

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTÉ DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES

Département de Biochimie-Microbiologie

Spécialité : Sciences Biologiques

Option : Biochimie Appliquée



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de
Master

Étude bibliographique des réponses immunitaires induites par le vaccin anti-SARS-CoV-2

Réalisé par

Mr BEDDEK Amar

Soutenu le : 13/12/2021

Devant le jury :

Présidente :	Mme ABDOUNE S.	Maitre assistante classe A (UMMTO)
Examinatrice :	Mme SENANI N.	Maitre de conférences classe B (UMMTO)
Promoteur :	Mr BOUAZZA B.	Maitre de conférences classe A (UMMTO)

Année Universitaire : 2020 - 2021

Remerciements

Je tiens à remercier mes parents, mes amis et toutes les personnes que j'affectionne qui ont contribué à la réalisation et l'accomplissement de ce mémoire de fin d'études par leurs précieux soutien et encouragements. Je rends grâce au Bon Dieu Tout Puissant et Miséricordieux de me bénir de leur présence et de la force d'avancer.

Je présente mes remerciements à **Monsieur BOUAZZA Belaid**, maitre de conférences classe A à la faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques de l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou, d'avoir bien voulu diriger ce travail pour la rédaction de mon mémoire de fin d'études.

Je remercie aussi à **Madame ABDOUNE S.** Maître assistante A à la faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques, à l'Université Mouloud MAMMERI, Tizi-Ouzou, pour l'honneur qu'elle me fait en assurant la présidence du jury.

Mes remerciements vont également à **Madame SENANI-OULARBI N.** Maitre de conférences classe B à la faculté des Sciences Biologiques et Agronomiques de l'Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou, pour sa gentillesse, sa grandeur d'âme et pour l'honneur qu'elle me fait d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Par la même volonté et la même chaleur je tiens à exprimer ma gratitude à mes enseignants qui ont contribué à mon évolution et épanouissement au cours de mon parcours universitaire.

-Merci à tous-

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À ma très chère mère Karima. Je ne te remercierai jamais assez, quoi que je dise, pour tout ce que tu as fait pour moi, pour tous tes sacrifices, ta bienveillance qui me guide et ta tendresse et tes sourires qui me donnent la force de toujours avancer ;

*À mon très cher père Slimane, l'homme de référence à mes yeux. Merci de toujours être là pour moi, de me montrer la voie et de croire en moi.
Que ce travail et ma réussite traduisent ma gratitude et mon affection ;*

*Vous avez mes plus profondes reconnaissances et toute mon affection.
Je souhaite avoir fait votre fierté ;*

À mon petit frère Yanis, celui sur qui je peux toujours compter ;

À mes frères de cœur, Youva, Yanis, Danny et Chmissou, avec lesquels j'ai pu grandir, qui m'ont toujours soutenu et qui ne m'ont jamais laisser le temps de m'ennuyer ni de manquer le bonheur d'une aventure ;

À tous mes amis et mes camarades avec lesquels j'ai partagé que complicité et joie de vivre ;

Et aux personnes auxquelles je porte une affection particulière, les perles de ce monde.

*« Dans la nuit qui m'environne,
Noire comme un puits où l'on se noie,
Je rends grâce à Dieu,
Pour mon âme invincible et fière.*

*Dans de cruelles circonstances,
Je n'ai ni gémi ni pleuré,
Sous les coups du hasard,
Ma tête saigne mais reste droite.*

*En ce lieu de colère et de pleurs,
Se profile l'ombre de la mort,
Et bien que les années menacent,
Je suis et je resterai sans peur.*

*Aussi étroit soit le chemin,
Nombreux les châtiments infâmes,
Je suis le maître de mon destin,
Je suis le capitaine de mon âme »*

William Ernest Henley – Invictus.

Résumé

Le nouveau virus SARS-CoV-2 est un virus à ARN appartenant à la famille des *Coronaviridae* et qui provoque la maladie infectieuse COVID-19. Le virus nouvellement séquencé semble provenir de Chine et ne cesse de se propager rapidement aux quatre coins de la planète, devenant ainsi une pandémie qui, jusqu'au 1 décembre 2021, a fait plus de 5,22 millions de décès dans le monde dont 6 071 en Algérie. Ainsi, les laboratoires du monde entier se penchent vers le développement d'un vaccin anti-SARS-CoV-2 efficace, qui sera essentiel pour réduire sa morbidité et sa mortalité. L'objectif de cette étude est d'assembler les données les plus récentes sur les différents aspects immunologiques de la vaccination contre la COVID-19 et de comparer les réponses immunitaires provoquées par les vaccins les plus avancés. Cette étude bibliographique a permis d'identifier les réponses immunitaires induites par les différents vaccins anti-SARS-CoV-2. Ces derniers visent principalement l'induction des réponses immunitaires humores à anticorps neutralisants dirigés contre la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2. Ces anticorps servent à neutraliser le virus en empêchant sa liaison au récepteur spécifique de la protéine S, l'ACE2, limitant ainsi l'entrée virale dans les cellules hôtes.

Mots clés : COVID-19, protéine Spike, réponse immunitaire, vaccin anti-SARS-CoV-2.

Abstract

The novel SARS-CoV-2 virus is an RNA virus belonging to the *Coronaviridae* family that causes the infectious disease COVID-19. The newly sequenced virus appears to originate in China and is spreading rapidly around the globe, becoming a pandemic that, up to 1 December 2021, has caused more than 5.22 million deaths worldwide, including 6 071 in Algeria. Thus, laboratories around the world are working towards the development of an effective anti-SAS-CoV-2 vaccine, which will be essential to reduce its morbidity and mortality. The aims of this study are to gather the most recent data on the different immunological aspects of vaccination against COVID-19 and to compare the immune responses elicited by the most advanced vaccines. This literature documentation identified the immune responses induced by the different SARS-CoV-2 vaccines. The latter are mainly aimed at inducing humoral immune responses with neutralising antibodies directed against the Spike (S) protein of SARS-CoV-2. These antibodies serve to neutralise the virus by preventing its binding to the specific S-protein receptor, ACE2, thereby limiting viral entry into host cells.

Key words:, COVID-19, Spike protein, immune response, anti-SARS-CoV-2 vaccine.

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

Chapitre I : La maladie du siècle

I.1 La COVID-19 et le SARS-CoV-2.....4

I.1.1 Symptômes de la COVID-19.....5

I.1.2 Épidémiologie de la COVID-19.....5

I.1.3 Structure et multiplication du SARS-CoV-2.....6

Chapitre II : La réponse immunitaire au SARS-CoV-2

II.1 Généralités.....9

II.2 Réponse immunitaire innée.....10

II.3 Réponse immunitaire adaptative.....11

II.3.1 Réponse immunitaire humorale (Réponse à anticorps) 11

II.3.2 Réponse cellulaire.....14

Chapitre III : Les vaccins anti-SARS-CoV-2

III.1 Généralités.....17

III.1.1 Importance des essais cliniques.....18

Sommaire

III.1.2 Exacerbation de la COVID-19 liée à la vaccination.....	18
III.2 Plateformes vaccinales contre le SARS-CoV-2.....	21
III.2.1 Les antigènes.....	21
III.2.2 Plateformes vaccinales classiques.....	21
III.2.2.1 Vaccins vivants atténués (VVA)	21
III.2.2.2 Vaccins viraux inactivés (VVI)	22
III.2.2.3 Vaccins protéiques.....	22
III.2.2.4 Vaccin pseudo-particules virales (VLP)	22
III.2.3 Nouvelles plateformes vaccinales.....	24
III.2.3.1 Vecteurs viraux utilisés pour les vaccins anti-SARS-CoV-2.....	24
III.2.3.1.1 Adénovirus.....	24
III.2.3.2 Vaccins à acides nucléiques (ADN et ARNm)	24
III.2.3.2.1 Vaccins à ADN.....	25
III.2.3.2.2 Vaccins à ARNm.....	25

Chapitre IV : Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

IV.1 Vaccins à acide nucléique.....	28
IV.1.1 Vaccins à ARNm.....	28
IV.1.1.1 Le vaccin ARNm-1273 (Moderna/US NIAID)	28
IV.1.1.2 Le vaccin ARNm-BNT162b2/Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma)	30
IV.1.2 Vaccins à ADN.....	33
IV.1.2.1 Le vaccin INO-4800 (Inovio/Institut international des vaccins)	33

Sommaire

IV.2	Vaccins à vecteur viral non réplicatif.....	34
IV.2.1	Le vaccin Ad5-nCoV	34
IV.2.2	Le vaccin AZD1222 (AstraZeneca/Université d'Oxford)	37
IV.2.3	Le vaccin Gam-COVID-Vac/Sputnik V.....	39
IV.2.4	Le vaccin JNJ-78436735/Ad26.COV2.S (Janssen and Beth Israel Deaconess Medical Center).....	41
IV.3	Vaccins à virus inactivé.....	43
IV.3.1	Le vaccin CoronaVac (Sinovac Research and Development Co.)	43
IV.3.2	Le vaccin de Wuhan Institute of Biological Products (WIBP-CorV) et China National Biotech Group-Sinopharm.....	44
IV.3.3	Le vaccin BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biotechnology/China National Biotech Group-Sinopharm)	45
IV.3.4	Le vaccin Covaxin/BBV15).....	47
IV.4	Vaccins sous-unitaires protéiques.....	49
IV.4.1	Le vaccin NVX-CoV2373 (Novavax)	49
IV.5	Vaccin à pseudo-particules virales.....	52
IV.5.1	Le vaccin CoVLP (Medicago)	52

Discussion

1	Réponse à anticorps induite par les vaccins anti-SARS-CoV-2.....	53
2	Réponse cellulaire induite par les vaccins anti-SARS-CoV-2.....	57
3	Immunité induite par le SARS-CoV-2 Versus le vaccin anti-SARS-CoV-2.....	59
	Conclusion.....	63
	Références bibliographiques et webographiques.....	65

Liste des figures

Figure 1. Schéma de la structure du SARS-CoV-2.....	7
Figure 2. Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2.....	8
Figure 3. Aperçu des différentes stratégies vaccinales pour la lutte contre le SARS-CoV-2.....	20
Figure 4. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à ARNm.....	31
Figure 5. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à ADN.....	34
Figure 6. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à vecteur viral non répliquatif.....	42
Figure 7. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à virus inactivé.....	49
Figure 8. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins sous-unitaires protéiques.....	51
Figure 9. Comparaison des réponses humorales induites par les différents vaccins et l'infection au SARS-CoV-2.....	61

Liste des tableaux

Tableau I. Les différents tests d'analyse de la réponse humorale induite par le SARS-CoV-2.....	12
Tableau II. Caractéristiques des vaccins anti-SARS-CoV-2 des plateformes classiques.....	23
Tableau III. Caractéristiques des nouvelles plateformes vaccinales anti-SARS-CoV-2.....	27
Tableau IV. Caractéristiques immunologiques des vaccins anti-SARS-CoV-2 à ARNm.....	32
Tableau V. Caractéristiques immunologiques du vaccin Ad5-nCoV.....	36
Tableau VI. Caractéristiques immunologiques du vaccin ChAdOx1 nCoV-19.....	38
Tableau VII. Caractéristiques immunologiques du vaccin Sputnik V.....	40
Tableau VIII. Caractéristiques immunologiques du vaccin Ad26.COV2.S.....	44
Tableau IX. Caractéristiques immunologiques du vaccin CoronaVac.....	45
Tableau X. Caractéristiques immunologiques du vaccin WIBP-CorV.....	46
Tableau XI. Caractéristiques immunologiques du vaccin BBIBP-CorV.....	48
Tableau XII. Caractéristiques immunologiques du vaccin BBV152.....	47
Tableau XIII. Caractéristiques immunologiques du vaccin NVX-CoV2373.....	50

Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ACE2 : Angiotensin Converting Enzyme 2

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messenger

BioNTech : Biopharmaceutical New Technologies

CCL2 : Chemokine (C-C motif) ligand 2

CCL8 : Chemokine (C-C motif) ligand 8

CD4+ : Cluster de Differentiation 4

CD8+ : Cluster de Differentiation 8

CEPI : Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

DFP : Green Fluorescent Protein

ELISA : Enzyme-Linked Immunoassay

ELISpot : Enzyme-linked Immunosorbent Spot

EMA : European Medicines Agency

EUA : Emergency Use Authorization

FDA : Food and Drug Administration

GALT : Gut-associated lymphoid tissue

GAVI : Global Alliance for Vaccines and Immunization

IL-1 : Interleukine 1

IL-1 β : Interleukine 1 b ta

IL-1RA : Antagoniste du Récepteur de l'Interleukine 1

IL-2 : Interleukine 2

IL-3 : Interleukine 3

IL-4 : Interleukine 4

IL-6 : Interleukine 6

IL-13 : Interleukine 13

IL-18 : Interleukine 18

INF- γ : Interféron gamma

IRF : Interferon Regulatory factors

ISG : interferon Stimulated Gene

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

MCP-2 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

OLS : Organe lymphatique secondaire

PRR : Pattern Recognition Receptor

RBD : Receptor-Binding Domain

SARS-CoV-1 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1

SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SRAS : Severe Acute Respiratory Syndrome

Souris BALB/c : Souris Bagg Albino c

TLR7 : Toll-like receptor 7

TLR8 : Toll-like receptor 8

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

Th1 : T helper de phénotype 1

VSV : Vesicular Stomatitis Virus

Introduction générale

De notre siècle, l'apparition de diverses maladies infectieuses a placé des millions de personnes dans un environnement épidémique impactant significativement leur vie (Grubaugh *et al.*, 2018). Ces maladies ont non seulement mis à rude épreuve nos établissements de santé, mais ont d'autre part chargé respectivement les économistes, les politiciens et les scientifiques de répondre aux difficultés financières, de faire face aux attentes et aux angoisses du public, et à la découverte de vaccins (McCloskey & Heymann, 2020).

L'une de ces maladies infectieuses a fait son apparition en fin 2019, quelques temps avant le plus important des festivals chinois. Cela a été remarqué à Wuhan, l'une des métropoles de Chine, suite à l'émergence soudaine d'une série de cas de pneumonie aiguë présentant des symptômes plus ou moins identiques. Plus tard, l'agent causal de la maladie a été identifié grâce à la technologie de séquençage du génome ayant indiqué qu'il s'agissait d'une nouvelle forme de coronavirus, nommée le SARS-CoV-2 « Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 » (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2) et la maladie a donc été nommée COVID-19 « Coronavirus Disease 2019 » (la maladie à coronavirus 2019) (Wang *et al.*, 2020 ; Yang & Wang, 2020).

Après l'épidémie du SARS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère) et du MERS-CoV (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient), la famille des coronavirus compte un nouveau virus, le SARS-CoV-2 qui présente une plus forte capacité d'infection chez l'homme. Leur génome code pour de nombreuses protéines structurales et non structurales, dont la protéine Spike (S) (Hoek *et al.*, 2004 ; Rabi *et al.*, 2020).

La COVID-19 cause un lourd défi de santé mondiale. Sans aucun doute, cela a impliqué et implique le déploiement de stratégies sans précédent, telles qu'une surveillance massive de prévention de sa propagation, la mise en place d'un réseau sophistiqué d'installations médicales pour le diagnostic et traitement immédiat de la maladie, et des recherches acharnées approfondies afin de développer en urgence des médicaments et des vaccins pour les protections futures (Lupia *et al.*, 2020 ; Rabi *et al.*, 2020).

Plusieurs sociétés pharmaceutiques et laboratoires du monde entier sont en course pour le développement d'un vaccin efficace contre la COVID-19. Plusieurs vaccins ont été développés à

Introduction générale

base de différentes plateformes, ce qui nous a permis d'assister aux premières approbations d'utilisation d'urgence pour un vaccin anti-SARS-CoV-2 en moins d'une année de l'apparition de la pandémie. En effet, le 2 décembre 2020, le vaccin candidat de Pfizer/BioNtech est devenu le premier vaccin anti-COVID-19 à recevoir l'Autorisation d'Utilisation d'Urgence (EUA) au Royaume-Uni. Il s'en est suivi les vaccins de Oxford/AstraZeneca et Moderna qui ont également été autorisés par plusieurs organismes de réglementation des médicaments. Ainsi, les vaccinations ont commencé dans plusieurs pays (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Depuis que la séquence du génome du SARS-CoV-2 a été publiée le 11 janvier 2020, des efforts colossaux d'une ampleur et d'une rapidité sans précédent ont été entrepris pour le développement d'un vaccin pour faire face à la propagation de la maladie. Malgré que les premiers avis de la communauté scientifique prédisaient que l'approbation d'un vaccin contre la COVID-19 aux États-Unis nécessiterait jusqu'à un an et demi, cela n'a pris que quelques mois. Par ailleurs, un vaccin idéal devrait répondre aux exigences suivantes : contrecarrer l'évolution de l'infection dans toutes les populations vaccinées, protéger contre les maladies graves, provoquer des réponses immunitaires avec une mémoire à long terme avec un nombre minimal de doses d'immunisation et de rappel. De plus, l'entreprise productrice doit être apte à augmenter la production pour distribuer des milliards de doses par an et avoir le potentiel logistique de le rendre aisément accessible à grande échelle pour les campagnes de vaccination mondiales dans un temps limité et à un coût abordable (AEP, 2021).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le 30 novembre 2021, il y a 135 vaccins candidats en cours d'essais cliniques chez l'homme et 194 candidats en cours de développement préclinique dans le monde. Parmi les 135 vaccins évalués cliniquement, il y a plus d'une vingtaine de vaccins candidats de premier plan, avancés, qui sont entrés dans des essais cliniques de phase 3, dans des efforts d'avancement et de développement de vaccins (OMS, 2021a).

Les technologies de plusieurs plateformes vaccinales ont été exploitées par différents groupes de recherche dans le développement de leurs vaccins. Cependant, il n'est pas étonnant que les premiers vaccins candidats les plus avancés, ayant entamé les essais cliniques de phase 3, utilisent des stratégies de déploiement rapide, à savoir des plateformes d'acides nucléiques, à virus inactivés, à vecteurs viraux non réplicatifs ou à sous-unités protéiques. D'autres stratégies

Introduction générale

conventionnelles de développement de vaccins, à l'image des vaccins à virus atténués, bien qu'historiquement très efficaces contre les maladies virales, nécessitent des processus de culture cellulaire assez longs pour l'obtention des souches atténuées. D'autre part, il est tout à fait possible que les vaccins de deuxième génération contre le SARS-CoV-2 présentent la capacité d'induire des réponses immunitaires robustes et longues avec une seule immunisation (Jeyanathan *et al.*, 2020).

