



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



Année: 2021

Thèse N°: 158

Strategie vaccinale dans la lutte contre la covid19

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Faycal EL KARTOUTI
Né le 19 Novembre 1993

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Physiopathologie de la Covid19; Réponse vaccinale contre la Covid19;
Plan national

Membres du Jury :

Monsieur Abdelhamid ZRARA

Professeur d'Immunologie

**Président &
Rapporteur**

Monsieur Youssef AKHOUAD

Professeur de Maladies Infectieuses

Juge

Monsieur Jamal LAMSAOURI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Juge

Monsieur Mohamed JIRA

Professeur de Médecine Interne

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 32

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

**Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et
estudiantines Professeur Brahim LEKEHAL**

**Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la
Coopération Professeur Taoufiq DAKKA**

**Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à
la Pharmacie Professeur Younes RAHALI**

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET

PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT

SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne - **Clinique Royale**
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des Orangers**

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV Rabat**
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale **Doyen de FMPT**
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

*Enseignant militaire

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine

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

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. KOUTANI Abdellatif Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ Pédiatrie
Pr. TOUFIQ Jallal Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**
Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed* Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR Hassan Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie - **Directeur Hôp.Cheikh Zaid**
Pr. EL KHADER Khalid Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

Décembre 2001

*Enseignant militaire

Pr. BALKHI Hicham* Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae Cardiologie
Pr. BENOACHANE Thami Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed* Rhumatologie

Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants
Rabat	
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International
(Cheikh Khalifa)	
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff
Acad. Est.	
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
Décembre 2002	
Pr. AMEUR Ahmed*	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef*	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. CHOHO Abdelkrim*	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. SIAH Samir*	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie

Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Ophtalmologie

Pr. AMRANI Mariam

Anatomie Pathologique

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Gastro-Entérologie

Pr. BOULAADAS Malik

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

*Enseignant militaire

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Neurologie

Pr. CHAGAR Belkacem*

Traumatologie Orthopédie

Pr. CHERRADI Nadia

Anatomie Pathologique

Pr. EL FENNI Jamal*

Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pédiatrie

Pr. HACHI Hafid

Chirurgie Générale

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pédiatrie

Pr. KHARMAZ Mohamed

Traumatologie Orthopédie

Pr. MOUGHIL Said

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Pr. OUBAAZ Abdelbarre*

Ophtalmologie

Pr. TARIB Abdelilah*

Pharmacie Clinique

Pr. TIJAMI Fouad

Chirurgie Générale

Pr. ZARZUR Jamila

Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua

Rhumatologie

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Ophtalmologie

Pr. BAHIRI Rachid

Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**

Pr. BARKAT Amina

Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*

Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Biophysique

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila

Pédiatrie

Pr. JIDAL Mohamed*

Radiologie

Pr. LAAROUSSI Mohamed

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed

Parasitologie

Pr. SBIHI Souad

Histo-Embryologie Cytogénétique

Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*

Rhumatologie

Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio - Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo - Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
*Enseignant militaire	

Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie
Octobre 2007	
Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EL BEKKALI Youssef*	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie

Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
Mars 2009	
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar*	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie Directeur Hôp.des Spécialités
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna*	Rhumatologie
*Enseignant militaire	
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie

Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha*	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*	Pneumo-Phtisiologie
Octobre 2010	
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine Interne Directeur ERSSM
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine Aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie- Chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie Plastique et Réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro-Entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie Générale
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie Pathologique
Decembre 2010	
Pr. ZNATI Kaoutar	Anatomie Pathologique
Mai 2012	
Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Février 2013	
Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie

Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. 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 Vice-Doyen à la Pharmacie
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
------------------------------	---

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah	Chirurgie Thoracique
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*	Traumatologie- Orthopédie
Pr. BOUCHIKH Mohammed	Chirurgie Thoracique
Pr. EL KABBAJ Driss*	Néphrologie
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*	Biochimie-Chimie
Pr. HARDIZI Houyam	Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pr. HASSANI Amale*	Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. HERRAK Laila	Pneumologie
Pr. JEAIDI Anass*	Hématologie Biologique
Pr. KOUACH Jaouad*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. MAKRAM Sanaa*	Pharmacologie
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar	CCV
Pr. SEKKACH Youssef*	Médecine Interne
Pr. TAZI MOUKHA Zakia	Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAZZOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES : JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophthalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie

*Enseignant militaire

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

NOVEMBRE 2018

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

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie

Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie

Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie

Gynécologie-Obstétrique

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Anesthésie-Réanimation

Radiologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

O.R.L

Dermatologie

Médecine interne

Physiologie

Chirurgie-Générale

Oncologie Médicale

Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophthalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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

PROFESSEURS HABILITES :

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

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



Dédicace



اشكر العلي القدير الذي هيا لي سبل النجاح، الذي انار دربي بنوره
وامدني بعونه لاتم هذه السنوات الطويلة والمرهقة ووفقني في الامتحانات
والذي لازلت اطمع في فضله والذي استجاب دعائي ولم يردني خاء
بافله الحمد والشكر كما يحل لجلال شانہ وعظيم سلطانه
تبارك ذو الجلال والاکرام
والصلاة والسلام على رسول الله محمد خاتم الانبياء والرسل
واهدى هذه الاطروحة

الى

والدتي وامي الغالية والعزيزة جميلة باعلي

رمز الحنان والمواساة والعطف اطل الله في عمرك وفضك علما

مني اني لن افي بحقك مهما فعلت فاسال الله ان يجعلني بارا بك

وان يجمعنا في الجنة.

والدي وابي الغالي والعزير العربي الكرطوطي

لا كلمة شكر تكفي للايفاء بعرفان تضحيات ودعمك المادي

والمعنوي فاطال الله عمرك وفضك و جعلني بارا بك وان يجمعنا في الجنة.

جزى الله والدي خير جزاء وتمعنا برضاها و طول عمرهما

اخوتي الاعزاء نبيل و امين و ملاك

اعانكم الله في الدنيا و الاخرة ووفقكم لما فيه الفلاح
و رضاهالى من سبقنا لدار البقاء

اعزائي جدي باعلي السويدي و جدي عبد السلام الكرطوطي
و جدتي رقية العامري و عمي ادريس الكرطوطي
و عمتي فطنة الكرطوطي
رحمهم الله جميعا و ادخلهم فراح جناته.

الى جدتي العزيزة خديجة باعلي

الى اعمامي و عماتي

واخص بالذكر عمتي نزهة الله يحفظها و عماتي و اعمامي
محجوبة و خديجة و طيب و مصطفى و عمي الصغير

الى اخوالي و خالاتي

خالتي حسناء و رقية و زينب و خالي عبد الرحيم
و خالد و عبد القادر الى جميع ابناء العمومة و الاخوال
و جميع افراد عائلت الكرطوطي و باعلي
ادام الله صلته الرحم في العائلت و حفصكم جميعا

الى الاصدقاء اصداقء الدرب والدراسة

والعمل والرحلات وتسلق الجبال اعانكم الله في دروب حياتكم

قبل ان امضي اتقدم باسمى عبارات الشكر

لكل من علمني حرفا

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

*Pour le grand honneur qu'ils nous font
en acceptant de juger ce travail.*

***A MON MAITRE, RAPPORTEUR
ET PRESIDENT DE THÈSE
Mr PROFESSEUR COLONEL ABDELHAMID ZRARA***

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse. Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande admiration et un profond respect. Veuillez croire à l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect

***A MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR COLONEL YOUSSEF AKHOUD***

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi
un grand honneur. Par votre modestie, vous m'avez
montré la signification morale de notre profession.*

Nous vous remercions de votre enseignement et gentillesse.

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage
de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.*

***A MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE
PROFESSEUR COLONEL MOHAMED JIRA***

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

***A MON MAITRE ET JUGE DE THÈSE PRO
FESSEUR COLONEL JAMAL LMSAOURI***

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence.
Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes
très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.
Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous
touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde
reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail
l'assurance de notre estime et notre profond respect*



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
AcN	: Anticorps neutralisants
Ad	:Adenovirus
ADE	: Antibody-dependent enhancement of disease
ADN	:Acide désoxyribonucléique
AMM	:Autorisation de mise en marché
AP-1	: ACTIVATOR PROTEIN
ARN	: Acide ribonucléique
BALT	: Tissu lymphoïde associé aux bronches
Cellules NK	:Cellules natural killer
CMH	:Complexe majeur d'histocompatibilité
COVID-19	: Coronavirus Disease-19
CPA	: Cellules présentatrice d'antigène
DC	: Cellules dendritiques
DHTP	: Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire
E. Coli	: Escherichia coli
EFSA	: European Food Safety Authority, Autorité européenne de sécurité des aliments
EMA	:Agence Européenne du Médicament
(E)	:Protéine d'enveloppe
Fab	:Fragment antigen binding
Fc	:Fragment cristallisable
FcγR	:Récepteurs de fragment cristallisable gamma
FDA	:Food and drug administration

HBV	: <i>Virus d'hépatite B</i>
HCov	: <i>Human coronavirus</i>
HLA	: <i>Human leucocyte antigen , antigènes des leucocytes humains</i>
HVC	: <i>Virus d'hépatite c</i>
(HE)	: <i>Hémagglutinine-estérase</i>
IFN	: <i>Interféron</i>
IFNAR	: <i>Interferon α récepteur</i>
Ig	: <i>Immunoglobulines</i>
IL	: <i>Interleukine</i>
IRF	: <i>Interferon Regulator factors, facteurs de régulation de l'interféron</i>
ISG	: <i>Interferon-stimulated genes</i>
JAK/STAT	: <i>Janus kinase/signal transducers and activators of transcription</i>
JECFA	: <i>Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives</i>
Kb	: <i>Kilobase</i>
mAb	: <i>Anticorps monoclonal</i>
MCP 1	: <i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MDA-5	: <i>Melanoma differentiation associated gene 5</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus</i>
MPL	: <i>Monophosphoryle</i>
MVA	: <i>Modified vaccinia virus Ankara, Virus du vaccin Ankara modifié</i>
N	: <i>Nucléocapside</i>
NALT	: <i>Tissu lymphoïde associé au nasopharynx</i>
NF-κB	: <i>Nuclear factor-kappa B</i>
NSP	: <i>Non Structural Protein, protéine non structurale</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame, cadre de lecture ouvert</i>

PAMP	: <i>Pathogen-Associated- Molecular Pattern, motifs moléculaires associés à des</i>
:	<i>pathogènes</i>
PFS	: <i>Personnes à fonction stratégique</i>
pIgR	: <i>Récepteur d'immunoglobuline polymérique</i>
Protéine M	: <i>Protéine de membrane</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor, récepteur de reconnaissance de motifs</i>
	<i>moléculaires</i>
RBD	: <i>Receptor binding domain, le domaine de liaison au récepteur</i>
RBM	: <i>Receptor-binding motif, le motif de liaison au récepteur</i>
RIG-I	: <i>Retinoic acide inducible gene I</i>
RT-PCR	: <i>Transcription inverse-Réaction en chaîne par polymérase</i>
S	: <i>Spike, Glycoprotéine de surface</i>
SARS-CoV-1	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-1</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus-2</i>
TAAN	: <i>Tests d'amplification des acides nucléiques</i>
Tfh	: <i>Lymphocyte T folliculaire helper ou auxiliaire ou helper</i>
Th	: <i>Lymphocytes T helper ou auxiliaire</i>
TIH	: <i>Thrombopénie induit par Héparine</i>
TLR	: <i>Récepteurs Toll-Like</i>
TMPRSS2	: <i>Transmembrane protease serine 2)</i>
TNF	: <i>Facteur de nécrose tumorale</i>
TRM	: <i>Lymphocyte T resident memory</i>
VIH	: <i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>
VVA	: <i>Vaccins vivants atténués</i>
VVI	: <i>Vaccins viraux inactivés</i>



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma de la taxonomie de la famille des CORONAVIRIDAE.....	4
Figure 2: Structure du SARS-CoV-2	5
Figure 3 A : Structure schématisée de ARN génomique du SARS COV 2	7
Figure 4: Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	13
Figure 5: Phénomène d’ADE (antibody dependant enhancement) Légende : Effet des anticorps au cours des infections par le SARS-CoV-1	25
Figure 6: les composantes d’un vaccin.....	36
Figure 7: les étapes de essais clinique	41
Figure 8: Les différentes plateformes utilisées dans le cadre du développement des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2.....	45
Figure 9: mécanisme d’action de vaccin à base de virus vivant atténué et inactivé	47
Figure 10: Mécanismes d’action des vaccins protéique : sous unité et VLP.....	51
Figure 11: Les vaccins de Novavax et Medicago,Canada et GSK,Italy	55
Figure 12: vaccin à base de vecteur viral	61
Figure 13: Les vaccins vecteurs virale a base adénovirus.....	64
Figure 14: Mécanismes d’action des vaccins ADN et ARN	68
Figure 15: Schéma représentant les sites inductrices et effectrices d’immunité muqueux	77
Figure 16: Nombres total de la population ayant reçus au moins une dose dans les pays Arab	98

Figure 17: Le pourcentage de la population ayant reçus les 2 doses du vaccin contre Covid19	99
Figure 18: Nombres total de la population vaccine au Maroc et dans les pays de voisinage Italie, Espagne, France et Portugal	100
Figure 19: Flacon 5ml de vaccin AstraZeneca.....	107
Figure 20: vaccin de SinoPharm	111
Figure21 : Les avantages de l'immunisation prime-boost	115

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Les protéines de SARS COV2 ciblée par la réponse immunitaire adaptative.....	17
Tableau II: La réponse immunitaire adaptative en fonction du statut infectieux vis-à-vis du Sars Cov2.....	21
Tableau III: Vaccins anti-SARS-CoV-2 et Plateformes vaccinales classiques	46
Tableau IV: les vaccins inactives à la phase 3.....	50
Tableau V: Des vaccins protéique et VLP recherche selon la plateforme.....	58
Tableau VI: Efficacité du vaccin Cominarty [<i>première survenue d'une Covid 19 à partir de 7 jours après la deuxième dose, par sous-groupe d'âge - participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la deuxième dose - population évaluable pour l'efficacité (7 jours)]</i>	125
Tableau VII: Analyse de l'efficacité du vaccin contre les cas confirmés de covid 19*, quelle que soit la gravité, à partir de 14 jours après la seconde dose - Ensemble de la population étudiée en "per protocole"	132



Sommaire



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUE DE SARS COV 2	4
A. Classification.....	4
B. Structure de virion et son génome.	5
1. Le virion.....	5
2. Le Génome.....	6
III. PATHOGENIE DE SARS COV2.....	10
A. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication.....	10
1. Voies de transmission	10
2. Pénétration du virus dans la cellule hôte.	11
3. Cycle de réplication de Sars cov2.....	12
B. La réponse immunitaire contre SARS COV2.	14
1. La Réponse immunitaire innée.....	14
2. La réponse immunitaire adaptative.....	15
a. Réponses anticorps.....	15
b. Réponses Lymphocytaire T	18
1. Analyse quantitative et phénotypique	18
2. Analyse qualitative.....	18
3. Polarisation de la réponse (Th1, Th2, Tfh et Th17).....	20
C. Anticorps facilitants ou Antibody-dependent enhancement of disease et pathogénèse du COVID 19.....	21
IV. RAPPEL SUR LES TYPES DES VACCINS CONNU	28
A. Vaccins sous-unités.....	28
B. Vaccins tués ou inactivés	29
C. Vaccins vivants atténués.....	29

D.	Pseudo-particules virales ou VLP.....	30
E.	Vecteurs vivants recombinants.....	30
F.	Stratégie combinée : les plasmovLP.....	31
G.	Vaccins à ADN.....	31
H.	Vaccin à ARN.....	32
V.	RAPPEL SUR LES COMPOSANTES DU VACCIN.....	33
A.	Antigène.....	33
B.	Conservateurs.....	33
C.	Stabilisants.....	34
D.	Surfactants.....	34
E.	Substances résiduelles.....	34
F.	Diluant.....	35
G.	Adjuvant.....	35
VI.	LES PHASES DE DEVELOPPEMENT DE VACCIN CONTRE LA COVID 19.....	38
A.	Les essais précliniques (sur des animaux).....	38
B.	Les essais cliniques (chez l'humain).....	39
1.	Phase 1.....	39
2.	Phase 2.....	39
3.	Phase 3.....	40
VII.	LES PLATEFORMES VACCINALES UTILISEES POUR LE DEVELOPPEMENT DES VACCINS CONTRE LE SARS-COV-2.....	44
A.	Les plateformes vaccinales classiques.....	46
1.	Les vaccins vivants atténués (VVA).....	48
2.	Les Vaccins Viraux Inactivés (VVI).....	49
a.	Particularité des vaccins VLP.....	53
B.	Les nouvelles plateformes vaccinales.....	59
1.	Les différents vecteurs viraux utilisés pour un vaccin anti-SARS CoV-2.....	60
a.	Les adénovirus.....	62

b.	Le MVA.....	65
c.	Le VSV	65
d.	Le vaccin rougeoleux (VR)	66
2.	Vaccins ADN et ARN.....	67
a.	Vaccin à ADN	69
b.	Vaccin à ARN.....	70
3.	Avantages et limites de vaccin à ARN	71
4.	Les types de vaccin à ARN	72
5.	Mécanisme d'action et réponse immunitaire	73
6.	Caractéristiques des vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19.....	74
C.	Immunité et vaccins muqueux anti covid19.....	75
1.	Immunité muqueuse.....	75
2.	Vaccins muqueux anti covid19	78
D.	L'impact potentiel des adjuvants dans les vaccins contre COVID19.....	83
1.	Définition.....	83
2.	Classification selon les mécanismes d'action	84
3.	Les adjuvants utilisés dans les vaccins actuels contre covid19.....	85
a.	Les adjuvants aluminiques.....	86
b.	Les adjuvants non-aluminiques	87
4.	Matrix-M	88
5.	Advax.....	89
6.	MF59.....	90
7.	AS04 et les systèmes d'adjuvants de GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals.....	92
8.	CpG ODN 1018 (adjuvant de Dynavax)	93
9.	Les limites des interprétations des effets immunologiques des adjuvants	94
VIII.	LA STRATEGIE NATIONALE DE VACCINATION CONTRE covid19.....	97
A.	Les objectifs de la stratégie nationale de vaccination contre COVID	101
1.	Objectif général.....	101

2.	Objectif opérationnel	101
3.	Mode de vaccination.....	101
4.	Population cible.....	101
5.	Déroulement de la Campagne national de vaccination	102
6.	Identification des groupes cibles par période.....	104
B.	Les vaccins contre covid19 utilisés au Maroc	105
1.	Le vaccin AZD1222.....	105
a.	Composition.....	105
b.	Mode et schéma d'utilisation.....	106
c.	Forme et présentation.....	107
d.	Conservation.....	108
e.	Performance.....	108
f.	Effets secondaires.....	109
2.	Vaccin de SinoPharm.....	110
a.	Composition.....	110
b.	Forme et présentation.....	111
c.	Mode et schéma d'administration	112
d.	Conservation.....	112
e.	Performance.....	112
f.	Effets secondaires.....	113
C.	Potentiels vaccins contre Covid19 qui pourraient être utilisés au Maroc	113
1.	Vaccin Sputnik V	113
a.	Composition.....	113
b.	Mode et schéma d'administration	114
c.	Conservation.....	116
d.	Performance.....	116
2.	Vaccin Janssen	116
a.	Composition.....	117

b.	Forme et présentation.....	118
c.	Mode et schéma d'administration	118
d.	Conservation.....	118
e.	Performance.....	119
3.	Vaccin De Pfizer Et Biontech	121
a.	Composition.....	121
b.	Mode et schéma d'administration	122
c.	Conservation.....	122
d.	Performance.....	123
4.	VACCIN DE MODERNA	127
a.	Composition.....	127
b.	Mode et schéma d'administration	128
c.	Conservation.....	128
d.	Performance.....	130
	Conclusion.....	134
	Résumés.....	137
	Références	141



Introduction



I. INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexplicables [1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de COVID-19 pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV2 par le comité international de taxonomie des virus [2]. Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le MERS-CoV en 2012 dans la péninsule arabique responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [3].

Face cette pandémie provoquant une crise sanitaire, sociale et économique seul des mesures de lutte ont été posées dont le confinement stratégique, pour contrôler la circulation active de virus et prévenir la sursaturation des systèmes de soins intensifs et urgence.

En absence de traitement efficace, le seul espoir c'est le développement d'un vaccin qui protège contre le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2.

Depuis la fin de décembre plusieurs pays principalement Les Etats unis, UK et Union européen vaccinent leurs citoyens selon une stratégie de priorité. Le 29 janvier 2021 le MAROC entre dans cette perspective vaccinale contre covid19.

Objectif de cette thèse est d'aborder 3 points principaux : Analyse de la structure virologique, génomique et les réponses immunes contre Sars Cov2, les plateformes vaccinales développé contre covid19 et finalement la stratégie nationale de vaccination contre Covid19.



Caractéristiques Virologique De Sars Cov2



II. CARACTERISTIQUES VIROLOGIQUE DE SARS COV 2

A. Classification

Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des *Coronaviridae*, sous-famille des *Orthocoronavirinae*, genre *Betacoronavirus*, sous-genre *Sarbecovirus*, espèce Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus (4). Il existe sept coronavirus susceptibles d'infecter l'Homme, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HKU1, et OC43 sont des *Betacoronavirus*, NL63, 229E sont des *Alphacoronavirus*.

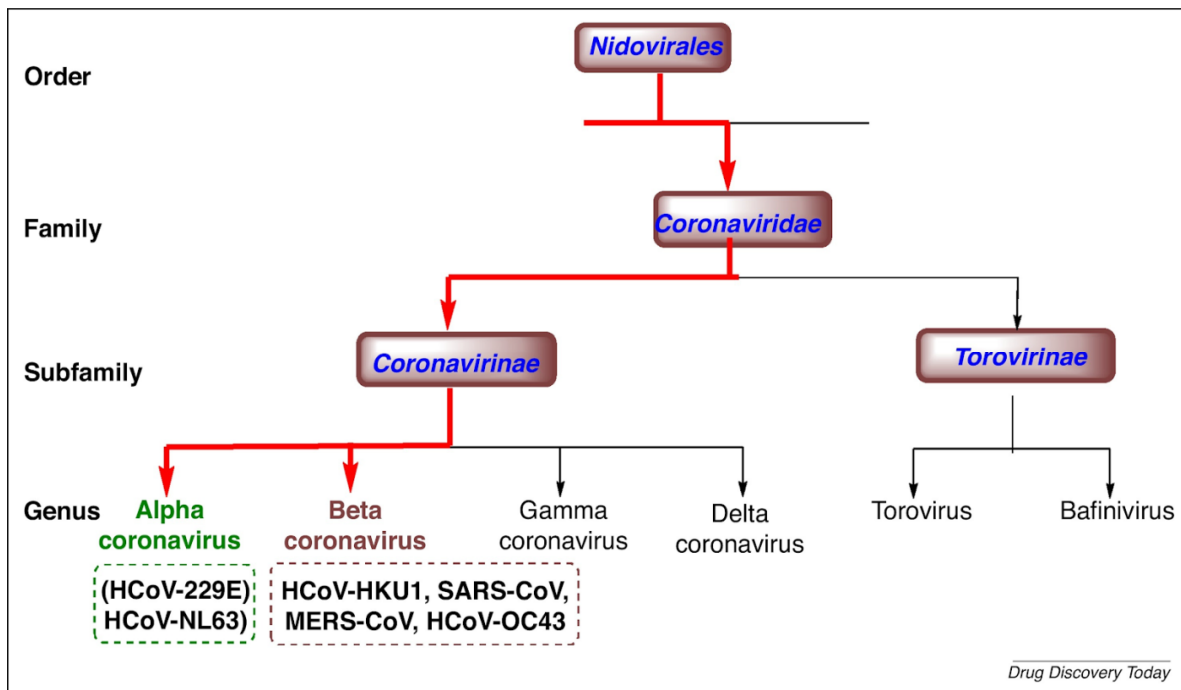


Figure 1: Schéma de la taxonomie de la famille des CORONAVIRIDAE

B. Structure de virion et son génome.

1. Le virion

Le virion de SARS-CoV-2 comporte de l'intérieur de la particule vers l'extérieur : le génome constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible en protéines, entouré d'une capsidie de type hélicoïdale formée de protéine N, une matrice formée de protéine M puis une enveloppe lipidique dans laquelle sont enchâssées la glycoprotéine S (spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine-estérase (HE) (cf. figure 2) [4].

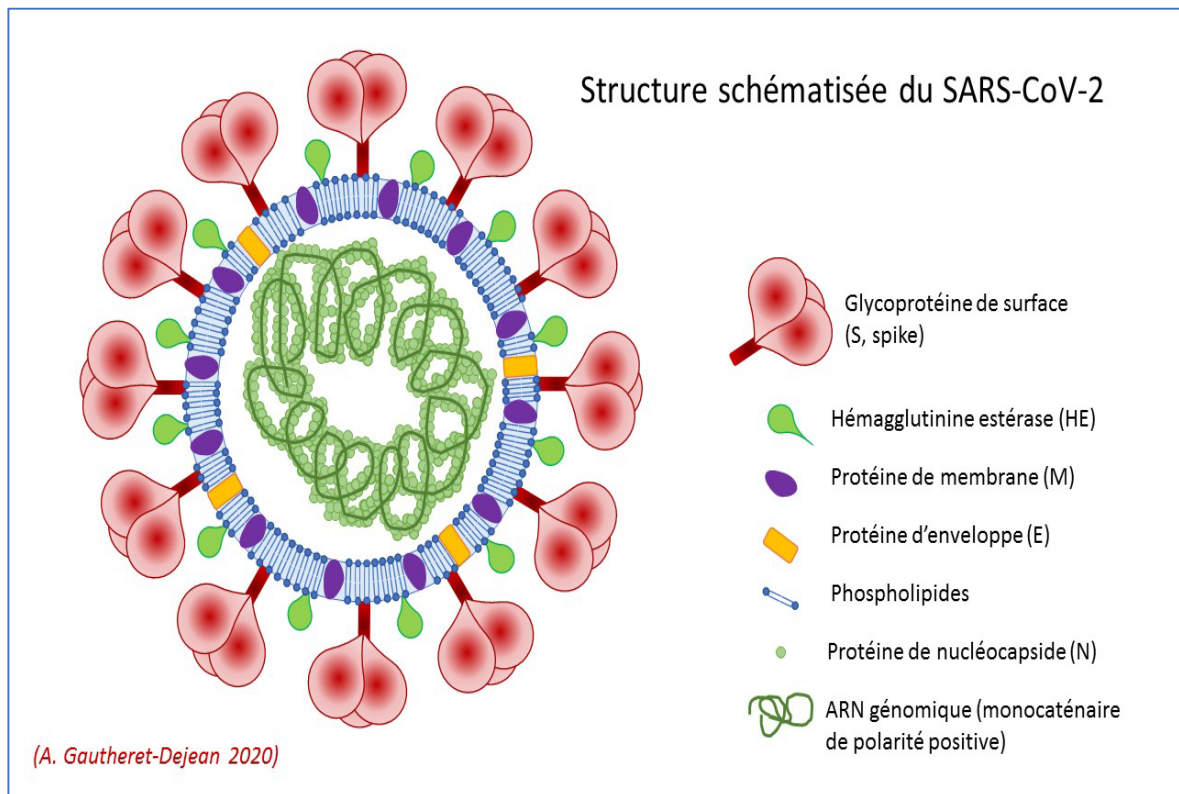


Figure 2: Structure du SARS-CoV-2

La protéine S contient deux sous-unités, S1 et S2. Dans la sous-unité S1, se trouve le domaine de liaison au récepteur (RBD, *receptor binding domain*) contenant le motif de liaison au récepteur (RBM, *receptor-binding motif*). La sous-unité S2 contient notamment le peptide de fusion. Cette protéine S induit la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. Les RBD du SARS-CoV-2 et du SARS-CoV-1 sont similaires avec des insertions nucléotidiques communes qui interagissent avec le principal récepteur du virus qui est l'ACE2. Néanmoins, le pourcentage d'homologie de séquence nucléotidique entre SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2 n'est que d'environ 50 % dans le RBM alors qu'il est d'environ 80 % dans le reste du RBD.

2. Le Génome

Le génome d'une longueur d'environ 29,8 à 29,9 kbases comporte 10 cadres de lecture ouverts (*open reading frames*, ORF) et code environ 30 protéines [5]. Dans sa partie 5', se trouve une séquence non codante puis l'ORF1ab codant une polyprotéine non-structurale (21 290 nucléotides), scindée en 16 protéines non structurales, dont l'ARN polymérase ARN dépendante, les gènes codant les protéines de structure S (S1 et S2), E, M puis N. L'ORF1a code les protéines 1 à 11 et l'ORF1b celles de 12 à 16 [6,7]. Six gènes codant des protéines accessoires sont présents entre les gènes des protéines de structure (cf. figures 3A ET 3B) [5].

Structure schématisée de l'ARN génomique du SARS-CoV-2 (29903 nucléotides)

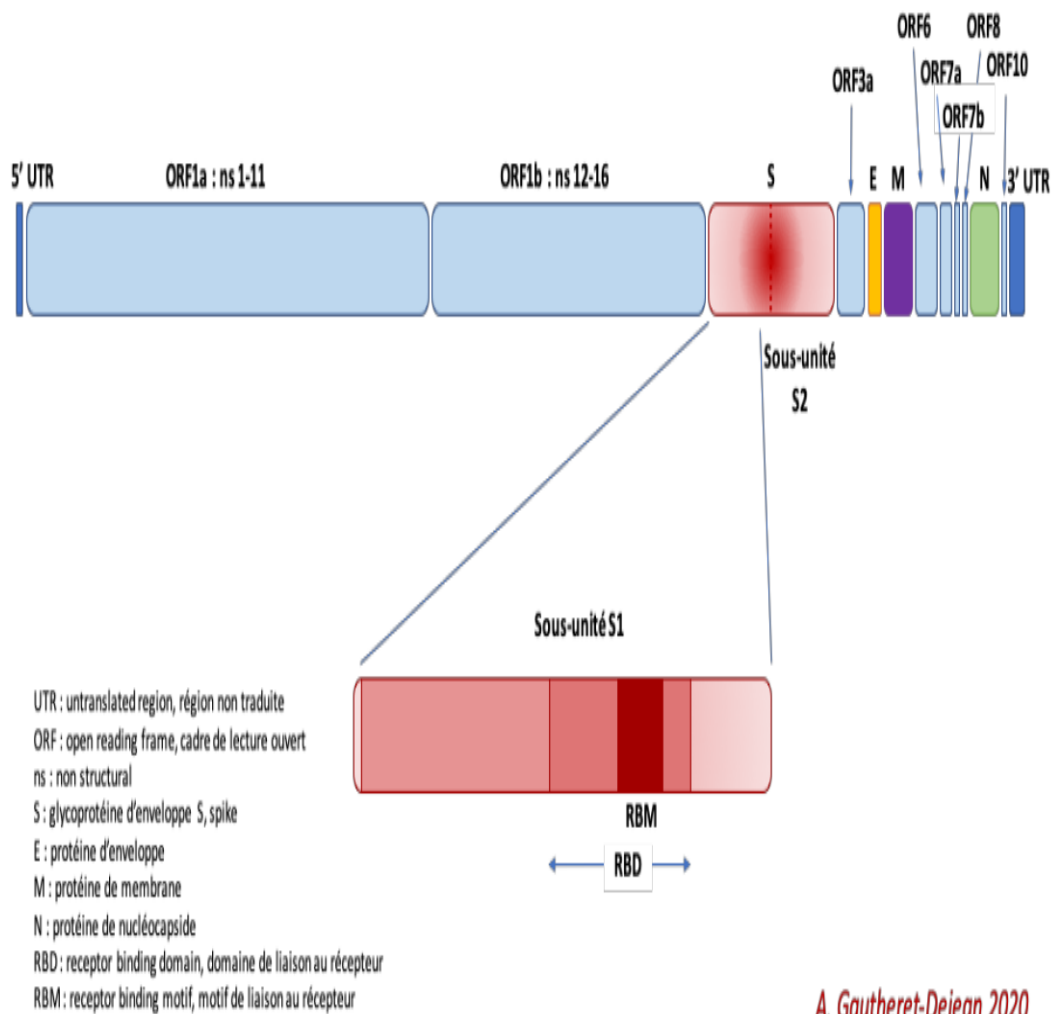


Figure 3 A : Structure schématisée de ARN génomique du SARS COV 2

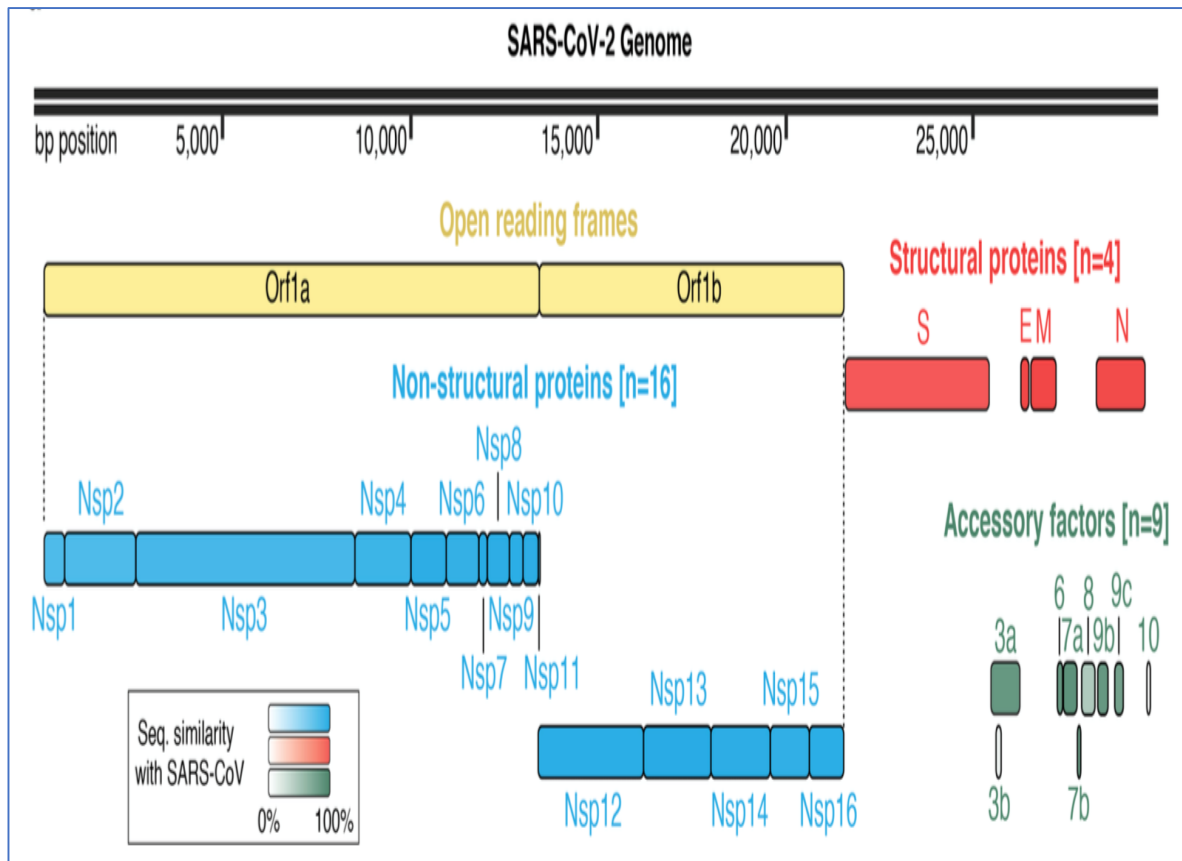


Figure 3B : Organisation génomique de SARS COV 2



Pathogénie De Sars Cov2



III. PATHOGENIE DE SARS COV2

A. Contamination, infection cellulaire et cycle de réplication.

1. Voies de transmission

Gouttelettes : le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface contaminée par des sécrétions nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [8], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [8]. Autres voies de transmission : en dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [9] et le sang des patients infectés [9–12]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [11] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [13], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [14]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [12]

2. Pénétration du virus dans la cellule hôte.

Le principal récepteur du SARS-CoV-2 est l'ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) qui est très largement exprimé à la surface de différentes cellules de l'organisme humain. Il se trouve en effet à la surface des cellules de l'épithélium du nez, de la trachée, des bronches, des glandes séreuses bronchiques, des alvéoles pulmonaires, des monocytes et macrophages alvéolaires, des cellules endothéliales et des myocytes des vaisseaux sanguins, des entérocytes de l'intestin grêle, des cellules épithéliales des tubules rénaux et des neurones (6).

