 21 mai 2022).
- [167] A. M. Ryan, « Frontiers in Nonclinical Drug Development: Biosimilars », *Vet Pathol*, vol. 52, n° 2, p. 419-426, mars 2015, doi: 10.1177/0300985814547282.
- [168] A. G. Vulto et O. A. Jaquez, « The process defines the product: what really matters in biosimilar design and production? », *Rheumatology (Oxford)*, vol. 56, n° suppl\_4, p. iv14-iv29, août 2017, doi: 10.1093/rheumatology/kex278.
- [169] A. Rathore, « Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India », *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, vol. 66, n° 5, p. 393-393, sept. 2012, doi: 10.5731/pdajpst.2012.00886.
- [170] R. McKinnon et M. Ward, « Safety considerations of biosimilars », *Aust Prescr*, vol. 39, n° 6, p. 188-189, déc. 2016, doi: 10.18773/austprescr.2016.084.
- [171] « Ammann: Stability studies needed to define the handling... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=AAPS+Pharm+Sci+Tech&title=Stability+studies+needed+to+define+the+handling+and+transport+conditions+of+sensitive+pharmaceutical+or+biotechnological+products&author=C+Ammann&volume=12&publication\\_year=2011&pages=1264-75&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=AAPS+Pharm+Sci+Tech&title=Stability+studies+needed+to+define+the+handling+and+transport+conditions+of+sensitive+pharmaceutical+or+biotechnological+products&author=C+Ammann&volume=12&publication_year=2011&pages=1264-75&) (consulté le 22 mai 2022).
- [172] B. Oza, S. Radhakrishna, P. Pipalava, et V. Jose, « Pharmacovigilance of biosimilars – Why is it different from generics and innovator biologics? », *J Postgrad Med*, vol. 65, n° 4, p. 227-232, 2019, doi: 10.4103/jpgm.JPGM\_109\_19.
- [173] « Food and Drug Administration: Guidance for industry:... - Google Scholar ». [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=E2E+Pharmacovigilance+Planning&title=Guidance+for+Industry&publication\\_year=2005&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=E2E+Pharmacovigilance+Planning&title=Guidance+for+Industry&publication_year=2005&) (consulté le 22 mai 2022).

- [174] « Pharmacovigilance in India in Comparison With the USA and European Union: Challenges and Perspectives - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30554527/> (consulté le 22 mai 2022).
- [175] « État actuel de la pharmacovigilance biologique dans l'Union européenne : des améliorations sont nécessaires - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30714424/> (consulté le 22 mai 2022).
- [176] « Dénaturation induite par le tungstène et agrégation de l'époétine alfa lors du conditionnement primaire comme cause d'immunogénicité - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22094831/> (consulté le 22 mai 2022).
- [177] « L'essor des biosimilaires : considérations pour une pharmacovigilance efficace et une réglementation européenne - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283628/> (consulté le 22 mai 2022).



## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

*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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



## قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم  
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتأقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

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

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

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



أطروحة رقم: 043

سنة : 2023

# اليقظة الدوائية للأدوية التكنولوجية الحيوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيد وهب أبو حسان

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اليقظة الدوائية؛ التكنولوجيا الحيوية؛ أعراض جانبية؛  
لقاح كوفيد؛ كومينارتي

## أعضاء لجنة التحكيم:

|               |                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------|
| رئيس اللجنة   | السيد رشيد الجاودي<br>أستاذ في علم السموم                   |
| مدير الأطروحة | السيد عز الدين ابراهيمي<br>أستاذ في علم التكنولوجيا الحيوية |
| عضو           | السيد جواد الحارثي<br>أستاذ في الكيمياء العلاجية            |
| عضو           | السيدة سميرة السراكي<br>أستاذة في علم الصيدلة               |