Sans l'existence de traitement spécifique pour faire face à la COVID-19, la prévention pourrait même représenter un impératif de survie pour l'homme actuel. Ainsi le développement de vaccins anti-SARS-CoV-2 est l'issue vers laquelle le monde entier s'est dirigé afin d'atteindre un potentiel immunitaire protecteur qui allouerait à l'humanité une reprise d'un cours de vie relativement ordinaire, loin de la menace létale de la COVID-19. Sous ce désir utopique d'une immunité collective apportée par la vaccination dont les schémas ne cessent d'être mis à jour, la protection est proportionnelle à la qualité de la réponse immunitaire induite par les vaccins. Il est donc plus pertinent de documenter et de discuter, dans ce mémoire, la réponse immunitaire induite par le vaccin anti-SARS-CoV-2.

Chapitre I. La maladie du siècle

I.1 La COVID-19 et le SARS-CoV-2

La COVID-19 « Coronavirus disease 2019 » est la dernière épidémie d'une infection aiguë des voies respiratoires qui attire l'attention du monde entier sur les virus mortels et a mis à l'épreuve notre capacité à faire face à la menace de virus hautement contagieux, comprenant les coronavirus qui représentent une menace assez connue (Docea *et al.*, 2020). Depuis les années 1960, le Coronavirus est connu pour sa capacité à causer des infections chez l'homme. En effet, en vingt ans, la COVID-19 est la troisième épidémie majeure de maladies respiratoires aiguës liées aux coronavirus. Elle a considérablement bouleversé l'équilibre socio-économique du monde entier. Cette maladie est ainsi causée par l'infection au SARS-CoV-2 qui appartient au genre *Betacoronavirus*, à la famille des *Coronaviridae*, et à l'ordre des *Nidovirales*, et a un grand génome d'ARN à sens positif de 27,9 kilobases (De Wit *et al.*, 2016 ; Khan *et al.*, 2020).

Les Coronavirus peuvent être inactivés en les soumettant à une température de 56 °C pendant 30 min, ce qui est souvent exploité dans la recherche. Les désinfectants composés de chlore, l'éthanol à 75 % et l'acide peracétique peuvent également les désactiver (Yang & Wang, 2020).

L'émergence de cette nouvelle maladie en décembre 2019 a mis à jour la vulnérabilité du monde dans la gestion d'une pandémie aussi massive. Le SARS-CoV-2 est lié au syndrome respiratoire aigu sévère. L'aspect caractéristique du virus lui est conféré par la protéine Spike. Le SARS-CoV-2 est différent des coronavirus zoonotiques SARS-CoV et MERS-CoV. La comparaison de son génome avec celui du virus du SRAS (le SARS-CoV) note 380 substitutions d'acides aminés. Vingt-sept sont impliquées dans les protéines Spike (S). Le sous-domaine externe de la protéine S, le domaine RBD « Receptor-Binding Domain », du SARS-CoV-2 n'a que 40 % d'homologie d'acides aminés avec les autres coronavirus du SRAS. Cela pourrait être le paramètre en raison de la modification des taux d'infection par le virus (Petrosillo *et al.*, 2020 ; Yang & Wang, 2020).

À l'inverse des autres formes de coronavirus, le SARS-CoV-2 provoque une grave maladie avec des symptômes aigus graves avec une mortalité accrue. En particulier, l'infection intense observée dans la COVID-19 est attribuée à l'hyper-activation des lymphocytes T. La lésion

immunitaire aiguë des patients infectés par le SARS-CoV-2 est causée par l'exacerbation considérable de la réponse des cellules Th17 productrices de cytokines pro-inflammatoires et une cytotoxicité élevée des lymphocytes T CD8+ (Xu *et al.*, 2020) ce qui serait à l'origine des lésions pulmonaires associées aux orages de cytokines (Tang *et al.*, 2020).

I.1.1 Symptômes de la COVID-19

Les gens sont infectés de différentes façons par la COVID-19. Certaines personnes développent une forme légère à modérée de la maladie, mais d'autres, des formes plus graves qui nécessitent une hospitalisation. Ainsi, les symptômes les plus courants sont la fatigue, la fièvre, la toux et la perte du goût et/ou de l'odorat. Cependant, les maux de gorge, les courbatures et douleurs, les maux de tête, la diarrhée, les éruptions cutanées ou la décoloration des doigts ou des orteils et la rougeur ou l'irritation des yeux en sont des symptômes moins fréquents. Par ailleurs, la manifestation clinique des formes graves de la maladie se traduit par des difficultés respiratoires ou essoufflement, des douleurs thoraciques, une perte de la parole, des difficultés à se déplacer et des confusions (OMS, 2020).

I.1.2 Épidémiologie de la COVID-19

Malgré que la première contraction du SARS-CoV-2 chez l'homme soit estimée d'origine animale, le taux de sa transmission interhumaine est significativement élevé. Cela provoque un large éventail de manifestations cliniques auprès des patients infectés (Xu, J. *et al.*, 2020).

La bouleversante propagation de la maladie a engagé les organismes gouvernementaux et les responsables de la santé publique à appliquer des mesures sans précédent (Khan *et al.*, 2020).

Depuis son apparition en décembre en Chine, plus précisément à Wuhan, l'infection s'est rapidement trouvée être sans frontières. Initialement, plus d'une cinquantaine de cas de pneumonies aiguës liées à la COVID-19 ont été signalés à Wuhan. De nos jours, plus précisément le 1 décembre 2021, le nombre cumulatif de personnes infectées a dépassé les 263 millions et le nombre de décès les 5,22 millions dans le monde, dont 210 531 cas confirmés et 6 071 décès en Algérie. Cela peut encore être une sous-estimation en vue l'existence de nombreux individus asymptomatiques et une

forte possibilité d'expositions non tracées. (Coronavirus Statistiques. COVID-19 par pays | Cas, décès, guérisons | EN DIRECT, 2020 ; Ritchie, 2020 ; Shereen *et al.*, 2020).

La transmission du SARS-CoV-2 a lieu principalement en raison de l'exposition aux éternuements, à la toux et aux gouttelettes respiratoires en suspension dans l'air, ce qui fait de lui un virus à tropisme respiratoire. En effet, la contagion via des gouttelettes de SRAS-CoV-2 a lieu lors d'un contact étroit de moins d'un mètre, et se produit par la bouche et le nez (les muqueuses) ou les yeux (la conjonctive) de la personne. En outre, le SARS-CoV-2, à l'instar des autres coronavirus, est responsable d'une infection nosocomiale (Ong *et al.*, 2020 ; Peng & Zhou, 2020). Cependant, le mode et l'étendue de la contamination doivent encore être étudiés d'un point de vue physique dynamique et médical afin de confirmer le rôle des gestes barrière et d'optimiser leur efficacité.

I.1.3 Structure et multiplication du SARS-CoV-2

Le virion de SARS-CoV-2 est composé de l'intérieur vers l'extérieur comme suit : un génome constitué d'une molécule d'ARN monocaténaire de polarité positive, directement traduisible en protéines, contenu au sein d'une capsidie hélicoïdale constituée de protéine N, suivie d'une matrice formée de protéine M puis d'une enveloppe lipidique dans laquelle viennent s'enchâsser les glycoprotéines S (Spike), la petite protéine d'enveloppe (E) et l'hémagglutinine estérase. La protéine S contient deux sous-unités S1 et S2. La sous-unité S1 comporte le domaine de liaison au récepteur RBD. La sous-unité S2 comporte quant à elle le peptide de fusion. Cette protéine S est à l'origine de la production d'anticorps neutralisants par le sujet infecté. À l'images des autres coronavirus, son génome est composé de 29,8 à 29,9 kbases et code environ pour 30 protéines (Khailany *et al.*, 2020 ; Mousavizadeh & Ghasemi, 2021).

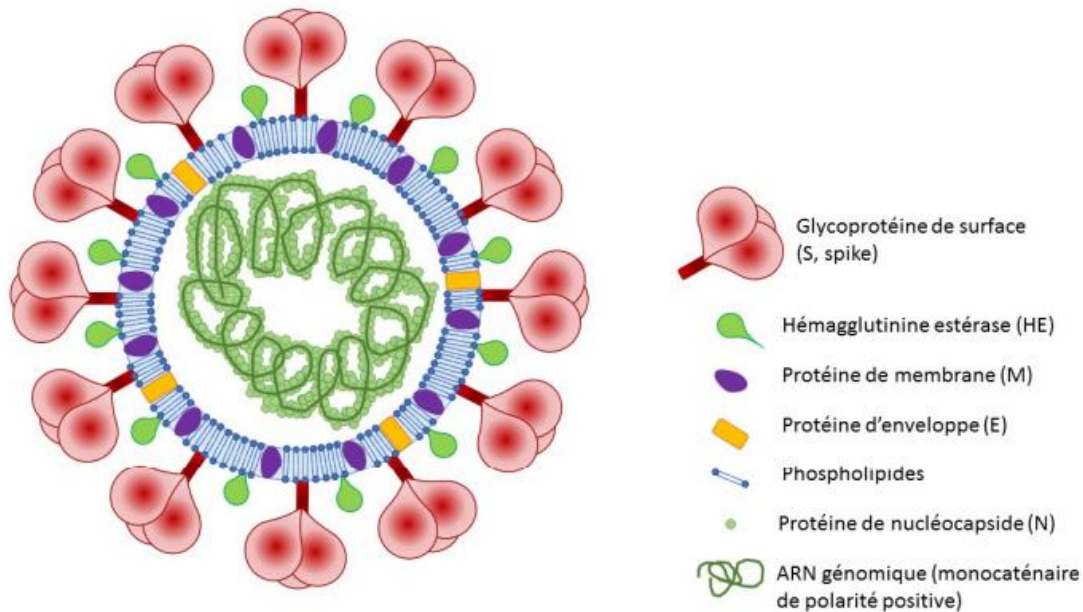


Figure 1. Schéma de la structure du SARS-CoV-2 (Gautheret-Dejean, 2020).

Le récepteur principal du SARS-CoV-2 est l'ACE2 « Angiotensin converting enzyme 2 », très hautement exprimé par cellules de l'organisme humain à leur surface. Le cycle de multiplication du SARS-CoV-2 présente des analogies à celui qu'on décrit pour le SARS-CoV-1. La protéine S est activée après clivage par la protéase transmembranaire sérine 2 TMPRSS2 cellulaire, puis S1 se fixe sur l'ACE2 via le RBD. S2 assure ensuite la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane plasmique ce qui permet l'entrée de la particule virale par endocytose dans la cellule. La nucléocapside est ensuite libérée dans le cytoplasme, et après décapsidation, l'ARN viral l'est aussi afin d'être traduit. Ainsi, les nucléocapsides sont assemblées et les protéines d'enveloppe virale se fixent dans les membranes de l'appareil de golgi, permettant le bourgeonnement des nouveaux virions à la surface cellulaire pour être relargués par exocytose dans le milieu extracellulaire (Jungreis *et al.*, 2020 ; Khailany *et al.*, 2020).

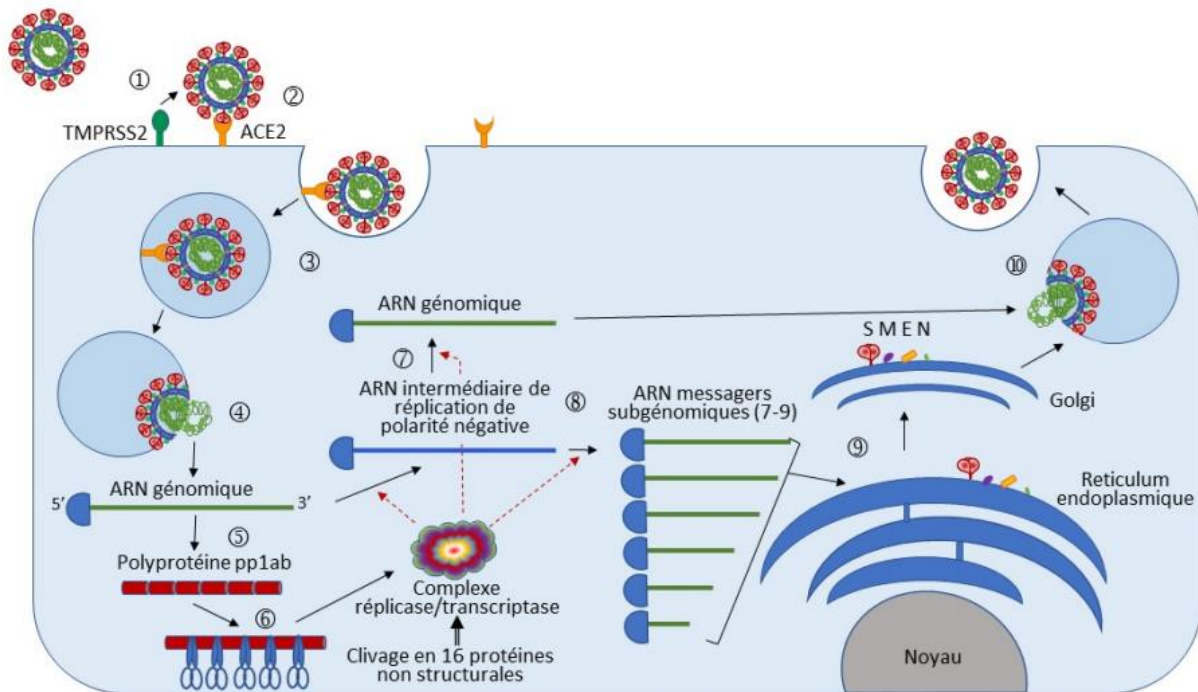


Figure 2. Schéma du cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 (Gautheret-Dejean, 2020).

Chapitre II.
Réponse immunitaire au SARS-CoV-2

II.1 Généralités

L'inflammation est un élément indubitable de la réponse du système immunitaire face à l'invasion du SARS-CoV-2. Des recherches historiques et récentes ont résulté à des niveaux plus élevés en cytokines inflammatoires liées à la gravité de la maladie chez les personnes atteintes du MERS, du SRAS et de la COVID-19 (Liu *et al.*, 2020). Chez l'homme, le rétablissement suite à une infection au SARS CoV-2 implique supposément une immunité cellulaire et humorale (Chen *et al.*, 2020 ; Gudbjartsson *et al.*, 2020).

La gravité de la maladie a été corrélée à certains marqueurs immunologiques faisant noter une diminution du nombre absolu de lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ chez presque tous les patients, en étant significativement inférieurs dans les cas graves (respectivement 294 ; 89 et 177.5 × 10⁶/Litre) comparés aux cas modérés (respectivement 640,5 ; 254 et 381.5 × 10⁶/Litre) tout comme les taux d'IFN-γ exprimés par les lymphocytes CD4⁺ qui étaient nettement inférieurs dans les cas graves (14,1 %) que dans les cas modérés (22,8 %) (Chen *et al.*, 2020) et une corrélation existe entre la survie des patients hospitalisés dû à la COVID-19 et leur production précoce d'anticorps dirigés contre la protéine de pointe Spike (Atyeo *et al.*, 2020), parmi eux des anticorps neutralisants présents chez la majorités des personnes après l'infection. L'intensité de ces réponses à anticorps neutralisants semble être proportionnelle à la charge virale tout en étant plus élevées chez les adultes à âge avancé et les personnes atteintes de maladies plus graves (Lee *et al.*, 2020 ; Levin *et al.*, 2020 ; Robbiani *et al.*, 2020).

Le corrélat le plus important de la protection s'est avéré être, d'après plusieurs études, la quantité d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S. Cependant, les anticorps non-neutralisants jouent un rôle non négligeable avec des réponses effectrices médiées par leurs fragments constants FC comprenant la cytotoxicité, la phagocytose et l'activation des cellules Natural Killers dépendantes des anticorps (Atyeo *et al.*, 2020) . Par ailleurs, la favorisation de la réponse inflammatoire par les anticorps peut contribuer à l'aggravation de la maladie en contribuant à des orages de cytokines (Larsen *et al.*, 2021).

Après l'infection, des réponses accrues et réduites médiées par les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ ont été notées en associant un rétablissement et une maladie plus bénigne à de robustes

expansions clonales des lymphocytes T CD8⁺ au niveau sanguin et pulmonaire (Chen & John Wherry, 2020 ; Liao *et al.*, 2020).

Le SARS-CoV-2, comme plusieurs virus à ARN, est capable d'échapper aux réponses immunitaires innées via une multitude de mécanismes où l'inhibition de la production d'interférons de type I se trouve être la stratégie prédominante, à côté de la réduction de la translocation au niveau nucléaire des facteurs de transcription pro-inflammatoires (STAT1, IRF3 et IRF7), une inhibition de la phosphorylation de STAT1 et STAT2 et une altération du système de détection et reconnaissance de l'ARN viral (Acharya *et al.*, 2020 (Banerjee *et al.*, 2020). De plus, les personnes ayant une déficience en production ou en réponse à interféron de type I sont plus à risque d'atteinte de COVID-19 grave car le moment d'induction d'IFN de type I qui se situe au début de l'infection est protecteur (Hadjadj *et al.*, 2020).

II.2 Réponse immunitaire innée

La réponse physiologique de l'organisme face à une infection virale se produit initialement au niveau cellulaire grâce à l'activation des PRR « Pattern Recognition Receptor » présents à la surface des cellules immunitaires par le virus, déclenchant ainsi plusieurs signaux. Le premier mécanisme de défense se trouve être la production d'interférons de type I et III induits le plus fortement par la présence d'ARN viral qui active la transcription des interférons régulée par les IRF « Interferon Regulatory factors » au sein des cellules. Suivi par la production de molécules chimiotactiques servant de signal de recrutement local de cellules inflammatoires qui produisent des cytokines pro-inflammatoires indispensables à la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire innée qui suit l'infection au SARS-CoV-2 est particulièrement caractérisée par une déficience de la réponse à interférons, pendant que la production en chimiokines CCL8 (MCP-2) et CCL2 (MCP-1) et en cytokines pro-inflammatoires IL-1RA et IL-6 demeure normale ou même exacerbée (Blanco-Melo *et al.*, 2020). De plus, l'ACE2 (récepteur cellulaire du SARS-CoV-2) membre de la famille des gènes stimulés par les interférons ISG « interferon Stimulated Gene » favoriserait la multiplication du virus et son échappement à la réponse cellulaire (Ziegler *et al.*, 2020). Cependant, des études proposent que le virus semble

réguler négativement l'expression de l'ACE2 à la surface des cellules qu'il infecte (Ni *et al.*, 2020 ; Vieira *et al.*, 2021).

Dans les cas les plus sévères de la COVID-19, les formes pulmonaires les plus graves sont liées à des orages de cytokines. Ainsi, la comparaison avec des cas plus bénins montre des niveaux plasmatiques significativement élevés en CRP et en cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, IL-1RA et l'IL-6 et des taux sanguins plus élevés en polynucléaires neutrophiles liés à l'inflammation (La COVID-19 hémophagocytaire) (Pedersen & Ho, 2020). Par ailleurs des examens histologiques ont montré des dommages alvéolaires diffus avec des infiltrats inflammatoires mononucléaires interstitiels et des exsudats fibromyxoides cellulaires faisant la composante de lésions immunitaires sévères (Xu, Z. *et al.*, 2020). Ainsi, une composante immunopathologique paraît être une des caractéristiques de l'infection au SARS-CoV-2 responsable des formes graves de la maladie (Sariol & Perlman, 2020).