La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2 - une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte [16,17]. Bien étudiée chez le SARS-CoV-1, la liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire [18,19]. Cette fusion nécessite l'activation de S par le clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) [20]. Dans le cas du SARS-CoV-2, l'ajout d'un site de clivage furine [21] permet un clivage des sous-unités S1/S2 dès la biosynthèse virale [22] et pourrait majorer le potentiel infectant du virus [9].

De façon intéressante, en dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules n'exprimant pas ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro [23].

3. Cycle de réplication de Sars cov2

Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de la vésicule d'endocytose, la nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme et l'ARN viral est libéré par décapsidation. Les ORF1a et ORF1ab sont traduites en polyprotéines 1a et 1ab qui vont être clivées par des protéases issues de l'ORF1a pour former le complexe ARN répliqueuse-transcriptase, constitué de 16 protéines non structurales (ORF1a : NSP1 à 11, ORF1b : NSP12 à 16). Ce complexe permet la synthèse d'ARN de polarité négative servant de matrice pour la synthèse de nouveaux ARN génomiques de polarité positive et d'ARN subgénomiques messagers. Ainsi, au cours de la transcription, 7 à 9 ARN subgénomiques sont produits, incluant ceux des protéines structurales. Les nucléocapsides sont assemblées à partir des nouveaux génomes et de la protéine N de capsid. Les protéines de l'enveloppe virale viennent se fixer dans les membranes de l'appareil de Golgi. Les nouveaux virions bourgeonnent à partir de la lumière de l'appareil de Golgi et sont ensuite dirigés vers la surface cellulaire où ils sont relargués dans le milieu extracellulaire par exocytose, fusion de la vésicule d'endocytose avec la membrane plasmique.

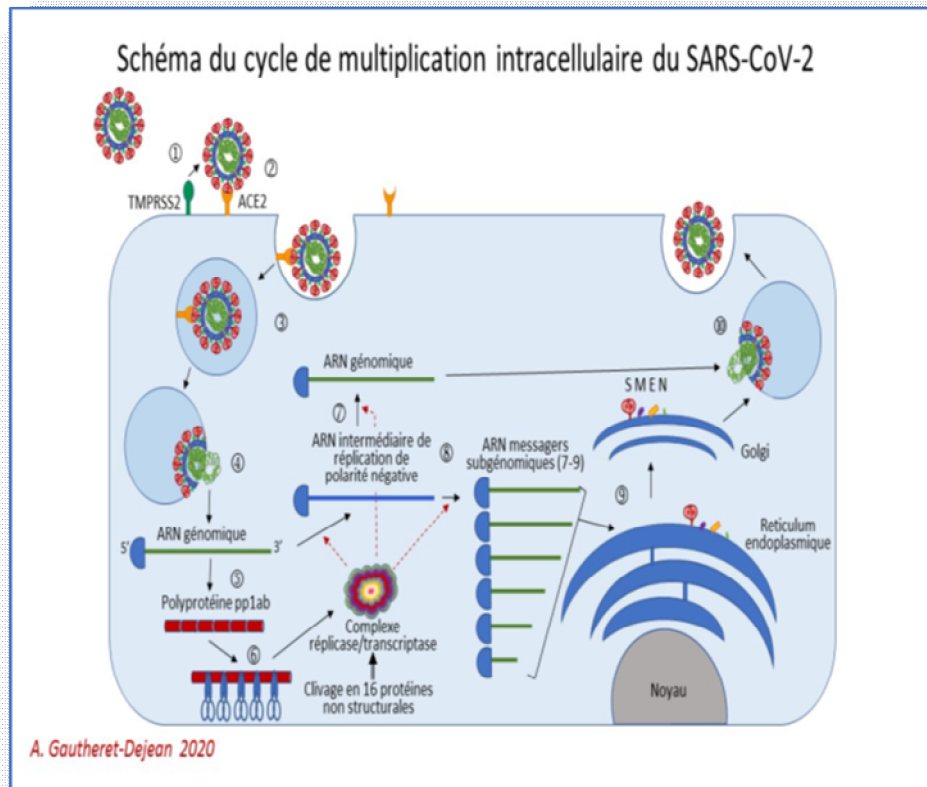


Figure 4: Le cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2

LEGENDE :

1 Activation de la protéine s par clivage par la protéase sérine 2 transmembranaire TMPRSS2 cellulaire en sous unité S1 et S2.
 2 Fixation de S1 sur le récepteur ACE2 via la région RBD (receptor binding domain).S2 facilite la fusion entre la membrane plasmique et enveloppe viral.
 3 Entrée du virion par endocytose
 4 Fusion d'enveloppe viral avec la membrane de la vésicule d'endocytose. Décapsulation et libération de ARN génomique.
 5 Traduction des ORF1a et 1b en polyprotéine pp1ab.

6 Clivage de la pp1ab en 16 protéines non structurales NSP1 a NSP16 par une protéase virale et formation du complexe réplécase/transcriptase.
 7 Répléation de ARN génomique viral de polarité positive grâce à ARN polymérase ARN dépendante avec passage par un ARN intermédiaire de répléation de polarité négative.
 8 Synthèse des ARN subgénomiques messagers à partir de ARN intermédiaire de répléation.
 9 Traduction des ARN subgénomiques messagers en protéines de structure.
 10 Maturation et assemblage des nouveaux virions à partir des génomes et des protéines néoformées dans le réticulum endoplasmique et appareil de Golgi. Sortie des nouveaux virions de la cellule par exocytose.

B. La réponse immunitaire contre SARS COV2.

1. La Réponse immunitaire innée

Les déterminants de la réponse immunitaire innée ou immédiate au SARS-CoV-2 ne sont pas encore connus, mais peuvent être extrapolés à partir des modèles d'infection virale. L'infection des cellules épithéliales et immunitaires du tractus respiratoire génère plusieurs signaux de danger, reconnus par différents récepteurs (Pattern Recognition Receptors, ou PRRs) liant l'ARN viral (TLRs 3, 7, 8, RIG-1, MDA-5) ou des protéines de surface virales (TLR 2, TLR 4). Ces récepteurs vont ensuite activer des facteurs de transcription (IRF-3, IRF-7, AP-1, NF- κ B) [10]. Cette activation entraîne la sécrétion de cytokines (TNF- α , IL-1, IL-6) entraînant une hyperperméabilité capillaire et l'attraction de cellules inflammatoires, et d'interférons de type I (IFN-1), qui promeuvent l'expression de gènes cibles (ISG) [11]. Ces interférons vont promouvoir l'expression de gènes cibles (ISG), par liaison à leur récepteur IFNAR, signalant par JAK/STAT [12]. La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées [13].

L'activation des facteurs de transcription entraîne une sécrétion cytokinique initiale par les cellules infectées (interférons, TNF- α , IL-1, IL-6, chimiokines). Les antigènes viraux sont internalisés par les cellules présentatrices d'antigène, apprêtés puis présentés via les complexes majeurs d'histocompatibilité de type 1 (pour l'ARN viral) et de type 2 (pour les protéines de surface) aux lymphocytes T CD4, CD8 et lymphocytes B, polarisés par la sécrétion cytokinique initiale, assurant l'instauration d'une immunité durable.

2. La réponse immunitaire adaptative.

La réponse immune adaptative se base généralement sur immunité humorale surtout les anticorps produit par les lymphocytes B et immunité cellulaire incluant lymphocytes T CD4+ et CD8+ et cellules NK.

a. Réponses anticorps

L'analyse de la réponse anticorps au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 est déterminante car cette réponse est l'élément clef de la recherche vaccinale. Et donc depuis le début de la pandémie, de nombreuses études sont parues sur l'analyse de la réponse anticorps qui est dès lors de mieux en mieux caractérisée.

La réponse humorale au cours de l'infection SARS-CoV-2 est dirigée contre de très nombreux antigènes du virus (protéine S et ses composants, nucléocapside, ORF9b, nsp5, et autres (cf. tableau 1), la réactivité semblant plus forte contre certaines protéines par exemple contre la protéine S entière que contre le RBD [24]. Plusieurs auteurs ont signalé l'absence de réactivité croisée des anticorps anti-SARS-CoV-2 avec les coronavirus banals (229E, NL63 et OC43), et/ou plusieurs autres virus respiratoires (adénovirus, bocavirus, entérovirus, Métapneumovirus humain, Influenza A et B, rhinovirus, virus respiratoire syncytial, virus para-influenza-1 et -3). Par contre, une réactivité croisée existe possiblement avec le SARS-CoV-1 pour les anticorps dirigés contre les protéines S1, RBD et N, et avec le MERS-CoV uniquement pour les anticorps dirigés contre la protéine N [25,26,27,28].

La réponse neutralisante est dirigée contre les protéines de l'enveloppe virale à savoir principalement contre la protéine spike S et la protéine de nucléocapside N. La protéine S1 est la principale cible de la réponse neutralisante [29,30].

Dans une étude détaillée de neuf patients infectés, la séroconversion anti-Spike survenait en médiane à 7 jours, atteignant 100% à 14 jours. Ces anticorps présentaient une réactivité croisée avec les autres coronavirus humains [9]. De même, une étude plus large rapportait l'apparition d'IgM et d'IgG anti-Spike aux 11^{ème} et 12^{ème} jour, respectivement [14]. La séroconversion anti-N semble plus tardive [29]. Dans l'étude de Guo, 78% des patients développaient des anticorps anti-N après 14 jours de suivi [25]. Ces résultats semblent cohérents avec ceux retrouvés dans une large étude Française [32].

Dans l'étude de Wölfel, 9/9 patients développaient des anticorps neutralisants à 14 jours du début de l'infection. Dans l'étude de Grzelak, l'activité neutralisante des anticorps atteignait 80-100% entre 14 et 21 jours après les premiers symptômes, et s'associait à la positivité des anticorps anti-Spike et anti-N. De plus, un traitement à base de sérum de patients guéris de l'infection a été associé à une récupération clinique chez cinq patients avec forme sévère [33], suggérant le potentiel neutralisant des anticorps induits.

Bien que les anti-N sont peu susceptibles de neutraliser le virus, ils ont été signalés pour fournir une protection contre le virus de l'hépatite de souris, un coronavirus de souris. Notamment, ces anticorps étaient IgG2a, indiquant qu'ils peuvent exercer une protection par des fonctions effectrices médiées par le Fc plutôt que par la neutralisation directe des virus [34,35].

1. Isotype de la réponse

Comme habituellement, l'apparition des anticorps de type IgA et IgM est plus précoce que la réponse IgG, les IgA étant les plus précoces dès J7 avec un pic à J22[25,36,37,38]. Cette réponse est d'autant plus précoce que la sévérité de la maladie l'est [39]. L'activité neutralisante des IgA a été montrée comme supérieure à celle des IgG, ce qui peut poser des problèmes quant à sa persistance au cours du temps, les IgA ayant tendance à disparaître rapidement [40]. Certains auteurs ont détaillé la réponse IgG montrant qu'elle est de type IgG1, et surtout IgG3 dont on connaît la plus courte demi-vie [27].

	ORF1a	ORF1b	S	ORF3	Env	MP	ORF6	ORF7a	ORF7b	ORF8a	ORF8b	NC	ORF9b	ORF10
Anticorps			■		■	■								
Anticorps Neutralisants			■											
Réponse CD4+	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Réponse CD8+	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	

d'après Poland et al., 2020 (185)

Légende : S : protéine spike ; Env : protéine d'enveloppe ; MP : protéine de membrane ; NC : protéine de nucléocapside

Tableau I : Les protéines de SARS COV2 ciblée par la réponse immunitaire adaptative

b. Réponses Lymphocytaire T

1. Analyse quantitative et phénotypique

Comme au cours des autres infections graves à coronavirus, le COVID-19 est marqué à la phase aiguë par une lymphopénie dont la profondeur est un marqueur de la sévérité de l'infection [29]. Les données disponibles durant la phase aiguë de la maladie portant sur des analyses phénotypiques mettent en évidence, comme dans d'autres infections virales, l'existence d'une activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ (expression notamment des molécules HLA DR et CD38) qui semble différente en fonction du stade de la maladie [42].

2. Analyse qualitative

Une des premières études publiées sur la réponse T anti-SARS-CoV-2 portait sur 20 patients [43]. Elle permettait de montrer des résultats intéressants avec des implications en termes de conception de vaccins et d'évolution de la pandémie dans les années à venir. Tous les patients ont eu une COVID19 confirmée par PCR, et les études ont été réalisées à distance de la phase aiguë (J20-J35). Les auteurs ont retrouvé des réponses T CD4+ chez 100% des patients. Ces réponses couvraient la protéine S mais de manière plus fréquente qu'au cours des autres infections à coronavirus, et également d'autres protéines comme M, N et Nsp. Les réponses T CD8+ semblaient un peu moins fréquentes mais présentes toutefois chez 70% des patients. Les réponses T CD8+ étaient également dirigées vers plusieurs protéines, les réponses anti-S ne représentant que 26% de l'ensemble. Des données plus récentes indiquent que la réponse T est en fait beaucoup plus largement dirigée

contre toutes les protéines, la réponse T CD4+ étant plus étendue et plus importante dans les formes sévères. Cependant, c'est l'inverse qui est observée dans les formes modérées avec cette fois-ci une prépondérance de la réponse T CD8+ [44]. D'autre part, et contrairement à ce qui est observé pour les anticorps, les auteurs retrouvent une réactivité croisée notable de la réponse spécifique T CD4+ anti-SARS-CoV-2, et de manière moins importante T CD8+, avec des réponses contre des coronavirus banals (HCoV-OC43 et NL63) [43]. Cette réactivité croisée a été observée par d'autres auteurs. Le Bert et al. Montrent que le type de protéine contre lequel est dirigée la réponse T est différent chez les patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 comparativement à ceux qui n'ont pas été infectés. On note une surreprésentation des réponses anti-NSP7 et -NSP13 chez ces derniers, alors que ces réponses étaient minoritaires chez les sujets ayant présenté une COVID-19[46]. Ceci s'accorderait avec l'histoire clinique de ces sujets, ces protéines étant exprimées précocement durant le cycle viral des coronavirus [45]. Sekine T et al, ont pu caractériser la réponse immunitaire adaptative dans différents groupes de patients : chez les patients atteints de COVID-19 aigu, modéré ou grave, les personnes en phase de convalescence après une COVID-19 légère ou grave, les membres de la famille exposés et les personnes en bonne santé ayant donné du sang avant (2019) ou pendant la pandémie (2020). Ils ont observé, comme précédemment, la présence d'une réponse lymphocytaire T chez des sujets n'ayant pas fait de COVID-19 mais qui ciblaient ici les protéines S et N évoquant l'existence d'une réaction croisée avec des coronavirus banals mais également chez des sujets infectés par le SARSCoV-2 mais n'ayant pas de réponses anticorps ainsi que chez des sujets exposés [47]. D'autres auteurs ont également retrouvé des

réponses T croisant avec des protéines du SARS-CoV-2 chez des individus infectés avec des coronavirus banals [49,50]. On ne connaît pas l'impact de cette réactivité croisée mais, s'il s'avérait qu'elle soit efficace et confère un certain degré de protection contre l'infection ou contre la sévérité de la maladie, alors ceci aurait un impact notable sur le risque de résurgence de nouvelles flambées épidémiques [48]. Ceci pourrait conduire également à réfléchir à la diversité des antigènes à inclure dans un vaccin, antigènes qui ne devraient pas à se limiter uniquement à ceux présents dans la protéine S.

3. Polarisation de la réponse (Th1, Th2, Tfh et Th17)

L'ensemble des données actuelles tend à montrer une polarisation de la réponse vers un phénotype Th1[51]. Comme évoqué avec le SARS-CoV-1, plus qu'un excès de réponse Th1, il semble que ce soit la réponse Th17 qui soit délétère et associée aux réponses inflammatoires excessives [52,53,54].

Des réponses immunes cellulaires de type Th2 pourraient également aggraver l'infection pulmonaire par un mécanisme immun, comme le suggèrent des modèles animaux d'infection à SARS-CoV1 où l'induction de réponses immunes Th2 par des candidats vaccins inactivés ou sous-unitaires partiellement protecteurs (Vaccine-associated Enhanced Disease : VAED) a été observée. Néanmoins, ce phénomène n'a pas été observé à ce jour au cours de l'infection à SARS-CoV2.

Enfin, un défaut de réponse Tfh pourrait expliquer les anomalies de la réponse anticorps notamment chez les patients les plus graves [55].

Statut SARS-CoV2	Ac sériques	Ac muqueux	Réponses lymphocytaires T
Symptômes modérés à sévères	+	+	+
Paucisymptomatiques ou asymptomatiques	Possiblement négatifs	+	+
Non infectés (contacts ou ayant été infectés avec d'autres coronavirus)	Négatifs	Négatifs (?)	Possiblement positives

Tableau II: La réponse immunitaire adaptative en fonction du statut infectieux vis-à-vis du Sars Cov2

C. Anticorps facilitants ou Antibody-dependent enhancement of disease et pathogénèse du COVID 19.

La pathogénèse de COVID-19 implique des mécanismes directement cytotoxiques et d'autres à médiation immunitaire. Un mécanisme supplémentaire peut jouer un rôle dans l'infection à COVID 19. L'entrée des virus et les dommages subséquents peut impliquer un mécanisme bien connu et que l'on appelle les anticorps facilitants (ADE en anglais). L'ADE est une cascade d'événements très connue dans plusieurs maladies virales (Dengue, Ebola ou VIH par exemple). Les virus voient leurs pénétrations dans les cellules hôtes facilitée par un mécanisme impliquant une interaction entre des anticorps non neutralisants (ou des composants du complément) et le virion. Les virions sont reconnus par les anticorps

hétérotypiques d'une infection antérieure. Ces AC sont non neutralisants. Les complexes se lient ensuite au récepteur Fc γ à la surface des macrophages et intériorisent le virus. La réplication intracellulaire entraîne une augmentation très importante de la charge virale et un basculement fonctionnel des macrophages vers un profil sécrétoire pro-inflammatoire des cytokines, profil qui est probablement dans les cas sévères à la base de la symptomatologie présentée par les patients.

Ce phénomène, bien connu et décrit par F. Negro dans l'exemple de la Dengue, est extrêmement important non seulement pour la compréhension de la pathogenèse virale, mais aussi pour le développement de stratégies antivirales, notamment de vaccins. Il pourrait jouer un rôle important dans l'affection à COVID-19[56].

F. Negro prend l'exemple de la Dengue où l'aggravation des symptômes lors des récidives de l'infection est bien connue. Le mécanisme des ADE est primordial dans cette affection. Il existe quatre sérotypes du virus de la dengue, tous provoquant une immunité protectrice. Cependant, bien que la protection homotypique soit de longue durée, les anticorps neutralisants croisés contre différents sérotypes sont d'une durée de vie beaucoup plus courte et peuvent ne durer que 2 ans. Dans la Dengue, la réinfection avec un sérotype différent provoque une clinique plus sévère. Ici, les anticorps non neutralisants se lient aux virions, sont incapables de les neutraliser et ces complexes facilitent l'infection des cellules phagocytaires via l'interaction avec le récepteur Fc, dans une ADE typique. En d'autres termes, des anticorps hétérotypiques à des bas taux sont responsables de l'ADE chez les personnes infectées par un sérotype du virus de la Dengue différent de la première infection. [56].

Cela a entraîné des effets considérables lors de l'introduction du vaccin (tétravalent) où les personnes séronégatives ont développé quelques années après vaccination des présentations cliniques sévères avec un taux d'hospitalisation supérieur aux non vaccinés. Cela était dû à ce phénomène ADE.

Dans le cas du corona virus ce mécanisme a été mis en évidence lors de vaccinations des chats. Ceux-ci peuvent être atteints d'une péritonite provoquée par un coronavirus. Plusieurs approches expérimentales ont démontré que dans le SARS-COV1, responsable de l'épidémie de 2003 ce phénomène ADE existait.

L'ADE a été évoqué dès l'apparition du COVID-19. Il y a des arguments laissant suspecter des réactions croisées avec des taux d'AC bas d'anciennes infections de corona virus (soit des coronavirus responsables du SARS soit des Coronavirus liés à des affections bénignes comme le rhume).

Ce mécanisme des anticorps facilitant n'est pas certain dans le Cas du COVID mais s'il se vérifie cela va poser deux problèmes.

L'un sera de savoir quel type de réponse nous devons donner en présence d'AC anti SARS cov2 : simple contact avec le virus ou immunité ? L'autre sera d'assurer l'innocuité du vaccin [56].

Plusieurs équipes ont observé qu'in vitro l'adjonction d'anticorps anti-protéine S de SARS-CoV-1 augmentait l'infection des macrophages par le virus ou des particules lentivirales pseudotypées [57-59]. Cette facilitation de l'infection nommé (Antibody-Dependent Enhancement) par les auteurs anglosaxons, dépend de la présence et de la capacité de signalisation des récepteurs au fragment Fc des IgG de

la famille FcγRII [58,59]. Certains auteurs ont suggéré que l'effet neutralisant des anticorps anti-S pouvait être fonction de la concentration de ceux-ci : des concentrations élevées d'anticorps étant susceptibles de neutraliser l'infection in vitro, alors que des concentrations moins importantes favoriseraient l'infection et l'induction d'apoptose [58].

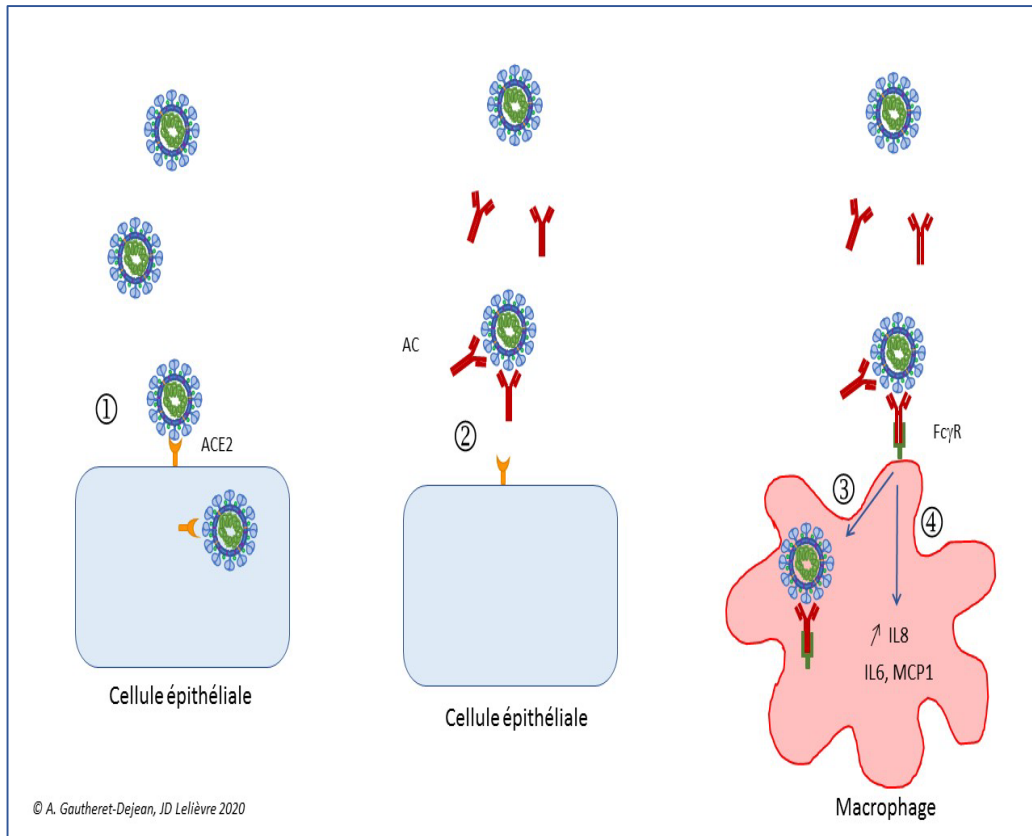


Figure 5: Phénomène d’ADE (antibody dependant enhancement) Légende :
Effet des anticorps au cours des infections par le SARS-CoV-1

LEGENDE :

- ✓ *En l’absence d’anticorps le virus infecte les cellules épithéliales pulmonaires.*
- ✓ *Les anticorps neutralisants bloquent la fixation du virus sur son récepteur l’ACE2.*
- ✓ *Les anticorps se fixent sur le virus par leur fragment Fab mais également aux macrophages via leur fragment Fc grâce aux récepteurs spécifiques présents sur ces cellules (FcγR). Les anticorps facilitent ainsi l’infection des macrophages et la diffusion de l’infection. Ce mécanisme a été décrit dans le contexte des infections par les coronavirus animaux mais pas au cours de l’infection SARS-CoV-1 (Iwasaki A & Yang Y. Nature Reviews Immunology, 2020).*
- ✓ *La fixation du fragment Fc sur le récepteur FcγR peut ne pas favoriser l’infection mais induire une modification de la polarisation des macrophages alvéolaires qui adoptent un statut pro-inflammatoire caractérisé par la production accrue d’IL8, d’IL6 et de MCP-1 (Liu et al., JCI Insight, 2019).*

Une étude menée en 2019 par Liu *et al*, dans le modèle d'infection SARS-CoV-1 chez le macaque a mis en évidence le rôle délétère de l'induction d'anticorps anti-S [60]. L'infection des macaques chinois par le SARS-CoV-1 se caractérise souvent par un contrôle rapide de la réplication virale sans apparition des lésions pulmonaires caractéristiques de l'infection que chez l'homme [15]. Les résultats de l'étude de Liu *et al*, suggèrent que cette différence réside dans un contrôle rapide de la réplication virale dans les poumons. Celle-ci a culminé entre 24 et 48 heures après l'inoculation et diminué dans les 7 jours, bien avant la production d'anticorps. Or, la vaccination préalable des singes avec un vaccin de type MVA codant la protéine S de SARS-CoV-1 ou l'administration précoce d'anticorps neutralisants anti-S, s'ils induisent un contrôle de la réplication virale, sont à l'origine de lésions pulmonaires identiques à celles observées chez l'Homme en biaisant la réaction de résolution de l'inflammation.

Les auteurs montrent que les macrophages alvéolaires subissent une polarisation fonctionnelle démontrant simultanément des propriétés pro-inflammatoires et caractéristiques de cicatrisation. Toutefois, la présence d'anticorps anti-S avant la clairance du virus abolit les phénomènes de cicatrisation, induit la production de MCP-1 et d'IL-8 et le recrutement et l'accumulation de monocytes/macrophages pro-inflammatoires. De manière intéressante, les auteurs observent que l'adjonction de sérums provenant de patients décédés du SARS-CoV-1 induit des modifications des macrophages avec notamment, comme dans le modèle macaque vacciné, production de MCP-1 et d'IL-8, alors que le blocage de FcγR réduit cet effet.

Dans les modèles murins plusieurs auteurs ont attribué l'apparition de changements immunopathologiques ou d'exacerbation de la maladie (ADE) à la présence d'anticorps anti-N ou d'Ac non neutralisants ou de niveaux suboptimaux d'Ac neutralisants, induits par l'immunisation avec un virus inactivé seul ou adjuvanté avec de l'aluminium [61-64]. Du point de vue histologique, cet effet est associé à un infiltrat pulmonaire par des polynucléaires éosinophiles très évocateurs d'une réponse Th2. Cet effet ADE semble clairement médié pour certains par les anticorps anti-spike [58], même si d'autres ont pu mettre en évidence un tel effet avec des anticorps anti-nucléocapside dans un modèle murin avec du SARS-CoV-1 [63]. Une équipe a pu par ailleurs montrer que les anticorps facilitants seraient dirigés contre des épitopes particuliers [65]. Cette étude indique qu'un anticorps (mAb43-3-14) ciblant un épitope linéaire spécifique (S597–603) de la protéine spike du SARS-CoV-1 peut induire un effet ADE à la fois *in vitro* et chez les primates non humains. A l'inverse, les anticorps dirigés contre le domaine RBD semblent protecteurs.

A noter que ce type d'effet ADE a également été observé avec un vaccin inactivé dans le contexte du MERS-CoV [24].

IV. RAPPEL SUR LES TYPES DES VACCINS CONNU

200 ans depuis la découverte du vaccin antivariolique ,la vaccination reste le pilier de la médecine préventive , il se définit comme un procédé consistant à introduire un agent extérieur appelé vaccin dans un organisme vivant dans le but de faire apparaître une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse.

A. Vaccins sous-unités

Ce sont des vaccins acellulaires composés de macromolécules spécifiques purifiées ou recombinante dérivées des pathogènes. Trois formes générales de tels vaccins sont d'usage courant : les exotoxines (anatoxines), les polysaccharides capsulaires et les glycoprotéines de surface. L'immunogénicité des vaccins en sous-unités comme celle des vaccins à microorganismes tués ou inactivés est plus faible que celle des vaccins vivants, ce qui nécessite des injections répétées

B. Vaccins tués ou inactivés

Approche fréquemment utilisée qui consiste d'inactiver le pathogène par la chaleur ou par des moyens chimiques, de telle façon qu'il ne soit plus capable de réplication chez l'hôte. Ils nécessitent plusieurs injections pour obtenir une immunisation satisfaisante. En raison de l'absence de réplication chez l'hôte, les vaccins tués induisent préférentiellement une réponse humorale et sont moins efficaces dans l'induction d'une immunité à médiation cellulaire.

C. Vaccins vivants atténués

Certains microorganismes peuvent être atténués dans des conditions de culture anormales sur des périodes prolongées. En raison de leur capacité de croissance transitoire, ces vaccins atténués miment l'infection naturelle avec une immunogénicité accrue et l'induction d'une mémoire immunitaire. Par conséquent, ces vaccins ne nécessitent souvent qu'une seule immunisation et ne nécessitent pas d'adjonction d'adjuvants. L'inconvénient majeur des vaccins vivants atténués est la possibilité de retour phénotypique vers une forme virulente (réversion).

La réponse immunitaire est à la fois humorale et cellulaire, sauf pour le BCG où elle est exclusivement cellulaire. Elle peut être également locale lorsque l'inoculation vaccinale se fait au niveau d'une muqueuse (IgA digestives avec le vaccin polio oral).

Ces vaccins sont contre-indiqués chez les sujets souffrant de déficits immunitaires ou traités avec des immunosuppresseurs, et vu le risque de transfert materno-fœtal il sont contre indiqués en cas de grossesse.

D. Pseudo-particules virales ou VLP

Les pseudo-particules virales (PPV, en anglais *Virus-like particles*, VLP) sont des particules sub-virales sans génome (pseudo-virions) obtenues par l'assemblage spontané de protéines de la capsid d'un virus. Les particules pseudo-virales ne contiennent aucun matériel génétique ; elles sont donc non-infectieuses et incapables de se multiplier [67].

Elles sont obtenues par l'expression des gènes correspondants dans des levures recombinantes ou par l'intermédiaire d'un baculovirus recombinant dans des cellules d'insectes. Ces vaccins sont efficaces pour induire des anticorps (immunité humorale), mais n'induisent pas d'immunité cellulaire. Inconvénient : leur production est lourde et coûteuse.

E. Vecteurs vivants recombinants

La vaccination par de vecteurs vivants recombinants représente une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés (le virus est alors déficient pour la réplication) et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt. De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin de pouvoir les utiliser comme vecteurs de vaccination. Parmi ceux-là, les adénovirus, les virus adéno-associés (AAV), les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxviridae sont principalement utilisés. Parmi les avantages considérables de ces vecteurs est que leur administration imite l'infection naturelle, favorable à l'induction d'une réponse immunitaire forte et durable. Leur efficacité est soulignée par leur capacité à induire une réponse cellulaire et/ou humorale après une seule injection.

F.Stratégie combinée : les plasmovLP

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former in vivo des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux [69]. Ce type de vaccin réunit les avantages des vaccins ADN et VLP et permet une production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en garantissant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées. Ce type de vaccin est très utilisé dans les recherches du moment.

G. Vaccins à ADN

La vaccination génétique ou vaccination par ADN n'est un concept novateur en vaccinologie, né au début des années 90. Il utilise des plasmides bactériens construits pour exprimer une protéine d'intérêt.

L'utilisation de l'ADN présente de nombreux avantages : ils sont sans risque infectieux, présentation d'antigène au niveau du CMH I et II, Capacité de polariser la cellule T pour promouvoir le CMH I ou II, la Réponse immunitaire est dirigée directement sur l'antigène voulu, Production et développement faciles, Coût par rapport à la production beaucoup plus avantageux que les autres vaccins, Facilité de transport et de conservation en raison de la composition du vaccin, sans nécessité de réfrigération, ne nécessite pas d'adjuvants, possède une mémoire immunitaire de longue durée grâce à la présentation d'antigène au niveau du CMH I et II et induit une réponse humorale et cellulaire.