II.3 Réponse immunitaire adaptative

II.3.1 Réponse immunitaire humorale

L'étude de la réponse humorale au cours de l'infection au SARS-CoV-2 est indispensable dans l'optique du développement et de la recherche vaccinale. Depuis l'apparition de la pandémie, de nombreuses études ont été établies sur la réponse à anticorps permettant de mieux en mieux sa caractérisation. Cependant, il faut noter que lors de l'infection, certaines protéines virales peuvent perturber et moduler la réponse immunitaire notamment celle à anticorps et la formation des centres germinatifs, ce qui mène à prédire que la réponse attendue après vaccination ne sera potentiellement pas transposable à celle induite par l'infection naturelle (Kaneko *et al.*, 2020 ; Li *et al.*, 2020 ; Zhou *et al.*, 2020).

Plusieurs tests ont été mis en place dans différentes études visant la caractérisation de la spécificité de la réponse humorale induite par l'infection à partir de sérums prélevés sur différents patients. Le tableau I résume les plus importants d'entre eux comprenant les différents supports antigéniques spécifiques :

Tableau I. Les différents tests d'analyse de la réponse humorale induite par le SARS-CoV-2.

Type du test	Principe	Référence
Dosage Immunoenzymatique (EIA : Enzyme Immunoassay)	Détection d'anticorps spécifiques au RBD et aux protéines de nucléocapside.	(To <i>et al.</i> , 2020)
Dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA)	Détection d'anticorps spécifiques à la protéine N par chimiluminescence.	(Bryan <i>et al.</i> , 2020)
Dosage immunologique par chimiluminescence (CLIA : Chemiluminescence Immunoassay)	Détection d'anticorps spécifiques aux protéines S et N par chimiluminescence.	(Jin <i>et al.</i> , 2020)
Dosage d'immunoabsorption enzymatique (ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay)	Détection d'anticorps spécifiques à des protéines N exprimées sur E. coli ou à des domaines extramembranaires de la protéine S exprimés sur HEK-293 T ou des protéines S1, S2 et RBD.	(F. Wu <i>et al.</i> , 2020 ; Guo <i>et al.</i> , 2020 ; Okba <i>et al.</i> , 2020)
Immunofluorescence (IF)	Détection d'anticorps anti-protéines S exprimées sur des cellules Vero B4.	(Wölfel <i>et al.</i> , 2020)
Immunochromatographie (IC)	Détection rapide d'anticorps spécifiques à plusieurs antigènes du SARS-CoV-2 après migration par capillarité et immunocomplexation.	(Whitman <i>et al.</i> , 2020)
Système d'immunoprécipitation luciférase (LIPS : Luciferase Immunoprecipitation System)	Reconnaissance de plusieurs antigènes comprenant la protéine N et S via immunoprécipitation.	(Grzelak <i>et al.</i> , 2020)
Test S-Flow	Protéine S reconnue par cytométrie en flux au niveau de la surface.	(Grzelak <i>et al.</i> , 2020)

La réponse humorale dans la COVID-19 conduit à la production d'anticorps dirigés contre plusieurs motifs antigéniques du virus tels que la protéine S et ses différents composants, nsp5, ORF9b, la nucléocapside et d'autres, avec des réactivités différentes vis-à-vis de chaque protéine à l'exemple de la protéine S entière qui en induit une plus forte que le RBD (Agrawal *et al.*, 2016).

À l'image de toute réponse humorale, les anticorps de type IgM et IgA apparaissent plus précocement que les IgG. Ainsi, les IgA sont produits dès le 7ème jour suivant l'infection avec un pic au 22ème jour. La précocité de cette réponse est proportionnelle à la sévérité de la maladie (Dahlke *et al.*, 2020 ; Perera *et al.*, 2020).

L'activité neutralisante des IgA étant supérieure à celle des IgG peut poser des inconvénients concernant sa persistance dans le temps en sachant que les IgA tendent à disparaître assez rapidement (Sterlin *et al.*, 2020). Par ailleurs, la réponse IgG tend à être de type IgG1 et IgG3 qui est caractérisée par la demi-vie la plus courte (Amanat *et al.*, 2020).

La réponse neutralisante cible principalement la protéine S1 à côté de la protéine N de la nucléocapside, donc, les protéines de l'enveloppe (Tai *et al.*, 2020). Plus pertinemment, les réponses à anticorps détectées par ELISA montrent une corrélation avec l'activité de neutralisation (Okba *et al.*, 2020).

Après la 3ème semaine suivant l'infection, la totalité des personnes atteintes développe des anticorps neutralisants. La multitude d'anticorps dirigés contre les différentes protéines virales ont des cinétiques différentes à l'exemple des anticorps anti-N qui apparaissent avant les anticorps anti-S, avec une commutation de classe qui s'opère dans le temps en fonction de la sévérité de la maladie (Grzelak *et al.*, 2020). Dans les formes moins sévères, les patients tendent à perdre leur réponse humorale plus rapidement comparés aux patients les plus symptomatiques (Ibarrondo *et al.*, 2020).

La cinétique de la réponse à anticorps évolue selon l'isotype. Le temps de réversion de la réponse liée aux anticorps anti-RBD est de 49 jours pour les IgM, 71 jours pour les IgA et 3 mois pour les IgG (semblant plus rare) après l'infection (Ibarrondo *et al.*, 2020 ; Tan *et al.*, 2020)

Cependant, l'intervention d'autres réponses immunitaires impliquées dans la clairance virale, telles que les réponses muqueuses et la réponse lymphocytaire T, peut avoir un rôle majeur

dans la guérison de la COVID-19 en l'absence d'anticorps neutralisants chez les patients asymptomatiques et les jeunes (Cervia *et al.*, 2021).

II.3.2 Réponse cellulaire

À l'image des infections graves aux coronavirus, l'infection au SARS-CoV-2 est caractérisée par une lymphopénie à la phase aiguë qui reflète la gravité de la maladie en fonction de sa profondeur (Wong *et al.*, 2004). Des analyses phénotypiques durant la phase aiguë de la maladie montrent une mise en place d'une activation des cellules lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ avec l'expression de CD38 et de molécules HLA DR qui paraît être différente à chaque stade de la maladie (Chen & Wherry, 2020).

Dans l'une des premières études ayant fait leur apparition sur la réponse T anti-SARS-CoV-2, des résultats intéressants comprenant des implications en termes de développement de vaccins et d'évolution de la pandémie dans les prochaines années furent obtenus. L'étude portait sur un échantillon de 20 patients COVID-19 confirmés par PCR. Les travaux réalisés à distance de la phase aiguë de l'infection (j20-j35) ont mis en évidence des réponses TCD4⁺ chez la totalité des patients. La protéine S était la cible principale de ces réponses de manière plus fréquente qu'au cours des autres infections à coronavirus, et d'autres protéines comme N, M et Nsp. Les réponses TCD8⁺ semblaient quant à elles un peu moins fréquentes, néanmoins présentes chez 70 % des patients, elles étaient aussi dirigées contre plusieurs protéines, les réponses anti-S n'en représentaient que 26 %. Des données collectées plus récemment ont permis de montrer que la réponse T s'étendait en fait de manière plus large et qu'elle couvrait toutes les protéines, la réponse TCD4⁺ prépondérante et plus importante dans les formes sévères à l'inverse de la réponse de TCD8⁺ qui dominerait les tableaux modérés (Peng *et al.*, 2020).

Par ailleurs, contrairement à ce qui a été observé dans la réponse à anticorps (humorale), il existe une réactivité croisée dans la réponse spécifique T CD8⁺ anti-SARS-CoV-2 et de manière plus importante T CD4⁺, avec des réponses contre NL63 et HCoV-OC43 (des coronavirus banaux) (le Bert *et al.*, 2020). Ainsi, des réponses lymphocytaires T qui ciblaient des protéines N et S ont été observées chez des personnes n'ayant pas eu de COVID-19 mais ayant été exposés à des coronavirus banaux. Notant l'importance de cette réponse croisée, si elle se trouvait être efficace en confiant un certain degré de protection face à la maladie ou la diminution de sa sévérité

potentielle, ça aurait un impact majeur sur la résurgence des vagues épidémiques et la conception vaccinale du point de vue de la variation antigénique (Kissler *et al.*, 2020 ; Sekine *et al.*, 2020).

Toutes les données actuelles concernant la polarisation de la réponse cellulaire (Tfh, Th1, Th2 et Th17) montrent que la réponse est orientée vers Th1. Cet excès de réponse Th1 est accompagné d'une réponse Th17 délétère qui est associée à des réponses inflammatoires excessives. D'autre part, un défaut de la réponse Tfh (lymphocytes T helper folliculaires) expliquerait des anomalies dans la réponse à anticorps (humorale) notamment dans les cas les plus graves (Kaneko *et al.*, 2020 ; Orlov *et al.*, 2020 ; Tang *et al.*, 2020).

Par ailleurs, lors d'une infection aiguë, une production de lymphocytes T helper de phénotype 1 (Th1) productrices d'Interféron- γ (IFN- γ) a lieu et cela est relié à une maladie moins grave (étant une considération de poids en vue de la conception des vaccins anti-SARS-CoV-2 qui visent une réponse orientée vers Th1) et une protection contre la maladie dans les cas où les personnes infectées ont eu des niveaux plus élevés de lymphocytes T sécréteurs d'interféron- γ dirigés contre les protéines membranaires, les protéines nucléaires et la protéine Spike du coronavirus-2 (Weiskopf *et al.*, 2020 ; Wyllie *et al.*, 2020). Il a aussi été observé dans les cas de maladie plus bénigne que les patients développent des réponses plus importantes des cellules lymphocytaires T helper dans les centres germinaux, favorisant ainsi la prolifération de plasmablastes et donc la production d'anticorps (Kuri-Cervantes *et al.*, 2020).

Dans des modèles primates non humains, un transfert passif d'anticorps neutralisants s'est montré protecteur. Cependant, l'élimination des lymphocytes T CD8⁺ dans ces mêmes modèles altère la protection, confirmant ainsi le rôle majeur de ces deux composants dans la protection, en addition aux preuves émanant d'études animales et humaines qui affirment qu'une réponse orientée vers les cellules Th1 et une réponse robuste de lymphocytes T CD8⁺ induit une protection contre la COVID-19 (Jeyanathan *et al.*, 2020 ; McMahan *et al.*, 2020).

Des lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺, comprenant des lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺ mémoires (ayant une demi-vie entre 3 et 8 mois), spécifiques au virus sont présents chez les patients en convalescence. Cela impose tout de même le doute sur leur efficacité et importance dans la protection lors d'éventuelles infections futures et/ou des formes graves de la maladie (Peng *et al.*, 2020 ; Dan *et al.*, 2021).

Malgré que le nombre de cas de réinfections reste anecdotique, leur analyse se trouve indispensable pour la comprendre l'importance de l'immunité adaptative dans le contrôle de la maladie et de l'infection (Ledford, 2020). Il est nécessaire de s'assurer qu'un séquençage ait lieu et que les souches virales soient différentes au cours d'une réinfection suspectée (Duggan *et al.*, 2021).

Ainsi, différents mécanismes peuvent intervenir lors d'une réinfection par le même agent infectieux suivant une infection virale dont on note spécifiquement la perte de la protection immunitaire (à l'exemple des coronavirus banaux) et la sélection d'un variant génétique qui rend la réponse établie inefficace (Kiyuka *et al.*, 2018).

Chapitre III. Les vaccins anti-SARS-CoV-2

III.1 Généralités

Le développement de vaccins contre la COVID-19 avait commencé à un rythme remarquablement accéléré peu de temps après l'apparition de la pandémie de SARS-CoV-2. En effet, au moment de finaliser ce mémoire, plus d'une vingtaine de vaccins sont déjà en cours de test dans des essais cliniques. L'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) publie une liste des vaccins en développement régulièrement mise à jour (OMS, 2021a).

La Coalition pour les Innovations en Préparation aux Épidémies (CEPI : Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), spécialisé dans l'avancée des vaccins épidémiques, a établi un comité de consultation mondial ayant contribué au lancement du groupe de travail sur le développement du vaccin anti-COVID-19 (COVID-19 Vaccine Development Taskforce), axé sur le financement et la fabrication de vaccins, en collaboration avec la Banque mondiale et GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunization) (Yamey *et al.*, 2020).

En ayant tenu compte de l'urgence de la mise à disposition de vaccins anti-SARS-CoV-2 pour des milliards de personnes, la priorité a été, et est, la production à grande échelle de vaccins pour lesquels le savoir-faire et les logistiques de production et de distribution sont disponibles ou peuvent bien être rapidement déployées (Amanat et Krammer, 2020).

Le premier essai de développement de vaccin anti-SARS-CoV-2 a pris jour le 15 février 2020 en Chine, en utilisant des cellules dendritiques génétiquement modifiées avec des protéines enzymatiques et structurales du virus. Aux États-Unis, le premier essai a débuté en mars 2020, utilisant un vaccin à base d'ARNm codant pour la protéine S du SARS-CoV-2 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. (Speiser et Bachmann, 2020 ; van Doremalen, Lambe *et al.*, 2020).

La plupart des vaccins candidats anti-SARS-CoV-2 sont conçus pour induire des réponses immunitaires contre la protéine trimérique Spike du virus, idéalement médiées par des anticorps neutralisants (Hoffmann *et al.*, 2020). L'objectif majeur du développement des vaccins est l'obtention d'une réponse immunitaire humorale qui cible le RBD, en se basant sur la supposition où la liaison des anticorps à ce domaine peut empêcher la fusion du virus à la membrane plasmique de la cellule hôte et ainsi son entrée, permettant donc une prévention efficace de l'infection (Jiang *et al.*, 2020 ; Sadarangani *et al.*, 2021). Toutefois, il n'existe actuellement aucun corrélat

parfaitement défini concernant une protection totale contre l'infection au SARS-CoV-2, et en tant que tel, la définition exacte des seuils immunologiques requis pour l'efficacité optimale des vaccins n'a pas encore été établie en vue des infections à gravité variée enregistrées chez certaines personnes vaccinées.

III.1.1 Importance des essais cliniques

Les essais cliniques sont d'une nécessité indubitable pour l'évaluation des vaccins candidats afin de lutter contre la propagation de la COVID-19, en établissant la dose efficace optimale, le régime vaccinal adéquat et le profil d'immunogénicité et d'innocuité de chaque vaccin candidat.

Les études cliniques révèlent si les vaccins candidats provoquent des effets indésirables, tels que la fièvre, une toxicité cutanée locale ou des symptômes pseudo-grippaux. Il faut également ne pas écarter la possibilité de la survenance de réactions auto-immunes, éventuellement avec des manifestations neurologiques ou hématologiques (Nakayama, 2019).

Au temps actuel, les effets indésirables graves sont rarement notables chez presque tous les vaccins avancés. Néanmoins, tous les aspects de sécurité doivent être soigneusement étudiés pour chaque vaccin avant qu'il ne soit largement utilisé, tout en maintenant une surveillance après son utilisation pour la détection d'éventuels effets oncogènes.

III.1.2 Exacerbation de la COVID-19 liée à la vaccination

L'une des préoccupations majeures étant soulevée au début de la pandémie était que tout vaccin utilisé chez l'homme présente le potentiel d'entraîner une exacerbation de la maladie chez les sujets infectés après avoir été vaccinés. Le mécanisme postulé pour cela était l'exacerbation dépendante des anticorps. En effet, le SARS-CoV-2 se trouve le moyen d'infecter les cellules n'exprimant pas l'ACE2 via une fixation médiée par le fragment constant (Fc) des anticorps de liaison non neutralisants (Graham, 2020).

En revanche, la maladie respiratoire exacerbée associée au vaccin ne se produit généralement pas si une réponse des lymphocytes T CD4⁺ orientée vers le phénotype T helper 1 est induite. Elle est reflétée par des taux accrus d'interleukine-2 (IL-2), d'interféron- γ (IFN- γ) et du facteur de nécrose tumorale (TNF) (Sekine *et al.*, 2020 ; Weiskopf *et al.*, 2020).

Les vaccins contre la COVID-19 développés à ce jour ont ainsi tenté d'induire soit une réponse orientée vers le phénotype Th1, soit une réponse équilibrée cellules Th1/Th2. Les preuves des données actuelles indiquent que le SARS-CoV-2 n'infecte pas les macrophages de façon productive, ce qui rend l'exacerbation de l'infection peu probable, et l'exacerbation dépendante des anticorps et la maladie respiratoire exacerbée associée au vaccin n'ont jusqu'à présent pas été démontrées pour le SARS-CoV-2 (Halstead et Katzelnick, 2020).

Cependant, le rôle potentiel des IgG portant une fucosylation du Fc réduite et ayant une liaison accrue au FcγRIII dans le développement d'une COVID-19 sévère prouve que la qualité des anticorps induits par l'immunisation vaccinale peut également être cruciale pour minimiser le risque d'exacerbation dépendante des anticorps (Chakraborty *et al.*, 2020).

Il est également probable que le risque d'exacerbation dépendante des anticorps soit plus élevé en présence de quantités faibles ou même modérées d'anticorps. Cela pourrait être le cas lorsque leurs niveaux diminueront un temps après la vaccination, bien que les réinfections au SARS-CoV-2 n'aient pas systématiquement été associées à une maladie grave (Sadarangani *et al.*, 2021).

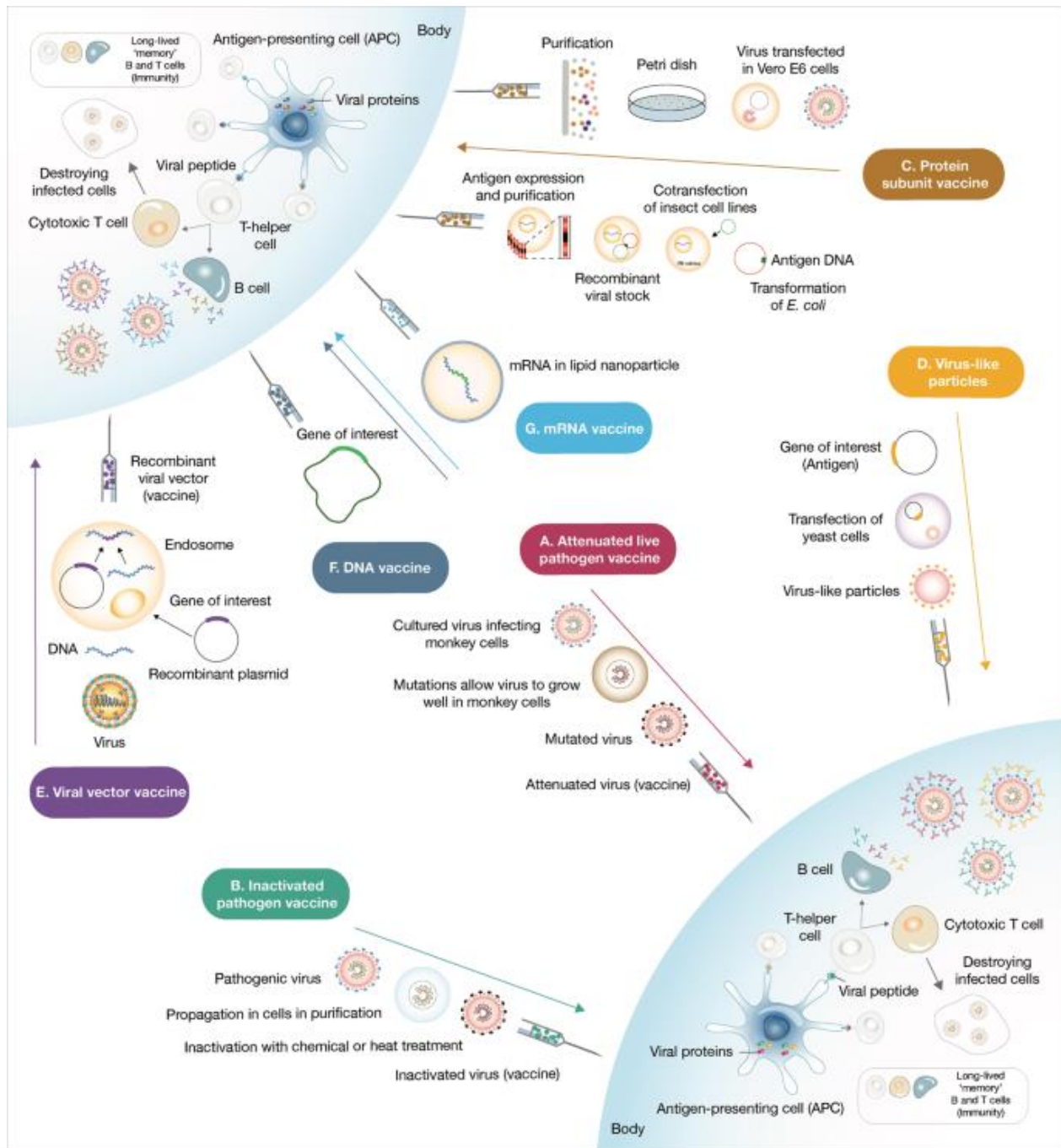


Figure 3. Aperçu des différentes stratégies vaccinales pour la lutte contre le SARS-CoV-2 (Kyriakidis *et al.*, 2021).

III.2 Plateformes vaccinales contre le SARS-CoV-2

Plus de 300 vaccins candidats pour lutter contre l'infection au SARS-CoV-2 étant en cours de développement, les plateformes technologiques utilisées sont diverses, nous en comptons 8. Parmi elles, le vaccin à ADN et le vaccin à ARN qui n'ont jamais été la base de vaccins commercialisés. Ces 8 plateformes comprennent : les vaccins qui utilisent le virus entier (virus inactivé, virus vivant atténué), les vaccins qui utilisent le matériel génétique viral (vaccins à ADN et à ARN viral réplcatif ou non réplcatif codant pour certaines protéines virales), les vaccins à base de protéines (Virus-like particles) (Sadarangani *et al.*, 2021).

III.2.1 Les antigènes

Suite aux observations faites après études du SARS-CoV-1, il a été noté que les anticorps dirigés contre la protéines S (Spike) ont la capacité de neutraliser le virus et de prévenir l'infection. Ainsi, la grande majorité des vaccins développés, et encours de développement, contre le SARS-CoV-2 (étant très proche du SARS-CoV-1) sont faits à base de la protéine S pouvant même être limitée au domaine RBD ou au domaine S1 (Nelde *et al.*, 2020).

III.2.2 Plateformes vaccinales classiques

Même si les plateformes vaccinales les plus récentes sont les prépondérantes dans les stratégies vaccinales de lutte contre le SARS-CoV-2, l'utilisation des vaccins classiques n'a toutefois pas été délaissée.

III.2.2.1 Vaccins vivants atténués (VVA)

Les vaccins vivants atténués (VVA) permettent l'induction d'une réponse vaccinale proche des réponses immunitaires naturelles et l'intégration de la totalité des propriétés immunostimulantes et immunogènes du pathogène atténué, avec l'effet inducteur des défenses innées que procèdent certains adjuvants (on parle donc de l'auto-adjuvation). Ainsi, cette approche ne nécessite aucun adjuvant additionnel. La méthode pasteurienne d'atténuation est aujourd'hui remplacée par la modification programmée, ou la délétion, des gènes responsables de virulence. Les coronavirus possédant une multitude de gènes non impliqués dans le processus de réplication

et la possibilité de leur délétion entraîne une atténuation de leur pouvoir pathogène *in vivo*. (Almazán *et al.*, 2013 ; Jimenez-Guardeño *et al.*, 2015).

III.2.2.2 Vaccins viraux inactivés (VVI)

Les virus inactivés sont produits et générés assez rapidement en situation épidémique grâce à des plateformes et des méthodes bien établies et maîtrisées. Ils sont aptes à l'expression d'un large éventail d'antigènes viraux comprenant des antigènes de surface (Watanabe *et al.*, 2020).

Ces vaccins sont moins immunogènes que les précédents en n'induisant pas de réponse lymphocytaire T CD8+. Par ailleurs, ils induisent une réponse lymphocytaire T CD4+ et une réponse humorale. Toutefois, ils pourraient être efficace dans la protection contre la COVID-19, dans la mesure où ils nécessitent deux doses (H. Wang *et al.*, 2020).

III.2.2.3 Vaccins protéiques

Les vaccins protéiques ont des caractéristiques de sécurité supérieures, par contre leur immunogénicité se trouve diminuée. Ainsi, un certain nombre de difficultés est associé à l'utilisation comme vaccin des protéines purifiées, dont une absence d'activation d'une réponse cellulaire de type LT CD8+, la possibilité accrue de dégradation *in vitro*, l'obligation de recourir à d'importantes doses d'antigènes qui ne peuvent être produits *in vivo* et le recours obligatoire à des adjuvants (Lelièvre, 2019).

III.2.2.4 Vaccin pseudo-particules virales (VLP)

Les pseudoparticules virales représentent des particules d'agrégats de protéines virales de structure mélangées ou coexprimées. Les VLP dans le cas des coronavirus sont formées quand les protéines virales E, M et S (avec ou sans N) sont coexprimées dans des cellules eucaryotes productrices (Maharjan et Choe, 2021).

À l'inverse des vaccins sous unitaires, le réseau formé par la protéine S à la surface des pseudoparticules virales permet la réticulation du récepteur des lymphocytes B et induit leur activation directe. Cependant, à l'image des vaccins viraux inactivés et sous unitaires, les vaccins

VLP ne sont vraiment efficaces qu'avec l'addition d'adjuvants et une administration à doses répétées (Donaldson *et al.*, 2018).

Tableau II. Caractéristiques des vaccins anti-SARS-CoV-2 des plateformes classiques (Philippe De Wals, 2020).

Type du vaccin	Caractéristiques	Avantages	Inconvénients
Inactivé	Production à base de souche virale inactivée.	- Inclut plusieurs antigènes ; - Induit une immunité cellulaire et humorale ; - Stable ; - Approche largement approuvée.	- Le procédé d'inactivation peut altérer des antigènes d'intérêt ; - Nécessité d'adjuvant en vue de réponse immunitaire faible ; - Risque d'aggravation de la maladie par des anticorps non fonctionnels.
Vivant atténué	Production à partir de souche virale atténuée.	- Largement approuvé ; - Inclut plusieurs antigènes ; - Induit une immunité cellulaire et humorale.	- Non validation du procédé d'atténuation ; - Retour à la forme sauvage envisageable.
Protéinique	Peptidique ou sous unitaire (spicule viral ou une de ses régions).	- Stable sur le terrain ; - Approche largement approuvée.	- Favorise une réponse humorale à anticorps de faible affinité ; - Risque d'aggravation de la maladie ; - Nécessité d'adjuvant.
Particulaire	Particules pseudovirales ou nanoparticules.	Nouvelle approche réussie pour des vaccins similaires.	Incertitude de la stabilité du vaccin sur le terrain.

III.2.3 Nouvelles plateformes vaccinales

Dans le cas de pathologies réémergentes et/ou émergentes comme Zika ou Ebola, il a été plus favorable d'avoir des plateformes vaccinales plus faciles à mettre en œuvre pour le développement rapide de vaccins aptes à induire des réponses cellulaires et humorales sans nécessiter des doses importantes (Plotkin, 2017). Après l'utilisation de virus entiers ou de leurs fragments protéiques est venue l'utilisation de vecteurs viraux et d'acides nucléiques (ADN et ARNm) étant des fragments géniques codants pour des protéines d'intérêt. Ces nouvelles plateformes sont caractérisées comme suit :

III.2.3.1 Vecteurs viraux utilisés pour les vaccins anti-SARS-CoV-2

III.2.3.1.1 Adénovirus

Ce vecteur a également été utilisé dans la stratégie vaccinale anti-Ebola mais aussi comme vaccin anti-VIH (Zhu *et al.*, 2017). Le souci principal avec les adénovirus est la présence d'une immunité anti-vecteur préexistante ou qui peut être induite par la vaccination. Cela est susceptible d'impacter leur utilisation à grande échelle. Ainsi, un grand nombre d'individus sont immunisés contre l'adénovirus 5 en portant des anticorps neutralisants spécifiques (Mast *et al.*, 2010). La solution est donc d'utiliser des sérotypes rares comme des adénovirus simiens ChAdV tel que le ChAdV3 qui a été utilisé dans le vaccin anti-Ebola, ou l'Adénovirus 26 (Ad26) (Tapia *et al.*, 2016).

Pour une efficacité optimale, l'Ad5 requiert deux doses vaccinales contrairement au vecteur Ad26 qui est plus efficace et n'exige qu'une seule dose, à noter qu'une nouvelle stratégie associant les deux vecteurs de façon séquentielle est envisageable par le système de santé russe (Zhai *et al.*, 2020).

III.2.3.2 Vaccins à acides nucléiques

Les vaccins à base d'acides nucléiques induisent fortement les réponses immunitaires adaptatives cellulaires et humorales, leur déploiement est très rapide vu que le seul composant nécessaire à leur production se trouve être la séquence génétique codant pour un antigène viral.

Leur conception et leur production rapides et accélérées leur ont permis de se faire distinguer comme des candidats phares pour la lutte contre le SARS-CoV-2. Par ailleurs, le fait que les molécules d'ARNm et d'ADN ont une stabilité différente et leur production d'antigènes comprend également différentes étapes, ces deux plateformes présentent des caractéristiques différentes (Kyriakidis *et al.*, 2021).

III.2.3.2.1 Vaccins à ADN

Différentes voies d'application sont envisageables pour les vaccins à ADN. Ils peuvent, par exemple, être administrés par voie intradermique avec une courte électroporation qui peut optimiser leur absorption par les CPA cutanées à l'image des cellules dendritiques, des macrophages et des monocytes qui les traiteront pour les présenter aux lymphocytes T naïfs des OLS, augmentant ainsi les réponses immunitaires adaptatives cellulaires. L'antigène synthétisé à partir de l'ADN codant induit la production d'anticorps spécifiques par l'activation des cellules B naïves au niveau des organes. L'ADN administré par voie intraveineuse arrivera systématiquement vers les OLS, tandis que l'injection intramusculaire optimisée par électroporation mène principalement à sa distribution dans les myocytes qui synthétise et sécrètent l'antigène d'intérêt qui sera phagocyté et présenté par des CPA afin d'activer les réponses de l'immunité adaptative. Enfin, l'administration par aérosols entraîne l'activation des CPA pulmonaires, activant ainsi l'immunité muqueuse. Alors que l'ADN administré par voie orale sous forme de plasmides bactériens sera absorbé par les cellules épithéliales des intestins qui exprimeront de grandes quantités de l'antigène d'intérêt qui sera absorbé (phagocyté) par les CPA intestinales et présenté au niveau des GALT. (Hobernik et Bros, 2018 ; Kyriakidis *et al.*, 2021).

III.2.3.2.2 Vaccins à ARNm

Le même concept que les vaccins à ADN est suivi dans l'administration des vaccins à ARNm, sauf que l'ARNm n'a besoin que d'atteindre les ribosomes des réticulum endoplasmiques ou cytoplasmiques pour sa traduction en protéines (les antigènes d'intérêt). Les molécules d'ARNm administrées sont encapsulées dans des vecteurs (des nanoparticules lipidiques) aptes à l'encapsulation efficace d'acides nucléiques et permettent une forte pénétration tissulaire afin de faciliter la médiation de l'information génétique vers les cellules de l'hôte pour initier la synthèse

des antigènes immunisants. Ainsi, les réponses immunitaires qui en résultent sont similaires à celles induites par les vaccins à ADN, mais, lors de son autoamplification dans le milieu intracellulaire, l'ARNm mimera une infection virale et qui potentialisera la réponse immunitaire dirigée contre l'antigène viral exprimé. D'autre part, l'ARN induit l'activation des récepteurs de reconnaissance de formes (les TLR dont le rôle est d'identification des ARN viraux et l'induction des réponses immunitaires par différentes voies dans les cellules immunitaires) tels que les récepteurs de type TLR3 qui reconnaît les ARN double-brin et les TLR7 et TLR8 qui reconnaissent les ARN simple brin (se trouvant dans les endosomes et qui sont ainsi activés par les ARNm endocytosés) et qui induisent donc la sécrétion d'interférons, de fortes réponses lymphocytaires B, T CD8⁺ et T CD4⁺ avec la forte présentation antigénique sur CMH de classe I. Cependant, les molécules d'ARNm sont beaucoup moins stables comparées aux molécules d'ADN. En conséquence, les vaccins à base d'ARNm nécessitent en général de basses températures de stockage qui sont comprises entre -20 °C et -70 °C afin d'être préservées à long terme. Donc, cela complique leurs logistiques de distribution. Toutefois, des alternatives telles que les stabilisations chimiques et l'ajout de mutations spécifiques aux molécules d'ARNm de ces vaccins peuvent permettant leur stockage à court terme (6 mois) ARNm à des températures comprises entre 2 °C et 8 °C (Pardi *et al.*, 2018 ; Mulligan *et al.*, 2020 ; Walsh *et al.*, 2020).

Les caractéristiques, les avantages et les défauts des vaccins anti-SARS-CoV-2 issus des nouvelles plateformes vaccinales sont présentés dans le tableau III.

Tableau III. Caractéristiques des nouvelles plateformes vaccinales anti-SARS-CoV-2 (Philippe De Wals, 2020).

Type du vaccin	Caractéristiques	Avantages	Défauts
Vecteur viral	Avec ou sans multiplication.	- Nouvelle approche réussie pour les vaccins pour animaux ; - Induit une immunité cellulaire et humorale.	- Interférence potentielle induite par des anticorps dirigés contre le virus vecteur ; - Effets secondaires non négligeables.
ADN	Brin d'ADN stabilisé devant rejoindre le nucléoplasme des cellules cibles.	- Sable sur le terrain ; - Induit une immunité cellulaire et humorale ; - Production rapide et à grande échelle.	- Nouvelle approche pas encore aboutie ; - Nécessité de vecteur pour l'atteinte du noyau des cellules immunitaires ; - Risque de mutation génomique ; - Risque d'induction de tolérance immunitaire ; - Réponse immunitaire pouvant être faible.
ARN	Brin d'ARNm stabilisé devant rejoindre le cytoplasme des cellules cibles.	- Induit une immunité cellulaire et humorale ; - Production rapide et à grande échelle ; - Développement rapide à partir d'une plateforme générique.	- Effets secondaires non négligeables ; - Nouvelle approche sans expériences sur l'humain ; - Stabilité incertaine sur le terrain ; - Réponse immunitaire pouvant être faible ; - Risque de tolérance génétique.

***Chapitre IV. Réponse immunitaire induite par
le vaccin anti-COVID-19***

Les données traitées représentent les résultats des essais cliniques de phases 1, 2 et 3 des vaccins candidats les plus avancés.

IV.1 Vaccins à acide nucléique

IV.1.1 Vaccins à ARNm

IV.1.1.1 Le vaccin ARNm-1273 (Moderna/US NIAID)

Étant le premier vaccin candidat à être synthétisé, ARNm-1273 (Moderna/US NIAID) est le produit de l'association entre Moderna Therapeutics de Boston et l'Institut national des allergies et des maladies infectieuses (NIAID). Il est entré en essais cliniques 63 jours après le séquençage du génome du virus SARS-CoV-2. Ce vaccin est à base de molécules d'ARNm, contenant l'information codante pour la synthèse de la forme pré-fusion de la protéine Spike stabilisée avec deux mutations de la proline, encapsulées dans des vecteurs de nanoparticules lipidiques qui optimisent leur internalisation dans les cellules immunitaires après injection dans l'hôte. Les cellules hôtes utilisent leur machinerie de transcription et de traduction pour la synthèse de l'antigène viral à partir de l'ARNm du vaccin se trouvant dans leur cytoplasme. Les lymphocytes T présentent l'antigène immunogène à leur surface ce qui se suit de sa reconnaissance par les lymphocytes B de l'hôte qui initient donc une réponse immunitaire adaptative ciblant la protéine S du SARS-CoV-2 (Wrapp *et al.*, 2020 ; Kyriakidis *et al.*, 2021).

Des études précliniques sur des souris B6C3F1/J, C57BL/6J et BALB/cJ ont démontré l'induction de puissantes réponses cellulaires et humorales après l'injection intramusculaire de deux (2) doses d'un (1) µg d'ARNm-1273 à intervalle de trois (3) semaines. À côté de l'induction de la production de hauts niveaux d'anticorps spécifiques au SARS-CoV-2, l'administration du vaccin ARNm-1273 se montre inductrice d'anticorps neutralisants (comme démontré par le pseudovirus-neutralizing test), mais également des réponses robustes Th1 orientées CD4+ et CD8+. Ainsi, 6 sur 7 des souris BALB/cJ vaccinées soumises à des virus SARS-CoV-2 n'ont pas été infectées dans leurs voies respiratoires supérieures et inférieures. Ainsi, les études avec

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

l'ARNm-1273 sur les premiers volontaires a pris cours chez 45 sujets volontaires sains, âgés entre 18 et 55 ans. Ils ont reçu trois doses d'ARN (25 µg, 100 µg et 250 µg) où la deuxième dose a été injectée 28 jours après la première (Jackson *et al.*, 2020 ; Kyriakidis *et al.*, 2021).