Alors que les inconvénients sont : ils ne produisent que les antigènes protéiques, le risque d'affecter la croissance des cellules, possibilité de mimétisme cellulaire où la réponse immunitaire est dirigée sur un fragment ADN semblable à celui du soi et par conséquent peut développer une maladie auto-immune, possibilité de tolérance au niveau de l'antigène et le risque oncogène si le plasmide étranger s'intègre à l'ADN de la cellule hôte.

H. Vaccin à ARN

Les vaccins à ARN messenger se basent, comme leur nom l'indique, sur l'injection d'un ARN messenger synthétique. C'est le premier vaccin de son type, plus de détails à voir dans la section des vaccins contre covid19.

V. RAPPEL SUR LES COMPOSANTES DU VACCIN

Les vaccins contiennent de minuscules fragments de l'organisme à l'origine de la maladie ou les schémas de fabrication de ces minuscules fragments. Ils contiennent également d'autres composants qui garantissent l'innocuité et l'efficacité du vaccin. Ces derniers sont présents dans la plupart des vaccins et sont utilisés depuis des décennies dans des milliards de doses de vaccins.

Chaque composant d'un vaccin a une fonction précise, et chaque composant est testé au cours du processus de fabrication. Tous les composants sont testés pour garantir leur innocuité.

A. Antigène

Ce sont les composants dérivés de la structure des organismes provoquant la maladie, qui sont reconnus comme « étrangers » par le système immunitaire et déclenchent une réponse immunitaire protectrice.

B. Conservateurs

Ce sont des substances qui empêchent la contamination du vaccin une fois le flacon ouvert, et si celui-ci est destiné à la vaccination de plusieurs personnes. Certains vaccins ne contiennent pas de conservateurs car ils sont stockés dans des flacons à dose unique et sont éliminés 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, et son utilisation est sans dangers, car il est peu toxique pour l'homme.

C. Stabilisants

Ce sont des substances qui préservent l'efficacité du vaccin pendant le stockage. La stabilité des vaccins est essentielle, en particulier lorsque la chaîne du froid n'est pas fiable.

Les stabilisateurs peuvent être des sucres (lactose, saccharose), des acides aminés (glycine), de la gélatine et des protéines (albumine humaine recombinante, dérivée de la levure).

D. Surfactants

Les surfactants permettent le mélange homogène de tous les composants du vaccin. Ils empêchent la sédimentation et l'agglutination des éléments qui se trouvent sous la forme liquide du vaccin. Ils sont également souvent utilisés dans les aliments comme la crème glacée.

E. Substances résiduelles

Ils sont des quantités infimes de diverses substances utilisées lors de la fabrication ou de la production de vaccins, et ne sont pas des composants actifs du vaccin final. Ces substances varient en fonction du processus de fabrication utilisé et peuvent inclure des protéines d'œuf, des levures ou des antibiotiques. La quantité de ces substances est si faible qu'elles doivent être mesurées en parties par million ou en parties par milliard.

F. Diluant

C'est un liquide utilisé pour diluer un vaccin à la concentration voulue juste avant son utilisation. Le diluant le plus couramment utilisé est l'eau stérile.

G. Adjuvant

Les adjuvants sont un groupe de composants très hétérogène capable d'améliorer la réponse immunitaire au vaccin, parfois en prolongeant la présence du vaccin au point d'injection ou en activant les cellules immunitaires locales.

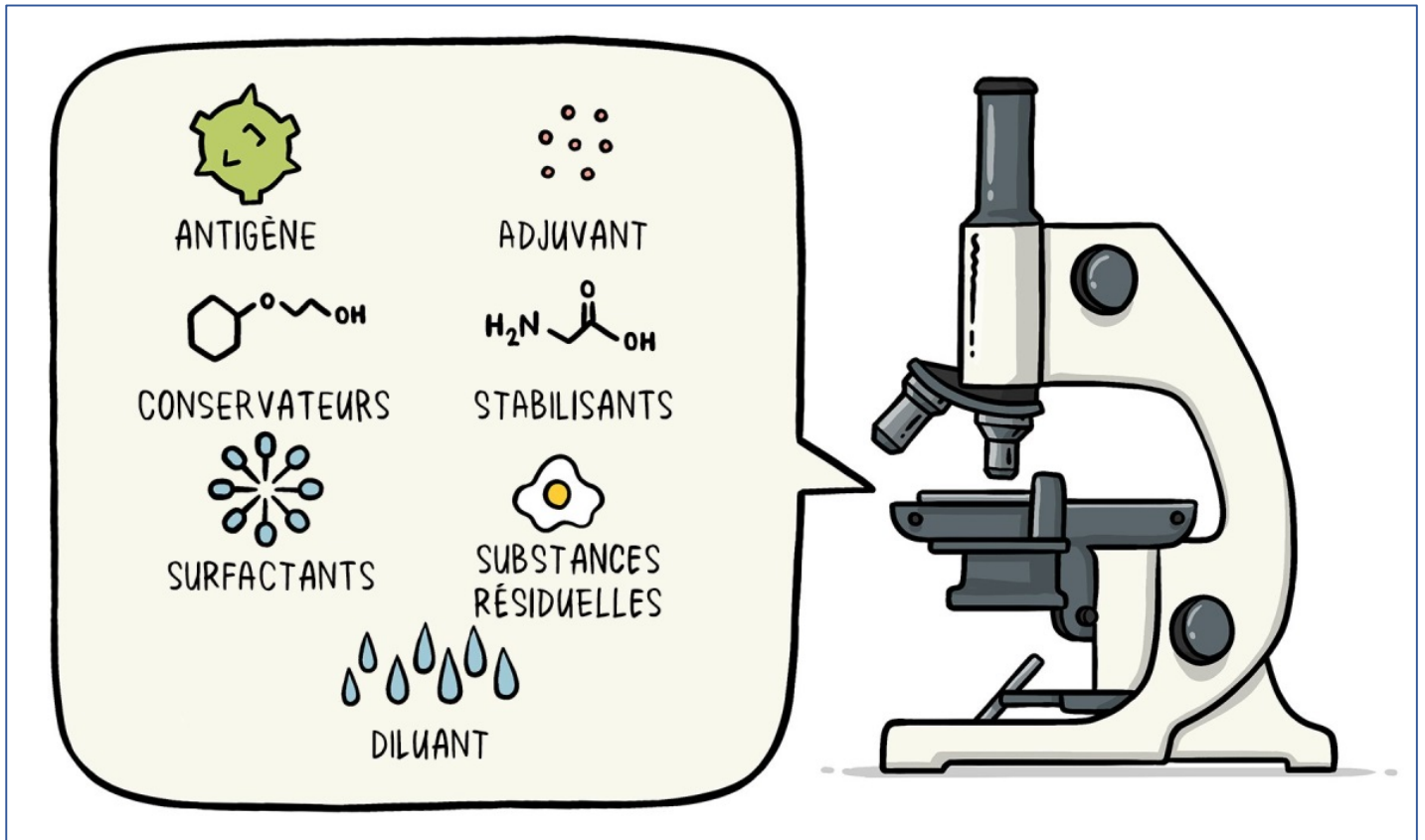


Figure 6: les composantes d'un vaccin



***Les phases de développement
de vaccin contre la covid 19***



VI. LES PHASES DE DEVELOPPEMENT DE VACCIN CONTRE LA COVID 19

Le développement d'un vaccin dure en moyenne 15 à 20 ans mais face à cette pandémie qui représente une urgence sanitaire publique avec des répercussions désastreux sur l'économie et services de santé. Le développement s'est réalisé dans moins de 12 mois, on mobilisant une multitude d'équipes des chercheurs et des moyens considérables, y compris dans des pays émergents comme l'Inde ou le Kazakhstan, et aussi on se profitant des recherches antérieures sur le vaccin de MERS COV ainsi que les recherches réalisées sur SARS COV 1.

A. Les essais précliniques (sur des animaux)

Sont généralement réalisés sur des rongeurs, puis sur des singes. C'est une étape indispensable pour sélectionner les meilleurs candidats et éviter d'administrer à des humains des vaccins inefficaces ou qui seraient trop inflammatoires. Ces essais peuvent souvent donner d'excellents résultats chez l'animal, mais pas forcément ensuite chez l'être humain.

Respect des Critères d'immunogénicité impose par OMS :

❖ En l'absence actuelle de corrélats de protection, il est postulé que les réponses immunes protectrices aux vaccins devraient inclure, comme l'a recommandé l'OMS, des AcN dirigés contre S (ou contre le RBD) associées à des réponses cellulaires de type Th1, mais non de type Th2. De plus les vaccins devraient utiliser une formule capable d'induire rapidement des taux élevés d'AcN avec un ratio AcN/Ac totaux le plus élevé possible afin de minimiser les risques d'exacerbation de la maladie. Il serait préférable d'éviter les adjuvants inducteurs de réponses de type Th2. [72]

Des modèles animaux pertinents devront de plus évaluer la valeur protectrice de ces réponses immunes face à l'infection (challenges infectieux) et minimiser le risque de facilitation de l'infection par des analyses histopathologiques détaillées des tissus pulmonaires, entre autres, complétant les analyses immunologiques ci-dessus faites au cours des essais cliniques.

B. Les essais cliniques (chez l'humain)

1. Phase 1

Le vaccin est administré à un nombre restreint de volontaires afin d'évaluer son innocuité, de confirmer qu'il provoque une réponse immunitaire et de déterminer le bon dosage. Généralement, au cours de cette phase, les vaccins sont testés sur des jeunes adultes volontaires en bonne santé.

2. Phase 2

Le vaccin est ensuite administré à plusieurs centaines de volontaires dans plusieurs centres cliniques différents. Les participants à cette phase présentent les mêmes caractéristiques (telles que l'âge, le sexe) que les personnes auxquelles le vaccin est destiné. Cette phase comporte généralement plusieurs essais pour évaluer les différents groupes d'âge et les différentes formules du vaccin. Un groupe qui n'a pas reçu le vaccin est généralement inclus dans la phase en tant que groupe comparatif afin de déterminer si les changements observés chez le groupe vacciné sont attribués au vaccin ou s'ils sont survenus par hasard

Le but de cette phase est d'évaluer la réponse immunitaire, de préciser les schémas d'administration (nombre de doses, etc.), et d'identifier les effets secondaires fréquents.

3. Phase 3

Le vaccin est ensuite administré à des milliers de volontaires - et comparé à un groupe similaire de personnes qui n'ont pas reçu le vaccin, mais qui ont reçu un produit comparatif - afin de déterminer si le vaccin est efficace contre la maladie contre laquelle il est conçu et d'étudier son innocuité chez un groupe de personnes beaucoup plus important. La plupart du temps, les essais de phase 3 sont réalisés dans plusieurs pays et sur plusieurs sites dans un même pays afin de garantir que les résultats des performances du vaccin s'appliquent à plusieurs populations différentes.

Au cours des phases 2 et 3 des essais, les volontaires et les scientifiques qui mènent l'étude ignorent quels sont les volontaires qui ont reçu le vaccin testé ou le produit comparatif. Cette méthode en aveugle est nécessaire pour garantir que ni les volontaires ni les scientifiques ne soient influencés dans leur évaluation quant à l'innocuité ou l'efficacité du fait de leur connaissance de l'identité des personnes ayant reçu le produit. Une fois l'essai conclu et tous les résultats finalisés, les volontaires et les scientifiques ayant participé à l'essai sont informés des personnes qui ont reçu le vaccin et de celles qui ont reçu le produit comparatif.

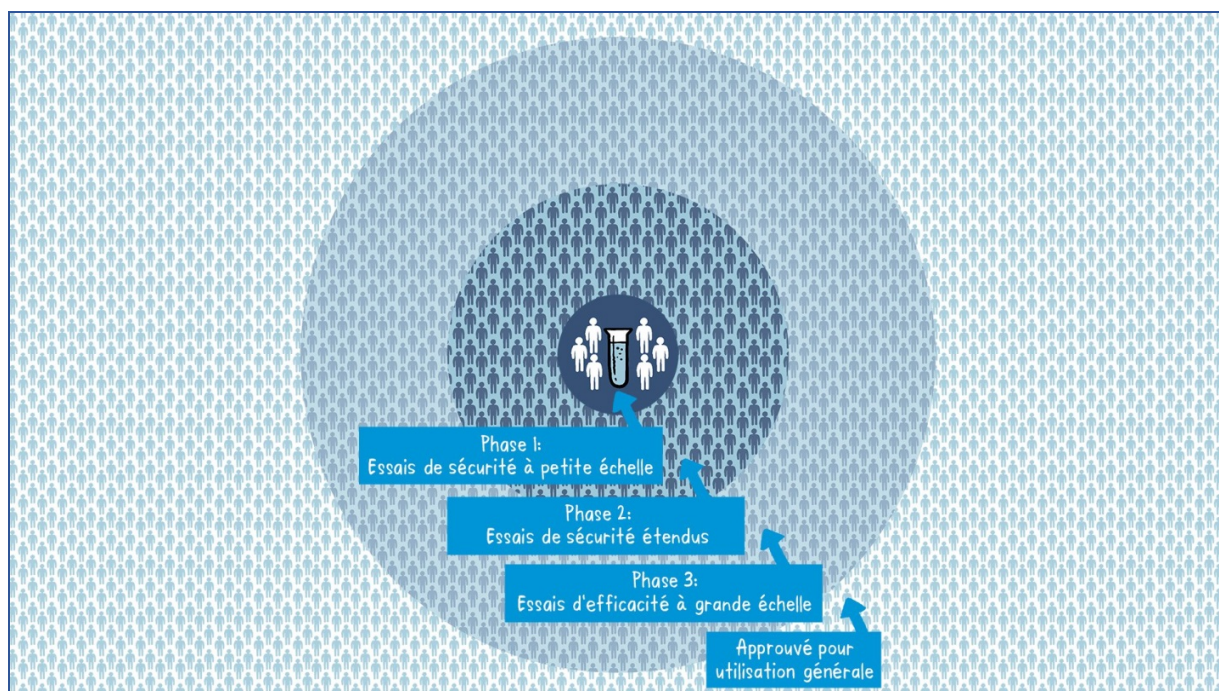


Figure 7: les étapes de essais clinique

Lorsque les résultats de l'ensemble de ces essais cliniques sont disponibles, une série d'étapes est nécessaire, notamment l'examen de l'efficacité et de l'innocuité en vue de l'approbation des politiques réglementaires et de santé publique. Les responsables de chaque pays examinent attentivement les données de l'étude et décident d'autoriser ou non l'utilisation du vaccin. Il faut prouver l'innocuité et l'efficacité d'un vaccin sur une large population avant qu'il ne soit approuvé et introduit dans un programme national de vaccination. Les critères d'innocuité et d'efficacité des vaccins sont extrêmement élevés, car les vaccins sont administrés à des personnes qui sont en bonne santé et qui ne souffrent pas de la maladie.

Un suivi supplémentaire est effectué de manière continue après l'introduction du vaccin. Il existe des systèmes permettant de surveiller l'innocuité et l'efficacité de tous les vaccins. Cela permet aux scientifiques de suivre l'impact et l'innocuité des vaccins y compris lorsqu'ils sont utilisés chez un grand nombre de personnes, sur une longue période. Ces données sont utilisées pour ajuster les politiques d'utilisation des vaccins afin d'optimiser leur impact, et elles permettent également de suivre le vaccin en toute sécurité tout au long de son utilisation.



***Les plateformes vaccinales utilisées
pour le développement des vaccins
contre le sars-COV-2***



VII. LES PLATEFORMES VACCINALES UTILISEES POUR LE DEVELOPPEMENT DES VACCINS CONTRE LE SARS-COV-2

En décembre 2020, à peine onze mois après la définition du génome du SRAS-CoV-2, on comptait plus de 150 projets de vaccins officiels [4, 5]. Une cinquantaine d'entre eux ont déjà atteint l'expérimentation humaine et quelques-uns d'entre eux sont actuellement administrés à certains secteurs de la population générale. En exploitant différentes technologies, ces vaccins candidats anti-SARS-CoV-2 ciblent l'ensemble du SRAS-CoV-2, des molécules ou des fragments de molécules exprimés à la surface de ce virus. Ces différents vaccins candidats peuvent être regroupés en fonction de la plateforme technologique exploitée pour obtenir une réponse immunitaire protectrice. Cependant, presque tous les projets de vaccin présentent des particularités qui les rendent uniques et qui pourraient avoir des conséquences importantes sur l'efficacité ou la durée de la protection induite. Le 08 février 2021 16 vaccins fait partie de la liste des vaccins pour utilisation d'urgence EUL et vaccins préqualifié PQ de OMS.

Au total, huit plateformes technologiques différentes sont utilisées, dont deux n'ont jamais été à l'origine de vaccins encore commercialisés (vaccins à ADN et à ARN) [5]. L'ensemble de ces plateformes comprend : des vaccins utilisant le virus entier (vivants atténués et vaccins inactivés), des vaccins à base de protéines (sous-unités protéiques et vaccins « virus-like particles, VLP »), des vaccins utilisant le matériel génétique viral codant pour certaines protéines (vaccins ARN et ADN et viral répliatif ou non répliatif (figure7).

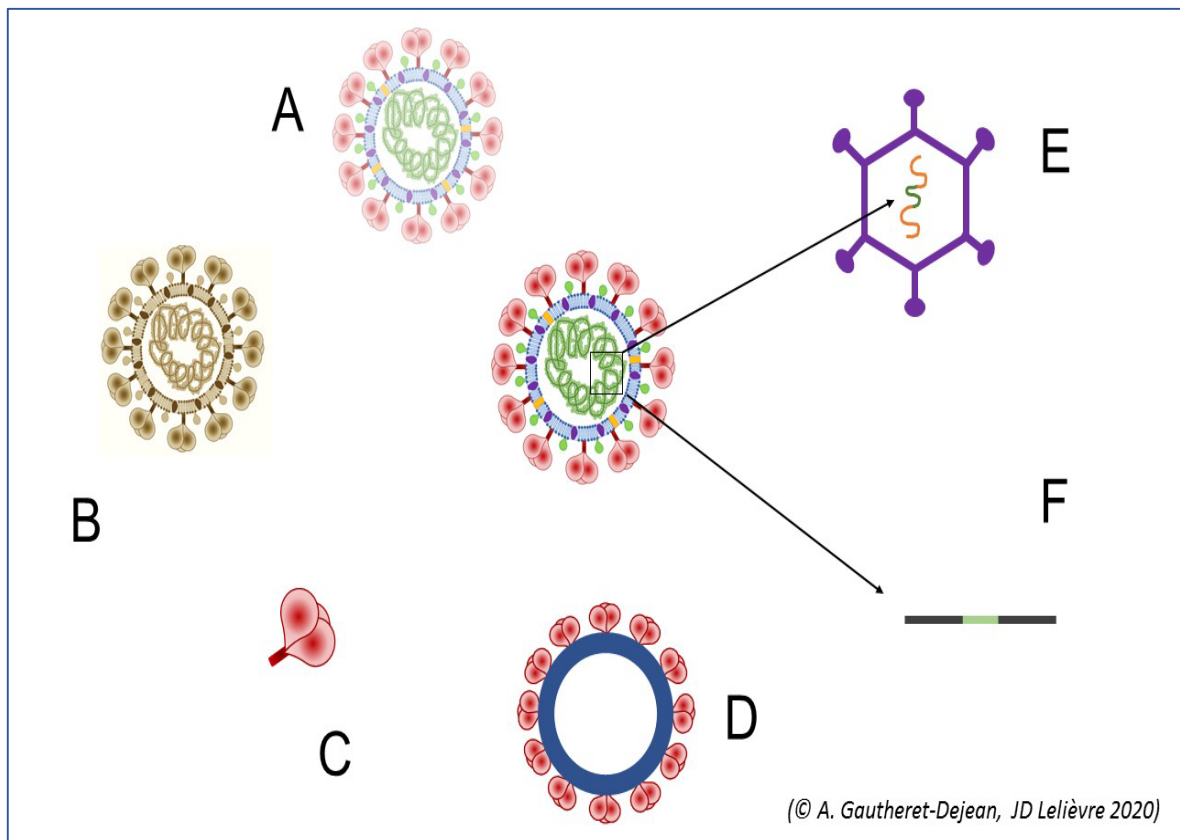


Figure 8: Les différentes plateformes utilisées dans le cadre du développement des candidats vaccins contre le SARS-CoV-2

Légende :

- A : Vaccin vivant atténué
- B : Vaccin inactivé
- C : Vaccin protéique
- D : Virus like particles (VLP)
- E : Vecteur viral (adénovirus)
- F : Acide nucléique seul (ADN ou ARN)

A. Les plateformes vaccinales classiques

Même si des plateformes plus récentes ont largement été utilisées dans les stratégies de développement de vaccin anti-SARS-CoV-2, plusieurs équipes ont eu recours à l'utilisation des plateformes classiques : vaccins vivants atténués, vaccins inactivés et vaccins protéiques

Types	Avantages	Inconvénients	Développement clinique vaccin anti-SARS-CoV-2
Vaccins vivants atténués	Meilleur immunogène Plusieurs vaccins disponibles avec d'autres pathogènes	Risque de développement de pathologie Nécessité BLS3 pour préparation	Préclinique
Vaccins inactivés	Bon immunogène Plusieurs vaccins disponibles avec d'autres pathogènes	Nécessité BLS3 pour préparation Difficulté de production de quantités importantes de vaccins	Phase 3 (n=2) Phase 2 (n=2)
Sous-unité protéique et VLP	Facilité d'emploi Plusieurs vaccins disponibles avec d'autres pathogènes	Recours à des adjuvants Structures protéines non optimales (glycosylation)	Phase 2b (n=1) Phase 2 (n=2) Phase 1 (n = 3)

Tableau III: Vaccins anti-SARS-CoV-2 et Plateformes vaccinales classiques

VIRUS VACCINES

Weakened virus

A virus is conventionally weakened for a vaccine by being passed through animal or human cells until it picks up mutations that make it less able to cause disease. Codagenix in Farmingdale, New York, is working with the Serum Institute of India, a vaccine manufacturer in Pune, to weaken SARS-CoV-2 by altering its genetic code so that viral proteins are produced less efficiently.

Inactivated virus

In these vaccines, the virus is rendered uninfected using chemicals, such as formaldehyde, or heat. Making them, however, requires starting with large quantities of infectious virus.

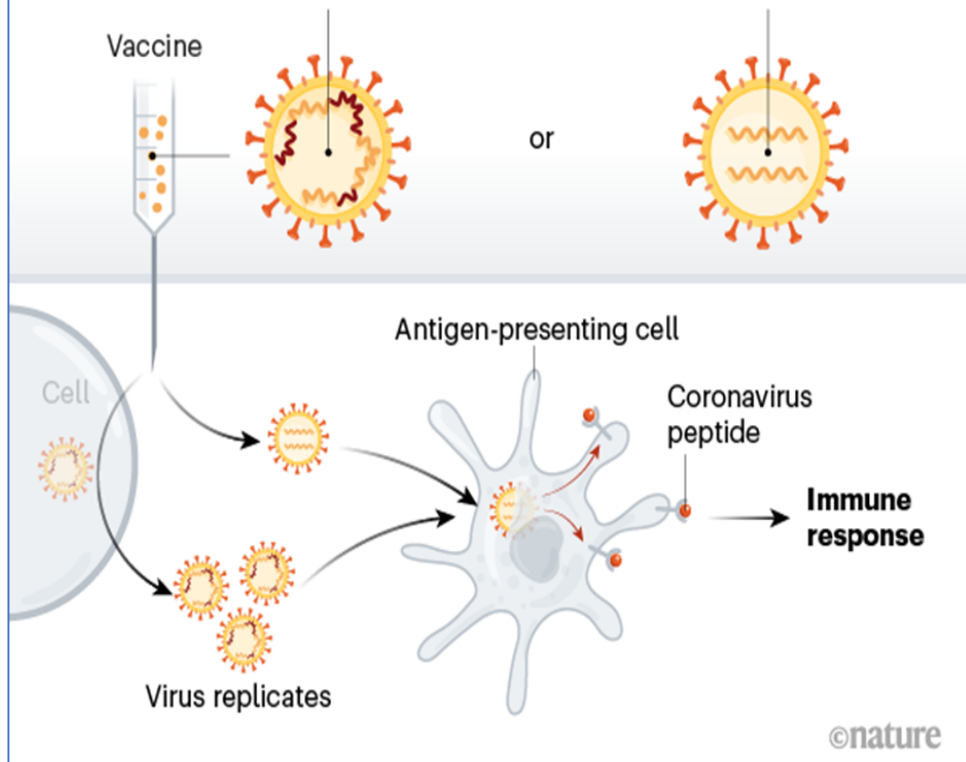


Figure 9: mécanisme d'action de vaccin à base de virus vivant atténué et inactivé

1. Les vaccins vivants atténués (VVA)

L'utilisation de vaccins vivants atténués (VVA) permet d'induire une réponse vaccinale proche des défenses immunitaires naturelles et intègre l'ensemble des propriétés immunostimulantes du pathogène atténué, y compris les éléments activateurs des défenses innées que miment certains adjuvants (on parle « d'auto-adjuvation »). Cette approche ne requiert dès lors aucun adjuvant additionnel. La méthode « historique » pasteurienne d'atténuation, après de longues cultures du pathogène, est aujourd'hui remplacée par la délétion ou la modification programmée des gènes responsables de la virulence. Les coronavirus possédant plusieurs gènes qui ne sont pas impliqués dans le processus de réplication, leur délétion est possible et entraîne une atténuation de leur pathogénicité *in vivo*. La délétion de protéines non structurales a été utilisée dans le développement de vaccins contre diverses zoonoses et contre des coronavirus animaux [73-75], mais un phénomène de réversion du phénotype atténué a été rapporté [76]. Cette problématique est d'autant plus importante qu'il a été démontré que les coronavirus sont susceptibles de recombiner dans l'environnement naturel [77]. Dès lors en théorie, un vaccin atténué pourrait recombiner avec un coronavirus sauvage pour recréer une souche sauvage. Ces vaccins posent également des problèmes de sécurité évidents lorsque l'on s'adresse à des infections potentiellement graves nécessitant de s'assurer de leur parfaite atténuation. Par ailleurs, la production de ce type de vaccin est rendue compliquée par la nécessité de recourir à des laboratoires de type BLS3. En conséquence les approches vaccinales basant sur cette plateforme n'ont pas dépassé les essais précliniques. Dont on note 3 projets : •The Serum Inst of India, India, in collaboration with Codagenix, a New York private biotech;

- Indian Immunologicals Ltd, India, in collaboration with the Griffith University, Australia;
- Mehmet Ali Aydunar Univ, Turkey.

2. Les Vaccins Viraux Inactivés (VVI)

Des vaccins viraux inactivés (VVI) par voie physique ou chimique ont déjà été développés avec succès chez l'Homme contre la poliomyélite, l'hépatite A et la grippe [78,79]. Les virus inactivés peuvent être générés et produits rapidement dans un contexte épidémique, à partir de plateformes et selon des méthodes bien établies. Ils provoquent peu de problèmes de tolérance et peuvent exprimer un large éventail d'antigènes viraux, incluant des antigènes de surface [80,81].

Ces vaccins sont moins immunogènes que les précédents, induisant une réponse humorale et lymphocytaire T CD4+, mais pas de réponse lymphocytaire T CD8+, qui pourrait toutefois être utile dans la protection/défense contre le SARS-CoV-2. Contrairement aux VVA efficaces en une seule injection, ces vaccins nécessitent habituellement la réalisation de 2 injections en primo-vaccination et souvent l'adjonction d'un adjuvant. Il existe actuellement 7 candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 de type VVI en phase clinique de développement. Parmi les vaccins connus de ce type est le vaccin PiCoVacc® ou CoronaVac® (de Sinovac), adjuvanté avec des sels d'aluminium. Les essais pré-cliniques effectués avec ce vaccin indiquent qu'il protège les macaques rhésus contre le SARS-CoV-2, la protection étant associée à la présence d'anticorps dirigés contre la protéine spike et la nucléocapside. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de type ADE malgré la présence d'aluminium adjuvant inducteur d'un profil de réponse lymphocytaire T CD4+ de type Th2 [83]. Les résultats de phase 1 et 2 ont montré la bonne tolérance de ce vaccin et son immunogénicité, et il est actuellement en phase 3 de développement [82].

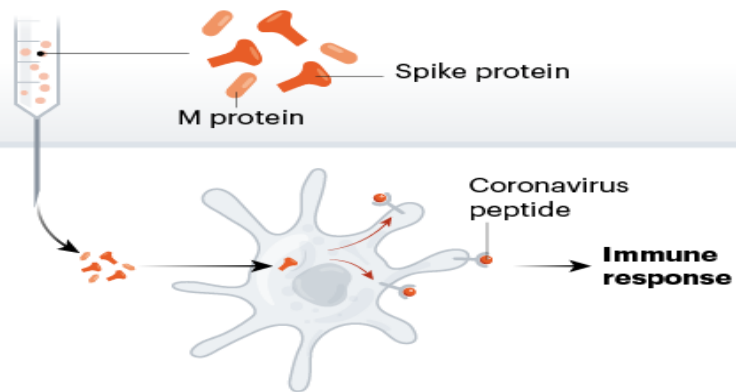
Vaccins	Développeur	Stage clinique	Nombres de doses	Schéma de doses	Résultats reportés des essais clinique	REF
Vaccins SARS COV 2 inactives avec hydroxide aluminium	SINOVAC	Phase 3	2	0,14j	Phase 2 a montré que 2 doses de 6 µg/0.5 mL ou 3 µg/0.5 ml du vaccin sont bien tolère et immunogénique chez les adultes sain ,une dose de 3 µg a entraîné une séroconversion de 92.4% pour le calendrier vaccinal 0,14j et 97.4% pour le calendrier vaccinal 0,28j	228
Inactives	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3	2	0,14jou0,21j	La phase 2 a montré que le titre moyens géométrique des anticorps pour les anticorps neutralisants était respectivement 121 et 247 le jour 14 chez les participants recevant respectivement le vaccin selon un schéma de 2 injections le jour 0,14j et 0,21j	229
Inactives	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Phase 3	2	0,14jou0,21j	N/A	N/A

Tableau IV: les vaccins inactives à la phase 3

PROTEIN-BASED VACCINES

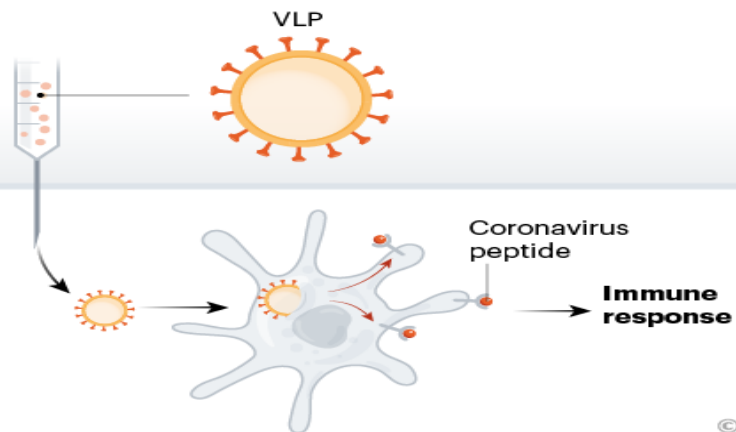
Protein subunits

Twenty-eight teams are working on vaccines with viral protein subunits — most are focusing on the virus's spike protein or a key part of it called the receptor binding domain. Similar vaccines against the SARS virus protected monkeys against infection but haven't been tested in people. To work, these vaccines might require adjuvants — immune-stimulating molecules delivered alongside the vaccine — as well as multiple doses.



Virus-like particles

Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.



©nature

Figure 10: Mécanismes d'action des vaccins protéique : sous unité et VLP

Différents vaccins protéiques vont pouvoir être produits et ceux-ci vont varier en fonction de : 1) type de cellules sur lequel ils sont produits (production sur système eucaryote de type cellule d'insecte, levure, voire sur des plantes ou production sur système procaryote comme E. Coli) les protéines produites sur les systèmes eucaryotes étant les plus proches de celles produites in vivo ; 2) la structure de la protéine utilisée : si la protéine spike entière est utilisée dans la plupart des vaccins, certains se limiteront à l'utilisation de la partie RBD de cette protéine afin de limiter au maximum les risques d'ADE ; ce choix expose cependant à un plus grand risque d'éventuelles sélections de mutant échappant à la réponse immunitaire en limitant l'étendue de la réponse anticorps[84]. D'autres vaccins utiliseront par contre une partie plus large de la protéine spike mais en y introduisant des modifications visant à la stabiliser et la rendre plus immunogénique (suppression du site de clivage polybasique, inclusion de mutations stabilisatrices) comme c'est le cas du vaccin développé par les firmes Novavax® et Sanofi Pasteur/GSK (protéine S stabilisée en conformation préfusion). 3) protéines qui pourront enfin être utilisées sous forme isolée, ou sous forme de nanoparticule ou de VLP, augmentant ainsi leur immunogénicité. Les protéines ou les peptides seuls sont très peu immunogènes et nécessitent généralement, comme les VVI, plusieurs administrations pour être efficaces et l'ajout d'un adjuvant. Ainsi, les vaccins sous-unitaires protéiques développés par SanofiPasteur/GSK et Novavax sont respectivement adjuvantés par AS03 et Matrix-M, favorisant une réponse Th1. Le vaccin protéique le plus avancé est le vaccin NVX-CoV2373 développé par Novavax. Il s'agit d'un vaccin nanoparticulaire produit sur cellules d'insecte SF9 exprimant une protéine spike

modifiée (la structure de la protéine S, est stabilisée par la génération d'une protéine de perfusion via l'introduction de la mutation 83 du site de clivage de la furine et de deux substitutions de la proline 84 à l'apex de l'hélice centrale), associée à l'adjuvant Matrix-M [85]. Ce candidat vaccin est actuellement en phase 3 après avoir montré son intérêt dans des phases 1 et 2 chez l'Homme [86], et fait partie des vaccins dans la liste EUL/PQ de OMS.

a. Particularité des vaccins VLP

Les pseudo particules virales sont des particules obtenues par agrégation spontanée de plusieurs protéines virales structurales, qui sont co-exprimées ou mélangées. Dans le cas des coronavirus, les VLP se forment lorsque les protéines virales S, M et E, avec ou sans N, sont co-exprimées dans des cellules productrices eucaryotes [88,89]. Il en résulte un bourgeonnement actif de VLP à partir des cellules productrices, mais, en l'absence de protéine N de nucléocapside et de l'ARN viral, seule l'enveloppe sera produite, et ces VLP ne seront donc pas infectieuses. La présence de la protéine spike à la surface des VLP leur permet de se lier et de pénétrer dans les cellules ACE2+ de la même manière que le ferait le virus [90]. Contrairement aux vaccins sous-unitaires, le réseau de protéines spike sur la surface des VLP réticule le récepteur des cellules B et les active directement. Comme les vaccins viraux sous-unitaires et inactivés, les VLP nécessitent généralement un adjuvant et une administration répétée [87]. La technologie VLP et la sécurité des VLP de coronavirus sont bien établies et leur production à grande échelle selon les normes de bonnes pratiques de fabrication est relativement simple. Actuellement, il n'y a qu'un seul vaccin SARS-CoV-2 à base de VLP en cours

d'essai clinique et 5 en cours de développement préclinique. Ils sont produits, soit in vivo à partir d'un vecteur viral tel que le Modified Vaccinia Ankara (MVA), qui exprime les composants VLP (une plateforme en cours de développement par GeoVax), soit, le plus souvent, in vitro à partir de cellules productrices. Medicago produit notamment ses VLP SARS-CoV-2 à partir de plantes génétiquement modifiées [66].

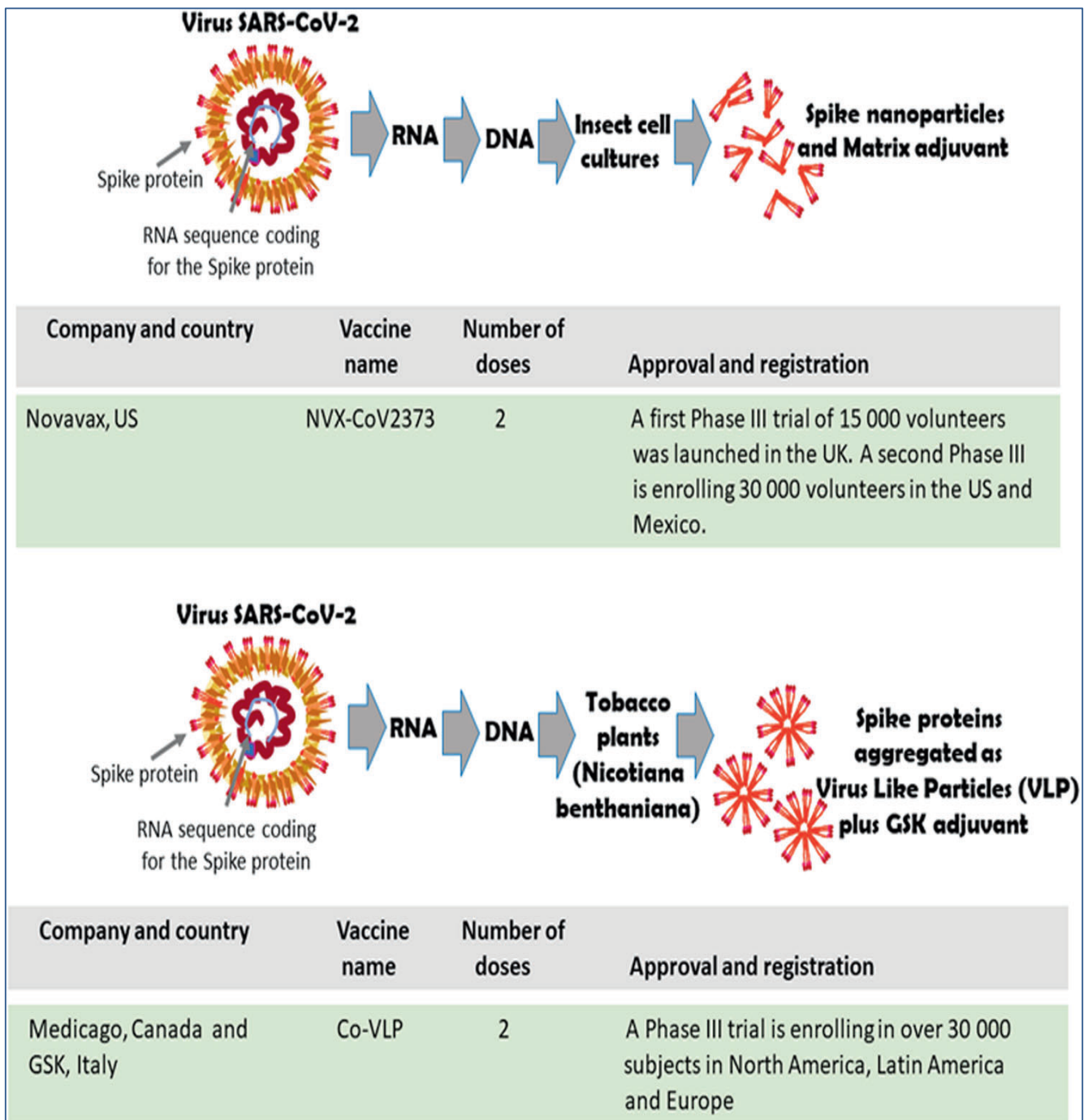


Figure 11: Les vaccins de Novavax et Medicago,Canada et GSK,Italy

Vaccins	Sponsor	Description	Phases	Nbr de personne prévue	Efficacité et résultats
NVX-CoV2373	Novavax	Nanoparticules contenant des protéines avec l'adjuvant Matrix-M	phase I/II, phase II en Afrique du Sud, et phase III (UK) + phase III (USA, Mexico et Puerto Rico)	1'631, 2'904, 15'000 et 30'000	Efficacité 89,3% à phase 3 http://ir.novavax.com/press-releases
SCB-2019	Clover Biopharmaceuticals Australia	Sous-unité de la protéine Spike du SARS-CoV-2 sous forme de trimère, avec ou sans adjuvants (adjuvant 1 : AS03 / adjuvant 2 : oligonucléotide "CpG 1018" + sels d'aluminium)	phase I + phase II/III	150+34000	http://www.cloverbiopharma.com/
UQ-1-SARS-CoV-2-Sclamp	University of Queensland Australia	Protéine Spike stabilisée par clamp moléculaire avec l'adjuvant MF59	phase I	120	https://research.uq.edu.au/research/area/vaccine-and-drugs
Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine	Medicago	Particule sphérique ressemblant au SARS-CoV-2, produite par des plantes (administrée avec ou sans deux types d'adjuvants)	phase I + phase II/III	180+30612	https://www.medicago.com/en/newsroom/
Recombinant new coronavirus vaccine (CHO cell)	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd.	Protéine recombinante avec adjuvant (RBD- Dimer)	phase I et phase II	50+900	http://en.zhifeishengwu.com/about/zfgk/

Vaccins	Sponsor	Description	Phases	Nombres de personnes prévue	Efficacité et résultats
KBP-201	Kentucky BioProcessing Inc.	Protéines du SARS-CoV-2 produites par des plants de tabac modifiés génétiquement	Phase I/II	180	https://kentuckybioprocessing.com/
MVC-COV1901	Medigen Vaccine Biologics Corp.	Sous-unité de la protéine Spike du SARS-CoV-2, avec deux adjuvants (oligonucléotide "CpG 1018" + sels d'aluminium)	Phase I/II	45+3700	http://www.medigenvac.com/public/en
AdimrSC-2f	Addimmune Corporation	Sous-unité de la protéine Spike du SARS-CoV-2, produit à l'aide d'un système d'expression baculovirus-cellule d'insecte.	phase I	70	http://www.adimmune.com.tw/en/news_archives.php
EpiVacCorona	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	Antigènes peptidiques de protéines du SARS-CoV-2 chimiquement synthétisés, conjugués à une protéine porteuse et à un adjuvant contenant de l'aluminium (hydroxyde d'aluminium).	phase I/II	100	http://www.vector.nsc.ru/
Sanofi-GSK	Sanofi Pasteur	Protéines recombinantes du SARS-CoV-2, administrées avec ou sans adjuvants.	phase I/II	440	https://www.sanofi.com/fr/media-room/communiqués-de-presse/2020

Vaccins	Sponsor	Description	Phases	Nombres de personnes prevue	Efficacité et résultats
UB-612	United Biomedical, COVAXX	Sous-unités S1 et S2 de la protéine Spike et protéines M et N du SARS-CoV-2	phase I + phase II/III	60+7320	https://www.covaxx.com/news
Sf9 Cell	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention	Protéines recombinantes du SARS-CoV-2	Phase I	168	http://www.chinacdc.cn/en/
CoVax-1	University Hospital Tuebingen	Multiple peptide de SARS COV 2 + l'émulsion XS15 dans l'adjuvant Montanide ISA 51 qui stimule les récepteurs de type TOLL spécifique d'une fore réponse immune de lymphocytes T	Phase I	36	: https://uni-tuebingen.de/universitaet/infos-zum-coronavirus/forschung-zum-coronavirus/#c1066839
FINLAY-FR-1	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Non disponible	phase I/II	676	https://www.finlay.edu.cu/en/
Nanocovax	Nanogen	Protéines Spike recombinantes avec un adjuvant à base de phosphate d'aluminium	phase I/II	620	https://nanogenpharma.com/news
COVAC-2	University of Saskatchewan	Fragment S1 de la protéine Spike, avec adjuvant SWE	phase I/II	108	https://www.vido.org/covid19/covid-19-vaccine-trials

Tableau V: Des vaccins protéique et VLP recherche selon la plateforme

B. Les nouvelles plateformes vaccinales

Dans le contexte des pathologies émergentes et/ou réémergentes, comme par exemple les virus Ebola ou Zika, il est apparu souhaitable d'avoir des plateformes qui puissent être facilement utilisées afin de pouvoir développer rapidement des vaccins capables d'induire des réponses humorale et cellulaire, et ne nécessitant pas de doses importantes de vaccins [91]. Les vaccins fondés sur l'utilisation des fragments géniques codant des protéines d'intérêt, et non plus des virus entiers, ou certaines de ces protéines elles-mêmes, répondent à ces critères. On en distingue deux types : les vecteurs viraux et les vaccins nucléiques (à ADN et ARN). Ces vaccins sont ainsi fondés sur l'utilisation des séquences d'acides nucléiques correspondant aux structures antigéniques susceptibles de déclencher une réponse immunitaire protectrice. Ils ont l'avantage de :

1) être spécifiques comme les protéines en n'utilisant uniquement la partie d'intérêt immunogénique des virus

2) permettre toutes les modifications post-traductionnelles des protéines normalement observées in vivo comme avec les vaccins protéiques produits sur systèmes eucaryotes

3) être des potentielles plateformes universelles avec une production standardisées 4) nécessiter a priori moins de vaccins, les protéines étant produites en quantité in vivo via la mise en fonction du système de production cellulaire.

1. Les différents vecteurs viraux utilisés pour un vaccin anti-SARS CoV-2

Si beaucoup de microorganismes peuvent être utilisés comme vecteur d'expression génique, ce sont les virus qui ont été les plus étudiés. Ces virus sont généralement défectifs et ne font qu'un cycle de réplication cellulaire, bien que des virus réplicatifs aient également été utilisés. Dans le cadre de la mise au point d'un vaccin anti-SARS-CoV-2/COVID-19, quatre plateformes virales sont plus spécifiquement utilisées.

Le mécanisme de construction de ces vaccins est relativement simple. Il consiste à utiliser un virus peu pathogène (Adénovirus) ou que l'on aura rendu non pathogènes (MVA, VSV) et d'intégrer dans son génome la séquence codant la protéine d'intérêt (protéine spike dans le cas du SARS-CoV-2). Ceci est assez simple avec les virus à ADN, plus compliqué avec les virus à ARN car nécessitant des transfections multiples de plasmides avec les virus à ARN.

Outre les avantages décrits ci-dessus, ces vaccins étant des composés de virus, ils comportent dès lors de nombreux PAMPs qui vont, comme les VVA, stimuler les TLR des cellules dendritiques (DC) et induire dès lors une réponse immunitaire optimale.

Ils comportent toutefois un certain nombre d'inconvénients potentiels :

1) étant des virus, ils peuvent induire une réponse immunitaire anti-vecteur susceptible d'interférer avec leur efficacité, cette réponse pouvant préexister à la vaccination

2) il s'agit d'organismes génétiquement modifiés (OGM), ce qui peut poser des problèmes réglementaires

3) ils peuvent nécessiter des conditions optimales de conservation à très basse température (notamment pour le VSV).

VIRAL-VECTOR VACCINES

Replicating viral vector (such as weakened measles)

The newly approved Ebola vaccine is an example of a viral-vector vaccine that replicates within cells. Such vaccines tend to be safe and provoke a strong immune response. Existing immunity to the vector could blunt the vaccine's effectiveness, however.

Non-replicating viral vector (such as adenovirus)

No licensed vaccines use this method, but they have a long history in gene therapy. Booster shots can be needed to induce long-lasting immunity. US-based drug giant Johnson & Johnson is working on this approach.

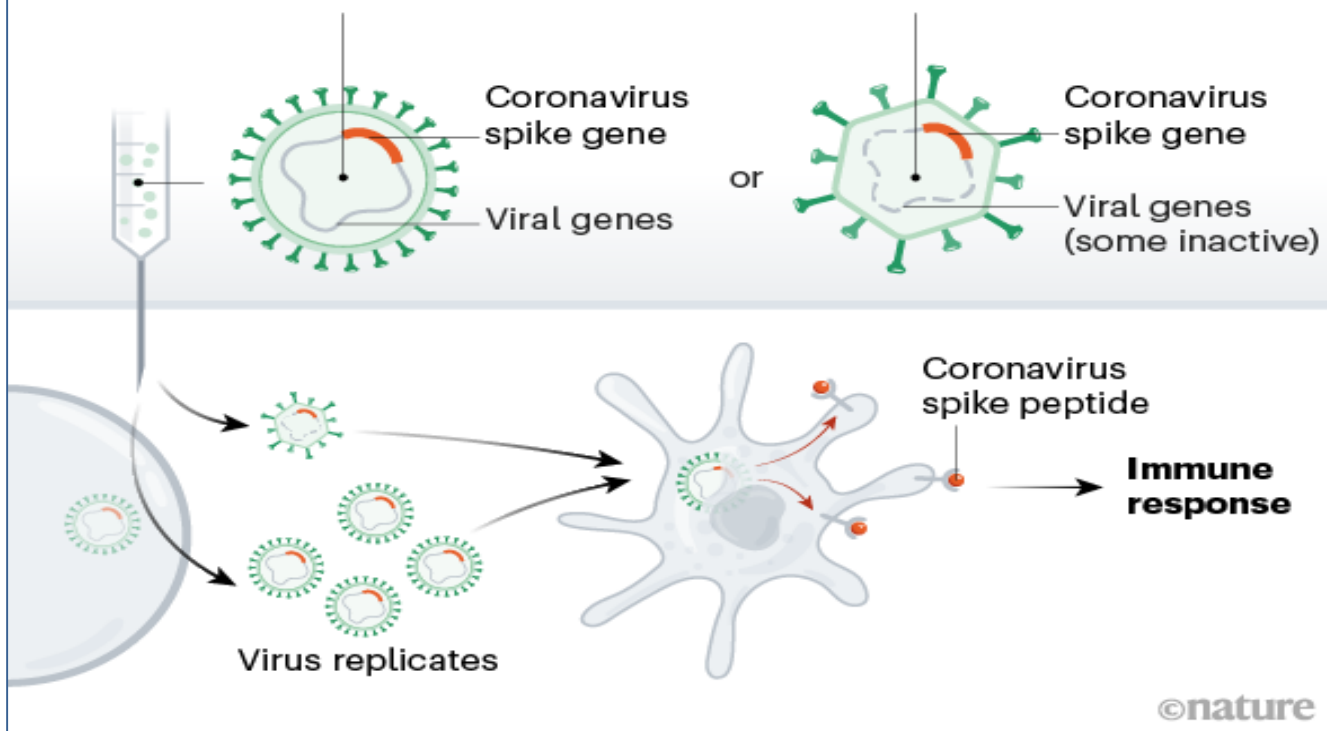


Figure 12: vaccin à base de vecteur viral

a. Les adénovirus

Ce sont les virus les plus étudiés et utilisés comme vecteur. Il existe plus de 90 sérotypes d'adénovirus humains répartis en 7 espèces. Ces virus nus, dont le génome est constitué d'ADN, sont génétiquement stables, peuvent infecter les DC, sont assez faciles à modifier et ont une grande stabilité résistance aux variations thermiques. L'adénovirus le plus étudié et utilisé comme vecteur viral historiquement est l'adénovirus C5 (Ad5). Ce virus ayant été rendu incompetent en termes de réplication par délétion des gènes E1 qui sont nécessaires à l'établissement de l'infection et à l'activation de l'expression des autres gènes, il est nécessaire d'avoir recours à des lignées cellulaires complémentaires exprimant ces gènes, tels que HEK-293 ou PER.C6. Ce vecteur a notamment été utilisé dans les stratégies de vaccination anti-VIH. [92] ou anti-virus Ebola. [93]. Le principal problème avec les adénovirus est l'existence d'une immunité anti-vecteur préexistante - ou induite par la vaccination - qui est susceptible d'impacter leur utilisation à large échelle [94]. Un grand nombre de sujets adultes sont ainsi porteurs d'anticorps neutralisants anti-adénovirus [95]. Afin de contourner ce problème, les développeurs de vaccins adénoviraux se sont intéressés à des sérotypes plus rares tel que l'Ad26 ou à des adénovirus simiens (ChAdV) comme le ChAdV3 utilisé par exemple dans le cadre d'un vaccin anti-virus Ebola [96]. Dans le contexte des vaccins anti-SARS-CoV-2, trois adénovirus sont utilisés : 1) Ad5 que nous venons de présenter [97] 2) Ad26 et 3) un adénovirus du chimpanzé ChAdOx1.

L'adénovirus 26 est développé sous la forme d'une plateforme appelée AdVac® par la firme Janssen. Il s'agit, comme l'Ad5, d'un vecteur viral rendu incompetent pour la réplication chez l'Homme grâce à la délétion des gènes E1. Le gène étranger codant l'Ag pertinent d'intérêt pour la protection vaccinale est inséré dans cette région E1. Le vaccin est ensuite produit sur la lignée cellulaire PER.C6®. Cette plateforme a été utilisée pour un vaccin anti-virus Ebola (Zabdeno®), qui a obtenu une AMM et qui est utilisé en association avec le vaccin Mvabea®. Elle est également utilisée en phase 2b/3 avec un vaccin anti-VIH et un vaccin anti-VRS, et en phase 1 avec un vaccin contre le paludisme à *P. falciparum* et contre le virus Zika. Les vaccins fondés sur la plateforme Ad26 ont été administrés à plus de 8000 participants dans les essais cliniques y compris des sujets âgés ≥ 65 ans. Dès lors, le profil de sécurité est déjà assez bien connu et cette plateforme, de même que la plateforme MVA et VSV, sont considérées par l'OMS comme des plateformes ayant un bon profil de sécurité [98]. L'efficacité présumée du vecteur Ad26 conduit à l'utiliser sous la forme d'une seule dose vaccinale [99] contrairement à l'Ad5 qui en requiert a priori deux pour avoir une efficacité optimale. A noter enfin que le ministère russe de la santé développe une stratégie vaccinale associant les deux types de vecteurs de manière séquentielle [100]. Le dernier vecteur adénoviral actuellement en phase 3 dans le cadre d'une stratégie anti-SARS-CoV-2 est un adénovirus de chimpanzé, le ChAdOx1. Il s'agit d'un sérotype Y25 qui a été délété dans les gènes E1 et E3[102]. Ce virus étant d'origine simienne, la séoprévalence des anticorps contre de ce virus est extrêmement faible chez l'Homme [102]. Cependant, on dispose de beaucoup moins de données cliniques chez l'Homme puisque, en dehors des résultats des phase 1 et 2 avec un vaccin anti-SARS-CoV-2, seuls sont disponibles les résultats d'un essai de phase 1 mené avec un vaccin anti-MERS-CoV [101].

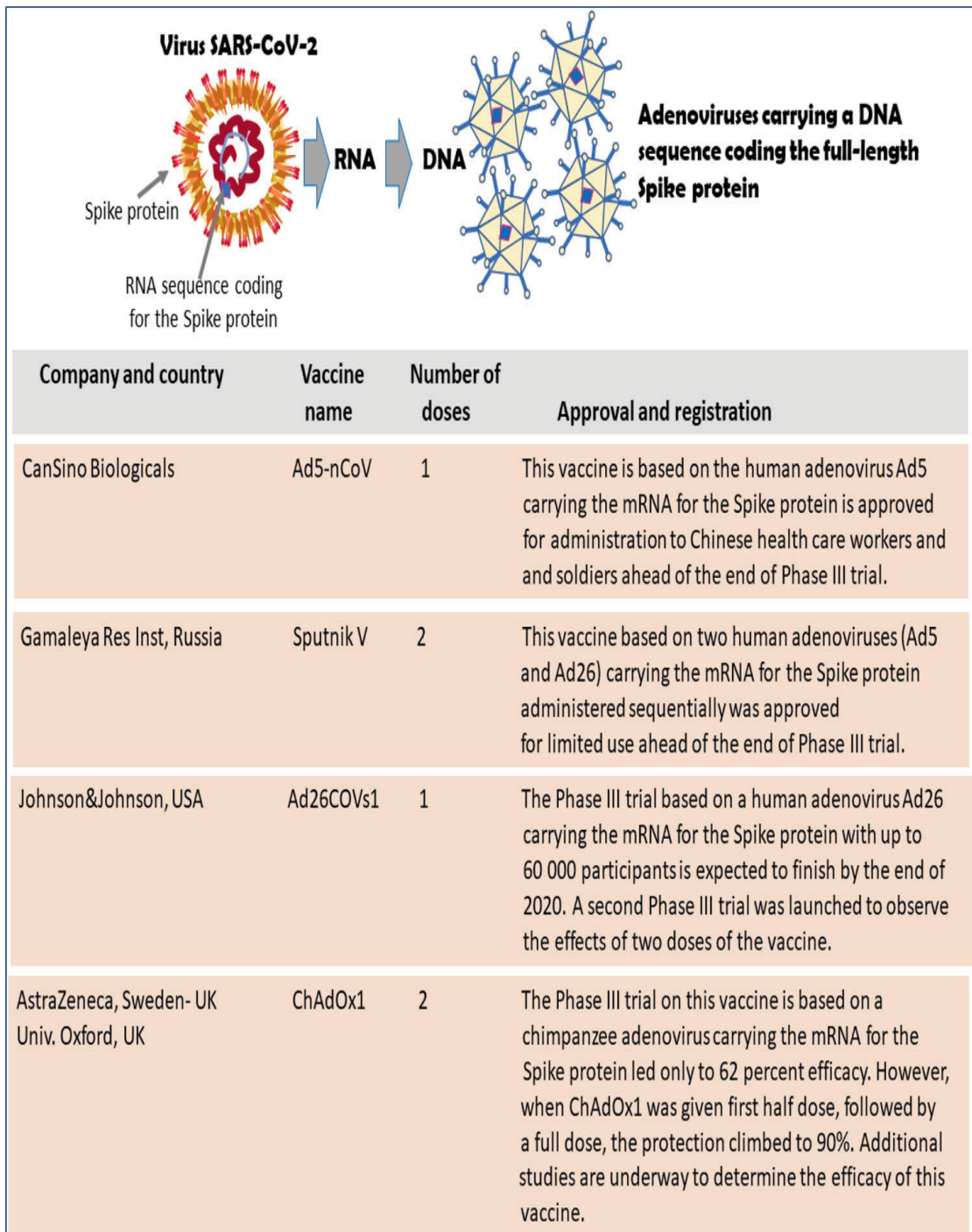


Figure 13: Les vaccins vecteurs virale a base adénovirus.

b. Le MVA

Le MVA (Modified Ankara Virus) est une souche du virus de la variole (famille des poxvirus) comportant six délétions totalisant 24,7 Kb, ainsi que des mutations moins importantes [103]. Ce virus atténué a été utilisé en Allemagne comme vaccin contre la variole, où plus de 120.000 personnes ont reçu ce vaccin sans qu'aucun effet indésirable important n'ait été rapporté [104]. Ce virus a été très largement utilisé par ailleurs dans des stratégies vaccinales contre de nombreux pathogènes. Un vaccin MVA anti-Ebola a ainsi obtenu une AMM (vaccin Mvabea®) en association avec un vaccin de type Ad26 anti Ebola [105]. Ce type de vecteur induit des réponses immunitaires assez larges et l'existence d'une immunité préexistante contre la variole ne modifie pas son immunogénicité [106].

2 vaccins encore dans la phase 1 utilisent ce vecteur : MVA-SARS-2-S de Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf et COH04S1 de City of Hope Medical Center

c. Le VSV

Le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) est un virus à ARN de la famille des Rhabdoviridae. Ces hôtes naturels sont le bétail et les insectes chez lesquels il induit des pathologies neurologiques, cette neurotoxicité étant liée à ses protéines d'enveloppe [108]. En conséquence, dans les constructions vaccinales, les gènes d'intérêt remplacent le gène codant les protéines d'enveloppe du VSV. Le fait que l'Homme ne soit pas un hôte naturel évite la problématique d'une immunité humorale anti-vecteur. Ce vecteur a été utilisé avec succès pour la mise au point d'un vaccin anti-virus Ebola, Ervebo®, largement utilisé dans les dernières

poussées épidémiques survenues en Afrique [109]. Les vaccins faisant appel à ce vecteur ne nécessitent qu'une seule injection. Par ailleurs, il semble efficace lorsqu'il est utilisé en post-exposition, possiblement par une action non spécifique sur l'immunité innée [110]. Un de ses principaux inconvénients est sa thermosensibilité. Il doit être ainsi conservé à -70°C et n'est stable qu'une semaine à +4°C et que 24h à 25°C.

Le vaccin rVSV-SARS-CoV-2-S de Israel Institute for Biological Research (IIBR) utilisant ce vecteur est à la phase 2.

d. Le vaccin rougeoleux (VR)

Les principaux intérêts d'utiliser le vaccin contre le virus de la rougeole comme plateforme vaccinale sont : 1) son profil de sécurité parfaitement connu et très rassurant 2) l'absence d'impact sur la réponse immunitaire contre l'antigène vaccinal de l'immunité contre le vecteur [111]. Pour générer un VR recombinant, c'est la souche de laboratoire Edmonston B qui a été choisie (249) par l'équipe du Paul Ehrlich Institute, alors qu'à l'Institut Pasteur de Paris, la souche vaccinale Schwartz est utilisée [113]. Comme signalé plus haut, la construction d'un vaccin recombinant avec ce virus, dont le génome est constitué d'ARN, est plus complexe qu'avec les adénovirus. En effet, la génération de ceux-ci à partir de plasmides nécessite non seulement l'ARN viral, mais également tous les composants protéiques de la ribonucléoprotéine virale qui doivent être présents simultanément dans une seule cellule. Ce vecteur a été utilisé dans le cadre du développement d'un très grand nombre de stratégie vaccinales (VIH, virus Zika, virus Epstein-Barr, grippe...) et il est susceptible d'induire des réponses anticorps ou lymphocytaires T en fonction des antigènes choisis [112]. Cependant, il n'a pour l'instant pas dépassé le stade de phase 1 chez l'Homme.

2. Vaccins ADN et ARN

Tout comme les vecteurs viraux, les vaccins ADN et ARN vont permettre la production d'antigènes à l'intérieur des cellules et donc fournir des protéines ayant toutes les modifications post-traductionnelles requises. Par ailleurs, s'agissant aussi d'une plateforme générique, les vaccins peuvent être produits à l'aide des mêmes composants de base. La fabrication de plusieurs vaccins peut avoir lieu dans une même structure, réduisant de manière drastique à la fois les coûts et le temps de production. Leur fabrication reposant sur des procédés de nature chimique et pas biologique comme les vecteurs décrits précédemment, leur production à large échelle s'en trouve grandement facilitée.

NUCLEIC-ACID VACCINES

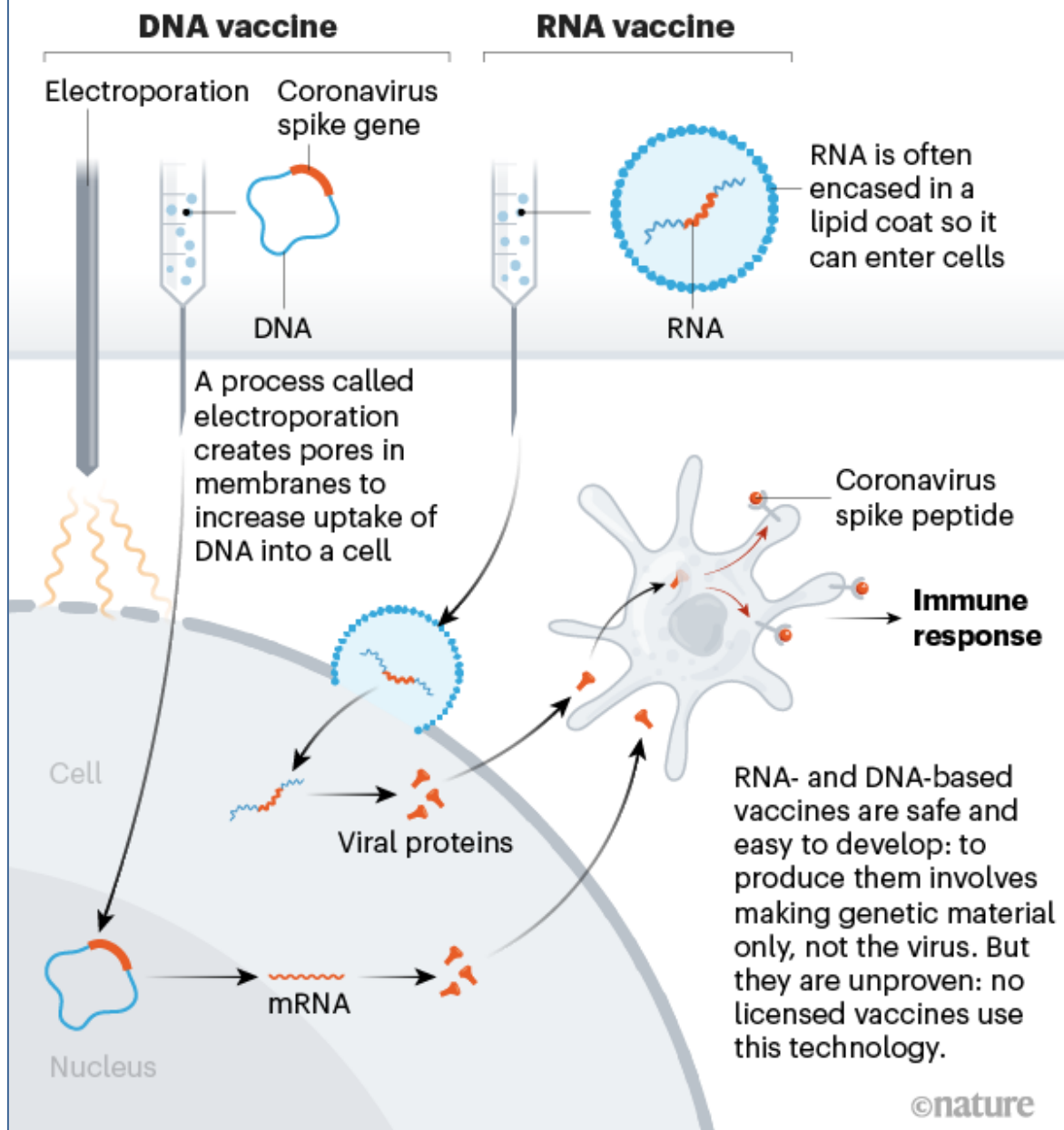


Figure 14: Mécanismes d'action des vaccins ADN et ARN

a. Vaccin à ADN

Les premiers vaccins ADN ont été mis au point il y a une trentaine d'années [114]. Pour produire ces vaccins on utilise un plasmide bactérien au sein duquel on insère une cassette d'expression eucaryote codant l'antigène vaccinal qui comporte un promoteur CMV et un signal de polyadénylation en 3'-codant l'antigène vaccinal. Les plasmides sont ensuite amplifiés dans des *E. coli* et contiennent donc les éléments favorisant leur production dans cette bactérie. Les vaccins ADN ont l'avantage d'être assez simples à produire, d'induire une réponse humorale et cellulaire et d'être très stables. Ils sont malheureusement assez peu immunogéniques, nécessitant d'utiliser plusieurs doses en primo vaccination. Afin d'améliorer cette immunogénicité, certaines équipes ont utilisé des techniques comme l'électroporation, technique qui augmenterait le risque d'intégration de l'ADN vaccinal dans le génome de l'hôte [115]. Ces vaccins, contrairement aux vecteurs viraux ou aux vaccins ARN, mettent assez peu en action les TLR de la cellule et il paraît dès lors nécessaire de les adjuvanté. Les vaccins ADN peuvent être fabriqués à faible coût et sont très stables, ce qui représentent des atouts non négligeables. Depuis 30 ans, ils ont été largement développés dans des stratégies vaccinales anti-infectieuses ou anti-tumorales dans des essais de phase 2, voire de phase 3, notamment en association avec d'autres candidats vaccins. S'il n'existe pas de vaccin humain ayant une AMM, des vaccins vétérinaires faisant appel à cette technologie sont disponibles (West Nile Innovator® (WNV) – Apex IHN® Infectious hematopoietic necrosis virus).

Le seul vaccin ADN arrivant à la phase 3 est celui de INO pharma à la base Plasmide d'ADN codant pour la protéine Spike, délivré par électroporation.

b. Vaccin à ARN

Les vaccins ARN sont sans doute les moins avancés en termes d'ancienneté de développement, mais ils auraient un profil de sécurité a priori optimal et sont, par essence, particulièrement inducteurs de signaux de danger au sein de la cellule hôte. En effet, au cours de son auto-amplification intracellulaire, l'ARNm imitera une infection virale et potentialisera ainsi la réponse immunitaire contre l'antigène viral exprimé [116]. Contrairement à un vaccin à ADN, un vaccin à ARN (ARN messenger comportant une cape en 5' et une queue de polyA en 3') est directement traduit dans le cytoplasme de la cellule, sans qu'il soit nécessaire d'être transporté dans le noyau pour la transcription [117]. Le vaccin ARN induit une stimulation immunitaire en activant les récepteurs de reconnaissance de formes, dont le rôle naturel est d'identifier et répondre aux ARN viraux en induisant différentes voies : dans les cellules immunitaires, les récepteurs de type Toll TLR3 (qui reconnaît les ARN double-brin), TLR7 et TLR8 (qui reconnaissent les ARN simple brin), résidant dans le compartiment endosomal, sont activés par l'ARNm endocytosé et induisent la sécrétion d'interféron [118]. En revanche, comme les vaccins à ADN, la synthèse intracellulaire de novo de l'antigène d'intérêt d'un vaccin à ARN stimule à la fois les réponses des lymphocytes B et T. Contrairement à l'immunisation protéique, plusieurs configurations de vaccins ARN ont induit de fortes réponses des lymphocytes T CD8 +, probablement en raison de la présentation efficace des antigènes produits de manière endogène sur les molécules du CMH de classe I, en plus de puissantes réponses des lymphocytes T CD4 + [119-121]. De plus, contrairement à l'immunisation par de l'ADN, les vaccins ARN

ont montré la capacité de générer des réponses en anticorps neutralisants puissantes chez les animaux, avec seulement une ou deux immunisations à faible dose [122-124]. Par ailleurs, les vaccins à ARNm, reconnus comme des éléments étrangers par la cellule (PRR), ont des propriétés auto-adjuvantes qui entraînent des réponses immunitaires adaptatives fortes et à durée prolongée, via le TNF- α , l'IFN- α et la sécrétion d'autres cytokines par les cellules immunitaires [125]. Il est cependant possible de les adjuvanter, afin de moduler la réponse immune [116].