Les résultats d'essais cliniques de phase 1 notent une réponse immunitaire humorale dose-dépendante où une production d'anticorps neutralisants à lieu au même titre que chez les patients de la COVID-19 en convalescence. De plus, les doses 25 µg et 100 µg ont induit une puissante réponse lymphocytaire T CD4+ accompagnée d'une production minimale de cytokines de type Th2. Par ailleurs, les réponses lymphocytaires T CD8+ n'ont été induites que par la dose de niveau moyen (100 µg). L'étude a également montré une bonne tolérance de l'ARNm-1273 avec aucun effet secondaire de stade 4 (effet potentiellement létal). Toutefois, à forte dose (250 µg), des douleurs autour du site d'injection, de la fatigue, de la myalgie, des maux de tête et des frissons ont été rapportés après l'injection de la deuxième de manière plus fréquente (Jackson *et al.*, 2020).

Les essais cliniques de phase 3 ont été effectués en double aveugle sur 3000 participants. L'examen des résultats des analyses établies 14 jours après l'injection de la deuxième dose note 95 cas confirmés de COVID-19 parmi les participants où 90 étaient du groupe placebo et 5 du groupe ayant reçu le vaccin ARNm-1273 – ce qui fait une efficacité de 94,5 % du vaccin candidat. D'autre part, aucun cas grave de COVID-19 n'a été enregistré dans le groupe ayant reçu le vaccin contrairement au groupe placebo qui enregistre 11 cas graves de COVID-19, ce qui suggère que le vaccin ARNm-1273 aurait peut-être un rôle protecteur contre les formes graves de la COVID-19 – ce qui reste à confirmer avec la nécessité d'avoir davantage de données. Cependant, lors des tests d'innocuité du vaccin ARNm-1273 des effets indésirables ont été signalés, allant de léger à modérés où les plus fréquents étaient des douleurs au niveau du site d'injection après la première et la deuxième dose (respectivement 2,7 % et 4,1 %), la fatigue (9,7 %), l'arthralgie (5,2 %), la myalgie (8,9 %), la rougeur au site d'injection après la seconde dose (2,0 %). Ces effets ont été rapportés comme étant de courte durée (Moderna, 2020).

IV.1.1.2 Le vaccin ARNm-BNT162b2/Comirnaty (Pfizer/BioNTech/Fosun Pharma)

BNT162b2 est la deuxième plateforme vaccinale d'ARNm. Elle a été développée par Pfizer en collaboration avec la société allemande Biopharmaceutical New Technologies (BioNTech) et Fosun Pharma de Shanghai. Quatre vaccins candidats à base d'ARNm modifié ont été développés et testés par BioNTech dont l'administration se fait dans deux vaccins en un intervalle de trois semaines. Leur internalisation dans les cellules hôtes induit l'instruction de la synthèse de multiples copies de la protéine S entière (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Des résultats d'études portant sur l'immunisation des souris BALB/c avec le vaccin candidat BNT162b2 ont révélé de fortes réponses cellulaires et humorales anti-SARS-CoV-2 caractérisées par l'activation des cellules lymphocytaires T CD8⁺ et CD4⁺ de phénotype orienté Th1, et par des taux élevés d'anticorps neutralisants spécifiques. Ces derniers ont été évalués grâce à un vecteur de codage DFP (Green Fluorescent Protein) à base de VSV (Vesicular Stomatitis Virus) modifié pour exprimer la protéine S du SARS-CoV-2 sur son enveloppe. D'autre part, des macaques rhésus immunisés avec deux doses de BNT162b2 ont exprimés de taux élevés d'anticorps qui se sont montrés neutralisant du SARS-CoV-2 de type sauvage et ont développés de fortes réponses cellulaires orientées Th1 (Vogel *et al.*, 2020).

D'après les résultats des essais cliniques de phase 1 en double aveugle les deux vaccins candidats évalués sont BNT162b1 et BNT162b2. Ils ont induit à titre égal une production d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 dose-dépendante. Leurs taux étaient égaux ou supérieurs à ceux évalués dans les sérums des patients en convalescence. Contrairement au BNT162b1, le BNT162b2 n'a pas induit de réponses cellulaires. En effet, les deux vaccins induisent des taux élevés d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 après une immunisation à deux doses de 30 µg/dose mais des réponses spécifiques aux lymphocytes T orientées Th1 et CD8⁺ ont été induites par BNT162b1 seulement. Des essais cliniques de phase 2 et 3 à double aveugle ont été prévus sur 43 488 personnes volontaires comprenant des personnes atteintes d'antécédents génétiques différents et de maladies chroniques sous-jacentes (Sahin *et al.*, 2020 ; Sahin, Muik, Vogler *et al.*, 2020 ; Vogel *et al.*, 2020)

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

D'après ces résultats, la société a considéré que l'ensemble de données de sécurité imposés par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis pour l'obtention de l'EUA a été atteint le 20 novembre 2020, faisant de Pfizer et BioNtech les premières entreprises soumettant une demande d'EUA pour un vaccin contre le SARS-CoV-2 à la FDA (Mahase, 2020). L'accord de l'EUA a été donné par la FDA pour BNT162b2 pour les personnes âgées de plus de 16 ans le 11 décembre 2020, tandis que la Commission européenne et l'EMA ont approuvé le vaccin pour les personnes âgées de plus de 16 ans résidants dans l'un des 27 états membres de l'Union Européenne le 21 décembre 2020 (EMA, 2020 ; FDA, 2020). Cela s'est suivi par l'accord de l'OMS d'une validation d'urgence pour le vaccin BNT162b2 le 31 décembre 2020 pour permettre à plusieurs pays d'accélérer les processus d'autorisation et d'importer et de distribuer ce vaccin (OMS, 2020).

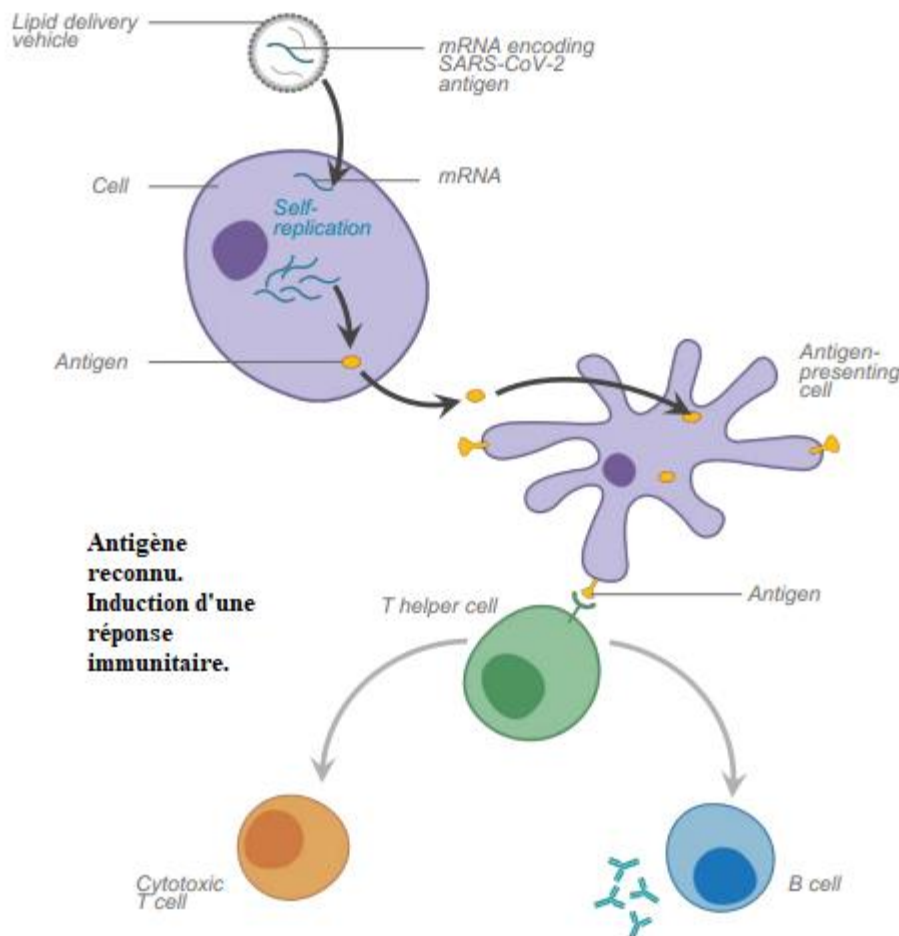


Figure 4. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à ARNm (International Veterinary Vaccinology Network, 2020).

Tableau IV. Caractéristiques immunologiques des vaccins anti-SARS-CoV-2 à ARNm.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
ARNm-1273 (Moderna) (100 µg d'ARNm, 2 doses en 28 jours d'intervalles)	ARNm codant pour la forme pré-fusion de la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.	Presque 95 % après la 2 ^{ème} dose.	Ac anti-S 14 jours de la 1 ^{ère} dose. Augmentation significative (2 ^{ème} dose) ; Ac neutralisants à présence minimale (1 ^{ère} dose) ; Pic à 14 jours de la 2 ^{ème} (Jackson <i>et al.</i> , 2020 ; Widge <i>et al.</i> , 2021).	Forte augmentation des LT CD4+ sécréteurs de cytokines de type Th1 (TNF, IL-2, IFN-γ) suite à la 2 ^{ème} dose ; Augmentation légère des cellules sécrétrices de TNF et d'IL-2 après la 1 ^{ère} dose ; Faible taux des réponses CD8+ (Jackson <i>et al.</i> , 2020).
ARNm BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) (30 µg d'ARNm, 2 doses en 21 jours d'intervalle)	ARNm codant pour la forme pré-fusion de la protéine S encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.	52 % après 1 dose et 95 % après la 2 ^{ème} dose ; Efficacité de 93 % (14 jours après 1 dose) et 91 % (6 mois suivant 2 ^{ème} dose) (Polack <i>et al.</i> , 2020 ; Danuta M Skowronski et Gaston De Serres, 2021 ; Pfizer, 2021).	Ac anti-S (1 ^{ère} dose) dont le taux augmente après la 2 ^{ème} dose ; Ac neutralisants/ après la 2 ^{ème} dose (Walsh <i>et al.</i> , 2020).	Augmentation des lymphocytes T CD4+ IFN-γ+ spécifiques au SARS-CoV-2 après la 2 ^{ème} dose ; Prédominance de l'IFN-γ et d'IL-2 par rapport à l'IL-4 : réponse cellulaire vers le phénotype Th1 (Pfizer, 2020).

IV.1.2 Vaccins à ADN

IV.1.2.1 Le vaccin INO-4800 (Inovio/Institut international des vaccins)

Basée en Pennsylvanie, la société Inovio possède le vaccin candidat à ADN anti-SARS-CoV-2 le plus avancé à ce jour. Celectra 2000 est le dispositif portable qu'utilise Inovio Pharmaceuticals pour l'administration par voie intradermiques de ses multiples vaccins expérimentaux à base d'ADN. Il délivre donc une impulsion électrique pour permettre une internalisation optimale au niveau cellulaire et nucléaire de l'ADN composant le vaccin par un effet d'électroporation. Ainsi, le vaccin candidat INO-4800 est destiné à se faire à deux doses (Kyriakidis *et al.*, 2021).

La société Inovio a lancé une annonce le 30 juin 2020 pour révéler les données préliminaires de ses essais cliniques de phase 1 portants sur 36 personnes volontaires âgées entre 18 et 50 ans et ayant reçu soit deux doses de 1 mg ou deux doses de 2 mg du vaccin candidat INO-4800 en un intervalle d'un mois. Les résultats officiels étant publiés le 23 décembre 2020, ils ne signalaient aucun effet indésirable grave et notaient une forte réponse humorale dans les groupes 1 mg et 2 mg chez 34 de l'ensemble des participants. Plus précisément, 78 % des participants ayant reçu 1 mg et 84 % de ceux ayant reçu 2 mg d'INO-4800 ont produit des anticorps neutralisants évalués grâce à un test de neutralisation de la souche SARS-CoV-2/Australia/VIC01/2020. Enfin, 74 % du groupe de 1 mg et la totalité du groupe de 2 mg ont développé de fortes réponses lymphocytaires T CD8+ et Th1 (INOVIO, 2020 ; Tebas *et al.*, 2021).

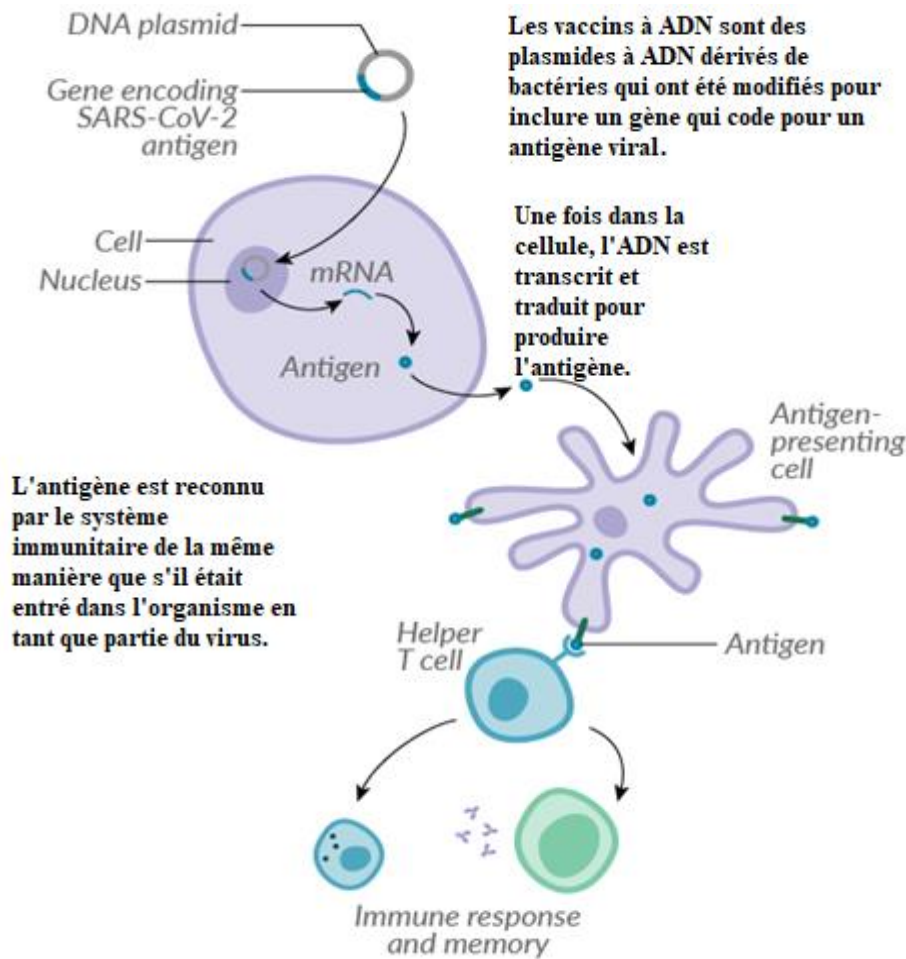


Figure 5. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à ADN (International Veterinary Vaccinology Network, 2020).

IV.2 Vaccins à vecteur viral non répliatif

IV.2.1 Le vaccin Ad5-nCoV

La mise au point d'un vaccin candidat à base du vecteur Ad5 (vecteur de sérotype 5 de l'adénovirus humain) a été effectuée par la société chinoise CanSino Biologics grâce à une collaboration avec l'Institut de biologie de l'Académie chinoise des sciences médicales militaires afin de fournir les informations codifiant la totalité de la protéine S du SARS-CoV-2 après internalisation dans les cellules hôtes. L'Ad5 est le sérotype adénoviral principal chez l'homme,

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

indiquant qu'un nombre important d'individus sont susceptibles d'avoir eu un contact récent avec, par conséquent, ça impliquerait une immunité préexistante dirigée contre ce vecteur viral pouvant interférer pour entraver de robustes réponses immunitaires induites par l'antigène présenté destiné à immuniser contre la protéine S du SARS-CoV-2 (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Les études précliniques menées sur des souris BALB/c ont montré que lors d'une immunisation avec une dose du Ad5-nCoV, elles développent de fortes réponses immunitaires humorales avec une production importante d'IgA spécifiques à l'antigène (protéine S). La comparaison des résultats d'immunisation induite par les deux voies d'administration avec un test de microneutralisation spécifique au SARS-CoV-2 a démontré que l'administration par voie intranasale se trouvait être plus immunogène que la vaccination intramusculaire par son induction d'une production précoce d'anticorps neutralisants. D'autre part, la confrontation des souris immunisées par voie intranasale à un SARS-CoV-2 adapté aux souris HRB26M n'a induit aucun symptôme manifeste de la maladie ni aucun signe de réplication virale au niveau de leurs poumons ou leurs cornets (Wu *et al.*, 2020).

Les résultats des essais cliniques de phase 2 ont été publiés le 20 juillet 2020. L'étude s'est faite en double aveugle. Ainsi, 508 volontaires âgés entre 18 et 83 ans ont reçu soit le placebo soit l'une des deux doses sélectionnées de l'Ad5-nCoV en essais de phase 1 (la dose faible et la dose moyenne). 95 % des participants des deux groupes ayant reçu les deux doses d'Ad5-nCoV sélectionnées ont développé des anticorps anti-RBD au 28^{em} jour suivant l'immunisation et également des anticorps neutralisants spécifiques au SARS-CoV-2 vivant. D'autre part, comme le démontre le test ELISpot Interféron- γ , près de 90 % des participants ayant été vaccinés dans les deux groupes de doses ont développé des réponses immunitaires à lymphocytes T spécifiques. Cependant, 74 % des participants du groupe de la dose faible et 72 % du groupe de la dose moyenne ont eu des effets indésirables bénins, 10 % des individus des deux groupes ont souffert d'effets indésirables graves et aucun participant n'a souffert d'effet secondaire très grave (voir léthal) (Zhu *et al.*, 2020).

Après ces résultats, la seule option d'un schéma thérapeutique était la sélection d'une seule vaccination de 5×10^{10} de particules virales de l'Ad5-nCoV pour participer aux essais cliniques de phase 3 dont le but d'évaluer la protection contre l'incidence de la COVID-19 grave. Ainsi, l'étude

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

s'est faite sur 40 000 volontaires en Russie, en Arabie saoudite et au Pakistan pendant que la Commission Militaire Centrale de Chine a annoncé que l'Ad5-nCoV avait reçu l'approbation donnant cours à son utilisation dans l'armée sans l'acquisition et l'analyse des résultats de l'essai de phase 3 en date du 25 juin 2020 (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Tableau V. Caractéristiques immunologiques du vaccin Ad5-nCoV.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
Ad5-nCoV (CanSino Biologics) (5×10^{10} particules virales, 1 dose)	Ad5 humain non répliquatif exprimant la protéine S entière.	66 % après 1 dose, diminuant à 50 % les 5-6 mois suivant la vaccination (Staff, 2021 ; Peshimam, 2021).	44 % des sujets avaient des Ac de liaison anti-RBD à 14 jours de la vaccination ; 97 % avaient des Ac de liaison anti-RBD et 47 % à 50 % avaient des Ac neutralisants à 28 jours de la vaccination ; Les sujets ayant des titres d'Ac anti-Ad5 préexistants supérieurs à 1:200 présentaient des niveaux réduits d'Ac neutralisants et d'Ac de liaison (Zhu, Guan <i>et al.</i>, 2020 ; Zhu, Li <i>et al.</i>, 2020).	Réponses maximales aux LT après 14 jours de la vaccination ; 78 % à 88 % des sujets les ont développées après 28 jours ; La mesure s'est faite par ELISpot IFN-γ (Zhu, Guan <i>et al.</i>, 2020 ; Zhu, Li <i>et al.</i>, 2020).