3. Avantages et limites de vaccin à ARN

Alors que les risques d'intégration au génome cellulaire, d'expression à long terme et / ou d'induction d'auto-anticorps ont entravé l'approbation de vaccins à base d'ADN à usage humain, que l'utilisation de vecteurs viraux est entravée par leur potentiel retour à la pathogénicité et la présence de fortes réactions immunitaires humores spécifiques au vecteur, pour les vaccins à ARN, ces préoccupations ne se posent pas [116]. En effet, comme l'ARNm est une plateforme non infectieuse et dénuée de capacité d'intégration, il n'y a aucun risque potentiel d'infection ou de mutagenèse insertionnelle. Par ailleurs, l'ARNm est dégradé par des processus cellulaires normaux, et sa demi-vie in vivo peut être régulée par l'utilisation de diverses modifications de l'ARN et méthodes de délivrance [126,127]. L'expression transitoire de l'antigène codé par l'ARNm permet une exposition à l'antigène plus contrôlée et minimise le risque d'induction de tolérance qui peut être associé à une exposition à long terme aux antigènes [116].

La fabrication rapide et évolutive, par rapport aux vaccins classiques, permet une production plus rapide des vaccins en réponse à de nouveaux agents pathogènes comme le SARS-CoV-2 [128,129,130]. Les vaccins à base d'ARNm produisent des réponses du système immunitaire médiées à la fois par les cellules et par les anticorps, on s'attend à ce qu'ils assurent une protection à plus long terme. [131]

Les limites de l'utilisation des vaccins à base d'ARNm sont liées aux exigences d'entreposage et de manipulation des vaccins, y compris la nécessité de températures de congélation et une réactogénicité accrue (c'est-à-dire des effets secondaires comme de la fièvre, des douleurs musculaires et de la fatigue), par rapport à certaines autres plateformes vaccinales [128-130,132-134].

4. Les types de vaccin à ARN

Il existe deux principaux types de vaccins à base d'ARN :

- Les vaccins à base d'ARN non répliatifs (ou non amplificateurs) sont le type le plus simple consistant en un ARNm codant pour l'antigène viral. Notre machinerie cellulaire est utilisée pour fabriquer l'antigène viral, et une fois que cela est fait, l'ARNm est éliminé [131,135]. Les vaccins contre la COVID-19 à base d'ARNm sont des vaccins à base d'ARN non répliatifs [128,131].
- Les vaccins à base d'ARN autorépliatifs (ou auto-amplificateurs) consistent en un ARN codant pour l'antigène viral et la machinerie de répliation virale, permettant une production abondante d'antigène viral [131,135].

5. Mécanisme d'action et réponse immunitaire

Les vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19 utilisent nos processus cellulaires normaux pour produire en toute sécurité l'antigène de la protéine S du SRAS-CoV-2, qui active à la fois les réponses immunitaires à médiation anticorps et à médiation cellulaire [130,131,136].

- Les vaccins à base d'ARNm sont encapsulés dans une couche lipidique, communément appelée nanoparticule lipidique (LNP), qui leur permet de traverser facilement les membranes cellulaires et de pénétrer dans les cellules. [128,129,132,136-138]
- Une fois à l'intérieur de nos cellules, l'ARNm est libéré dans le cytoplasme où la machinerie cellulaire du corps fait des copies de l'antigène de la protéine S du SRAS-CoV-2. Les instructions de l'ARNm sont ensuite rapidement décomposées et éliminées par nos cellules [128-132,136,138].
- Ensuite, l'antigène de la protéine S du SRAS-CoV-2 est temporairement affiché à la surface de nos cellules où il active les cellules B (à médiation anticorps) et T (à médiation cellulaire) du système immunitaire [128,130,131].
- L'activation des réponses immunitaires à médiation cellulaire devrait jouer un rôle central pour nous fournir une protection à long terme. [131] Les réponses à médiation anticorps dirigées contre la protéine S du SRAS-CoV-2 sont considérées comme importantes pour empêcher le virus de pénétrer dans nos cellules. [131]

6. Caractéristiques des vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19

	Pfizer Inc. (États-Unis) - BioNTech SE (Allemagne)	Moderna Inc. (États-Unis)
Nom du vaccin	Vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 – BNT162b2	Vaccin à base d'ARNm contre la COVID-19 – ARNm-1273
Plateforme vaccinale	Vaccin à base d'ARNm à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules de lipides et non répliatif	Vaccin à base d'ARNm à nucléoside modifié, encapsulé dans des nanoparticules de lipides et non répliatif
Cible antigénique	Protéine S du SRAS-CoV-2	Protéine S préfusion du SRAS- CoV-2
Nombres de doses administrées	2 doses	2 doses
Dosage	30 mcg d'ARNm par dose de 0,3 ml	100 mcg d'ARNm par dose de 0,5 ml
Adjuvant	Non	Non
Intervalles recommandés	21 jours (3 semaines) ¹³	28 jours (4 semaines)
Voie d'administration	Intramusculaire (IM)	Intramusculaire (IM)
Conditions d'entreposage	-70 °C ± 10 °C pendant 6 à 13 mois. Une fois décongelé : 2 à 8 °C pendant 5 jours Ne pas recongeler	-20 °C ± 5 °C pendant 6 à 16 mois. Une fois décongelé : 2 à 8 °C pendant 30 jours maximum Ne pas recongeler

C. Immunité et vaccins muqueux anti covid19

1. Immunité muqueuse

Il existe un système muqueux unique indépendant de système immune systémique. Il agit comme première ligne de défense contre la plupart des antigènes et les empêche d'évoquer le système immunitaire systémiques. [139]

Le système immunitaire muqueux est constitué d'un réseau complexe de tissus, de cellules non lymphoïdes/lymphoïdes et de molécules effectrices, y compris des cytokines, des chimiokines et des anticorps. [140]

Le système immunitaire muqueux des VARS est constitué de sites inductibles - le tissu lymphoïde associé au nasopharynx (NALT)- et effecteurs. Les antigènes capturés par les DC sont apportés au NALT faisant office localement de ganglion et dans la région B de ces structures, les lymphocytes B vont maturer et donner naissance à des plasmocytes qui produiront essentiellement des IgA sécrétoires (S-IgA), celles-ci ayant une forte activité neutralisante [141]. Il existe un système identique au niveau des bronches appelé BALT mais celui-ci n'existe pas à l'état basal chez l'Homme et n'est induit qu'après infection [142]. Ce tissu inductible est capable à lui seul de contrôler une infection virale pulmonaire [143].

Le rôle de l'immunité innée dans la mise en place de système adaptatif semble prépondérant [144]. Le système immunitaire des voies respiratoires supérieures et inférieures présente également des différences marquées en ce qui concerne la dominance des isotypes d'Ig et de l'induction de l'immunité humorale. Si, dans les voies respiratoires supérieures, l'induction de réponses IgA est dominante, les voies

respiratoires inférieures sont le domaine des IgG d'origine circulatoire celles-ci étant dépourvues de muqueuse [75]. Dans les expériences de challenge viral avec des souches de HCoV-229E l'excrétion virale au niveau des VARS est ainsi inversement corrélée à la quantité d'IgA muqueuses présente au niveau des sécrétions nasales [145]. La réponse IgA muqueuse reste peu étudiée au cours de l'infection SARS-CoV-2 toutefois elle semble être présente chez les sujets infectés et ce même en l'absence de réponse systémique [146].

A côté de l'immunité humorale, l'immunité cellulaire joue un rôle important dans la protection et la défense contre les infections au niveau muqueux et, en premier lieu, les lymphocytes TRM (T Resident Memory). Ces lymphocytes T se différencient de leur contrepartie sanguine par l'expression de récepteurs de surface, en particulier le CD69 pour les lymphocytes T CD4+ et le CD103 pour les lymphocytes T CD8+ [147]. Les études menées chez la souris suggèrent que le poumon est une niche distincte et très dynamique pour la génération de TRM [147] (280).

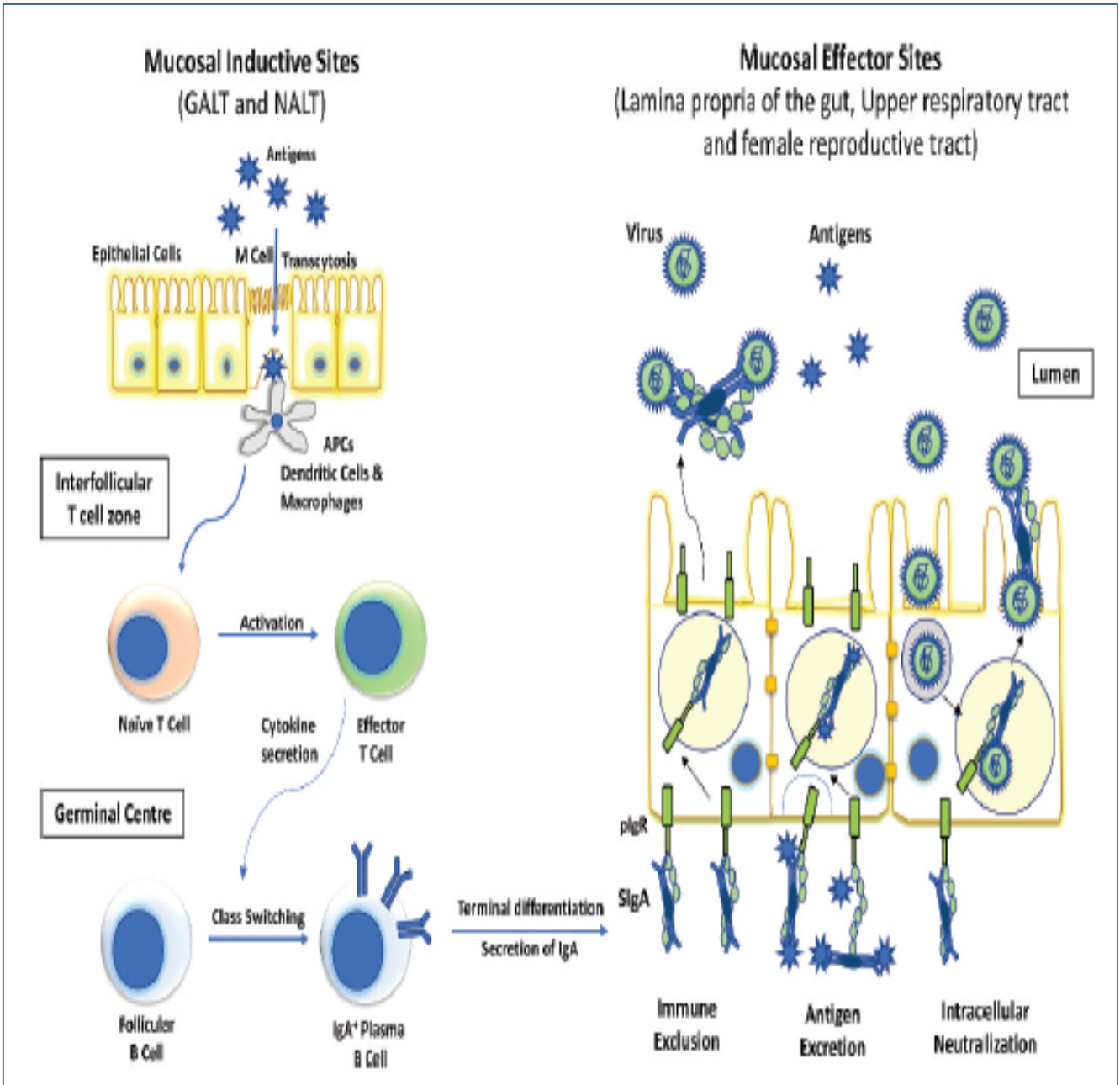


Figure 15: Schéma représentant les sites inductrices et effectrices d'immunité muqueuse

Les Deux principaux sites inductifs de la muqueuse sont le tissu lymphoïde associé aux intestins (GALT) et le tissu lymphoïde associé au nasopharynx (NALT). Ces sites inductifs sont tapissés d'un épithélium folliculaire composé de cellules microfold (M) responsables du transport des antigènes vers les cellules présentatrices de l'antigène (CPA). Ces CPA déclenchent alors l'immunité cellulaire en activant les cellules effectrices T qui à leur tour induit une commutation isotypique IgA chez les lymphocytes B plasmatique. Ces lymphocytes B arrivent aux sites effecteurs par circulation systémique et libèrent des IgA sécrétoires (sIgA). Le récepteur d'immunoglobuline polymérique (pIgR) situé à la surface basale des sites effectrices, tels que lamina propria etc. transfère sIgA à la surface luminale, où il inhibe le pathogène par trois mécanismes différents :

- ✓ L'exclusion immunitaire est un processus consistant à agglutiner des antigènes [polyvalents](#) ou des agents pathogènes en les réticulant avec des anticorps, en les piégeant dans la couche de mucus et/ou en les éliminant par voie [péristaltique](#).
- ✓ L'excrétion d'antigène et la neutralisation intracellulaire.

2. Vaccins muqueux anti covid19

Différentes plateformes vaccinales peuvent être utilisées dans le cadre du développement d'un vaccin administré par voie muqueuse. Le type de plateforme mais également le type d'adjuvant utilisé sont déterminants pour la mise au point des stratégies de vaccination muqueuse [148]. Cette voie a été largement utilisée pour le vaccin anti-poliomyélite oral vivant atténué, mais seuls quelques vaccins administrables par voie muqueuse ont été développés par la suite (vaccins contre la grippe et rotavirus notamment) [78].

Cela est dû en particulier à la difficulté de disposer d'adjuvants muqueux sûrs et efficaces [77], ainsi qu'au manque de systèmes d'administration capables de préserver l'intégrité de l'antigène du vaccin. Il est important de noter qu'il n'existe de vaccin muqueux disponibles que contre cinq pathogènes, trois virus (virus de la grippe, rotavirus, virus de la poliomyélite) et deux bactéries (*Salmonella Typhi* et *Vibrio Cholerae*). Parmi ceux-ci, un seul ne repose pas sur l'utilisation d'un agent infectieux atténué (Dukoral®, qui est un vaccin inactivé), et un seul est disponible par voie non digestive (le vaccin antigrippal).

Les problématiques principales auxquelles est confronté le développement d'un vaccin par voie muqueuse sont liées aux phénomènes d'immunotolérance [149]. Les surfaces muqueuses sont exposées continuellement à des antigènes, ce qui entraîne le développement d'un microenvironnement tolérant envers les antigènes [150]. Ce phénomène est dépendant de la formulation du vaccin, la dose antigénique [150], ainsi que la fréquence d'administration (l'administration d'un antigène à doses faibles et pendant longtemps, tout comme l'administration de fortes doses mais peu souvent répétées entraîne une immunotolérance) et du type d'adjuvant utilisé quand le vaccin n'est pas un vaccin vivant atténué [148].

L'induction de réponses immunitaires spécifiques au niveau des sites muqueux peut être en mesure de contrôler les infections dès leur point d'entrée dans le corps [148]. Au cours des dernières décennies, plusieurs vaccins candidats ont été conçus et testés par diverses voies muqueuses dans des essais précliniques ou cliniques.

Bien que le système immunitaire muqueux comporte plusieurs compartiments anatomiquement éloignés et fonctionnellement distincts, il est établi que l'ingestion orale ou l'administration intranasale d'antigènes induit des réponses humorales et cellulaires, non seulement au site d'exposition à l'antigène mais également dans d'autres compartiments muqueux [151,152].

Cependant, toutes les routes d'administration muqueuses n'induisent pas une réponse immune équivalente en termes d'amplitude et de durée, reflétant les différences dans l'organisation et la composition cellulaire des structures lymphoïdes dans les différents tissus muqueux [153,154] :

La vaccination orale stimule généralement les réponses immunitaires dans le tractus digestif, ainsi que de la muqueuse buccale, les tissus lymphoïdes nasaux associés (NALT) et les glandes mammaires. L'administration intranasale, quant à elle, induit efficacement la production d'anticorps dans les glandes salivaires, le NALT et le tissu lymphoïde associé aux bronches (BALT) des voies respiratoires inférieures et du tractus urogénital [155]. L'immunisation par voie muqueuse est donc considérée comme l'approche la plus simple et appropriée pour induire de puissantes réponses immunitaires et systémiques contre les infections respiratoires [156-159].

Plusieurs candidats vaccins ont été développés contre des coronavirus animaux [160-162], ou contre le MERS-CoV [163,164] ou le SARS-CoV-1 [165]. Ces études montrent l'induction d'une réponse muqueuse et une protection contre l'infection, quand elle a été analysée, permettant de démontrer la pertinence éventuelle des stratégies de vaccinations muqueuses dans les infections par les coronavirus.

Rares sont toutefois les candidats vaccins en cours de développement clinique contre le SARS-CoV2 administrés par voie muqueuse : selon la liste des candidats vaccins établie par l’OMS, deux vaccins par vecteur viral non répliatif (Ad5), administrés en 2 doses à 28 jours d’intervalle, sont en cours d’étude dans des essais de phase 1. L’un en Chine (vaccin de l’Institute of Biotechnologyn Academy of Military Medical Sciences, PLA of China) spray par voie nasal et le second aux USA (vaccin de la compagnie Vaxart) par voie oral. Essais qui doivent officiellement se terminer en juin et octobre 2021. A ce jour, aucun résultat n’a été publié pour ces candidats vaccins.

Des chercheurs du Laboratoire Commun Pasteur – TheraVectys viennent de publier dans *Cell Host & Microbe*[166] les résultats d’essais menés dans deux modèles pré-cliniques d’un candidat vaccin contre la COVID-19, utilisant un vecteur lentiviral, administrable par voie nasale.

La stratégie de vaccination développée dans cette étude est basée sur un vecteur vaccinal lentiviral, qui est un vecteur viral non-répliatif et inoffensif. Une première injection d’un vecteur exprimant la protéine *Spike* ou Spicule en Français du SARS-CoV-2 a déclenché des titres d’anticorps très élevés dans le sérum des souris, avec une capacité de neutralisation in vitro comparable à celle des patients symptomatiques humains qui se sont rétablis de la COVID-19.

Une immunité cellulaire, reposant sur des lymphocytes T spécifiques a également été induite en abondance chez les animaux vaccinés. Malgré une activité neutralisante intense mesurée dans le sang, seule une légère protection, c’est à dire une réduction d’un facteur 10 de la charge virale pulmonaire, a été observée suite à un challenge par le virus SARS-CoV-2.

Dans une étude parallèle [167], il a été montré que les anticorps présents dans les muqueuses pulmonaires, du type IgA étaient beaucoup plus utiles pour la neutralisation du virus que les anticorps IgG présents dans le sang.

Il a donc été appliqué un schéma de vaccination « *prime and target* » (pour « amorcer et cibler ») dans lequel la réponse immunitaire a été initiée par une injection classique intra-musculaire, puis la réponse a été ciblée dans les voies respiratoires, par instillation du vaccin par la voie nasale.

En utilisant cette stratégie de vaccination « *prime and target* », l'activité neutralisante mesurée dans le sang n'a pas augmenté de manière substantielle. Cependant, un effet majeur sur la protection contre une épreuve virale a été obtenu avec une diminution d'un facteur plus de 1000 de la charge virale pulmonaire, certains animaux étant sous les limites de détection du test RT-PCR. La forte protection conférée a complètement inhibé l'inflammation pulmonaire et la tempête de cytokines, et par conséquent empêché les lésions histopathologiques pulmonaires.

Ces résultats obtenus chez des souris, chez lesquelles l'expression du récepteur humain du SARS-CoV-2 (ACE2 humain) a été induite artificiellement, a été confirmée chez le hamster, un modèle animal qui développe une pathologie sévère restituant naturellement la physiopathologie des formes sévères de la COVID-19 humaine et, en tant que tel, très prédictif de l'efficacité du vaccin chez l'homme. Encore une fois, la stratégie de vaccination « *prime and target* » a induit une protection très forte avec une réduction majeure de la charge virale pulmonaire sous la limite de détection, après épreuve par le virus SARS-CoV-2, ainsi qu'une très forte inhibition de l'inflammation pulmonaire, de la tempête de cytokines et des lésions histopathologiques pulmonaires.

D. L'impact potentiel des adjuvants dans les vaccins contre COVID19

1. Définition

Un antigène peut s'avérer à lui seul ne pas être un agent suffisamment stimulant dans le processus de recrutement du système immunitaire et la mise en place d'une réponse immune adaptative. L'adjonction d'un adjuvant, c'est-à-dire d'une substance qui, ajoutée à la préparation antigénique d'un vaccin, augmente la réponse immunitaire humorale et/ou cellulaire vis-à-vis de l'antigène, est alors nécessaire.

Dans le contexte du développement d'un vaccin contre le SARS-CoV-2, l'enjeu est de trouver le plus rapidement possible un vaccin capable d'induire rapidement une réponse anticorps protectrice, avec une quantité minimale d'antigène, et sans effets indésirables importants ; ce qui rendrait le vaccin accessible et permettrait de répondre à la demande mondiale forte [168,169].

Par conséquent, l'incorporation d'un adjuvant aux vaccins en cours de développement pourrait répondre à la plupart de ces exigences car elle permettrait non seulement d'entraîner une meilleure réponse immunitaire mais également de réduire la quantité d'antigène nécessaire et le besoin d'un schéma vaccinal en plusieurs injections [168,169].

Depuis les années 1920[170], des adjuvants ont ainsi été ajoutés dans les vaccins de manière empirique, avec pour objectifs, selon Coffman et al, de [171] :

- Accroître l'immunogénicité des nouveaux antigènes peu immunogènes (protéines purifiées ou recombinantes, peptides, polysaccharides purifiés...).
- Moduler et orienter la réponse immunitaire (Th1, Th2, CTL, augmentation de la vitesse de la réponse initiale en cas d'épidémie ou de pandémie...)
- Maintenir la réponse immunitaire dans le temps (mémoire). – Réduire la quantité d'antigène ou le nombre d'injections nécessaires pour l'immunité protectrice (aspect économique).
- Améliorer la réponse immunitaire aux vaccins chez les nouveau nés, les personnes âgées ou les immunodéprimés.
- développer de nouvelles voies d'immunisation (orale, nasale).

2. Classification selon les mécanismes d'action

Il existe différentes classifications des adjuvants, fondés notamment sur leurs propriétés physicochimiques ou leur origine [172], mais nous ne décrivons dans ce document, qu'une classification reposant sur leurs principaux mécanismes d'action [173]. Les adjuvants peuvent être classés en trois grandes catégories [174]:

- Les immunostimulants qui agissent directement sur le système immunitaire pour améliorer la réponse à l'antigène (ligands aux TLR, cytokines, saponines et des endotoxines bactériennes qui stimulent la réponse immunitaire).

- Les « dépôt/carrier » qui sont des systèmes de libération (ou véhicules) présentant l'antigène vaccinal au système immunitaire de façon optimale, permettant la libération contrôlée et la formation d'un dépôt améliorant la réponse spécifique à l'antigène.
- Les immunostimulants mélangés à un système de libération (sels d'aluminium, émulsions, liposomes)

3. Les adjuvants utilisés dans les vaccins actuels contre covid19

Les candidats vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2, qui nécessitent l'utilisation d'adjuvant sont les vaccins inactivés, les vaccins protéiques et les vaccins ADN. Les vecteurs viraux qui sont proches des vaccins vivants atténués et portent à leur surface de nombreux PAMPs, et les vaccins ARN qui sont reconnus par les TLR intracellulaire (TLR7 et 8) ne nécessitent pas d'adjuvant [175].

Parmi les candidats vaccins contre le SARS-CoV-2 en phase clinique de développement, au moins 11 d'entre-eux comportent des adjuvants et l'information sur leur nature est donnée pour 6 vaccins : aluminium pour le vaccin inactivé de Sinovac, Matrix-M pour le vaccin sous-unitaire protéique de Novavax, Advax pour le vaccin sous-unitaire protéique de Vaxine Pty Ltd/Medytox, MF59 pour le vaccin sous-unitaire protéique de l'université de Queensland, Adjuvant de GSK (AS04) ou de Dynavax (CpG 1018) pour le vaccin VLP de Medicago et CpG 1018 pour le vaccin de Medigen Vaccin Bio. Nous détaillerons ces adjuvants dans les paragraphes ci-dessous.

a. Les adjuvants aluminiques

Les dérivés de l'aluminium (hydroxyde et phosphate d'aluminium) ont été les premiers adjuvants utilisés en vaccinologie. Il existe différents dérivés de l'aluminium, l'adjuvant le plus couramment utilisé étant l'hydroxyde d'aluminium. Le mécanisme de son action adjuvante est complexe [176]. Il agit par formation de dépôts au site d'injection, permettant une libération lente de l'antigène et un allongement du temps d'interaction entre l'antigène et les cellules présentatrices d'antigène. Il convertit également les antigènes solubles en formes particulières qui sont facilement phagocytées [177]. Au niveau cellulaire, l'hydroxyde d'aluminium stimule directement les monocytes pour produire des cytokines pro inflammatoires et activer les cellules T, qui activent elles-mêmes les cellules Th2 avec libération d'IL4, induisant une augmentation de l'expression des molécules du CMH de classe II sur les monocytes [178].

Même si une réponse Th2 a pu être considérée comme délétère au cours de l'infection par ce virus les études précliniques réalisées dans le cadre du développement de candidats vaccins contre le SARS-CoV-1 ont montré que les titres d'anticorps étaient plus élevés chez la souris en cas de vaccin adjuvanté avec de l'Aluminium [179,180].

Chez le primate non humain, Qin E. et al. [181] et Luo F. et al. [182] ont montré que le vaccin adjuvanté ou non, avait protégé les macaques challengés d'une infection, sans événement indésirable rapporté. De manière similaire, un vaccin inactivé contre le MERS-CoV, adjuvanté avec de l'aluminium + CpG a protégé des souris transgéniques de l'infection [62].

Différents dérivés de l'aluminium sont employés comme adjuvants dans les vaccins commercialisés en France, les plus utilisés étant l'hydroxyde d'aluminium (avec une quantité d'aluminium allant de 0,25 à 0,6 mg par dose, selon les vaccins, lorsqu'il est utilisé seul et une dose totale n'excédant pas 0,82 mg). La quantité d'aluminium délivrée par les vaccins est inférieure à l'exposition journalière à l'aluminium par la nourriture et les médicaments : l'European Food Safety Authority (EFSA) [183] a retenu en 2008 une Dose Hebdomadaire Tolérable Provisoire (DHTP) de 1 mg/kg pc/semaine (diminution par 7 de la précédente DHTP). Le Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), en 2011, a revu à la hausse la valeur précédemment établie, en fixant la DHTP à 2 mg/kg pc/semaine [184]. Cette DHTP s'applique à tous les composés d'aluminium présents dans les aliments, y compris les vaccins. La FDA (États-Unis) a fixé à moins de 0,85 mg par dose la quantité maximale d'aluminium autorisée pour les adjuvants vaccinaux.

La pharmacopée européenne a limité la concentration d'aluminium autorisée dans les allergènes et les vaccins à 1,25 mg par dose. Et la dose cumulée d'aluminium est au maximum de 3,835 mg pour l'ensemble des injections préconisées par le calendrier vaccinal

b. Les adjuvants non-aluminiques

A côté de l'aluminium et ses dérivés, le développement d'autres adjuvants est en pleine croissance, facilité par une approche multidisciplinaire intégrative et le développement de techniques permettant des modifications de leur structure (pour réduire leur toxicité, les simplifier afin d'en potentialiser les effets ou encore améliorer leur biodisponibilité [185]).

L'adjonction d'un adjuvant qui favoriserait une réponse à prédominance Th1 à un vaccin inactivé peut atténuer le problème de l'immunopathologie de type Th2 [185].

Actuellement, des adjuvants vaccinaux non aluminiques, dont certains ont déjà été utilisés auparavant, sont en cours de développement dans des vaccins contre le SARS-CoV-2, comme le Matrix-M, l'Advax, le MF59, l'AS04 (adjuvant de GSK) et le CpG 1018 (adjuvant de Dynavax).

4. Matrix-M

Matrix-M est un adjuvant à base de saponine extraite de l'arbre *Quillaja saponaria* Molina qui induit des niveaux élevés et durables d'anticorps avec une réponse équilibrée de type Th1 et Th2 [186]. Bien que son mode d'action n'ait pas été complètement élucidé, il favorise le drainage cellulaire vers les ganglions lymphatiques locaux, créant un milieu de cellules activées comprenant des lymphocytes T, des lymphocytes B, des cellules Natural Killer, des polynucléaires neutrophiles, des monocytes et des cellules dendritiques [187,188]. Matrix-MTM a induit une réponse immunitaire renforcée dans des études précliniques et chez l'Homme [189], avec notamment le virus de la grippe aviaire H7N9 où un vaccin avec adjuvant MatrixM avait un effet d'économie de dose significatif et un profil de sécurité acceptable [190].

5. Advax

Advax est un adjuvant polysaccharidique microparticulaire, dérivé de microparticules de polyfructofuranosyl-Dglucose (delta inuline). Il a été démontré qu'il améliore l'immunogénicité et l'efficacité d'une grande variété de vaccins, contre le virus de la grippe, l'HBV, l'encéphalite japonaise, le virus du Nil occidental, le VIH, le bacille du charbon et la *Listeria* [191].

Il a déjà été évalué dans des essais cliniques chez l'Homme, y compris des vaccins contre l'hépatite B, la grippe. Si les essais cliniques ont montré une immunogénicité supérieure et une excellente tolérance des vaccins avec l'adjuvant Advax, son mécanisme d'action reste encore peu connu. Il activerait le système du complément et, lorsqu'il est co-administré avec un antigène, il aide à produire une réponse immunitaire solide, spécifique et constituée à la fois d'anticorps et d'immunité à médiation cellulaire [192].

Des réponses équilibrées Th1 et Th2 ont été observées lorsque cet adjuvant a été coadministré avec un virus inactivé de l'encéphalite japonaise [193] et des vaccins anti-grippaux, et a permis une protection clinique après challenge. De même l'ajout d'une combinaison delta inuline et oligonucléotide CpG, à des vaccins anti-SRAS-CoV-1 soit de type vaccin inactivé soit de type vaccin protéique (protéine spike recombinante) a induit une augmentation des titres d'anticorps neutralisants sériques sans provoquer d'immunopathologie pulmonaire, contrairement à ce qui était observé lorsque l'alun était utilisé en lieu et place de la delta inuline [64].

6. MF59

Le MF59 est un adjuvant « huile dans eau » contenant un squalène, substance jugée comme non toxique et métabolisable, et deux surfactants (Tween 80 et Span 85). Il a été utilisé auparavant dans les vaccins contre la grippe pandémique (Focetria® et Celtura®) et saisonnière (Gripguard®) et se retrouve dans la composition du vaccin Fludac®, actuellement sur le marché.

Les particules formées sont capables de cibler spécifiquement les macrophages et les cellules dendritiques afin d'optimiser la capture de l'antigène par les CPA. Ce recrutement et cette activation des CPA vont permettre de former un foyer d'inflammation favorisant la réponse immunitaire spécifique. Par ailleurs, quelques instants après l'injection, la phase continue aqueuse se disperse dans le tissu interstitiel et les particules huileuses vont voyager grâce aux vaisseaux lymphatiques jusqu'aux ganglions lymphatiques.

Un élément clé de son mécanisme d'action semble être la création d'un environnement local transitoire « immunocompétent » au site d'injection, entraînant le recrutement de cellules immunitaires clés, capables d'absorber l'antigène et l'adjuvant et de les transporter au niveau local, dans les ganglions lymphatiques locaux, où la réponse immunitaire sera induite [194].

Ce recrutement semble être déclenché par l'induction d'un gradient entraîné par les chimiokines par l'impact du MF59 sur les cellules locales, qui sont activées pour sécréter d'autres chimiokines, facteurs de recrutement des cellules immunitaires [195]. Bien qu'il favorise, comme l'aluminium, les réponses de type Th2, le MF59 active plus fortement les lymphocytes T CD4+ et induit des titres

d'anticorps plus élevés contre l'hémagglutinine du virus de la grippe [196]. Avec cet adjuvant, les réactions locales sont rares car le squalène est une substance endogène (précurseur du cholestérol) et les copolymères (POE et POP) sont peu inflammatoires. En outre, étant donné la dispersion rapide de la phase continue aqueuse, les réactions du type abcès ou granulomes ne sont pas retrouvées pour ce type d'émulsion. Cependant, cette solubilisation rapide diminue l'effet de dépôt de l'adjuvant. De plus, la liaison du MF59 à l'antigène n'a pas d'effet sur la réponse immune [197].

Cet adjuvant a notamment été utilisé à grande échelle lors de la campagne de vaccination contre la grippe pandémique (grippe A_H1N1) en 2009-2010. En effet, à l'exception des deux vaccins ne contenant pas d'adjuvant (Celvapan® et Panenza®), tous les autres vaccins disponibles (Pandemrix®, Focetria®, Celtura®, Q-Pan H1N1® et Humenza®) contenaient un adjuvant ou une combinaison d'adjuvants renfermant une émulsion huile dans eau avec du squalène. Durant la campagne de vaccination contre la grippe pandémique, cette émulsion a permis d'augmenter la réponse immunitaire obtenue chez les personnes âgées [198], souvent immunodéprimées. Il a également permis d'élargir la protection à des souches virales dérivées de celles contenues dans le vaccin. Enfin, d'un point de vue économique, son utilisation a permis de diminuer la quantité d'antigène nécessaire par dose de vaccin.

7. AS04 et les systèmes d'adjuvants de GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals

Les laboratoires GSK, devant la nécessité de potentialiser les réponses immunitaires aux antigènes recombinants ou sous-unitaires, ont développé divers systèmes adjuvants pour la conception de vaccins prophylactiques et thérapeutiques.

, les systèmes adjuvants sont des formules d'adjuvants classiques mélangés à des immunomodulateurs, spécifiquement adaptés à l'antigène et à la population cible. Ils peuvent activer le système immunitaire inné approprié et avoir par la suite un impact sur les réponses immunitaires adaptatives. AS04 est un système adjuvant qui a démontré des réalisations significatives dans plusieurs vaccins contre les maladies virales.

Le système adjuvant 04 (AS04), a été utilisé dans les vaccins HPV et HBV : Cervarix®, un vaccin bivalent contre les papillomavirus humains 16 et 18, est le premier vaccin avec adjuvant AS04 qui a été approuvé par l'EMA en 2007 et par la FDA en 2009[199].

L'AS04 est préparé à partir de lipide A 3-O-désacyl-4' monophosphoryle (MPL) et d'un sel d'aluminium. Le MPL est un lipopolysaccharide détoxifié (LPS) qui serait lui-même un agoniste spécifique du TLR4[200]. Il a été montré que l'AS04, comparé à un adjuvant contenant uniquement du sel d'aluminium, induisait une réponse immunitaire efficace à long terme et durable dans les vaccins anti-HPV [201]. Des études ont montré une production rapide de cytokines et le recrutement de diverses cellules immunitaires dans les muscles, avec drainage des ganglions lymphatiques au site d'injection en 3 à 6 heures après adjuvant MPL ou AS04[202], qui a médié la

réponse immunitaire précoce. Bien que les sels d'aluminium ne soient pas synergiques avec le MPL, leur association a prolongé la réponse immunitaire en raison de la fonction d'effet de dépôt [203]. Par ailleurs, il a été constaté que l'AS04 pouvait induire des réponses inflammatoires transitoires et locales et qu'il devait être co-inoculé avec l'antigène ou administré au même site d'injection dans un délai d'un jour après l'inoculation de l'antigène pour obtenir une activité adjuvante supérieure [203]. Les niveaux d'IFN- γ , un marqueur de la réponse de type Th1, étaient plus élevés lorsque les antigènes VLP des HPV-16 et du HPV-18 étaient adjuvantés avec l'AS04 par rapport à l'hydroxyde d'aluminium seul. Ces résultats indiquent que l'AS04 est plus efficace pour induire l'amplification et la différenciation des lymphocytes T CD4+ et favorise une réponse de type Th1[203].

8. CpG ODN 1018 (adjuvant de Dynavax)

Les oligodésoxynucléotides CpG (CpG ODN) sont des molécules d'ADN synthétiques, qui sont des ODN à squelette thiophosphate, contenant des motifs CpG non méthylés [204]. Les motifs CpG apparaissent avec une fréquence plus élevée dans l'ADN bactérien et viral que dans l'ADN des vertébrés [205]. En fonction de leur structure et de leurs fonctions biologiques, les séquences contenant les CpG peuvent être divisées en différentes classes (A, B, C, P et S), la classe CpG-B, à laquelle appartient le CpG 1018, est la plus couramment utilisée dans les essais précliniques et cliniques [206]. HEPLISAV-B®, un vaccin contre l'HBV approuvé par la FDA en 2017, est le premier vaccin contenant le CpG ODN 1018. Comparé à Engerix-B® qui est adjuvanté avec de l'hydroxyde d'aluminium, HEPLISAV-B® a induit des réponses anticorps plus rapides et durables.

Le CpG ODN peut induire des réponses Th1, avec une forte génération de lymphocytes T CD8+ et la sécrétion d'IFN- γ [207]. L'activation de TLR9 par le CpG ODN améliore les réponses immunitaires humorales et cellulaires spécifiques aux antigènes ; il peut ainsi être utilisé comme adjuvant pour la vaccination par les voies intramusculaire, sous-cutanée, orale et intranasale [208].

9. Les limites des interprétations des effets immunologiques des adjuvants

Les études sur l'immunopathologie des infections à coronavirus à l'origine d'infections respiratoires sévères (SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2) indiquent que la qualité de la réponse lymphocytaire et notamment CD4+ est importante et qu'un excès de réponse lymphocytaire de type Th2 pourrait être associé à un mauvais pronostic [209,210]. Alors qu'il est connu pour induire une réponse Th2, l'aluminium aurait plutôt un effet protecteur de ces mécanismes d'immunopathologie [61]. Ceci associé à d'autres résultats a conduit certains auteurs à évoquer que, plus qu'un excès de réponse Th2, c'est l'existence d'une réponse de type Th1 exagérée qui pourrait être à l'origine des mécanismes d'immunopathologie [52,211]. Par ailleurs, les effets immunologiques sont généralement observés in vitro ou ex vivo à partir de prélèvements sanguins. L'effet des adjuvants sur l'immunité muqueuse est exceptionnellement analysé, alors qu'il peut être majeur. L'illustration la plus parlante est celle obtenue récemment avec une stratégie vaccinale anti-VIH. L'essai RV144 qui testait l'association d'un vecteur viral avec une protéine d'enveloppe du virus adjuvanté par l'alun et administré par voie IM a montré une protection de 31% [212]. Les corrélats de protection sanguins liés à cette stratégie vaccinale ont été clairement

identifiés [213]. Toutefois, alors que le changement d'adjuvant (alun pour MF59) conduit dans le modèle simien à l'induction des mêmes effecteurs immunologiques associés à la protection, ce changement d'adjuvant conduit à la perte de la protection vaccinale [214]. L'analyse dans ce modèle animal met en évidence un impact complètement différent des deux adjuvants sur l'immunité digestive [214]. Ceci conduit à bien garder en tête la différence entre corrélats de protection et des substituts de protection [215].



***La stratégie nationale de vaccination
contre covid19***



VIII. LA STRATEGIE NATIONALE DE VACCINATION CONTRE covid19

Depuis 28 janvier 2021 sous les directives de sa majesté Mohammed VI le Maroc le premier pays africain a commencé une campagne de vaccination de masse contre covid19 suivant une stratégie nationale posée préalablement.

Jusqu'à 3 Mars 2021 3 745 173 personnes ont reçu la première dose du vaccin et 360 689 ont reçu la deuxième dose au Maroc.

Comparant au pays Arab le Maroc est le premier pays dans le nombre total de population qui ont reçu au moins une dose de vaccin contre Covid19 Figure 16

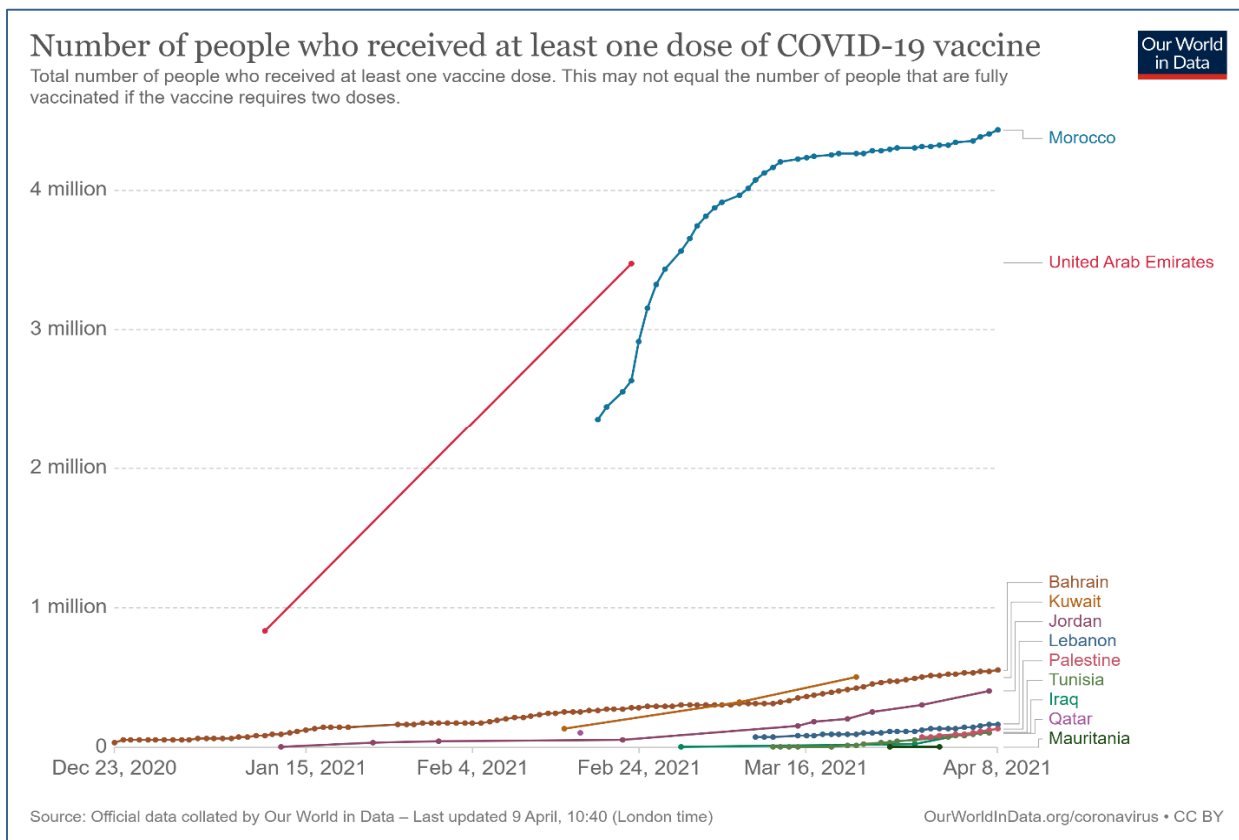


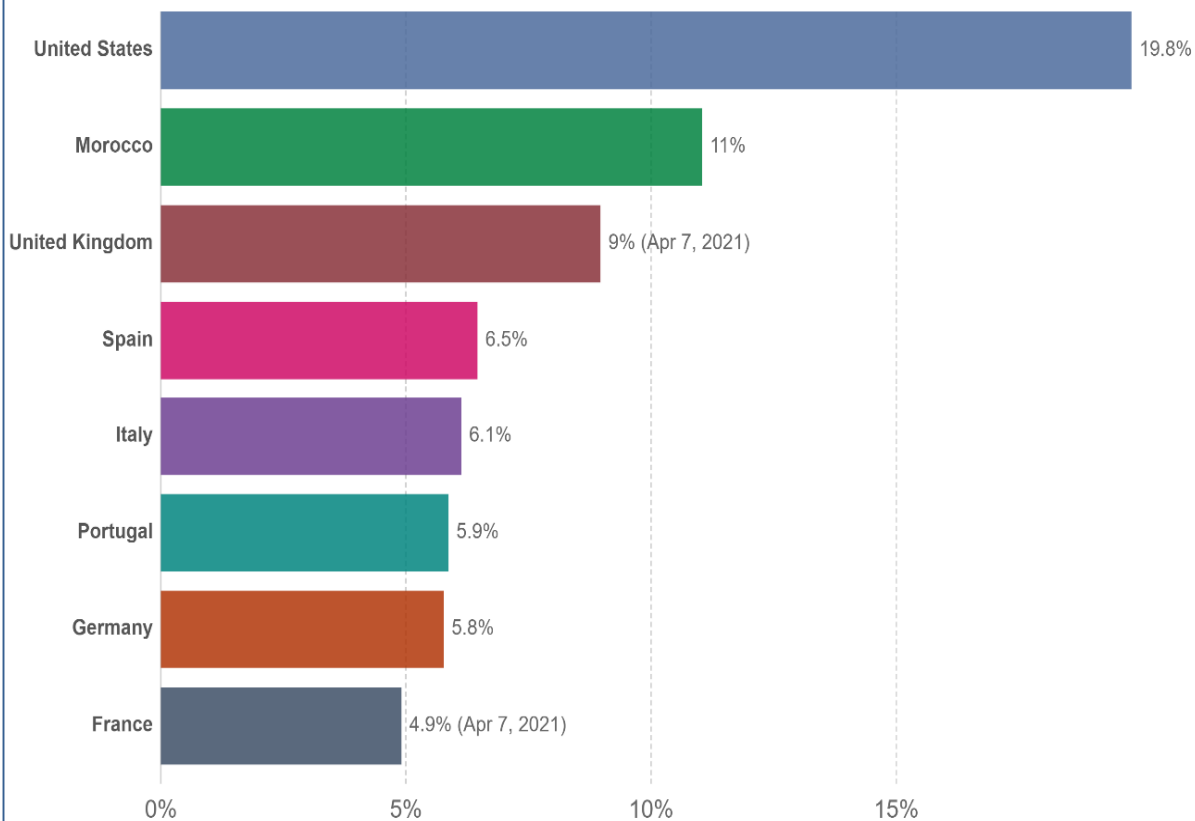
Figure 16: Nombres total de la population ayant reçus au moins une dose dans les pays Arab[216]

Le Maroc dépasse la Royaume unis ainsi que plusieurs pays européens de voisinage tel que la France l’Espagne, Italie et le Portugal., **FIGURE16**

Cela reflète la réussite de la compagnie marocaine de vaccination contre Covid 19, réalisé grâce à des moyens, ressources et gestion marocaine.

Share of the population fully vaccinated against COVID-19, Apr 8, 2021

Share of the total population that have received all doses prescribed by the vaccination protocol. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses.



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 9 April, 10:40 (London time)

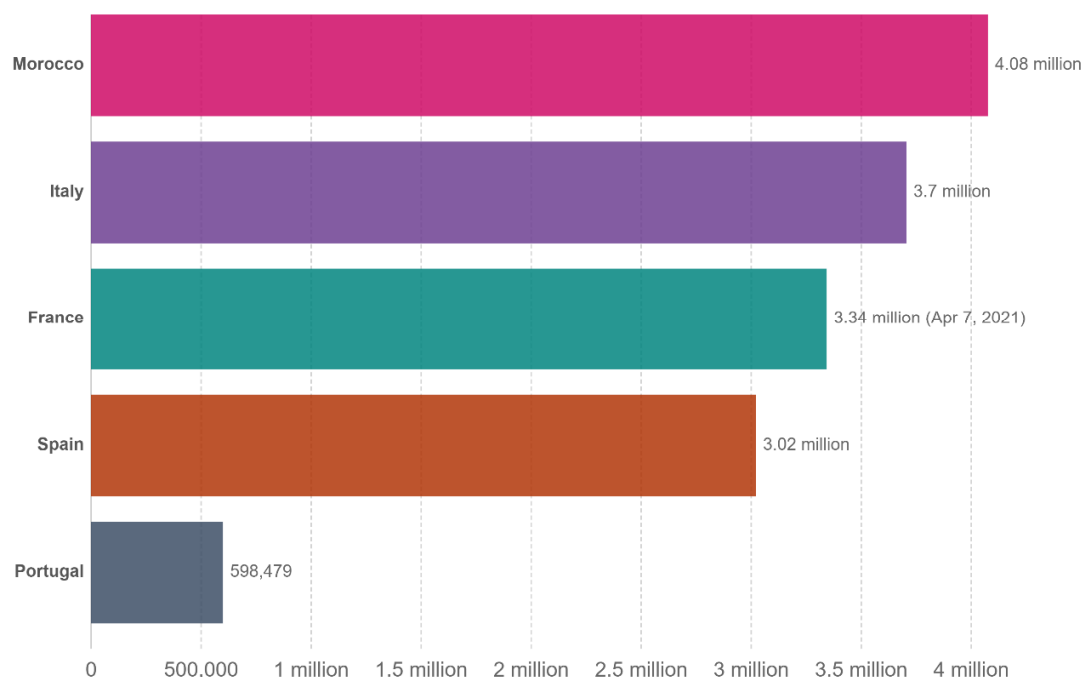
OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Figure 17: Le pourcentage de la population ayant reçus les 2 doses du vaccin contre Covid19[216]

Jusqu'à au 9 Avril 2021 presque 11 pourcents de la population marocaine ont reçu les 2 doses du vaccin contre Covid19.

Number of people fully vaccinated against COVID-19, Apr 8, 2021

Total number of people who received all doses prescribed by the vaccination protocol. This data is only available for countries which report the breakdown of doses administered by first and second doses.



Source: Official data collated by Our World in Data – Last updated 9 April, 10:40 (London time)

OurWorldInData.org/coronavirus • CC BY

Figure 18: Nombres total de la population vaccine au Maroc et dans les pays de voisinage Italie, Espagne, France et Portugal [216]

Le Maroc dépasse les pays de voisinage même dans le nombre de la population vacciné notamment Italie, la France, l'Espagne et le Portugal.

Le Maroc a réalisé un progrès énorme dans sa stratégie de vaccination contre COVID19 dépassants même les efforts des pays développe.

A. Les objectifs de la stratégie nationale de vaccination contre COVID

1. Objectif général

Protéger la population et minimiser impact sociétal et économique de la COVID19 en en réduisant la mortalité.

2. Objectif opérationnel

Assurer un taux de couverture d'au moins 80 % de la population marocaine âge de plus de 17 ans (estime a 25million) par un vaccin sûr et efficace.

3. Mode de vaccination

Compagne nationale de vaccination qui vise la couverture de toute la population cible dans une courte période :3mois.

4. Population cible

La campagne de vaccination contre le virus de la COVID-19 cible les citoyens âgés de plus de 17 ans, selon un schéma vaccinal en deux injections. Cette population cible est estimée à 25 000 000. La priorité sera accordée à certaines cibles en particulier les personnels de première ligne, en l'occurrence, les professionnels de Santé, les autorités publiques, les forces de sécurité et le personnel de l'éducation nationale, ainsi qu'aux personnes âgées et aux personnes vulnérables au virus, et ce, avant de l'élargir au reste de la population. [217]

5. Déroulement de la Campagne national de vaccination

- Sur **12 semaines**.
- En **04 périodes** de **21 jours** (Schéma vaccinale : 02 doses de 21 jours d'intervalle).
- Chaque période est dédiée à **un groupe défini** en vue de maîtriser le flux.
- Cadence de 180 actes vaccinaux par vaccinateur et par jour.
- Création de station de vaccination (Intra-muros et extra muros) pour le respect des mesures de distanciation.
- Chaque centre de santé développe ses activités de vaccination selon 02 modes :
- Fixe : la population se déplace vers la station de vaccination (Localités de moins de 6km)
- Mobile : les équipes de vaccination rattachées à la station qui se déplacent selon un programme pré-établi vers ces points mobiles (Localités de plus de 6km).

À titre indicatif :

- Les hôpitaux
- Les universités et instituts de formation
- Les internats et les cités universitaires

- Les usines et les entreprises à plus de 50 employés.
- Les administrations et communes à plus de 50 employés
- Les prisons
- Les maisons de bienfaisance
- Les Casernes
- Les points de rassemblement

6. Identification des groupes cibles par période

Identification des groupes cibles par périodes



B. Les vaccins contre covid19 utilisés au Maroc

1. Le vaccin AZD1222

AZD1222, aussi connu par le nom de **vaccin Oxford-AstraZeneca**, est un vaccin contre COVID-19 mis au point par l'université d'Oxford et la société AstraZeneca à partir de l'adénovirus ChAdOx1 d'un chimpanzé.

Utilisation de ce vaccin est approuvé aussi par le Royaume Uni le 30 décembre 2020, Inde le 03janvier 2021 et Agence européenne des médicaments le 29 janvier 2021.

a. Composition

Antigène

Une dose (0,5 ml) contient :

- ✓ Au moins $2,5 \times 10^8$ particules virales (U.I.) de l'Adénovirus du chimpanzé, codant la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)
- ✓ Produit dans des cellules de rein embryonnaire humain (HEK) 293 génétiquement modifiées et par la technologie de l'ADN recombinant.
- ✓ Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Excipients

- L-Histidine
- Chlorhydrate de L-histidine monohydraté

- Chlorure de magnésium hexahydraté
 - Polysorbate 80 (E 433)
 - Éthanol (2 mg dans une dose) *
 - Saccharose
 - Chlorure de sodium **
 - Édétate de disodium (dihydraté)
 - Eau pour préparation injectable
- Ce vaccin contient 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 ml. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura pas d'effets notables. Ce vaccin contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose de 0,5 ml, c'est-à-dire essentiellement "sans sodium".

b. Mode et schéma d'utilisation

Injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du bras supérieur. Administre sous forme de 2 injections avec la seconde dose entre 4 et 12 semaines.

c. Forme et présentation



Figure 19: Flacon 5ml de vaccin AstraZeneca

Ce vaccin se présente sous la forme d'une solution pour injection en flacon multidose.

La suspension est incolore à légèrement marron, claire à légèrement opaque, avec un pH de 6,6.

❖ Flacon de 8 doses

- 4 ml de suspension dans un flacon de 8 doses (verre clair de type I) avec bouchon (élastomère avec surcouche d'aluminium). Chaque flacon contient 8 doses de 0,5 ml. Conditionnement de 10 flacons multidoses.

❖ Flacon de 10 doses

- 5 ml de suspension dans un flacon de 10 doses (verre clair de type I) avec bouchon (élastomère avec surcouche d'aluminium). Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml. Conditionnement de 10 flacons multidoses.

d. Conservation

Conserver au réfrigérateur (2 °C à 8 °C).

Ne pas congeler.

Conservez les flacons à l'abri de la lumière à l'intérieur du carton.

Conditions de conservation du flacon non ouvert.

- Six mois si conservés au réfrigérateur (2 °C à 8 °C)

Conditions de conservation du flacon ouvert.

- La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée depuis l'ouverture du flacon (première piqûre d'aiguille) jusqu'à l'administration pendant 48 heures au maximum dans un réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Pendant cette période, le produit peut être conservé et utilisé à des températures allant jusqu'à 30 °C pendant une seule période de 6 heures maximum. Après cette période, le produit doit être jeté. Ne le remettez pas au réfrigérateur.

- D'un point de vue microbiologique, après la première ouverture, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur

e. Performance

Le 1er février 2021, The Lancet publie une étude preprint analysant les détails des études de phase III menées au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud. La protection offerte en espaçant les deux injections de douze semaines est portée à 82 % et la réduction de transmission du virus est de 67 % dès la première dose [219,220].

Une étude récente, qui n'a pas encore été revue par des pairs ou publiée, le Financial Times déclare que le vaccin « a montré une efficacité significativement réduite contre la variante virale 501Y.V2 ». AstraZeneca a confirmé le rapport, affirmant que son vaccin ne semble offrir qu'une protection limitée contre les maladies bénignes causées par la « variante sud-africaine » sur la base des premières données d'une étude menée par l'université du Witwatersrand et l'université d'Oxford. [218]

f. Effets secondaires

Ils sont rares les essais réalisés jusqu'en décembre 2020. Sur les 23 754 volontaires qui ont participé aux essais, seul un patient à qui ce vaccin a été administré a connu un « effet indésirable grave susceptible d'être lié » à cette injection (un cas de [myélite transverse](#)) [221].

En France, après quelques jours de vaccination des personnels médicaux, l'Agence nationale de sécurité du médicament ([ANSM](#)) décrit, le 11 février 2021, des « syndromes grippaux souvent de forte intensité » constituant un « signal potentiel » (un « signal » étant défini comme une « relation entre un médicament et un effet inconnue ou non documentée »). Après 5 jours et 10 000 injections, le vaccin a fait l'objet de 149 déclarations de pharmacovigilance [222]. La forte fièvre, les maux de tête et les courbatures sont signalés comme étant intenses mais de courte durée.

7 avril 2021, l'EMA a fait savoir dans une conférence de presse et un communiqué qu'elle envisageait la possibilité d'un lien entre la vaccination par le vaccin AstraZeneca et de "très rares" accidents thromboemboliques associés à une

thrombopénie [230]. Son comité d'experts (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) précise que les caillots peuvent se produire dans les veines cérébrales ou abdominales (veines splanchniques), mais aussi dans les artères, s'accompagnant de thrombopénie et parfois d'hémorragies, et qu'il n'a pas été identifié de facteurs de prédisposition pouvant conduire à des précautions spécifiques. L'explication retenue pour ces effets est celle, avancée par A. Greinacher, d'une réponse immunitaire semblable à celle qui se produit dans la TIH.

2. Vaccin de SinoPharm

Vaccin entier inactivé anti-covid 19 cultivé sur cellules Vero associé à un adjuvant à base d'Hydroxyde d'aluminium

a. Composition

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

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

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

Le groupe placebo ne contenait que de la solution saline stérile tamponnée au phosphate et un adjuvant (hydroxyde d'aluminium).

Tous les vaccins et placebos ont été approuvés par les Instituts nationaux de contrôle des aliments et des médicaments de Chine.

b. Forme et présentation

Seringue préremplie de 0,5 ml ou à préparer



Figure 20: vaccin de SinoPharm

c. Mode et schéma d'administration

Vaccin est administré par voie intramusculaire sous forme de 2 doses J0 et J21

d. Conservation

Conserver entre **2 et 8°C**, dans un réfrigérateur.

e. Performance

Résultats de l'essai clinique de phase ½ : [223]

Parmi les 320 patients randomisés (âge moyen : 42,8 ans ; 200 femmes [62,5 %]), tous ont terminé l'essai jusqu'à 28 jours après la vaccination complète.

Les titres géométriques moyens d'anticorps neutralisants dans les groupes à faible, moyenne et forte dose au jour 14 après 3 injections étaient respectivement de 316 (IC95, 218-457), 206 (IC95%, 123-343) et 297 (IC95%, 208-424) dans l'essai de phase 1, et de 121 (IC95%, 95-154) et 247 (IC95%, 176-345) au jour 14 après 2 injections chez les participants ayant reçu le vaccin aux jours 0 et 14 et aux jours 0 et 21, respectivement, dans l'essai de phase 2.

Aucune réponse immunitaire humorale (production d'anticorps neutralisants) n'a été observée chez les participants ayant reçu l'adjuvant seul [223]

Sinopharm a annoncé l'efficacité de son vaccin à partir les essais de 3eme phase est estime à 79% mais aucune étude publiée confirmant cette annonce.

f. Effets secondaires

Parmi les 320 patients randomisés (âge moyen : 42,8 ans ; 200 femmes [62,5 %]), tous ont terminé l'essai jusqu'à 28 jours après la vaccination complète. Les effets indésirables sur 7 jours sont survenus chez 3 (12,5 %), 5 (20,8 %), 4 (16,7 %) et 6 (25,0 %) patients dans les groupes adjuvant (hydroxyde d'aluminium) seul, faible dose, dose moyenne et forte dose, respectivement, dans l'essai de phase 1 ; et chez 5 (6,0 %) et 4 (14,3 %) des participants qui ont reçu des injections les jours 0 et 14 pour le vaccin et l'adjuvant seul, respectivement, et 16 (19,0 %) et 5 (17,9 %) des participants qui ont reçu des injections les jours 0 et 21 pour le vaccin et l'adjuvant seul, respectivement, dans l'essai de phase 2. [223]

L'effet indésirable le plus fréquent était la douleur au point d'injection, suivie de la fièvre, qui était légère et de courte durée ; aucun effet indésirable grave n'a été observé

C. Potentiels vaccins contre Covid19 qui pourraient être utilisés au Maroc

1. Vaccin Sputnik V

Connu aussi sous le nom Gam-COVID-Vac, il s'agit d'un vaccin à vecteur viral non répliquatif (Adénovirus), c'est le seul vaccin utilisant 2 types d'adénovirus pour la première et la deuxième dose.

a. Composition

Le gène de protéine S est inséré dans le génome d'un adénovirus humain non répliquatif de type 26 dans la première dose et type 5 pour la deuxième dose.

Chaque dose de vaccin Sputnik V contient 10^{11} particules virales recombinantes (de l'adénovirus 26 ou bien de l'adénovirus 5) exprimant la protéine S.

b. Mode et schéma d'administration

Deux doses par voie intramusculaire : **J0 et J21**.

Le schéma vaccinal comporte deux doses administrées par voie intramusculaire à 21 jours d'intervalle. Une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd26-S est administrée à J0 et une dose contenant l'adénovirus recombinant rAd5-S est administrée à J21 jours.

Cette stratégie consistant à utiliser deux vaccins différents est appelée "prime-boost" ou "amorce-rappel". L'utilisation de deux vecteurs différents, en vue d'éviter l'effet d'une immunité anti-vecteur développée après la première injection et qui pourrait nuire à l'efficacité de la deuxième (Figure 20).

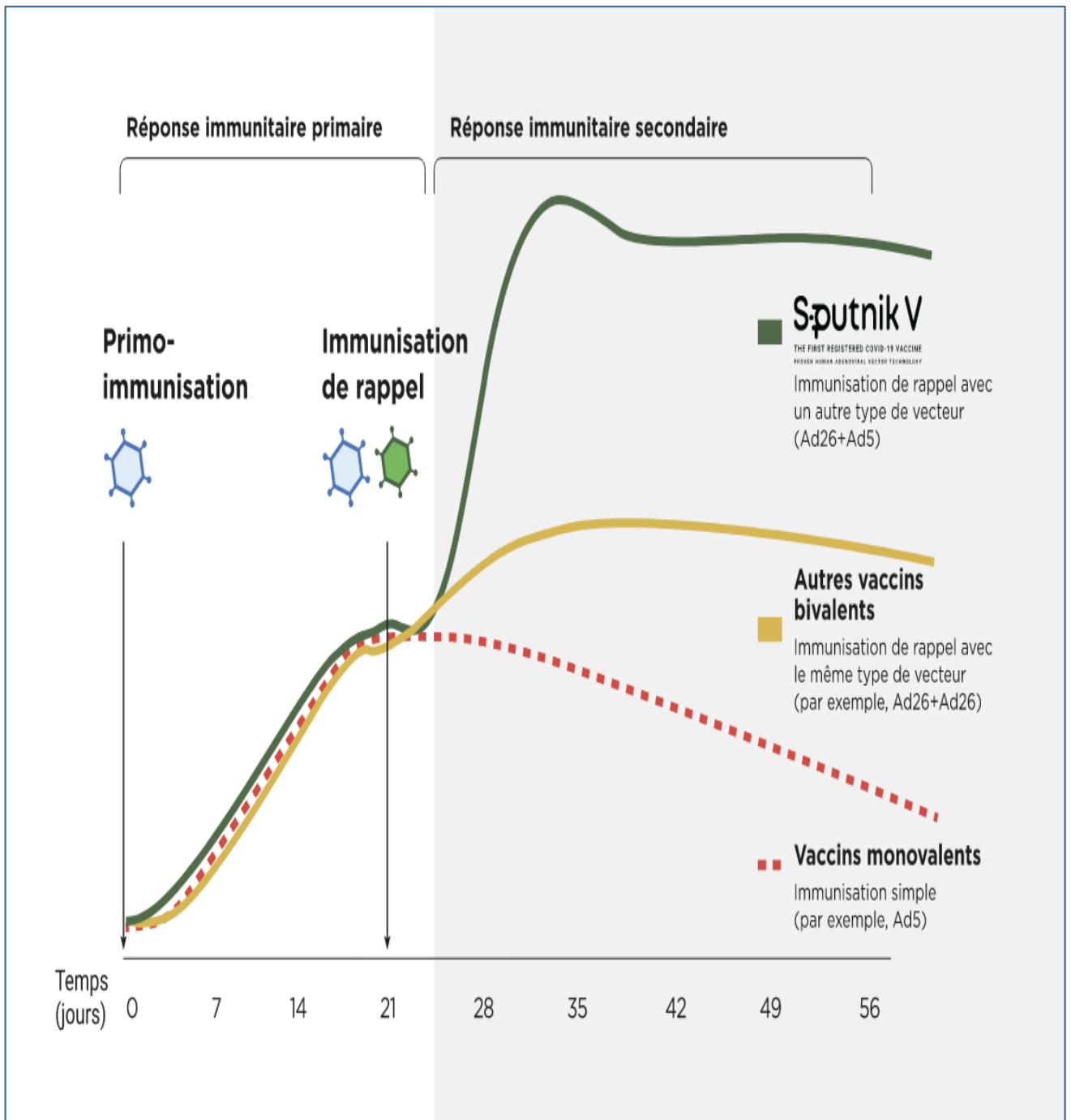


Figure21 : Les avantages de l'immunisation prime-boost [224]

c. Conservation

Sa conservation à long terme et sa distribution se font à -18°C , mais **il peut être conservé entre 2 et 8°C**.

d. Performance

- Selon les études de la phase 3 publiée dans the Lancet [225] portant sur des données concernant 19 866 volontaires ayant reçu les deux injections nécessaires du vaccin Sputnik V ou du placebo, et compte tenu des 78 cas confirmés de COVID-19 à l'étape de contrôle final. **L'efficacité globale du vaccin était de 91,6 %** (IC 95% 85,6-95,2) : on dénombrait 16 cas de Covid 19 dans le groupe vacciné (0,1 %) contre 62 dans le groupe placebo (1,3 %).
- L'efficacité dans tous les sous-groupes d'âge et de sexe était supérieure à 87 % : remarquablement, **elle était de 91,8 % chez les plus de 60 ans.**
- L'efficacité du vaccin contre les formes modérées ou graves était de 100 %, avec 0 cas dans le groupe vacciné contre 20 dans le groupe placebo.

2. Vaccin Janssen

Connu aussi sous le nom Ad26.COV2-S, il s'agit d'un vaccin à vecteur viral non répliquatif, ce vaccin a reçu l'autorisation d'utilisation de OMS, les Etats Unis et Union Européen.

a. Composition

Antigène

- ✓ Le vaccin consiste en un vecteur adénoviral recombinant de type 26 (Ad26.COVS-S) incapable de se répliquer et exprimant la glycoprotéine Spike (encore appelée protéine S ou protéine de spicule) du coronavirus SARS-CoV-2.
- ✓ Une dose (0,5 ml) contient au moins de 8,92 log₁₀ unités infectieuses (U.I.).
- ✓ *Produit dans la lignée cellulaire PER.C6 TetR et par la technologie de l'ADN recombinant.*
- ✓ Le produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Excipients

- acide citrique monohydraté,
- citrate trisodique dihydraté,
- éthanol (environ 2 mg, soit une quantité faible sans effets notables),
- 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HBCD),
- polysorbate 80,
- chlorure de sodium (moins de 1 mmol de sodium par dose de 0,5 mL, soit 23 mg, c'est-à-dire qu'il peut être considéré comme étant "sans sodium"),
- hydroxyde de sodium,
- acide chlorhydrique.

b. Forme et présentation

- Suspension pour injection intramusculaire, administrée en une seule dose de 0,5 ml.
- Suspension incolore à légèrement jaune, claire à très opalescente (pH 6-6,4).
- Flacon multidose de 2,5 ml contenant 5 doses de 0,5 ml : flacon en verre de type I avec bouchon en caoutchouc (chlorobutyle avec surface revêtue de fluoropolymère), sertissage en aluminium un bouchon en plastique bleu.
- Emballage de 10 flacons multidoses.

c. Mode et schéma d'administration

Il est administré en dose unique de 0,5 ml par injection intramusculaire uniquement. Chaque flacon permet d'administrer 5 doses de 0.5ml.