IV.2.2 Le vaccin AZD1222 (AstraZeneca/Université d'Oxford)

Mis au point par AstraZeneca et l'Université d'Oxford, AZD1222 a été parmi les premiers vaccins candidats à initier les essais cliniques mais également le seul à adopter une plateforme ChAdOx1 (adénovirus de chimpanzé) afin de palier au problème de l'immunité anti-vecteur préexistante en vue de la probabilité très faible – voire nulle – d'un contact humain antérieur avec un virus simien. Ainsi, le vecteur ChAdOx1 a été conçu pour transporter les informations codifiant la protéine Spike du SARS-CoV-2 de phénotype sauvage (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Comme révélé par les données initiales des essais précliniques menés sur des souris BALB/c, AZD1222 possède un profil d'immunogénicité élevé. Plus précisément, l'immunisation avec deux doses injectées par voie intramusculaire montre de fortes réponses cellulaires et humorales spécifiques à l'antigène. Les réponses lymphocytaires T étaient de type Th1 d'après l'étude de profilage de la sécrétion de cytokines.

Les études se sont poursuivies sur des porcs, résultant à des données affirmant clairement qu'un schéma d'immunisation Prime-boost (la stratégie de vaccination en plusieurs étapes) améliorait les taux d'anticorps neutralisants induits. Ainsi, la stratégie d'un régime prime-boost a été adoptée pour les essais cliniques sur l'homme. (Graham *et al.*, 2020 ; Doremalen *et al.*, 2020).

Le 20 juillet 2020, les résultats préliminaires des essais cliniques de phase 1 et de phase 2 ont été publiés. Le profil d'efficacité et d'innocuité du vaccin a été établi et caractérisé comme acceptable tandis que le schéma de vaccination homologue (immunisation avec deux doses du même vaccin) ayant été testé s'est trouvé inducteur de réponses à anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 chez 100 % des participants, mais sans effet supplémentaire sur les réponses immunitaires adaptatives à médiation cellulaire (Folegatti *et al.*, 2020).

Aux États-Unis, en Russie, en Inde, en Afrique du Sud et au Brésil sont menés les essais cliniques de phase 3 sur 30000 personnes. En juillet 2020, un participant a développé des symptômes neurologiques graves et un événement indésirable grave s'est présenté chez un participant le 6 septembre 2020, interrompant temporairement à deux reprises les essais de phase 3. Ainsi, le profil de réactogénicité (capacité à induire des réactions indésirables communes, dont

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

des réponses immunitaires exacerbées) et de tolérance du vaccin candidat et de sa capacité à prévenir la COVID-19 ont fait l'objet principal de l'évaluation de l'étude des essais cliniques de phase 3 (Phillips *et al.*, 2020).

Tableau VI. Caractéristiques immunologiques du vaccin ChAdOx1 nCoV-19.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
ChAdOx1 nCoV-19 (University of Oxford/Astra-Zeneca) ($2.5 - 5 \times 10^{10}$ particules virales, 2 doses en ≥ 28 jours d'intervalles	Vecteur adénoviral simien non répliquatif exprimant protéine entière. la S	76 % après 1 dose, 62-67 % (2 ^{ème} dose) ; 90 % chez les sujets ayant reçu une faible dose suivie d'une dose plus élevée avec un intervalle de 36 à 69 jours ; 81 % (intervalle de ≥ 12 semaines) ; 55 % (intervalle de < 6 semaines) (Voysey <i>et al.</i> , 2021 ; Voysey, Costa Clemens <i>et al.</i> , 2021).	Ac anti-S présents dès 14 jours de la 1 ^{ère} dose et augmentent au jour 28. Augmentation significative (2 ^{ème} dose). Atteint un pic au jour 14. Principalement des IgG1 et IgG3. Ac neutralisants significatifs (1 ^{ère} dose). Augmentent à 14 jours de la 2 ^{ème} . Pic d'IgA et d'IgM entre 14 et 28 jours de la 1 ^{ère} dose (Ewer <i>et al.</i> , 2020 ; Folegatti <i>et al.</i> , 2020).	Pic des réponses des LT 14 jours après la 1 ^{ère} dose ; Les réponses étant légèrement plus élevées 28 jours après la 2 ^{ème} dose ; Augmentation de la production de d'IFN- γ et de TNF par les LT CD4+ au jour 14 (Folegatti <i>et al.</i> , 2020).

IV.2.3 Le vaccin Gam-COVID-Vac/Sputnik V

Gam-COVID-Vac récemment rebaptisé Sputnik V a été mis au point par Gamaleya, un institut de recherche russe. Il est le premier vaccin hétérologue anti-SARS-CoV-2 représentant ainsi un moyen de palier au problème de la réduction de l'immunogénicité causée par les anticorps dirigés contre le vecteur viral. Ainsi, le sérotype du vecteur adénoviral utilisé lors de la première dose de vaccination est différent de celui utilisé pour la dose de rappel. En effet, le vecteur Ad26 non réplcatif est utilisé lors de la première dose injectée pour fournir l'information génétique codifiant la protéine Spike du SARS-CoV-2 tandis que l'Ad5 recombinant est administré lors de la seconde dose (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Sputnik V a fait l'objet d'essais cliniques de phase 1 et de phase 2 sur nombre minime de participants (38 personnes pour chaque essai. Les données des deux phases ont attribué un bon profil d'innocuité au vaccin à côté des effets secondaires bénins (la myalgie, l'asthénie, l'arthralgie, les maux de tête, la fièvre et la douleur au site d'injection) enregistrés chez une partie des participants immunisés. Elles ont également décrit un bon profil d'immunogénicité pour le vaccin candidat par son induction de fortes réponses humorales et l'activation des réponses lymphocytaires T CD8⁺ et CD4⁺ chez l'ensemble des participants (Logunov *et al.*, 2020).

L'annonce des résultats des essais cliniques de phase 3 a révélé une efficacité de 91,4 %. En effet, les résultats de l'analyse ont confirmé 39 cas de COVID-19 parmi l'ensemble des participants sans aucun cas de forme grave dans le groupe immunisé, attribuant au vaccin une efficacité de 100 % contre la COVID-19 sévère. Enfin, des événements indésirables de grade 3 (les événements graves les plus fréquents) ont été signalés et incluaient des symptômes pseudo-grippaux tels que la fatigue, la fièvre et les maux de tête et des douleurs au niveau du site d'injection (Sputnikvaccine, 2020).

En plus de l'autorisation d'utilisation précoce du vaccin Sputnik V accordée en Russie, ce dernier a reçu des EUA par l'Argentine et la Biélorussie. Ainsi, pour sa première campagne de vaccination, l'Algérie a suivi et a opté pour le vaccin russe Sputnik-V. L'annonce a été faite par Ammar Belhimer (le porte-parole du gouvernement et ministre de la communication) le 30 décembre 2020, suite à une réunion gouvernementale portant sur les modalités d'acquisition du vaccin, et au lendemain d'un entretien téléphonique entre Abdelaziz Djerad (le premier ministre

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

algérien) et son homologue russe Mikhaïl Michoustine. Ainsi, le gouvernement a annoncé la signature d'un contrat d'acquisition du vaccin Spoutnik-V avec un laboratoire russe (Meddi, 2021).

Tableau VII. Caractéristiques immunologiques du vaccin Sputnik V.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
Gam-COVID-Vac/Sputnik V (Gamaleya Research Institute) (10^{11} particules virales, 2 doses en 21 jours d'intervalles)	Ad26 humain lors de la 1 ^{ère} dose et Ad5 lors de la 2 ^{ème} , tous deux exprimant la protéine S entière.	91 % après 2 doses.	Ac anti-S chez 85 % à 89 % des sujets et des Ac neutralisants chez 61 % 14 jours de la 1 ^{ère} dose ; Niveaux d'Ac anti-S augmentés par la 2 ^{ème} dose, avec des Ac de liaison chez 98 % des sujets et des Ac neutralisant chez 95 % après 14 jours (Logunov <i>et al.</i> , 2020 ; Logunov <i>et al.</i> , 2021).	Réponses des LT CD4+ et CD8+ enregistrées 14 jours après la 1 ^{ère} dose ; Tous les sujets ont eu des réponses IFN- γ spécifiques à la protéine S 7 jours après la 2 ^{ème} dose (Logunov <i>et al.</i> , 2020).

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

IV.2.4 Le vaccin JNJ-78436735/Ad26.COV2.S (Janssen and Beth Israel Deaconess Medical Center)

Janssen Pharmaceuticals représente la filiale de Johnson & Johnson Pharmaceutic destinée au développement de vaccins. Leur vaccin candidat est un vecteur adénoviral non répliquatif, l'Ad26. Le sérotype de l'adénovirus est la principale différence entre JNJ-78436735 et CanSino développé à base de l'Ad5 qui est un sérotype omniprésent. le sérotype Ad26 est rare, il exclut donc une immunité préexistante contre le vecteur qui pourrait réduire l'immunogénicité du vaccin. En plus, il suit un schéma d'immunisation faisant intervenir l'administration d'une seule dose seulement (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Les études précliniques ont été menées en premier lieu sur ces hamsters. Leur immunisation avec une seule dose a induit de hauts niveaux d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et des anticorps anti-RBD comme évalué par le test de pseudovirus-neutralizing. Ensuite, l'immunisation de macaques avait induit de fortes réponses immunitaires médiées par les lymphocytes T, en plus des anticorps comme il a déjà été constaté. Un profilage des cytokines a montré que les réponses lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ étaient orientées vers un phénotype asymétrique Th1, tandis que des tests de neutralisation de pseudovirus ont montré que les anticorps présents dans les sérums ont un potentiel de neutralisation virale (Mercado *et al.*, 2020 ; Tostanoski *et al.*, 2020).

Janssen a effectué des essais cliniques de phase 1 et 2 multicentriques en double aveugle. Les participant ont reçu, tout comme avec les autres vaccins à vecteur viral, des doses de $0,5 \times 10^{11}$ ou de 1×10^{11} particules pseudovirales par injection. Le profil du vaccin candidat présentait une réactogénicité légère avec principalement une myalgie, des douleurs au site d'injection, des maux de tête et de la fièvre. Par ailleurs, des réponses immunitaires robustes à lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ ont été observées chez 80 % des participants, et des anticorps spécifiques dirigés contre la protéine S du SARS-CoV-2 ont été enregistré chez 92 % chez les plus jeune ayant reçu l'une ou l'autre des deux doses, et une séroconversion de 100 % a été atteinte chez les participants les plus âgés (Sadoff *et al.*, 2021).

Une suspension des essais cliniques de phase 3 de Janssen est survenue suite à la manifestation d'un événement indésirable grave chez l'un des participants. Aucune donnée explicative n'a été publiée concernant la nature de cet effet secondaire. (Johnson & Johnson, 2020).

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

Tableau VIII. Caractéristiques immunologiques du vaccin Ad26.COV2.S.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
Ad26.COV2.S (Janssen) (5×10^{10} particules virales, 1 dose)	Ad26 humain non répliquatif exprimant la protéine S avec deux changements d'acides aminés dans la jonction S1-S2 et deux mutations de proline dans la région de la charnière. Conservation de la protéine dans la conformation pré-fusion (Bos <i>et al.</i> , 2020).	67 % après 1 dose (Janssen, 2021).	Ac de liaison et Ac neutralisants dès 28 jours de la vaccination chez 99 % des sujets et le taux est maintenu jusqu'à au moins 84 jours (Janssen, 2021 ; Sadoff <i>et al.</i> , 2021).	Réponses des LT CD4+ et CD8+ enregistrées 14 et 28 jours après la vaccination, basées sur la présence et prolifération des LT CD4+ et CD8+ producteur d'IFN- γ et/ou d'IL-2 mais pas d'IL-4 ou d'IL-3 (réponse de type Th1) (Sadoff <i>et al.</i> , 2021 ; Janssen, 2021).

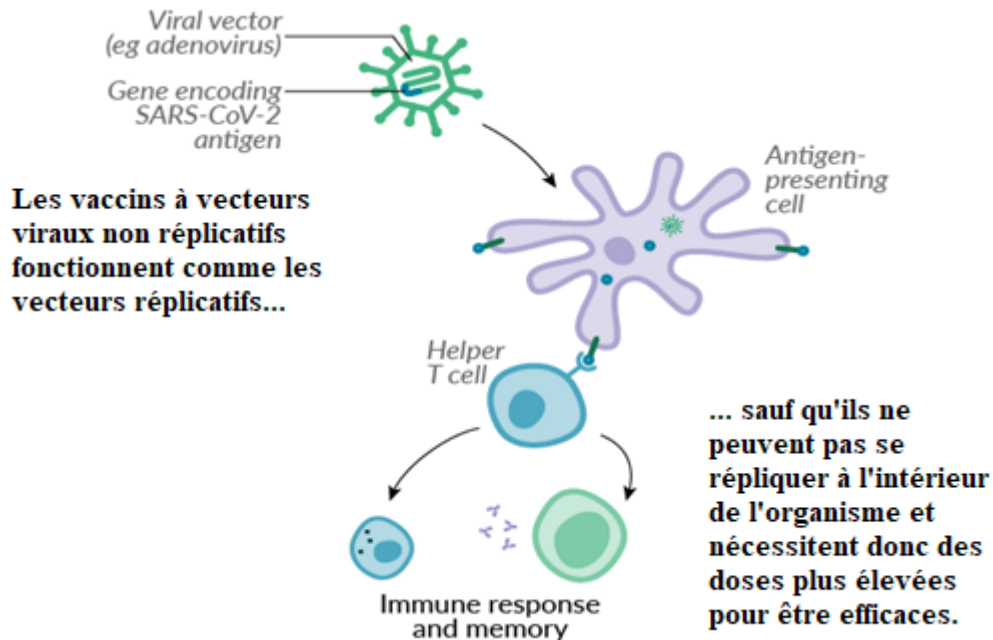


Figure 6. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à vecteur viral non répliquatif (International Veterinary Vaccinology Network, 2020).

IV.3 Vaccins à virus inactivé

IV.3.1 Le vaccin CoronaVac (Sinovac Research and Development Co.)

CoronaVac, initialement nommé PiCoVacc, est un vaccin candidat à virus inactivés. Le processus d'inactivation de ce type de vaccin représente un défi technique et cela constitue un inconvénient qui peut parfois provoquer l'endommagement de l'antigène conduisant à la non optimisation de son immunogénicité. De plus, les vaccins à virus inactivés nécessitent en général plus d'une dose d'immunisation pour induire de fortes réponses immunitaires, tout en ne pouvant pas activer les réponses cellulaires. Plus pertinemment, ces vaccins sont adjuvantés dans le but d'améliorer leur aptitude à induire des réponses immunitaires. Ainsi, CoronaVac est un vaccin candidat adjuvanté à l'alun (composé à base d'aluminium) (Gao *et al.*, 2020).

Lors de leurs tests précliniques, Gao *et al.* ont noté que leur vaccin candidat CoronaVac était hautement immunogène chez les rats Wistar et les souris BALB/c. Il a induit la production de hauts niveaux d'anticorps anti-protéine Spike et anti-RBD qui étaient à leur apogée durant les 6 semaines suivant l'immunisation, mais les titres d'anticorps anti-nucléocapsides induits étaient étonnement faibles. Comme le précise les tests de microneutralisation, il y a une production d'anticorps neutralisants spécifiques au SARS-CoV-2 parmi les anticorps produits (Gao *et al.*, 2020).

Un essai clinique de phase 2 en double aveugle a été mené pour déterminer le profil d'immunogénicité et d'innocuité du vaccin candidat. Il s'est fait sur 600 personnes volontaires en bonne santé âgées entre 18 et 59 ans, dont un groupe reçu deux doses différentes de CoronaVac (3 µg/0,5 ml ; 6 µg/0,5 ml) ou un placebo. Les deux doses ont induit une séroconversion sur 90 % des personnes vaccinées, et comme pour le cas des vaccins de ce type, aucune réponse médiée par les lymphocytes T n'a été notée (Xia *et al.*, 2021).

En Chine, CoronaVac a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence à un niveau limité, alors que Sinovac intensifie sa production pour sa distribution internationale. Ainsi, le 26 juin 2021 survient l'annonce de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) déclarant la réception d'un million de doses du vaccin CoronaVac des laboratoires Sinovac. Le 29 septembre 2021, la production locale de CoronaVac a été lancée dans l'usine du groupe pharmaceutique étatique Saïdal au niveau de la

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

ville de Constantine en partenariat avec la firme Sinovac (Benali, 2021 ; Le Monde avec AFP, 2021).

Tableau IX. Caractéristiques immunologiques du vaccin CoronaVac.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
CoronaVac (Sinovac Biotech) (3 µg, 2 doses en 14 - 28 jours d'intervalle)	SARS-CoV-2 répliqué dans des cellules Vero, inactivé avec du β-propiolactone et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium.	50 % à 84 % après la 2 ^{ème} dose (BBC News, 2021 ; Staff, 2021).	Ac de liaison anti-RBD dès le jour 28 chez 88 % - 97 % des sujets vaccinés (avec 14 jours d'intervalle) et chez 99 % - 100 % (avec 28 jours d'intervalle) ; Ac neutralisants chez 94 % - 100 % des sujets dès 28 jours de la 2 ^{ème} dose (Zhang <i>et al.</i> , 2021 ; Wu, Z. <i>et al.</i> , 2021).	Aucune réponse notée.

IV.3.2 Le vaccin de Wuhan Institute of Biological Products (WIBP-CorV) et China National Biotech Group-Sinopharm

Sinopharm, une société pharmaceutique publique, s'est associée à l'Institut des produits biologiques de Wuhan afin de développer un vaccin à base de virus inactivé et purifié. Il a été soumis à des essais cliniques de phase 1 et de phase 2 et a eu l'autorisation d'entamer les essais cliniques de phase 3 au Pérou, aux Émirats arabes et au Maroc. Le virus à base du développement de ce vaccin candidat a été isolé d'un patient de l'hôpital de Wuhan infecté par la souche la souche WIV04 du SARS-CoV-2. Le virus a ainsi été répliquée sur une culture de cellules Vero et a été désactivé avec du β-propiolactone pour enfin être adjuvanté à l'alun (Kyriakidis *et al.*, 2021).

Les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 ont été effectués sur des personnes en bonnes santé âgées entre 18 ans et 59 ans. Ainsi, dans les essais de phase 1, qui était des essais d'innocuité posologique, 96 personnes ont reçu soit 2,5 µg ou 5 µg ou 10 µg/dose ou un témoin à base

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

d'adjuvant à alun, dans un régime vaccinal à trois injections. Par ailleurs dans les essais d'immunogénicité et d'innocuité en phase 2, un schéma posologique à deux doses de 5 µg/dose, ou un témoin adjuvant seulement, en un intervalle de 2 ou 3 semaines entre chaque injection a été testé sur 224 personnes assignées aléatoirement. Les résultats ont montré que le vaccin candidat avait un bon profil d'immunogénicité et d'innocuité, où les effets secondaires induits étaient bénins tels que la fièvre et les douleurs au site d'injection. Les deux groupes de participants ont développés des titres élevés d'anticorps neutralisants anti-SARS-COV-2 si bien qu'ils étaient plus élevés dans le groupe ayant reçu deux injections avec un intervalle de 3 semaines (Xia *et al.*, 2020).

Tableau X. Caractéristiques immunologiques du vaccin WIBP-CorV.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
WIBP-CorV (Sinopharm) (5 µg, 2 doses en 21 jours d'intervalle)	SARS-CoV-2 répliqué dans des cellules Vero, inactivé avec du β-propiolactone et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium.	73 % après la 2 ^{ème} dose (Reuters, 2021).	100 % des participants ont développé des Ac de liaison anti-SARS-CoV-2 inactivé et 98 % ont développé des Ac neutralisants (Xia <i>et al.</i> , 2020).	Aucune réponse notée.

IV.3.3 Le vaccin BBIBP-CorV (Beijing Institute of Biotechnology/China National Biotech Group-Sinopharm)

La collaboration entre Sinopharm et Beijing Institute of Biological Products a résulté au second vaccin viral inactivé de Sinopharm. Il a été développé à partir de la souche 19nCoV-CDC-Tan-HB02 SARS-CoV-2 répliquée sur cellules Vero, inactivée avec de la β-propiolactone et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium. Ce dernier favorise la sécrétion de niveaux élevés d'IL-18 et d'IL-1β et active la sous-unité réceptrice NLRP3 afin d'activer par la suite les mécanismes pro-inflammatoires du système immunitaire (He *et al.*, 2015 ; Xia *et al.*, 2021).

Des tests de microtitration ont noté que lors des tests précliniques sur des modèles animaux, le vaccin candidat adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium induit la production de niveaux élevés

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2. En outre, il a été démontré par analyse des charges virales des tissus pulmonaires et des écouvillons de la gorge chez les macaques rhésus que le vaccin conférait une protection contre le SARS-CoV-2 dans les 7 jours suivant la vaccination (H. Wang *et al.*, 2020).

Dans les études d'immunogénicité, d'innocuité et d'augmentation de dose dans les tests cliniques de phase 1, 2 µg, 4 µg ou 8 µg du vaccin candidat ou d'un placebo ont été injectées à 192 volontaires. Le profil d'innocuité était assez bon en vue des effets indésirables légers ou modérés enregistrés (Wang *et al.*, 2020).

Par ailleurs, les titres d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 induits étaient dose-dépendants et le pouvoir immunogène de ce vaccin candidat était plus élevé chez les volontaires plus jeunes (18ans-59 ans). Ainsi, des essais cliniques de phase 2 ont été menés sur 448 personnes volontaires qui ont reçu des injections du BBIBP-CorV à des posologies différentes ; soit une dose de 8 µg, soit deux doses de 4 µg à 15, 21 ou 30 jours d'intervalle. Comme prévu, aucune réponse cellulaire n'a été notée, mais de hauts niveaux d'anticorps neutralisants dirigés contre le SARS-CoV-2 ont été détectés et étaient significativement plus élevés dans les groupes immunisés par un régime prime-boost avec 4 µg par dose., et encore plus élevés avec 3 semaines d'intervalle (Wang *et al.*, 2020).

Tableau XI. Caractéristiques immunologiques du vaccin BBIBP-CorV.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
BBIBP-CorV (Sinopharm) (4 µg, 2 doses en 21 jours d'intervalle)	SARS-CoV-2 répliqué dans des cellules Vero, inactivé avec du β-propiolactone et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium.	86 % après la 2 ^{ème} dose (Reuters, 2020).	46 % à 87 % des sujets présentent des Ac de liaison à 14 jours (2 ^{ème} dose) ; Ce nombre s'est élevé à 92 %-100 % au jour 28. Tous les sujets ont développé des Ac neutralisants 21 jours après la 2 ^{ème} dose (Xia <i>et al.</i> , 2021).	Aucune réponse notée.

IV.3.4 Le vaccin Covaxin/BBV152

Le Conseil indien de la recherche médicale en association avec Bharat Biotech ont développé Covaxin, un vaccin à virion inactivé et purifié. Ce vaccin candidat adjuvanté à l'alun s'est avérée réduire ou éliminer significativement la charge virale et l'affection broncho-alvéolaire chez les macaques rhésus exposés au SARS-CoV-2 après 14 jours de l'injection de la deuxième dose. Par ailleurs, il a été constaté par les auteurs des tests que la combinaison de l'imidazoquinoléoline et de l'alun potentialisait l'immunogénicité du vaccin candidat. L'alun agit majoritairement comme inducteur de l'oligomère multiprotéique lié à l'activation des réponses inflammatoires (l'inflammasome NALP3), alors que l'imidazoquinoléine agit comme agoniste des récepteurs TLR7 (Toll-like receptor 7) et TLR8 (Toll-like receptor 8) (Yadav *et al.*, 2021).

Dans une publication portant sur les études cliniques de phases 1 menées sur 375 volontaires ayant reçu trois formulations différentes du vaccin : 3 µg ou 6 µg du virus entier inactivé adjuvanté à l'alun ou 6 µg du virus entier adjuvanté à l'aluminium seul. Les deux groupes immunisés avec la formule adjuvantée à l'alun ont développés de hauts niveaux d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 et des réponses lymphocytaires T CD4+ et CD8+ significativement plus élevées que celui ayant reçu la formule à l'aluminium uniquement (Ella *et al.*, 2021).

Concernant les réponses à lymphocytes T, elles semblaient être orientées vers Th1, alors que les valeurs de séroconversion suivant la deuxième dose étaient respectivement de 87,9 % et 91,9 % pour les groupes de 3 µg et 6 µg. Par ailleurs, les niveaux d'anticorps neutralisants étaient beaucoup plus élevés dans les deux groupes ayant reçu la formule adjuvantée à l'alun comparés au groupe vaccinal à aluminium seul. Alors que les taux de séroconversion en anticorps neutralisants dans les groupes de 3 µg et 6 µg des formules adjuvantées à l'alun étaient 93,4 % et 86,4 % respectivement, face à 86,6 % dans le groupe de 6 µg à aluminium seul (Ella *et al.*, 2021).

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

Tableau XII. Caractéristiques immunologiques du vaccin BBV152.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
BBV152 (Bharat Biotech) (6 µg, 2 doses en 28 jours d'intervalle)	SARS-CoV-2 répliqué dans des cellules Vero, inactivé avec du β-propiolactone et adjuvanté à l'hydroxyde d'aluminium et une molécule d'imidazoquinoléine, agoniste du TLR7 et du TLR8.	78 % après la 2 ^{ème} dose (Bharat Biotech, 2021).	Ac de liaison au jour 14 de la 2^{ème} dose chez 98 % des sujets vaccinés ; 48 % avaient des Ac neutralisants après la 1^{ère} dose, augmentant à 97 % au jour 14 (2^{ème} dose) ; Les titres moyens des Ac ont significativement augmenté après la 2^{ème} dose (Ella <i>et al.</i>, 2021 ; Ella, Vadrevu <i>et al.</i>, 2021).	Forte orientation de la réponse vers un phénotype Th1 (évaluée par la mesure du TNF et de l'IFN-γ) ; Réponse Th2 minimale (mesure de l'IL-5 et de l'IL-13) ; Augmentation des cellules T mémoires CD4+ et CD45RO+ après 72 jours de la 2^{ème} dose (Ella <i>et al.</i>, 2021 ; Ella, Vadrevu <i>et al.</i>, 2021).

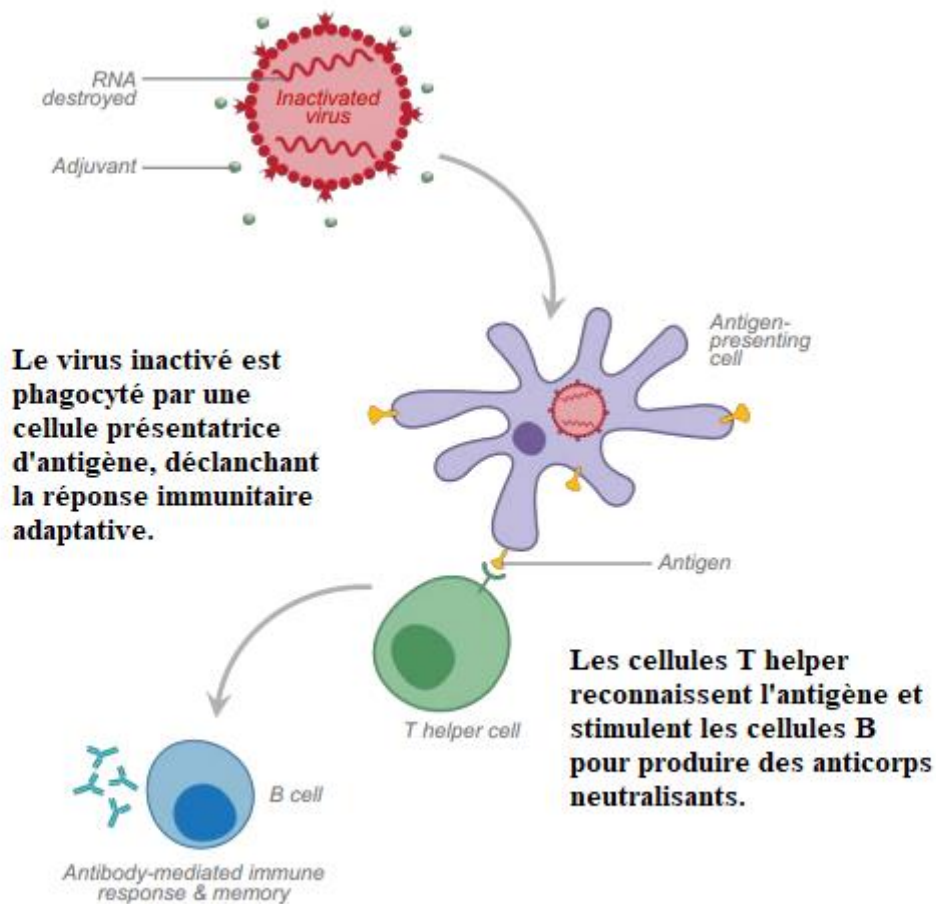


Figure 7. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins à virus inactivé (OMS, 2020d).

IV.4 Vaccins sous-unitaires protéiques

IV.4.1 Le vaccin NVX-CoV2373 (Novavax)

À l'image des vaccins à virus inactivés, les vaccins à sous unités protéiques présentent un profil d'innocuité très favorable, mais induisent de faibles réponses immunitaires cellulaires, tout en nécessitant plusieurs doses d'immunisation.

Le NVX-CoV2373 adjuvanté au Matrix M, à base de saponine (introduite pour palier à la déficience des réponses immunitaires à médiation cellulaire que présentent les vaccins à sous unités

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

protéiques), a fait l'objet de tests précliniques sur des modèles animaux dans le but d'évaluer son immunogénicité. En effet, chez les souris BALB/c, une amélioration significative dans la production d'anticorps et dans l'induction de fortes réponses cellulaires à lymphocytes T de phénotype Th1 avec l'ajout de l'adjuvant Matrix M. Par ailleurs, un régime vaccinal à deux doses du NVX-CoV2373 adjuvanté au Matrix M a induit la production de titres élevés d'anticorps neutralisants qui inhibent le pouvoir cytopathique du SARS-CoV-2 sur les cellules Vero E6. (Tian *et al.*, 2021).

Des études supplémentaires sur des *Macaca fascicularis* (macaques cynomolgus) immunisés avec la même formule et exposés par voie intratrachéal et intranasal à la souche 2019-nCoV/USA-WA1/2020 du SARS-CoV-2 ont produit des niveaux très élevés d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine S. Ce qui les protège à la fois de l'infection au niveau des voies respiratoires supérieures et inférieures. (Guebre-Xabier *et al.*, 2020).

Tableau XIII. Caractéristiques immunologiques du vaccin NVX-CoV2373.

Vaccin	Composition	Efficacité contre l'infection symptomatique	Réponse humorale chez l'homme	Réponse cellulaire T chez l'homme
NVX-CoV2373 (Novavax) (5 µg, 2 doses en 21 jours d'intervalle)	Nanoparticule de protéine S entière ayant des mutations aux sites de clivage S1-S2 afin de résister à la protéase, et deux mutations de proline afin de stabiliser la protéine S sous la forme pré-fusion. Adjuvanté au Matrix-M (Keech <i>et al.</i> , 2020).	90 % après une semaine de la deuxième dose (Novavax, 2021).	Ac de liaison après 3 semaines (1 ^{ère} dose) ; Augmentation significative (2 ^{ème} dose) ; Ac neutralisants (1 ^{ère} dose) ; Augmentation significative après une semaine de la 2 ^{ème} dose (Novavax, 2021).	Réponses des LT CD4+ présents une semaine après la 2 ^{ème} dose (production d'IL-2, de TNF et d'IFN-γ) ; Forte orientation de la réponse vers le phénotype Th1 ; Réponse minimale orientée vers le phénotype Th2 (mesure d'IL-5 et d'IL-13) (Novavax, 2021).

Chapitre IV Réponse immunitaire induite par le vaccin anti-COVID-19

Novavax a entamé des essais cliniques de phase 1 et de phase 2 après les résultats encourageants des essais précliniques. 131 volontaires adultes en bonne santé ont reçu deux injections du vaccin adjuvanté ou non-adjuvanté ou un placebo. Il a été noté que l'ajout d'adjuvant au vaccin candidat a induit le renforcement des réponses immunitaires et a activé les réponses cellulaires de phénotype Th1. Enfin, comparés aux patients en convalescence, les taux d'anticorps neutralisants et d'IgG anti-protéine S induits par le vaccin étaient significativement plus élevés (Keech *et al.*, 2020).

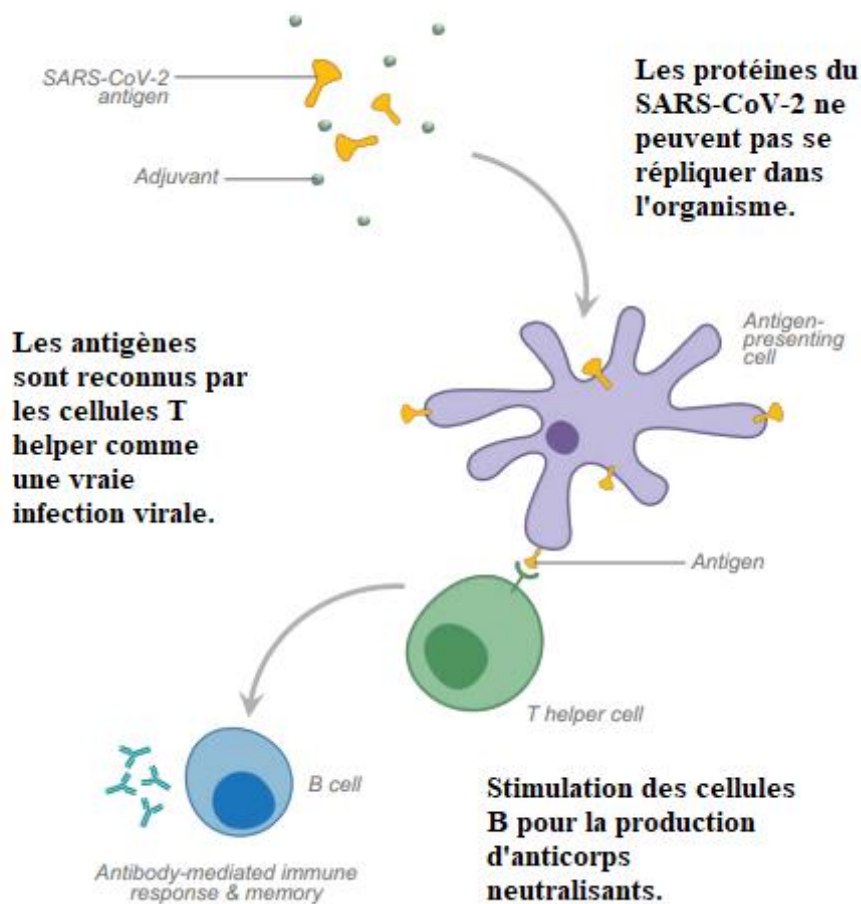


Figure 8. Schéma de la réponse immunitaire induite par les vaccins sous-unitaires protéiques (OMS, 2020d).

IV.5 Vaccin à pseudo-particules virales

Les vaccins à pseudo-particules virales ont pour but de combiner l'efficacité connue des vaccins à virus atténués avec le très bon profil d'innocuité caractérisant les vaccins sous unitaires protéiques. Les vaccins à pseudo-particules virales affichent de multiples copies de l'antigène cible à leur surface et ont une taille qui optimise sa reconnaissance et son absorption par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), favorisant ainsi la phagocytose de l'antigène immunogène, son traitement et sa présentation à la surface des cellules dendritiques. Cela induit de fortes réponses adaptatives (Kyriakidis *et al.*, 2021).

IV.5.1 Le vaccin CoVLP (Medicago)

La société québécoise Medicago a réalisé des tests cliniques de phase 1 sur des volontaires âgés entre 18 et 55 ans ayant reçu deux doses de 3,75 µg ou 7,5 µg ou 15 µg par dose du CoVLP adjuvanté au AS03 ou au CpG 1018, ou non adjuvanté. En effet, l'adjuvant CpG 1018 est un agoniste du TLR9 (Toll-like receptor 9) développé par Dynavax pour induire de fortes réponses humorales et cellulaires, alors que le AS03 a été développé à base de squalène. Les résultats de ces tests ont montré une bonne tolérance du CoVLP en vue des effets indésirables temporaires légers à modérés qu'il a créés. Par ailleurs, le vaccin candidat a induit la production d'anticorps neutralisants non à dose dépendants et de robustes réponses humorales et cellulaires grâce à l'ajout des adjuvants en question. Ainsi, même la dose la plus faible (3,75 µg) du vaccin adjuvanté au AS03 a pu induire la production de taux d'anticorps neutralisants 10 fois plus élevés que les taux enregistrés chez les patients de la COVID-19 en convalescence, avec de fortes réponses cellulaires à lymphocytes T (Garçon *et al.*, 2012 ; Ward *et al.*, 2020).