L'administration se fait par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde au niveau de la partie supérieure du bras.

d. Conservation

Le flacon se conserve fermé jusqu'à 3 mois et 6 heures après ouverture dans un réfrigérateur classique (entre 2 à 8°C).

e. Performance

L'efficacité de ce vaccin a été évaluée au cours d'une étude de phase 3 nommée 3001 (Ensemble, n = 43 783 personnes, âge moyen 52 ans). L'étude a été conduite aux États-Unis, en Afrique du Sud et en Amérique latine (Brésil et, dans une moindre mesure, au Chili, en Argentine, en Colombie, au Pérou et au Mexique).

Les résultats montrent une bonne efficacité, de 66 % en moyenne pour prévenir les formes modérées à sévères chez des sujets jamais infectés par le SARS-CoV-2. Cette protection apparaît à partir du 14e jour (taux de protection de l'ordre de 66,9 % après ce délai).

On mesurant indépendamment aux États-Unis, en Afrique de Sud et en Amérique latine, on obtient :

- Aux États-Unis (N=18 205), un taux de 74,4 % (IC95% : 65-81,6) après J14 et de 72 % (IC95% : 58,2-81,7) après J28 ;
- En Afrique du Sud (N=4 969), un taux de 52 % (IC95% : 30,3-67,4) après J14 et de 64 % (IC95% : 41,2-78,7) après J28 ;
- En Amérique latine (N=15 884), un taux de 64,7 % (IC95% : 54,1-73,0) après J14 et de 61 % (IC95% : 46,9-71,8) après J28.

Les résultats observés en Afrique de Sud sont probablement liés à la **forte présence du variant B.1.351** (94,5 % des cas où le virus a été séquencé), alors qu'aux États-Unis le variant « historique » **D614G** dominait (96 % des virus séquencés) et qu'au Brésil (le pays le plus contributeur de participants en Amérique latine), le variant **P.2** (un variant distinct de P.1, le variant « brésilien ») représentait 69,4 % des cas. Les **variants B.1.1.7** (« anglais ») et **P.1 n'ont pas été identifiés dans l'étude**.

Un maintien de l'efficacité du vaccin Ad26.COV.2 contre le variant « sud-africain » est également mis en évidence lorsque **seules les formes sévères à critiques** sont prises en compte :

- Aux États-Unis, le taux de protection contre ces formes était de 78 % (IC95% 33,1-94,6) après J14 et de 85,9 % (IC95% : -9,4-99,7) après J28.
- En Afrique du Sud, ce taux était de 73,1 % (IC95% : 40-89,4) après J14 et de 81,7 % (IC95% : 46,2-95,4) après J28.
- En Amérique latine, ce taux était de 81,9 % (IC95% : 17-98,1) après J14 et de 87,6 % (IC95% : 7,8-99,7) après J28.

Ces données sont particulièrement intéressantes car elles suggèrent qu'**une perte partielle de l'efficacité globale** (du fait d'un variant partiellement résistant) **ne se traduit pas forcément par une perte similaire d'efficacité contre les formes sévères** : dans l'étude 3001, AD26.COV2. S assure **un taux de protection de plus de 80 % contre les formes sévères à critiques** en Afrique du Sud, malgré une efficacité globale légèrement plus faible (**64 % contre 72 % aux États-Unis**).

3. Vaccin De Pfizer Et Biontech

Connu sous le nom de COMIRNATY® ainsi que sous le nom de BNT162b2, il s'agit d'un vaccin à ARN messenger contre COVID19, ce vaccin a reçu l'autorisation d'utilisation urgente de OMS, les Etats unis, Angleterre, et union européenne ainsi que plusieurs pays du Golfe.

a. Composition

Une dose (0,3 mL) contient:

➤ Antigène

ARNm COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) : 30 microgrammes.

Il s'agit de molécules d'acide ribonucléique (ARN) messenger (ARNm) simple brin, avec addition d'une coiffe en 5', produit à l'aide d'une transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes, qui codent la protéine virale de spicule (appelée protéine Spike ou protéine S) du coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la covid 19.

➤ Excipients

❖ Lipides

- ✓ ALC-0315 = bis(2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis (hexane-6,1-diyle)
- ✓ ALC-0159 = 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,Nditétradécylacétamide
- ✓ 1,2- distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
- ✓ Cholestérol

Le composant ALC-0159 contient des molécules de polyéthylène glycol (PEG). Ces molécules, également présentes dans des produits cosmétiques et médicaments, pourraient être à l'origine des rares cas d'anaphylaxie (réaction allergique grave) qui ont été rapportés (fréquence d'environ un cas pour 100 000 vaccinations).

❖ Autres composants

- ✓ *Chlorure de sodium*
- ✓ *Chlorure de potassium*
- ✓ *Phosphate monopotassique*
- ✓ *Phosphate disodique dihydraté*
- ✓ *Saccharose*
- ✓ *Eau pour préparation injectable*

b. Mode et schéma d'administration

Administration par voie intramusculaire après dilution en deux doses (0,3 ml chacune) d'au moins 21 jours d'intervalle.

c. Conservation

➤ Flacon congelé

- 6 mois entre -90 °C et -60 °C ;
- Au cours des 6 mois de conservation, les flacons non ouverts peuvent être conservés et transportés entre -25 °C et -15 °C pendant une période

unique d'un maximum de 2 semaines, puis être replacés à une température de -90 °C à -60 °C.

➤ **Flacon décongelé**

- 5 jours entre 2 °C et 8 °C ;
- Durant les 5 jours de conservation entre 2 °C et 8 °C, il peut être transporté pendant un maximum de 12 heures. Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C.

d. Performance

Dans cet essai clinique randomisé à triple insu, 43 448 sujets de 16 ans et plus en bonne santé ou avec maladie chronique stable, ont été assignés de façon aléatoire soit dans le groupe vaccin BNT162b2 (30 mcg IM en deux doses à 21 jours d'intervalle) soit dans le groupe placebo. Les critères d'exclusion principaux étaient un antécédent d'infection à la COVID-19, une immunosuppression ou la prise d'un traitement immunosuppresseur. Le critère de jugement principal d'efficacité évaluait la capacité du vaccin à prévenir la COVID-19 symptomatique, diagnostiquée au moins sept jours après la seconde dose de vaccin chez les sujets sans infection passée à SARS-CoV-2. Le critère de jugement principal de sécurité évaluait des effets indésirables locaux et systémiques, sollicités ou non sollicités, jusqu'à un mois après la deuxième dose du vaccin.

Les sujets inclus dans l'essai clinique étaient principalement des hommes (51 %), âgés de 52 ans en moyenne (42 % avait plus de 55 ans, 21 % avait 65 ans et plus). L'origine ethnique des participants se composait de 83 % de caucasiens, 9 % de noirs et 28 % d'hispaniques. Des comorbidités étaient présentes chez 21 % des sujets et 35 % étaient obèses.

Après deux mois de suivi, le vaccin s'est avéré efficace ; il y a eu 8 cas de COVID-19 diagnostiqués au moins sept jours après la deuxième dose de vaccin chez les sujets sans infection passée dans le groupe vacciné, comparativement à 162 cas dans le groupe placebo, pour une efficacité vaccinale à 95,0% (IC95% 90,3-97,6). Parmi les participants avec ou sans indice d'infection passée à la COVID19, 9 cas de COVID-19 ayant commencé au moins sept jours après la deuxième dose ont été observés chez les sujets vaccinés, comparativement à 169 chez les sujets recevant un placebo, ce qui donne une efficacité vaccinale de 94,6 % (IC 95 %, 89,9-97,3). À noter qu'une efficacité vaccinale au moins partielle semble apparaître environ douze jours après la première dose du vaccin.

Il y a eu également une diminution du critère de jugement secondaire principal qui évaluait l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 grave avec le vaccin, avec 1 cas de COVID-19 grave dans le groupe vacciné contre 9 dans le groupe placebo (efficacité vaccinale à 88,9 %, IC 95 % 20,1-99,7). [226]

<i>Sous-groupe</i>	<i>Vaccin Comirnaty Na = 18 198 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)</i>	<i>Placebo Na = 18 325 Cas n1^b Durée de surveillance^c (n2^d)</i>	<i>Efficacité vaccinale% (IC à 95 %)^f</i>
<i>Tous les sujets^a</i>	8 2.214 (17.411)	162 2 222 (17.511)	95,0 (90,0 ; 97,9)
<i>16-64 ans</i>	7 1.706 (13.549)	143 1 710 (13.618)	95,1 (89,6 ; 98,1)
<i>≥ 65 ans</i>	1 0,508 (3.848)	19 0,511 (3.880)	94,7 (66,7 ; 99,9)
<i>65-74 ans</i>	1 0,406 (3.074)	14 0,406 (3.095)	92,9 (53,1 ; 99,8)
<i>≥ 75 ans</i>	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1 ; 100,0)

Tableau VI: Efficacité du vaccin Comirnaty [première survenue d'une Covid 19 à partir de 7 jours après la deuxième dose, par sous-groupe d'âge - participants sans infection antérieure avant le délai de 7 jours après la deuxième dose - population évaluable pour l'efficacité (7 jours)]

Légende :

- ✓ Les cas confirmés ont été déterminés par RT-PCR en présence d'au moins un symptôme concordant avec une covid 19 [*Définition des cas - Présence d'au moins un symptôme parmi les suivants : fièvre, toux nouvellement apparue ou amplifiée, essoufflement nouvellement apparu ou amplifié, frissons, douleurs musculaires nouvellement apparues ou amplifiées, perte de goût ou de l'odorat nouvellement apparue, maux de gorge, diarrhée ou vomissements].
- ✓ Les participants ne présentant aucun critère sérologique ou virologique (avant le délai de 7 jours après avoir reçu la dernière dose) d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (c.-à-d. absence d'anticorps [sérique] fixant la protéine N lors de la visite 1 et sans détection de SARS-CoV-2 par le test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) [prélèvement nasal] lors des visites 1 et 2) et ayant eu un résultat négatif au test TAAN (prélèvement nasal) lors de toute visite non programmée avant le délai de 7 jours après la dose 2 ont été inclus dans l'analyse.
- ✓ a : N = nombre de participants dans le groupe indiqué.
- ✓ b : n1 = nombre de participants répondant à la définition du critère d'évaluation.
- ✓ c : Durée de surveillance totale en 1 000 personne-années pour le critère d'évaluation indiqué sur l'ensemble des sujets au sein de chaque groupe à risque pour le critère d'évaluation. La période de temps pour le cumul des cas de Covid 19 s'étend de 7 jours après la dose 2 jusqu'à la fin de la période de surveillance.
- ✓ d : n2 = nombre de sujets à risque pour le critère d'évaluation.
- ✓ e : Aucun cas confirmé n'a été identifié parmi les participants âgés de 12 à 15 ans.
- ✓ f : L'intervalle de confiance (IC) pour l'efficacité du vaccin est issu de la méthode de Clopper-Pearson avec ajustement en fonction de la durée de surveillance. IC non ajusté pour tenir compte de la multiplicité.

Dans Ecosse et Angleterre pays connu par la propagation de la variante britannique, on a estimé que La première dose du vaccin a été associée à une **efficacité vaccinale de 85 % (IC95% : 76 à 91) contre l'hospitalisation pour covid 19**, 28 à 34 jours après la vaccination dans Ecosse.

Dans Angleterre L'efficacité du vaccin 10 à 13 jours après la vaccination, est Estimé à une efficacité de 70 % (IC à 95 % 59-78 %) de 28 à 34 jours, et à **partir de 14 jours après la deuxième dose, une efficacité de 89 % (IC à 95 % : 85-93 %) est observée.**

Les personnes âgées de plus de 70 ans vaccinées à partir du 4 janvier 2021 présentaient un risque de Covid 19 similaire à celui des personnes non vaccinées. Avec le vaccin Comirnaty, **l'efficacité sur le terrain a atteint 61 % (IC 95 % : 51-69 %) de 28 à 34 jours après la vaccination**, puis a plafonné.

Une seule dose est efficace à environ 80 % pour prévenir l'hospitalisation et 85 % pour prévenir le décès causé par la covid 19.

4. VACCIN DE MODERNA

Connu aussi sous la dénomination Moderna mRNA-1273, il s'agit d'un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié), ce vaccin a reçu l'autorisation d'utilisation de OMS, les Etats unis, l'union européen, et grand Bretagne.

Il se présente en multidose contenant 10 doses de 0,5 ml.

a. Composition

➤ Antigène

Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messenger (ARNm) (encapsulé dans les nanoparticules lipidiques SM-102).

ARN messenger (ARNm) monocaténaire, avec addition d'une coiffe en 5', produit par transcription *in vitro* sans cellule à partir des matrices d'ADN correspondantes, codant la protéine de spicule (protéine spike ou protéine S) du coronavirus SARS-CoV-2.

➤ Autres composants

❖ Lipides

Teneur totale en lipides : 1,93 mg

- Lipide SM-102
- Cholestérol
- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)
- 1,2-dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG 2000 DMG)

❖ Autres composants

- trométhamine : 0,31 mg
- chlorhydrate de trométhamine : 1,18 mg
- acide acétique : 0,043 mg
- acétate de sodium trihydraté : 0,12 mg
- saccharose : 43,5 mg
- eau pour préparation injectables

Le vaccin "COVID-19 Vaccine Moderna" ne contient pas de conservateur.

b. Mode et schéma d'administration

Administration en 2 doses (0,5 ml chacune), par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde (partie supérieure du bras).

Il est recommandé d'administrer la seconde dose **28 jours** après la première.

c. Conservation

1. Précautions spéciales pour la conservation

- *Conserver dans un congélateur à une température comprise entre -25 °C et -15 °C.*
- *Conservation dans le carton d'origine pour protéger le vaccin de la lumière.*
- *Ne pas stocker sur de la glace sèche ou à une température inférieure à -40 °C.*

2. Flacon non ouvert

- *Durée de conservation : 7 mois de -25 °C à -15 °C.*
- *Le flacon non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant 30 jours au maximum.*
- *Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.*
- *Le flacon non ouvert peut être conservé à une température comprise entre 8 et 25 °C pendant 12 heures au maximum après l'avoir sorti du réfrigérateur.*

3. Flacon ouvert (perforé)

- *La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à une température de 2 °C à 25 °C après la ponction initiale du flacon*
- *D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.*
- *Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.*

d. Performance

L'étude clinique de phase 3 [227], randomisée, contrôlée contre placebo et en aveugle (NCT04470427) a exclu les personnes immunodéprimées ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédents, ainsi que les participantes enceintes ou ayant des antécédents connus d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants dont l'infection par le VIH était stable n'ont pas été exclus. Les vaccins antigrippaux pouvaient être administrés 14 jours avant ou 14 jours après toute dose de "COVID-19 Vaccine Moderna". Les participants devaient également respecter un intervalle minimum de 3 mois après avoir reçu des produits sanguins ou plasmatiques ou des immunoglobulines avant l'étude afin de recevoir soit un placebo soit le vaccin.

Au total, 30 351 sujets ont été suivis pendant une période médiane de 92 jours (extrêmes : 1 à 122 jours) pour l'apparition d'une Covid 19.

La population de l'analyse primaire d'efficacité (appelée Per Protocol Set ou PPS), comprenait 28 207 personnes qui avaient reçu soit le vaccin "COVID-19 Vaccine Moderna » (n=14 134) soit un placebo (n=14 073) et dont le statut de départ à l'égard du SARS-CoV-2 était négatif. L'analyse en per protocole consiste à analyser uniquement les patients ayant scrupuleusement respecté le protocole de l'essai clinique (NDLR). La population de l'étude PPS comprenait 47,4 % de femmes, 52,6 % d'hommes, 79,5 % de Blancs, 9,7 % d'Afro-Américains, 4,6 % d'Asiatiques et 6, 2% d'autres personnes ; 19,7 % des participants se sont identifiés comme hispaniques ou latinos. L'âge médian des personnes était de 53 ans (fourchette 18-94). Une fenêtre de dosage de -7 à +14 jours pour l'administration de la deuxième dose (prévue à J 29) a été autorisée pour l'inclusion dans le PPS.

La proportion de personnes ayant reçu la seconde dose entre 25 et 35 jours après la première dose était de 98 % (correspondant à -3 à +7 jours autour de l'intervalle de 28 jours) [227].

Les cas de Covid 19 ont été confirmés par RT PCR et validés par un comité d'arbitrage clinique. L'efficacité du vaccin dans son ensemble et par groupe d'âge clé est présentée dans le tableau 7.

Age (ans)	Vaccin Covid19 Moderna			Placebo			Efficacité Vaccinale
	N1	Cas2	Taux incidence3	N1	Cas2	Taux incidence3	
≥ 18	14.134	11	3.328	14.073	185	56.510	94,1 % (89.3;96.8)4
18-64	10.551	7	2.875	10.521	156	64.625	95,6 % (90.6;97.9)
≥ 65	3.583	4	4.595	3 552	29	33.728	86,4 % (61.4;95.2)
65-74	2.953	4	5.586	2.864	22	31.744	82,4% (48.9;93.9)
≥ 75	630	0	0	688	7	41.968	100% (NS5 100)

Tableau VII: Analyse de l'efficacité du vaccin contre les cas confirmés de covid 19*, quelle que soit la gravité, à partir de 14 jours après la seconde dose - Ensemble de la population étudiée en "per protocole"[227].

LEGENDE :

* Cas de covid 9 symptomatique nécessitant un résultat positif à la RT-PCR et au moins deux symptômes généraux ou un symptôme respiratoire. Cas commençant 14 jours après la seconde dose.

1 Nombre de participants à l'essai clinique dans le groupe considéré.

2 Nombre de cas de Covid 19 dans le groupe considéré.

3 Taux d'incidence de la Covid 19 pour 1 000 personnes-années.

4 Efficacité du vaccin et intervalle de confiance (IC) à 95% du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié. L'intervalle de confiance n'est pas ajusté pour la multiplicité. Les analyses statistiques ajustées en fonction de la multiplicité ont été effectuées dans le cadre d'une analyse intermédiaire basée sur un nombre inférieur de cas de covid 19, non rapportés ici.

5 NS : non significatif

Parmi toutes les personnes appartenant à la population PPS (per protocole), aucun cas de covid 19 grave n'a été signalé dans le groupe vaccin contre 30 des 185 (16 %) cas signalés dans le groupe placebo. Sur les 30 participants atteints d'une maladie grave, 9 ont été hospitalisés, dont 2 ont été admis dans une unité de soins intensifs. La majorité des cas graves restants ne remplissaient que le critère de saturation en oxygène (SpO2) pour la maladie grave (≤ 93 %).

L'efficacité du vaccin "COVID-19 Vaccine Moderna" pour prévenir Covid 19, indépendamment d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 (déterminée par la sérologie de base et l'analyse d'échantillons prélevés sur le nasopharynx) à partir de 14 jours après la deuxième dose était de **93,6 %** (intervalle de confiance à **95 % : 88,5 à 96,4 %**).

En outre, des analyses de sous-groupes du paramètre d'efficacité principal ont montré des estimations de points d'efficacité similaires entre les sexes, les groupes ethniques et les participants présentant des comorbidités médicales associées à un risque élevé de COVID-19 grave.



Conclusion



Dans une période extrêmement courte dans presque 11 mois plusieurs plateformes vaccinales ont été développées contre covid19 cela est le fruit de centaines de recherches réalisées :

- ✓ Recherches sur les virus de Sars COV1 et Mers Cov et sur le développement des vaccins efficaces contre eux*
- ✓ Analyse structurale et génomique de sars cov2 ainsi que les recherches pour comprendre la réponse immunitaire innée cellulaire et humorale contre Sars Cov 2 et sa relation avec la sévérité de tableau clinique.*
- ✓ Et les recherches réalisées par des universités et labo pour développement de nouvelle plateforme vaccinale a utilisé dans le domaine de cancérologie et contre des pathologies émergentes et/ou réémergentes comme les virus de Zika et Ebola.*

Certains vaccins sont à la 3 -ème phase et ont reçus des autorisations d'utilisation urgente notamment les vaccins à ARN de Pfizer/Biontech et Moderna le vaccin à vecteur viral de AstraZenca/Oxford et les vaccins de Sinopharm et Coronavac .

Le 28 janvier 2020 le Maroc est le premier pays africain à commencer une campagne de vaccination contre covid19 en fin de vacciner au moins 80% de la population plus de 17 ans, une campagne qui a réalisé jusqu'à aujourd'hui le 10 avril un succès dépassant même les pays européens et de voisinage.

Les questions qui se posent actuellement :

- ✓ *Y aura-t-il des effets secondaires grave lie à ces vaccins à long terme ?*
- ✓ *Seront-ils efficaces contre les nouvelles variantes de Sars Cov 2 ?*
- ✓ *Est-ce que la production des vaccins est suffisante pour répondre aux besoins mondiaux ?*
- ✓ *Quelle est la durée de cette protection ?*



Résumés



RESUME

Titre : Stratégie vaccinale dans la lutte contre la Covid19

Auteur : EL KARTOUTI FAYCAL

Mots clés : physiopathologie de la Covid -réponse vaccinale contre la Covid -plan national

Décembre 2019, un nouveau coronavirus est identifié à Wuhan, province de Hubei dans la Chine. Février 2020 OMS attribue le nom Covid19 à la maladie causée par ce virus, initialement *appelé nCoV-2019 puis SARS-CoV2 par le comité international de taxonomie des virus, sa transmission globale rapide a posé une urgence sanitaire à échelle internationale.*

Après identification du virus et son génome ainsi que plusieurs recherches réalisées en parallèle sur la réponse immunitaire innée et adaptative contre sars cov2, plusieurs plateformes vaccinales associés ou non aux adjuvants sont développés contre Covid19.

300 projets vaccinales, dont 40 sont au cours des essais cliniques et 10 sont dans la phase 3, parmi eux certains vaccins ont eu des autorisations pour utilisation urgente dans plusieurs pays et par OMS.

Le 28 janvier 2021, sous les directives de sa majesté royale Mohammed VI le Maroc a entamé une stratégie de vaccination national contre Covid 19.

SUMMARY

Title: Vaccination strategy against Covid19

Author: EL KARTOUTI FAYCAL

Keywords: Covid physiopathology-vaccinal response against Covid19 -National plan

December 2019, a new coronavirus is identified in Wuhan, Hubei province in China. February 2020, WHO assigns the name Covid19 to the disease caused by this virus initially called nCoV-2019 then SARS-CoV2 by the International Committee on Virus Taxonomy, its rapid global transmission has posed an international health emergency.

After identification of the virus and its genome as well as several researches carried out in parallel on the immune response innate and adaptive against Sars Cov2, several vaccine platforms associated or not with adjuvants have been developed against Covid19.

300 vaccine projects, 40 of which are in clinical trials and 10 of them are in phase 3, some of them got emergency use authorizations in several countries and by WHO.

On January 28, 2021, under orders of His Royal Majesty Mohammed VI, Morocco began a national Covid-19 vaccination strategy.

خلاصة

العنوان: برنامج التلقيح ضد كوفيد19

المؤلف: فيصل الكرطوطي

الكلمات الرئيسية: البرنامج الوطني-استجابة اللقاح ضد كوفيد19-الفيولوجيا المرضية لكوفيد19

في دجنبر 2019 ، تم التعرف على فيروس كورونا جديد بووهان مقاطعة هوبي بالصين. في فبراير 2021 م.ص.ع تطلق اسم كوفيد19 على المرض الذي يسببه هذا الفيروس الذي لقب بالبداية ن كوف-2019 قبل ان يطلق عليه اسم سارس-كوف2 من طرف اللجنة الدولية لتصنيف الفيروسات . وقد شكل انتقاله السريع على الصعيد العالمي حالة طوارئ صحية دولية.

وبعد التعرف على الفيروس و رمزه الجيني بالتزامن من العديد من الابحاث حول الاستجابة المناعية الطبيعية و النوعية ضد فيروس سارس-كوف 2 ، تم تطوير العديد من منصات اللقاح المرتبطة أو الغير مرتبطة بالمواد المساعدة ضد كوفيد 19.

يوجد 300 مشروع لقاح ، 40 منها بمرحلة التجارب السريرية و10 لقاحات بالمرحلة الثالثة ، بل و حصل البعض منها على رخص استعمال مستعجل بعدة دول و من طرف م.ص.ع .

في 28 يناير 2021 ، تحت أوامر من جلالة الملك محمد السادس ، بدأ المغرب استراتيجية وطنية للتطعيم ضد كوفيد 19.



Références



- [1] **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.** A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
- [2] **Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al.** SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet.* 2020;395(10228):949-950.
- [3] **Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.** MERS, SARS, and Ebola: the role of superspreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe.* 2015;18(4):398-401.
- [4] **Mousavizadeh L, Ghasemi S.** Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- [5] **Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M.** Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep* 2020;19:100682. <http://dx.doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- [6] **Jungreis I, Sealfon R, Kellis M.** Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-pandemic mutations [preprint]. *bioRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955>
- [7] **Chen WH, Hotez PJ, Bottazzi ME.** Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Hum Vaccin Immunother* 2020;16(6):1239-42. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560>
- [8] **van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al.** Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1564-1567
- [9] **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al.** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020: Apr 1. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
- [10] **Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al.** Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis.* 2020;S1473-3099(20)30200-0. doi:10.1016/S1473-3099(20)30200-0

- [11] **Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al.** Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;e203786. doi:10.1001/jama.2020.3786
- [12] **Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al.** Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020:m1443.
- [13] **Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al.** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020. May 1. doi: 10.1126/science.abc1669
- [14] **Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al.** Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020;e204621. doi:10.1001/jama.2020.4621
- [15] **Rowe T, Gao G, Hogan RJ, Crystal RG, Voss TG, Grant RL, et al.** Macaque model for severe acute respiratory syndrome. *J Virol* 2004;78(20):11401-4.
<http://dx.doi.org/10.1128/jvi.78.20.11401-11404.2004>
- [16] **Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al.** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
- [17] **Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al.** Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell* 2020 Apr 7. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045
- [18] **de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ.** Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;419:1–42.
- [19] **Wit E de, Doremalen N van, Falzarano D, Munster VJ.** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–34.

- [20] **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.** SARSCoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020:S0092867420302294.
- [21] **Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E.** The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
- [22] **Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D.** Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2)
- [23] **Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al.** SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020:1–3.
- [24] **Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, et al.** Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(9):2351-6. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- [25] **Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al.** Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID19). *Clin Infect Dis* 2020;71(15):778-85. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- [26] **Okba NM, Müller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al.** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. *Emerg Infect Dis* 2020;26(7):1478-88. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2607.200841>
- [27] **Amanat F, Stadlbauer D, Strohmeier S, Nguyen TH, Chromikova V, McMahon M, et al.** A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nat Med* 2020;26(7):1033-6. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>

- [28] **Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al.** Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [preprint]. medRxiv 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>
- [29] **Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M.** A 193-amino acid fragment of the SARS coronavirus S protein efficiently binds angiotensin-converting enzyme 2. *J Biol Chem* 2004;279(5):3197201. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.C300520200>
- [30] **Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al.** Characterization of the receptorbinding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* 2020;17(6):613-20. <http://dx.doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
- [31] **To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al.** Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):565-574
- [32] **Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al.** SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. medRxiv 2020.04.21.20068858 <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>
- [33] **Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al.** Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582- 1589.
- [34] **Beytout. J, Laurichesse H et Rey M.** vaccinations. *Encycl Med chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), maladies infectieuses*, 8-002-1010, 2001 : 14.
- [35] **Nizar Ajjan.** Les différents types de vaccins et leurs histoires. *La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins* 2009 ; 3-8.

- [36] **To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al.** Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):565- 74. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)
- [37] **Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, Wu NC, et al.** Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro Surveill* 2020;25(16):2000421. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.16.2000421>
- [38] **Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al.** IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: a longitudinal study. *Clin Chim Acta* 2020;507:164-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.026>
- [39] **Dahlke C, Heidepriem J, Kobbe R, Santer R, Koch T, Fathi A, et al.** Distinct early IgA profile may determine severity of COVID-19 symptoms: an immunological case series [preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20059733>
- [40] **Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, Anna F, Claer L, et al.** IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 [preprint]. *medRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532>
- [41] **225. Lelièvre JD.** Les vaccins de demain. *Rev Fr Lab* 2019;(512):52–63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X\(19\)30258-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1773-035X(19)30258-8)
- [42] **Chen Z, John Wherry E.** T cell responses in patients with COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020;20(9):529-36. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6>
- [43] **Tan W, Lu Y, Zhang J, Wang J, Dan Y, Tan Z, et al.** Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19 [preprint]. *medRxiv* 2020.

- [44] **Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al.** Broad and strong memory CD4(+) and CD8(+) T cells induced by SARSCoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol* 2020;21(11):1336-45. <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-0782-6>
- [45] **de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ.** SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(8):523-34. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- [46] **Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CY, Hafezi M, Chia A, et al.** SARS-CoV-2- specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020;584(7821):457-62.
- [47] **Sekine T, Perez-Potti A, RiveraBallesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al.** Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID19. *Cell* 2020;183(1):158-68 e14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
- [48] **Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M.** Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 2020;368(6493):860-8. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb5793>
- [49] **Allie SR, Bradley JE, Mudunuru U, Schultz MD, Graf BA, Lund FE, et al.** The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter. *Nat Immunol* 2019;20(1):97-108
- [50] **van Braeckel-Budimir N, Harty JT.** Influenza-induced lung T(rm): not all memories last forever. *Immunol Cell Biol* 2017;95(8):651- 5. <http://dx.doi.org/10.1038/icb.2017.32>
- [51] **Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB.** SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet* 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32137-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32137-1)

- [52] **Hotez PJ, Bottazzi ME, Corry DB.** The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement. *Microbes Infect* 2020;22(4-5):165-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04.005>
- [53] **Orlov M, Wander PL, Morrell ED, Mikacenic C, Wurfel MM.** A case for targeting Th17 cells and IL-17A in SARS-CoV-2 infections. *J Immunol* 2020;205(4):892-8. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.2000554>
- [54] **Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C.** Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
- [55] **Kaneko N, Kuo HH, Boucau J, Farmer JR, Allard-Chamard H, Mahajan VS, et al.** Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell* 2020;183(1):143-57 e13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>
- [56] **F. Negro et al. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? Publication Date: 16.04.2020, Swiss Med Wkly. 2020;150:w20249**
Réviseur : Pr Jean-François Balavoine
- [57] **Jaume M, Yip MS, Cheung CY, Leung HL, Li PH, Kien F, et al.** Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol* 2011;85(20):10582-97. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00671-11>
- [58] **.Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, et al.** Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(2):208-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090>.
- [59] **Yip MS, Leung NH, Cheung CY, Li PH, Lee HH, Daëron M, et al.** Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Virol J* 2014;11:82. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-422x-11-82>

- [60] **Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al.** Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4(4). <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.123158>
- [61] [61] Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, Newman PC, Garron T, Atmar RL, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS ONE* 2012;7(4):e35421. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035421>
- [62] **Deng Y, Lan J, Bao L, Huang B, Ye F, Chen Y, et al.** Enhanced protection in mice induced by immunization with inactivated whole viruses compare to spike protein of middle east respiratory syndrome coronavirus. *Emerg Microbes Infect* 2018;7(1):60. <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-018-0056-7>
- [63] **Yasui F, Kai C, Kitabatake M, Inoue S, Yoneda M, Yokochi S, et al.** Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol* 2008;181(9):6337-48. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.9.6337>
- [64] **Honda-Okubo Y, Barnard D, Ong CH, Peng BH, Tseng CT, Petrovsky N.** Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus vaccines formulated with delta inulin adjuvants provide enhanced protection while ameliorating lung eosinophilic immunopathology. *J Virol* 2015;89(6):2995- 3007. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.02980-14>
- [65] **Park WB, Perera RA, Choe PG, Lau EH, Choi SJ, Chun JY, et al.** Kinetics of serologic responses to MERS coronavirus infection in humans, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2015;21(12):2186-9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2112.151421>
- [66] **Medicago announces positive results in animal trials for its vaccine candidate against COVID-19** [En ligne] 2020. <https://www.businesswire.com/news/home/20200514005745/en/Medicago-AnnouncesPositive-Results-in-Animal-Trials-for-ItsVaccine-Candidate-Against-COVID-19>

- [67] **«*Laboratoire Genopole® Plant Process Innovation (Genopole® PPI)*, interview d'Andéol Falcon» [archive]**, Evry Sciences et Innovation (PSEVS), 3 décembre 2012 (consulté le 18 avril 2015).
- [68] **Nizar Ajjan**. Les différents types de vaccins et leurs histoires. La vaccination : manuel pratique de tous les vaccins 2009 ; 3-8.
- [69] **Almazán F, DeDiego ML, Sola I, Zuñiga S, Nieto-Torres JL, Marquez-Jurado S, et al**. Engineering a replication-competent, propagation-defective Middle East respiratory syndrome coronavirus as a vaccine candidate. *mBio* 2013;4(5):e00650-13. <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00650-13>
- [70] **Netland J, DeDiego ML, Zhao J, Fett C, Álvarez E, Nieto-Torres JL, et al**. Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology* 2010;399(1):120-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2010.01.004>
- [71] **Hou Y, Meulia T, Gao X, Saif LJ, Wang Q**. Deletion of both the tyrosine-based endocytosis signal and the endoplasmic reticulum retrieval signal in the cytoplasmic tail of spike protein attenuates porcine epidemic diarrhea virus in pigs. *J Virol* 2019;93(2):e01758-18. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01758-18>
- [72] **Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Nieto-Torres JL, DeDiego ML, CastañoRodriguez C, Fernandez-Delgado R, et al**. Identification of the mechanisms causing reversion to virulence in an attenuated SARSCoV for the design of a genetically stable vaccine. *PLoS Pathog* 2015;11(10):e1005215. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1005215>
- [73] **Tao Y, Shi M, Chommanard C, Queen K, Zhang J, Markotter W, et al**. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history. *J Virol* 2017;91(5). <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01953-16>
- [74] **Murdin AD, Barreto L, Plotkin S**. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. *Vaccine* 1996;14(8):735-46. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(95\)00211-I](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(95)00211-I)

- [75] **Vellozzi C, Burwen DR, Dobardzic A, Ball R, Walton K, Haber P.** Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine* 2009;27(15):2114- 20.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.125>
- [76] **Tahir Ul Qamar M, Saleem S, Ashfaq UA, Bari A, Anwar F, Alqahtani S.** Epitope-based peptide vaccine design and target site depiction against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: an immune-informatics study. *J Transl Med* 2019;17(1):362.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-2116-8>
- [77] **Watanabe Y, Allen JD, Wrapp D, McLellan JS, Crispin M.** Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science* 2020;369(6501):330-3.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abb9983>
- [78] **Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al.** Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA* 2020;324(10):951-60.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- [79] **Wang H, Zhang Y, Huang B, Deng W, Quan Y, Wang W, et al.** Development of an inactivated vaccine candidate, BBIBP-CorV, with potent protection against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;182(3):713-21 e9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- [80] **Chen J, Miao L, Li JM, Li YY, Zhu QY, Zhou CL, et al.** Receptor-binding domain of SARS-Cov spike protein: soluble expression in *E. coli*, purification and functional characterization. *World J Gastroenterol* 2005;11(39):6159-64.
<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v11.i39.6159>
- [81] **Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, et al.** SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVXCoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice [preprint]. *bioRxiv* 2020.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.06.29.178509>

- [82] **Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al.** Phase 1-2 trial of a SARS-CoV2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
- [83] **Donaldson B, Lateef Z, Walker GF, Young SL, Ward VK.** Virus-like particle vaccines: immunology and formulation for clinical translation. *Expert Rev Vaccines* 2018;17(9):833-49. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1516552>
- [84] **Lu X, Chen Y, Bai B, Hu H, Tao L, Yang J, et al.** Immune responses against severe acute respiratory syndrome coronavirus induced by virus-like particles in mice. *Immunology* 2007;122(4):496-502. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2007.02676.x>
- [85] **Lokugamage KG, Yoshikawa-Iwata N, Ito N, Watts DM, Wyde PR, Wang N, et al.** Chimeric coronavirus-like particles carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus (SCoV) S protein protect mice against challenge with SCoV. *Vaccine* 2008;26(6):797-808. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.11.092>
- [86] **Naskalska A, Dabrowska A, Nowak P, Szczepanski A, Jasik K, Milewska A, et al.** Novel coronavirus-like particles targeting cells lining the respiratory tract. *PLoS ONE* 2018;13(9):e0203489. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0203489>
- [87] **Plotkin SA.** Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(12):2755-62. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1306615>
- [88] **Buchbinder SP, Mehrotra DV, Duerr A, Fitzgerald DW, Mogg R, Li D, et al.** Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the Step Study): a double-blind, randomised, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet* 2008;372(9653):1881-93. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61591-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61591-3)
- [89] **Zhu FC, Wurie AH, Hou LH, Liang Q, Li YH, Russell JB, et al.** Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10069):621-8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32617-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32617-4)

- [90] **Zak DE, Andersen-Nissen E, Peterson ER, Sato A, Hamilton MK, Borgerding J, et al.** Merck Ad5/HIV induces broad innate immune activation that predicts CD8⁺ T-cell responses but is attenuated by preexisting Ad5 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109(50):E3503-12. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1208972109>
- [91] **Mast TC, Kierstead L, Gupta SB, Nikas AA, Kallas EG, Novitsky V, et al.** International epidemiology of human pre-existing adenovirus (Ad) type-5, type-6, type-26 and type-36 neutralizing antibodies: correlates of high Ad5 titers and implications for potential HIV vaccine trials. *Vaccine* 2010;28(4):950-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.145>
- [92] **Tapia MD, Sow SO, Lyke KE, Haidara FC, Diallo F, Doumbia M, et al.** Use of ChAd3-EBOZ Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16(1):31-42. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00362-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00362-x)
- [93] **Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al.** Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet* 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3)
- [94] **Organisation mondiale de la santé.** Vaccin Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo. *Relevé Epidémiol Hebdo* 2020;95(4):28-30.
- [95] **Zhai X, Sun J, Yan Z, Zhang J, Zhao J, Zhao Z, et al.** Comparison of SARS-CoV-2 spike protein binding to ACE2 receptors from human, pets, farm animals, and putative intermediate hosts. *J Virol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00831-20>
- [96] **Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al.** Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, nonrandomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 2020;396(10255):887-97. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)

- [97] **Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al.** Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viralvectored vaccine: a dose-escalation, openlabel, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis* 2020;20(7):816-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30160-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30160-2)
- [98] **Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al.** A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS ONE* 2012;7(7):e40385. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040385>
- [99] **Volz A, Sutter G. Modified vaccinia virus Ankara:** history, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. *Adv Virus Res* 2017;97:187-243. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.07.001>
- [100] **Mahnel H, Mayr A.** [Experiences with immunization against orthopox viruses of humans and animals using vaccine strain MVA]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1994;107(8):253-6.
- [101] **Lévy Y, Lane C, Piot P, Beavogui AH, Kieh M, Leigh B, et al.** Prevention of Ebola virus disease through vaccination: where we are in 2018. *Lancet* 2018;392(10149):787-90. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31710-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31710-0)
- [102] **Gudmundsdotter L, Nilsson C, Brave A, Hejdeman B, Earl P, Moss B, et al.** Recombinant Modified Vaccinia Ankara (MVA) effectively boosts DNA-primed HIV-specific immune responses in humans despite preexisting vaccinia immunity. *Vaccine* 2009;27(33):4468-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.018>
- [103] <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.05.018>
- [104] **Clarke DK, Hendry RM, Singh V, Rose JK, Seligman SJ, Klug B, et al.** Live virus vaccines based on a vesicular stomatitis virus (VSV) backbone: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine* 2016;34(51):6597-609. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.071>

- [105] **Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, et al.** Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, openlabel, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017;389(10068):505-18. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32621-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32621-6)
- [106] **Feldmann H, Jones SM, DaddarioDiCaprio KM, Geisbert JB, Ströher U, Grolla A, et al.** Effective post-exposure treatment of Ebola infection. *PLoS Pathog* 2007;3(1):e2. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.0030002>
- [107] **Mok H, Cheng X, Xu Q, Zengel JR, Parhy B, Zhao J, et al.** Evaluation of measles vaccine virus as a vector to deliver respiratory syncytial virus fusion protein or Epstein-Barr virus glycoprotein gp350. *Open Virol J* 2012;6:12-22. <http://dx.doi.org/10.2174/1874357901206010012>
- [108] **Mühlebach MD.** Vaccine platform recombinant measles virus. *Virus Genes* 2017;53(5):733-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s11262-017-1486-3>
- [109] **Gerke C, Frantz PN, Ramsauer K, Tangy F.** Measles-vectored vaccine approaches against viral infections: a focus on Chikungunya. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(4):393-403. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1562908>
- [110] **Kutzler MA, Weiner DB.** DNA vaccines: ready for prime time? *Nat Rev Genet* 2008;9(10):776-88. <http://dx.doi.org/10.1038/nrg2432>
- [111] **Lambricht L, Lopes A, Kos S, Sersa G, Pr at V, Vandermeulen G.** Clinical potential of electroporation for gene therapy and DNA vaccine delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2016;13(2):295-310. <http://dx.doi.org/10.1517/17425247.2016.1121990>
- [112] **Pollard C, De Koker S, Saelens X, Vanham G, Grooten J.** Challenges and advances towards the rational design of mRNA vaccines. *Trends Mol Med* 2013;19(12):705-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2013.09.002>
- [113] **[. Kim D, Robertson JS, Excler JL, Condit RC, Fast PE, Gurwith M, et al.** The Brighton Collaboration standardized template for collection of key information for benefit-risk assessment of nucleic acid (RNA and DNA) **vaccines**. *Vaccine* 2020;38(34):5556-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.017>

- [114] **Sahin U, Karikó K, Türeci Ö.** mRNA-based therapeutics--developing a new class of drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(10):759-80. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4278>
- [115] **Schnee M, Vogel AB, Voss D, Petsch B, Baumhof P, Kramps T, et al.** An mRNA vaccine encoding rabies virus glycoprotein induces protection against lethal infection in mice and correlates of protection in adult and newborn pigs. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10(6):e0004746. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004746>
- [116] **Brito LA, Kommareddy S, Maione D, Uematsu Y, Giovani C, Berlanda Scorza F, et al.** Self-amplifying mRNA vaccines. *Adv Genet* 2015;89:179-233. <http://dx.doi.org/10.1016/bs.adgen.2014.10.005>
- [117] **Chahal JS, Fang T, Woodham AW, Khan OF, Ling J, Anderson DG, et al.** An RNA nanoparticle vaccine against Zika virus elicits antibody and CD8+ T cell responses in a mouse model. *Sci Rep* 2017;7(1):252. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-00193-w>
- [118] **Pardi N, Hogan MJ, Pelc RS, Muramatsu H, Andersen H, DeMaso CR, et al.** Zika virus protection by a single low-dose nucleosidemodified mRNA vaccination. *Nature* 2017;543(7644):248-51. <http://dx.doi.org/10.1038/nature21428>
- [119] **Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov O, Bulychev A, Brito LA, Hassett KJ, et al.** Preclinical and clinical demonstration of immunogenicity by mRNA vaccines against H10N8 and H7N9 influenza viruses. *Mol Ther* 2017;25(6):1316-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.035>
- [120] **Richner JM, Himansu S, Dowd KA, Butler SL, Salazar V, Fox JM, et al.** Modified mRNA vaccines protect against Zika virus infection. *Cell* 2017;168(6):1114-25 e10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.02.017>
- [121] **Xu S, Yang K, Li R, Zhang L.** mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. *Int J Mol Sci* 2020;21(18). <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21186582>
- [122] **Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG.** Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release* 2016;240:227-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.032>

- [123] **Guan S, Rosenecker J.** Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Ther* 2017;24(3):133-43. <http://dx.doi.org/10.1038/gt.2017.5>
- [124] **Krammer F.** « SARS-CoV-2 vaccines in development. » *Nature* 2020; vol. 586(7830), p. 516-27. Disponible à : <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>.
- [125] **Abbasi J.** « COVID-19 and mRNA vaccines – First large test for a new approach ». *JAMA* 2020; vol. 324(12), p. 1125-27. Disponible à : <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770485>.
- [126] **Salvadori M. et Killikelly A.** « Examen des candidats-vaccins contre la COVID-19 en cours d'élaboration, avec attention spéciale aux plateformes à vecteur viral et à base d'ARNm. » Toronto (Ontario) : Formation SPO; 1er oct. 2020 [accédé le 6 déc. 2020; cité le 6 déc. 2020]. Disponible à : <https://www.publichealthontario.ca/-/media/event-presentations/2020/phorounds-covid-19-vaccine-candidates.pdf?la=fr>.
- [127] **Poland G.A., Ovsyannikova I.G., Kennedy R.B.** « SARS-CoV-2 immunity: Review and applications to phase 3 vaccine candidates. » *Lancet* 2020; vol. 396(10262), p. 1595-1606. Disponible à : [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1).
- [128] **Santé Canada.** « Vaccin de Pfizer-BioTech contre la COVID-19 : Ce que vous devez savoir » [sur Internet]. Ottawa (Canada) : Santé Canada; 2020 [cité le 15 déc. 2020]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech.html>.
- [129] **Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S.** et coll. « Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine ». *N Engl J Med*, 10 déc. 2020 [cyberpublication avant impression]. Disponible à : <https://doi:10.1056/NEJMoa2034577>.
- [130] **Pfizer-BioNTech.** « Monographie avec renseignements destinés aux patients – Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech » [sur Internet]. Kirland (Québec); 2020 [accédé le 15 déc. 2020; cité le 15 déc. 2020]. Disponible à : [https://www.cvdvaccine.ca/files/Vaccin contre la COVID19 de Pfizer-BioNTech-Monographie.pdf](https://www.cvdvaccine.ca/files/Vaccin%20contre%20la%20COVID19%20de%20Pfizer-BioNTech-Monographie.pdf).

- [131] **Bloom K., van den Ber F., Arbuthnot P.** « Self-amplifying RNA vaccines for infectious diseases. » *Gene Ther.* 22 oct. 2020; p. 1-13 [cyberpublication avant impression]. Disponible à : <https://doi.org/10.1038/s41434-020-00204>.
- [132] **Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC).** « Understanding mRNA COVID-19 vaccines » [sur Internet]. Atlanta, Géorgie : Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC); 2020 [accédé le 15 déc. 2020; cité le 15 déc. 2020]. Disponible à : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/mrna.html>.
- [133] **Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D.** « mRNA vaccines – a new era in vaccinology. » *Nat Rev Drug Discov.* 2018; vol. 17(4), p. 261-79. Disponible à : <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>.
- [134] **Santé Canada.** « Les vaccins à base d'ARNm contre la COVID-19 [sur Internet]. Ottawa (Canada) : Santé Canada; 2020 [cité le 15 déc. 2020]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccintraitements/vaccins/type-arnm.html>.
- [135] **McGhee JR, Mestecky J, Dertzbaugh MT, Eldridge JH, Hirasawa M, Kiyono H.** The mucosal immune system: from fundamental concepts to vaccine development. *Vaccine.* 1992;10:75–88.
- [136] **Vajdy M.** Immunity against mucosal pathogens. Dordrecht, Netherlands: Springer; 2008.
- [137] **Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, et al.** SARS-CoV-2- derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol* 2020. <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-020-00808-x>
- [138] **Tschernig T, Pabst R.** Bronchusassociated lymphoid tissue (BALT) is not present in the normal adult lung but in different diseases. *Pathobiology* 2000;68(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000028109>
- [139] **Moyron-Quiroz JE, Rangel-Moreno J, Kusser K, Hartson L, Sprague F, Goodrich S, et al.** Role of inducible bronchus associated lymphoid tissue (iBALT) in respiratory immunity. *Nat Med* 2004;10(9):927-34. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1091>

- [140] **Sato S, Kiyono H.** The mucosal immune system of the respiratory tract. *Curr Opin Virol* 2012;2(3):225-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2012.03.009>
- [141] **Callow KA, Parry HF, Sergeant M, Tyrrell DA.** The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect* 1990;105(2):435-46. <http://dx.doi.org/10.1017/s0950268800048019>
- [142] **Cervia C, Nilsson J, Zurbuchen Y, Valaperti A, Schreiner J, Wolfensberger A, et al.** Systemic and mucosal antibody secretion specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19 [preprint]. *bioRxiv* 2020. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108308>
- [143] **Szabo PA, Miron M, Farber DL.** Location, location, location: tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol* 2019;4(34). <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.aas9673>
- [144] **Lycke N.** Recent progress in mucosal vaccine development: potential and limitations. *Nat Rev Immunol* 2012;12(8):592-605. <http://dx.doi.org/10.1038/nri3251>
- [145] **Mudgal R, Nehul S, Tomar S.** Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum Vaccin Immunother* 2020;1-11. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>
- [146] **Weiner HL, Friedman A, Miller A, Khoury SJ, al-Sabbagh A, Santos L, et al.** Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol* 1994;12:809-37. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.004113>
- [147] **Mestecky J.** The common mucosal immune system and current strategies for induction of immune responses in external secretions. *J Clin Immunol* 1987;7(4):265-76. <http://dx.doi.org/10.1007/bf00915547>
- [148] **Azizi A, Ghunaim H, Diaz-Mitoma F, Mestecky J.** Mucosal HIV vaccines: a holy grail or a dud? *Vaccine* 2010;28(24):4015-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.018>

- [149] **Kantele A, Häkkinen M, Moldoveanu Z, Lu A, Savilahti E, Alvarez RD, et al.** Differences in immune responses induced by oral and rectal immunizations with *Salmonella typhi* Ty21a: evidence for compartmentalization within the common mucosal immune system in humans. *Infect Immun* 1998;66(12):5630-5. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.66.12.5630-5635.1998>
- [150] **Czerkinsky C, Holmgren J.** Mucosal delivery routes for optimal immunization: targeting immunity to the right tissues. *Curr Top Microbiol Immunol* 2012;354:1-18. http://dx.doi.org/10.1007/82_2010_112
- [151] **Miquel-Clopés A, Bentley EG, Stewart JP, Carding SR.** Mucosal vaccines and technology. *Clin Exp Immunol* 2019;196(2):205-14. <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13285>
- [152] **Hoft DF, Brusic V, Sakala IG.** Optimizing vaccine development. *Cell Microbiol* 2011;13(7):934-42. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1462-5822.2011.01609.x>
- [153] **Hirabayashi Y, Kurata H, Funato H, Nagamine T, Aizawa C, Tamura S, et al.** Comparison of intranasal inoculation of influenza HA vaccine combined with cholera toxin B subunit with oral or parenteral vaccination. *Vaccine* 1990;8(3):243-8. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(90\)90053-o](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(90)90053-o)
- [154] **Bergquist C, Johansson EL, Lagergård T, Holmgren J, Rudin A.** Intranasal vaccination of humans with recombinant cholera toxin B subunit induces systemic and local antibody responses in the upper respiratory tract and the vagina. *Infect Immun* 1997;65(7):2676-84. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.65.7.2676-2684.1997>
- [155] **Durrani Z, McInerney TL, McLain L, Jones T, Bellaby T, Brennan FR, et al.** Intranasal immunization with a plant virus expressing a peptide from HIV-1 gp41 stimulates better mucosal and systemic HIV-1-specific IgA and IgG than oral immunization. *J Immunol Methods* 1998;220(1-2):93-103. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-1759\(98\)00145-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-1759(98)00145-8)

- [156] **Chhabra R, Forrester A, Lemiere S, Awad F, Chantrey J, Ganapathy K.** Mucosal, cellular, and humoral immune responses induced by different live infectious bronchitis virus vaccination regimes and protection conferred against infectious bronchitis virus Q1 strain. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22(9):1050-9. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00368-15>
- [157] **Wang J, Huang L, Mou C, Zhang E, Wang Y, Cao Y, et al.** Mucosal immune responses induced by oral administration recombinant *Bacillus subtilis* expressing the COE antigen of PEDV in newborn piglets. *Biosci Rep* 2019;39(3). <http://dx.doi.org/10.1042/bsr20182028>
- [158] **Diniz Lopes P, Okino CH, Fernando FS, Pavani C, Casagrande VM, Lopez RF, et al.** Inactivated infectious bronchitis virus vaccine encapsulated in chitosan nanoparticles induces mucosal immune responses and effective protection against challenge. *Vaccine* 2018;36(19):2630-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.065>
- [159] **Li E, Chi H, Huang P, Yan F, Zhang Y, Liu C, et al.** A novel bacterium-like particle vaccine displaying the MERS-CoV receptor-binding domain induces specific mucosal and systemic immune responses in mice. *Viruses* 2019;11(9). <http://dx.doi.org/10.3390/v11090799>
- [160] **Ma C, Li Y, Wang L, Zhao G, Tao X, Tseng CT, et al.** Intranasal vaccination with recombinant receptor-binding domain of MERS-CoV spike protein induces much stronger local mucosal immune responses than subcutaneous immunization: implication for designing novel mucosal MERS vaccines. *Vaccine* 2014;32(18):2100-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.004>
- [161] **Lu B, Huang Y, Huang L, Li B, Zheng Z, Chen Z, et al.** Effect of mucosal and systemic immunization with virus-like particles of severe acute respiratory syndrome coronavirus in mice. *Immunology* 2010;130(2):254-61. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03231.x>

- [162] **Intranasal Vaccination with a Lentiviral Vector Protects** against SARS-CoV-2 in Preclinical Animal Models, *Cell Host & Microbe*, 14 décembre 2020
Min-Wen Ku^{1f}, Maryline Bourguine^{1,2e}, Pierre Authié^{1f}, Jodie Lopez¹, Kirill Nemirov¹, Fanny Moncoq¹, Amandine Noirat¹, Benjamin Vesin¹, Fabien Nevo¹, Catherine Blanc¹, Philippe Souque², Houda Tabbal³, Emeline Simon^{3,4}, David Hardy⁵, Marine Le Dudal⁶, Françoise Guinet⁷, Laurence Fiette⁶, Hugo Mouquet⁸, François Anna¹, Annette Martin³, Nicolas Escriou⁹, Laleh Majlessi^{1, \$, #, *} and Pierre Charneau^{1, 2, \$*}
- [163] **IgA dominates the early** neutralizing antibody response to SARS-CoV-2, *Science Translational Medicine*, 7 décembre 2020
Sterlin D, Mathian A, Miyara M, Mohr A, **Anna F**, Claër L, Quentric P, Fadlallah J, Devilliers H, Ghillani P, Gunn C, Hockett R, Mudumba S, Guihot A, Luyt CE, Mayaux J, Beurton A, Fourati S, Bruel T, Schwartz O, Lacorte JM, Yssel H, Parizot C, Dorgham K, **Charneau P**, Amoura Z, Gorochov G.
- [164] **Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J.** Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med* 2020;382(21):1969-73. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp2005630>
- [165] **Hotez PJ, Bottazzi ME.** Developing a lowcost and accessible COVID-19 vaccine for global health. *PLoS Negl Trop Dis* 2020;14(7):e0008548. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008548>
- [166] **Ramon G.** Sur la toxine et sur l'anatoxine diphtériques. *Ann Institut Pasteur* 1924;38:1-10.
- [167] **Coffman RL, Sher A, Seder RA.** Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity* 2010;33(4):492-503. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2010.10.002>
- [168] **Singh M, O'Hagan DT.** Recent advances in vaccine adjuvants. *Pharm Res* 2002;19(6):715-28. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1016104910582>

- [169] **Guy B. CIF vaccinologie 2011.** Les adjuvants. Conférence enregistrée lors du DIU de vaccinologie le jeudi 31 mars. Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce - Ecole du Val-de-Grâce [En ligne] 2011.
https://www.canalu.tv/video/canal_u_medecine/cif_vaccinologie_2011_les_adjuvants.7093
- [170] **Shi S, Zhu H, Xia X, Liang Z, Ma X, Sun B.** Vaccine adjuvants: understanding the structure and mechanism of adjuvanticity. *Vaccine* 2019;37(24):3167-78.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.055>
- [171] **Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z.** Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020;20(10):615-32. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6> .
- [172] **Ghimire TR.** The mechanisms of action of vaccines containing aluminum adjuvants: an in vitro vs in vivo paradigm. *SpringerPlus* 2015;4:181. <http://dx.doi.org/10.1186/s40064-015-0972-0>
- [173] **HogenEsch H.** Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine* 2002;20(Suppl 3):S34-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00169-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00169-x)
- [174] **Ulanova M, Tarkowski A, Hahn-Zoric M, Hanson LA.** The Common vaccine adjuvant aluminum hydroxide up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin-4-dependent mechanism. *Infect Immun* 2001;69(2):1151-9. <http://dx.doi.org/10.1128/iai.69.2.1151-1159.2001>
- [175] **Tang L, Zhu Q, Qin E, Yu M, Ding Z, Shi H, et al.** Inactivated SARS-CoV vaccine prepared from whole virus induces a high level of neutralizing antibodies in BALB/c mice. *DNA Cell Biol* 2004;23(6):391-4. <http://dx.doi.org/10.1089/104454904323145272>

- [176] **Takasuka N, Fujii H, Takahashi Y, Kasai M, Morikawa S, Itamura S, et al.** A subcutaneously injected UV-inactivated SARS coronavirus vaccine elicits systemic humoral immunity in mice. *Int Immunol* 2004;16(10):1423-30. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxh143>
- [177] **Qin E, Shi H, Tang L, Wang C, Chang G, Ding Z, et al.** Immunogenicity and protective efficacy in monkeys of purified inactivated Verocell SARS vaccine. *Vaccine* 2006;24(7):1028- 34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.06.038>
- [178] **Luo F, Liao FL, Wang H, Tang HB, Yang ZQ, Hou W.** Evaluation of antibody-dependent enhancement of SARS-CoV infection in rhesus macaques immunized with an inactivated SARS-CoV vaccine [letter]. *Virol Sin* 2018;33(2):201-4. <http://dx.doi.org/10.1007/s12250-018-0009-2>
- [179] **European Food Safety Authority.** Safety of aluminium from dietary intake. Scientific opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *EFSA J* 2008;6(7):754.
- [180] **Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization.** 74th Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting. Food additives and contaminants. Summary and conclusions, 2011. Roma: FAO; 2011. <http://www.fao.org/3/a-at873e.pdf>
- [181] **Wang ZB, Xu J.** Better adjuvants for better vaccines: progress in adjuvant delivery systems, modifications, and adjuvant-antigen codelivery. *Vaccines* 2020;8(1):128. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8010128>
- [182] **Pedersen GK, Sjørnsen H, Nøstbakken JK, Jul-Larsen Å, Hoschler K, Cox RJ.** Matrix M(TM) adjuvanted virosomal H5N1 vaccine induces balanced Th1/Th2 CD4(+) T cell responses in man. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(8):2408-16. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.29583>

- [183] **Reimer JM, Karlsson KH, LövgrenBengtsson K, Magnusson SE, Fuentes A, Stertman L.** Matrix-MTM adjuvant induces local recruitment, activation and maturation of central immune cells in absence of antigen. PLoS ONE 2012;7(7):e41451. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0041451>
- [184] **Lövgren Bengtsson K, Karlsson KH, Magnusson SE, Reimer JM, Stertman L.** Matrix-M adjuvant: enhancing immune responses by 'setting the stage' for the antigen [editorial]. Expert Rev Vaccines 2013;12(8):821-3. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2013.814822>
- [185] **Cox RJ, Pedersen G, Madhun AS, Svindland S, Sævik M, Breakwell L, et al.** Evaluation of a virosomal H5N1 vaccine formulated with Matrix MTM adjuvant in a phase I clinical trial. Vaccine 2011;29(45):8049-59. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.08.042>
- [186] **Lövgren Bengtsson K, Song H, Stertman L, Liu Y, Flyer DC, Massare MJ, et al.** Matrix-M adjuvant enhances antibody, cellular and protective immune responses of a Zaire Ebola/Makona virus glycoprotein (GP) nanoparticle vaccine in mice. Vaccine 2016;34(16):1927-35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.033>
- [187] Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. Int Immunopharmacol 2020;86. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717>
- [188] **Petrovsky N, Cooper PD.** AdvaxTM, a novel microcrystalline polysaccharide particle engineered from delta inulin, provides robust adjuvant potency together with tolerability and safety. Vaccine 2015;33(44):5920-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.030>

- [189] **Lobigs M, Pavy M, Hall RA, Lobigs P, Cooper P, Komiya T, et al.** An inactivated Vero cell-grown Japanese encephalitis vaccine formulated with Advax, a novel inulin-based adjuvant, induces protective neutralizing antibody against homologous and heterologous flaviviruses. *J Gen Virol* 2010;91(Pt 6):1407-17. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.019190-0>
- [190] **Calabro S, Tortoli M, Baudner BC, Pacitto A, Cortese M, O'Hagan DT, et al.** Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes. *Vaccine* 2011;29(9):1812-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.12.090>
- [191] **O'Hagan DT, Ott GS, de Gregorio E, Seubert A.** The mechanism of action of MF59 - an innately attractive adjuvant formulation. *Vaccine* 2012;30(29):4341-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.061>
- [192] **Ko EJ, Lee YT, Kim KH, Jung YJ, Lee Y, Denning TL, et al.** Effects of MF59 adjuvant on induction of isotype-switched IgG antibodies and protection after immunization with Tdependent influenza virus vaccine in the absence of CD4+ T cells. *J Virol* 2016;90(15):6976-88. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.00339-16>
- [193] **Dupuis M, McDonald DM, Ott G.** Distribution of adjuvant MF59 and antigen gD2 after intramuscular injection in mice. *Vaccine* 1999;18(5-6):434-9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0264410x\(99\)00263-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0264410x(99)00263-7)
- [194] **de Souza Apostólico J, Alves Santos Lunardelli V, Coirada FC, Boscardin SB, Santoro Rosa D.** Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res* 2016;2016:1459394. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1459394>
- [195] **Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK, Harvey IB, et al.** A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell* 2020;183(1):169-84 e13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
- [196] **Garçon N, Chomez P, van Mechelen M.** GlaxoSmithKline Adjuvant Systems in vaccines: concepts, achievements and perspectives. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(5):723-39. <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.6.5.723>

- [197] **Giannini SL, Hanon E, Moris P, van Mechelen M, Morel S, Dessy F, et al.** Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006;24(33-34):5937-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.005>
- [198] **del Giudice G, Rappuoli R, Didierlaurent AM.** Correlates of adjuvanticity: a review on adjuvants in licensed vaccines. *Semin Immunol* 2018;39:14-21. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2018.05.001>
- [199] **Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, et al.** AS04, an aluminum salt- and TLR4 agonist-based adjuvant system, induces a transient localized innate immune response leading to enhanced adaptive immunity. *J Immunol* 2009;183(10):6186-97. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0901474>
- [200] **Scheiermann J, Klinman DM.** Clinical evaluation of CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases and cancer. *Vaccine* 2014;32(48):6377-89. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.06.065>
- [201] **Bode C, Zhao G, Steinhagen F, Kinjo T, Klinman DM.** CpG DNA as a vaccine adjuvant. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(4):499-511. <http://dx.doi.org/10.1586/erv.10.174>
- [202] **Campbell JD.** Development of the CpG adjuvant 1018: a case study. *Methods Mol Biol* 2017;1494:15-27. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6445-1_2
- [203] **Lipford GB, Sparwasser T, Zimmermann S, Heeg K, Wagner H.** CpG-DNA-mediated transient lymphadenopathy is associated with a state of Th1 predisposition to antigen-driven responses. *J Immunol* 2000;165(3):1228-35. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.165.3.1228>
- [204] **Klinman DM.** Immunotherapeutic uses of CpG oligodeoxynucleotides. *Nat Rev Immunol* 2004;4(4):249-58. <http://dx.doi.org/10.1038/nri1329>
- [205] **Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al.** T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol* 2008;181(8):5490-500. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.8.5490>

- [206] **Page C, Goicochea L, Matthews K, Zhang Y, Klover P, Holtzman MJ, et al.** Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2012;86(24):13334-49. <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01689-12>
- [207] **Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME.** COVID19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):347-8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0323-4>
- [208] **Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, et al.** Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med* 2009;361(23):2209-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0908492>
- [209] **Corey L, Gilbert PB, Tomaras GD, Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS.** Immune correlates of vaccine protection against HIV-1 acquisition. *Sci Transl Med* 2015;7(310):310rv7. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aac7732>
- [210] **Vaccari M, Gordon SN, Fourati S, Schifanella L, Liyanage NP, Cameron M, et al.** Adjuvant-dependent innate and adaptive immune signatures of risk of SIVmac251 acquisition. *Nat Med* 2016;22(7):762-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.4105>
- [211] **Plotkin SA.** Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1055-65. <http://dx.doi.org/10.1128/cvi.00131-10>
- [212] <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
- [213] <https://www.liqahcorona.ma/fr>
- [214] (en) [AstraZeneca vaccine far less effective against South African Covid-19 variant](#) [archive], mybroadband.co.za, 7 février 2021
- [215] (en) « [Single Dose Administration, And The Influence Of The Timing Of The Booster Dose On Immunogenicity and Efficacy Of ChAdOx1 nCoV-19 \(AZD1222\) Vaccine](#) » [archive], sur *The Lancet*, 2 janvier 2021
- [216] « [Covid-19: le vaccin d'AstraZeneca réduirait la transmission dès la première dose](#) » [archive], sur *huffingtonpost.fr*, 3 février 2021









- [217] Audrey Le Guellec, « Vaccin AstraZeneca : quelles différences avec ceux de Pfizer et Moderna ? » [archive], sur lci.fr, 25 janvier 2021
- [218] <https://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/effets-secondaires-vaccin-dAstraZeneca-inquietent-hopitaux-2021-02-13-1201140506> [archive]
- [219] Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials
[Shengli Xia, BS¹](#); [Kai Duan, PhD²](#); [Yuntao Zhang, PhD³](#); et
[alDongyang Zhao, BS¹](#); [Huajun Zhang, PhD⁴](#); [Zhiqiang Xie, MD¹](#); [Xinguo Li, MD²](#); [Cheng Peng, MD⁴](#); [Yanbo Zhang, MD⁵](#); [Wei Zhang, MD¹](#); [Yunkai Yang, MD³](#); [Wei Chen, MSc²](#); [Xiaoxiao Gao, PhD⁴](#); [Wangyang You, MD¹](#); [Xuewei Wang, MD³](#); [Zejun Wang, PhD²](#); [Zhengli Shi, PhD⁴](#); [Yanxia Wang, BS¹](#); [Xuqin Yang, MD³](#); [Lianghao Zhang, MSc²](#); [Lili Huang, BS¹](#); [Qian Wang, MD³](#); [Jia Lu, PhD²](#); [Yongli Yang, PhD⁶](#); [Jing Guo, PhD²](#); [Wei Zhou, PhD²](#); [Xin Wan, MD²](#); [Cong Wu, MD²](#); [Wenhui Wang, MD²](#); [Shihe Huang, PhD²](#); [Jianhui Du, MD²](#); [Ziyan Meng, MD²](#); [An Pan, PhD^{5,7}](#); [Zhiming Yuan, PhD⁴](#); [Shuo Shen, PhD²](#); [Wanshen Guo, BS¹](#); [Xiaoming Yang, MD^{2,3}](#) Author Affiliations [Article Information](#) *JAMA*. 2020;324(10):951-960. doi:10.1001/jama.2020.15543
- [220] <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>
- [221] **D.Y. Logounov, I.V. Dolzhikova et coll.**, Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *The Lancet*, published online February 2, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
- [222] Chez des sujets de 16 ans et plus, est-ce que le vaccin BNT162b2, un vaccin à ARN messenger contre la COVID19, est efficace et sécuritaire ?, *La revue de la médecine interne* <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/chez-des-sujets-de-16-ans-et-plus,-est-ce-que-le-vaccin-bnt162b2,-un-vaccin-a-arn-messenger-contre-la-covid19,-est-efficace-et-securitaire->

- [223] A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent COVID-19, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04470427, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427>
- [224] **Zhang, Y.-J. et al.** Immunogenicity and safety of a SARS-CoV-2 inactivated vaccine in healthy adults aged 18-59 years: report of the randomized, double-blind, and placebo-controlled phase 2 clinical trial. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216> (2020).
- [225] **Xia, S. et al.** Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *Jama*, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543> (2020).
- [226] **Communiqué de l'EMA, 7 avril 2021. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets.**



Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

-  Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
-  Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
-  Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
-  Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
-  Les médecins seront mes frères.*
-  Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
-  Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
-  Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.



قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية :

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة للمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضائي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 158

سنة : 2021

برنامج التلقيح ضد كوفيد 19

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيد فيصل الكرطوطي

المزدداد في 19 نونبر 1993

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفيزيولوجيا المرضية لكوفيد19؛ استجابة اللقاح ضد كوفيد19؛
البرنامج الوطني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس ومشرف

السيد عبد الحميد زرارة
أستاذ في علم المناعة

عضو

السيد يوسف أخواد
أستاذ في علم الامراض التعفننية

عضو

السيد جمال مساوري
أستاذ في الكيمياء العلاجية

عضو

السيد محمد جيرا
أستاذ في الطب الباطني