Discussion

Une pléthore de plateformes vaccinales a été mise en place pour le développement de vaccins anti-SARS-CoV-2 et leur déploiement. Les vaccins sous unitaires protéiques et les vaccins à virus inactivé sont les plateformes les plus établies pour lutter contre les maladies infectieuses, à l'image de la grippe ou la COVID-19 ; par exemple les vaccins de Sinopharm, Sinovac et Novavax. Les nouvelles plateformes à base d'ARN et d'ADN dont l'utilisation a été autorisée chez l'homme ont montré un profil d'immunogénicité très satisfaisant avec un avantage de temps de fabrication très court. En effet, peu de temps après avoir isolé et séquencé le virus SARS-CoV-2 en janvier 2020, la totalité du processus partant de la conception de l'antigène jusqu'aux essais cliniques, n'a pris que 63 jour. Cela est sans précédent dans l'histoire de la vaccinologie.

Par ailleurs, les vaccins candidats à adénovirus, tels que ceux de CanSino et de l'Université d'Oxford, ont déjà été testés sur le MERS en tant que vaccins candidats, et ont été par la suite adaptés au SARS-CoV-2 rapidement et efficacement. Cependant, cette stratégie d'immunisation a pour inconvénient la présence d'une immunité préexistante anti-vecteur (contre l'Ad5) dans la population humaine. Cela peut potentiellement diminuer l'immunogénicité du vaccin et conduire à l'aggravation de la maladie (B. S. Graham, 2020).

En ce qui suit, la discussion porte sur les données actuellement disponibles sur les réponses immunitaires induites par la vaccination contre la COVID-19, malgré l'aspect flou et non-tranchant de la précision et la profondeur des connaissances apportées par les quelques études entamées récemment sur le sujet vu son actualité et sa nouveauté.

1. Réponse à anticorps induite par les vaccins anti-SARS-CoV-2

Comme il a déjà été mentionné, la majorité des patients atteints par la COVID-19 ont développé des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2, et des preuves préliminaires clament leur rôle indubitable dans la protection contre la maladie. Dans cette optique, près de la totalité des vaccins candidats ont été évalués, et sont en cours d'évaluation afin de déterminer leur capacité d'induction d'une immunité humorale principalement mesurée par le pouvoir de liaison des anticorps à la protéine Spike, mais également la qualité des réponses à anticorps traduite par leur pouvoir de neutralisation. La cible principale étant la protéine S du virus, plus précisément son

Discussion

RBD, la liaison (neutralisante) à ce domaine inhibe le changement de conformation que requière le virus pour une liaison efficace à l'ACE2 lui permettant de pénétrer dans les cellules humaines. Donc, la majorité des études mesurent les niveaux d'anticorps anti-S et anti-RBD présents dans les sérums des humains ou des modèles animaux immunisés. À savoir que l'évaluation quantitative et qualitative de la réponse humorale se fait entre les 2 et les 4 semaines qui suivent l'immunisation, en raison de son installation tardive comparée aux autres réponses immunitaires. Toutefois, les titres d'anticorps enregistrés par ELISA ne sont pas similaires d'une étude à l'autre, dans la mesure où certaines études rapportent des titres moyens, tandis que d'autres des titres finaux. En outre, pour évaluer l'induction des anticorps neutralisants par les différents vaccins, certaines études utilisent des tests de neutralisation virale in vitro à base de pseudovirus, alors que d'autres utilisent des isolats SARS-CoV-2 vivants. Ces deux différences majeures d'approches logistiques font la difficulté de la comparaison entre les vaccins candidats. Ainsi, pour établir des comparaisons entre ces derniers, ces facteurs ne doivent pas être négligés. Suivant cela, un bon nombre de rapports actuels prennent en considération des échantillons de sérum de patients en convalescence comme référence afin de les comparer aux titres d'anticorps induits par le vaccin étudié. Cependant, comme il a déjà été mentionné, les titres d'anticorps varient considérablement en fonction des patients, une simple comparaison avec les niveaux moyens induits chez des convalescents humains n'est pas suffisante. Alors, la comparaison des anticorps induits par l'immunisation vaccinale avec les niveaux sériques de cas graves de COVID-19 (patients hospitalisés) est plus parlante et instructive, vu que ces derniers présentent les titres d'anticorps les plus élevés enregistrés chez les personnes infectées naturellement par le SARS-CoV-2.

Parmi les nouvelles plateformes vaccinales (acides nucléiques) actuellement testées et administrées chez l'homme, l'ARNm-1273 de Moderna codant pour l'antigène de la protéine S-2P. Il a montré des résultats prometteurs en efficacité par son profil d'immunogénicité lors des essais cliniques, où des titres élevés d'anticorps dirigés contre la protéine S ont été mesurés, tout en étant proportionnels à la dose administrée en deux injections de 25 µg, 100 µg ou 250 µg. Ainsi, l'activité neutralisante des sérums a été confirmée chez la totalité des personnes vaccinées, en présentant des valeurs généralement identiques ou plus élevées que celles présentées par plus de la moitié des sérums témoins des convalescents humains (Jackson *et al.*, 2020 ; Sadarangani *et al.*, 2021).

À l'instar des études de Moderna, les titres d'anticorps de liaison et de neutralisation anti-RBD ont augmenté dans les sérums des personnes vaccinées suite à l'injection de la deuxième dose de BNT162b1/ BNT162b2, avec une valeur 10 fois plus élevée que celle enregistrée lors de la première dose administrée 21 jours avant. En moyenne, les niveaux d'anticorps, qui étaient dose-dépendants, dont les anticorps neutralisants, étaient au moins 5 fois plus élevés que ceux des sérums témoins de convalescents humains COVID-19. À côté de ces effets sur la réponse humorale, l'induction de réponses à lymphocytes T impressionnantes a été observée chez presque la totalité des personnes vaccinées, avec une activation remarquablement élevée des réponses à lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ spécifiques au RBD, comparables en intensité aux réponses mémoire habituellement observées contre la grippe, le cytomégalo virus et l'anatoxine tétanique. La fréquence de ces cellules était remarquablement élevée, où plusieurs sujets vaccinés présentaient des fréquences de 5 % lymphocytes T CD8⁺ ou CD4⁺ spécifiques au RBD (Mulligan *et al.*, 2020 ; Sahin, Muik, Derhovanessian *et al.*, 2020).

Quatre vaccins de la plateforme à vecteur viral non répliquatif ont rapporté les résultats de leurs essais cliniques. L'étude du vaccin à base d'Ad5 de CanSino a enregistré le l'induction de niveaux moyens d'anticorps neutralisants et d'anticorps anti-RBD après son administration. L'étude a également noté une corrélation positive des titres d'anticorps neutralisants avec les anticorps anti-RBD. Toutefois, l'ampleur globale des réponses n'était pas autant puissante et significative que celles des autres vaccins (Zhu, Li *et al.*, 2020). Par ailleurs, ChAdOx1 nCoV19 développé par l'Université d'Oxford et AstraZeneca, est un vecteur adénoviral de chimpanzé portant la séquence codante pour la protéine Spike. Contrairement à l'Ad5, la séroprévalence au ChAd chez les humains se trouve être faible, donc ce vaccin ne présente pas les complications potentielles de la préexistence d'une immunité associée au vecteur Ad5. Conformément aux rapports précédents des essais cliniques, le rappel améliore l'immunogénicité du vaccin en ayant en moyenne des titres d'anticorps neutralisants plus élevés pour le groupe prime-boost. Ainsi, les titres d'anticorps induits semblaient proches de ceux des convalescents humains. Toutefois, les niveaux exacts chez les patients convalescents n'étaient pas fournis, rendant ainsi la comparaison difficile. Il est intéressant d'indiquer que ce vaccin a également induit des réponses significatives à médiation cellulaires T qui ont été évaluées grâce à des tests IFN- γ ELISpot (restant détectables à des temps tardifs suivant l'immunisation) (Folegatti *et al.*, 2020 ; van Doremalen, Lambe *et al.*,

2020). Le troisième vaccin à vecteur viral est de production russe, le Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Basé sur un régime vaccinal administrant l'Ad26 lors de la première dose et l'Ad5 après 21 jours lors de la deuxième. Comparé aux autres vaccins à vecteurs viraux, Sputnik V était similaire ou peut-être même plus puissant en immunogénicité, en ce qui est des titres moyens d'anticorps de liaison et d'anticorps neutralisants mesurés. Plus pertinemment, les niveaux d'anticorps de liaison enregistrés chez les sujets vaccinés étaient environ dix fois plus élevés que chez les patients convalescents présentant une forme modérée à sévère de la maladie, contrairement aux anticorps neutralisants qui étaient produits à des taux similaires. En outre, une production d'IFN- γ et une prolifération des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ ont été observées. Enfin, le vaccin à vecteur viral Ad26 développé par Janssen et Beth Israel a aussi montré un pouvoir immunogène par son induction d'anticorps de liaison anti-S et d'anticorps neutralisants. Cependant, les titres de ces deux derniers étaient inférieurs aux titres moyens mesurés dans des sérums convalescents humains mais de fortes réponses à médiation cellulaires ont été observées (Logunov *et al.*, 2020 ; Sadoff *et al.*, 2020 ; Sadoff *et al.*, 2021). Il est important de noter que des données portant sur un régime de vaccination prime-boost ne sont pas encore disponibles. Par conséquent, davantage d'informations sont indispensables pour évaluation efficace de l'immunogénicité de ce vaccin, car la deuxième dose d'immunisation pourrait augmenter de manière considérable les niveaux d'anticorps de liaison, comme est le cas de nombreux autres vaccins candidats. Ainsi, tous les vaccins à vecteurs viraux semblent avoir un profil d'immunogénicité similaire, cependant, il paraît légèrement inférieur à celui des vaccins à base de protéines adjuvantées et aux vaccins à base d'ARNm (traités ci-dessous).

D'autre part, deux vaccins à virus inactivé (CoronaVac de Sinovac et Sinopharm, Chine) ont montré un pouvoir immunogène avec une induction d'anticorps de liaison et d'anticorps neutralisants chez la majorité des personnes vaccinées. Toutefois, dans les études menées, les sérums de convalescents humains n'ont pas directement été analysés pour être comparés à ceux des sujets immunisés par vaccination. Alors, CoronaVac a basé sa comparaison en se référant à des évaluations antérieures des niveaux d'anticorps neutralisants chez des convalescents par le même dosage. Les résultats ont montré que les taux d'anticorps induits par la vaccination étaient largement inférieurs à ceux induits par une infection naturelle par le SARS-CoV-2 (Xia *et al.*, 2020 ; Zhang *et al.*, 2021).

Enfin, Novavax (NVX-CoV2373), le seul vaccin sous unitaire protéique avancé, est caractérisé par un élément clé dans sa constitution qui est un adjuvant puissant à base de saponine, le Matrix M, administré avec différentes doses de l'antigène du vaccin. Sans l'ajout de Matrix M, le groupe d'antigène protéique ayant reçu de 25 ug a produit des anticorps anti-S à des titres très inférieurs à ceux observés chez les témoins convalescents humains. Cependant, l'ajout de cet adjuvant a significativement augmenté les titres d'IgG anti-S et des anticorps neutralisants à atteindre respectivement 63 160 et 3906 unités ELISA, dépassant ainsi la moyenne enregistrée chez les patients principalement symptomatiques en convalescence (8344 et 983 unités ELISA, respectivement). De plus, la somme des titres des IgG anti-S s'est avérée corrélérer avec celles des titres d'anticorps neutralisants, ce qui tend à être observé sur les données de plusieurs vaccins (Keech *et al.*, 2020).

En somme, la majorité des vaccins candidats actuels induisent des réponses humores allant de modérées à fortes. En outre, la protection lors de l'exposition au virus et sa neutralisation semblent corrélérer avec le taux d'anticorps induits par la vaccination. Delà, sans aucun doute, l'immunité humorale a un rôle indubitable dans la médiation d'une protection antivirale et donc dans l'efficacité des vaccins anti-SARS-CoV-2. Ce qui est important à comprendre est qu'une induction réussie d'une immunité humorale par un vaccin doit impliquer les facteurs suivants : le choix de l'antigène immunogène contre lequel les anticorps seront dirigés après l'immunisation avec le vaccin qui le comporte, l'ampleur (les titres) nécessaire de ces anticorps, mais également leur capacité de neutralisation. Cependant, dans la quête au vaccin anti-SARS-CoV-2, l'induction d'anticorps neutralisants seuls peut ne pas être suffisante et durable, il faut donc regarder bien au-delà pour évaluer un meilleur corrélat de protection. Toutefois, même de faibles titres d'anticorps neutralisants sont en mesure de conférer une protection plus durable contre l'infection ou la réinfection en étant couplés à l'immunité cellulaire.

2. Réponse cellulaire induite par les vaccins anti-SARS-CoV-2

Comme susmentionné, il a longtemps été admis que les anticorps étaient le corrélat classique de l'immunité vaccinale, ce qui a mené plusieurs études à négliger les réponses immunitaires à médiation cellulaire induites par la vaccination (Grigoryan & Pulendran, 2020).

Les réponses lymphocytaires T sont mesurées en général grâce à l'ELISpot ou au test de coloration des cytokines intracellulaires (ICS) suite à la stimulation avec des séquences peptidiques de protéines S du SARS-CoV-2. Ainsi, plusieurs vaccins ont été testés pour leur capacité d'induction de réponses lymphocytaires T. Le vaccin de Moderna, l'ARNm-1273, a induit l'activation de réponses Th1 et Tfh chez les sujets immunisés avec la dose de 100 ug, mais aucune réponse des lymphocytes T CD8⁺ ou Th2 (Corbett *et al.*, 2020 ; Jackson *et al.*, 2020). Par ailleurs, de manière plus significative, le vaccin à ARNm de Pfizer a induit de plus fortes réponses des lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ chez les sujets vaccinés (Sahin, Muik, Derhovanessian *et al.*, 2020).

En plus des plateformes à base d'ARNm, celles à base de vecteurs viraux sont favorables pour l'induction de réponses à médiation lymphocytaire T, en vue des réponses à lymphocytes T CD8⁺, Th1 et de lymphocytes T producteurs d'IFN- γ induites par l'administration de AZD1222 à base de ChAdOx1 (Folegatti *et al.*, 2020). Par contre, aucune induction de réponse cellulaire n'a pas été observée pour le vaccin de Sinovac lors des essais cliniques de phase 2 (Pan *et al.*, 2021).

De manière intéressante, la combinaison de l'adjuvant Matrix M au vaccin sous unitaire protéique de Novavax montre l'activation de réponses cellulaires T CD4⁺ multifonctionnelles, un effet non observé sans la présence de l'adjuvant. Cependant, aucune mesure n'a été effectuée pour l'évaluation des réponses cellulaires T CD8⁺ (Keech *et al.*, 2020). Avec l'absence de tétramères reconnaissant le SARS-CoV-2 à la surface des lymphocytes T, il est difficile d'étudier de manière plus avancée la fonction des cellules T spécifiques au Coronavirus-2 au-delà des tests in vitro évaluant la production de cytokines. Il serait très significatif de comprendre les sous-ensembles de cellules mémoire induits suite à la vaccination (circulants et résidents dans les tissus) et les états d'orientation et de polarisation des cellules T helpers. Néanmoins, dans certains cas, la présence de réponses cellulaires T CD8⁺, et plus fréquemment de réponses T CD4⁺ (orientées vers Th1) sont plus prometteuses. Mais contrairement à l'immunité humorale (IgG anti-S, anti-RBD neutralisants qui sont considérés comme une référence pour quantifier la protection), la mesure dans laquelle cet aspect de l'immunité (réponse cellulaire) est en corrélation avec la protection n'est pas claire et doit être davantage étudiée et explorée.

Ainsi, les études effectuées n'incluent pas plusieurs autres aspects de l'immunité induite par la vaccination, tels que les sous-ensembles de cellules mémoire (leur phénotype, leur potentiel de

protection, leur demi-vie, etc.), les anticorps muqueux et le potentiel d'induction d'une immunité médiée par le compartiment inné, pour avoir des preuves d'une immunité vaccinale basée sur des réponses immunitaires synergiques.

3. Immunité induite par le SARS-CoV-2 Versus le vaccin anti-SARS-CoV-2

Il y a encore beaucoup de brouillard autour des relations entre l'infection, les réponses cellulaires, les réponses en anticorps et la protection contre le SARS-CoV-2.

La question centrale était de déterminer l'existence et la nature d'une immunité induite par les vaccins anti-SARS-CoV-2. Son existence et quelques aspects de sa nature actuellement établis, il existe de sérieuses limitations techniques et éthiques pour la mise à l'épreuve, avec des Coronavirus-2 vivants de type sauvage, des sujets vaccinés dans l'optique de comparer l'efficacité de l'immunité induite par le vaccin à celle induite par l'infection naturelle. Alternativement, une exposition à des Coronavirus atténués ou des Coronavirus saisonniers pourrait être envisagée à cette fin. Ce qui réduirait bonnement le risque sur les sujets participant aux essais. Dans tous les cas, la majorité des sujets volontaires doit présenter un risque élevé d'infection naturelle, à l'image des travailleurs de la santé et des populations des régions fortement touchées.

En se basant sur les données actuelles, au moins un certain degré d'immunité est induit suite à l'infection naturelle par le SARS-CoV-2, peut-être même chez la majorité des individus (Thomas *et al.*, 2021).

Concernant l'immunité naturelle au SARS-CoV-1 (Coronavirus-1), des anticorps anti-SARS-CoV-1 sont détectables après deux ans chez environ 90 % des personnes infectées, en plus des IgG et des anticorps neutralisants détectables après trois ans chez environ 80 % des patients. Cependant, l'immunité naturelle et vaccinale au SARS-CoV-2 pourrait être moins robuste (Cao *et al.*, 2007 ; Lin *et al.*, 2020).

Une exposition à des coronavirus saisonniers et l'induction expérimentale d'une infection relativement bénigne a induit une protection ayant duré une année (courte durée). Les études ont démontré que la protection contre l'infection expérimentale était en corrélation avec des niveaux

Discussion

élevés d'IgG et d'IgA présents au moment de l'inoculation. De plus, ces infections saisonnières à coronavirus surviennent par vagues qui se limitent d'elles-mêmes, à l'image des années 1977-1979 où le taux d'infection a été réduit lorsque 90 % des individus avaient développé des anticorps neutralisants contre la souche 229E (HAMRE & BEEM, 1972 ; Reed, 1984).

Par ailleurs, des études plus récentes relatives à la durabilité de la protection contre le SARS-CoV-2 notent une demi-vie de 3 à 8 mois des cellules T mémoires spécifiques au virus, des réponses aux lymphocytes B actives jusqu'à 8 mois après l'infection et des anticorps IgG produits de façon stable pour plus de 6 mois (Dan *et al.*, 2020 ; Dan *et al.*, 2021). Suggérant ainsi une protection relative de 8 mois.

La courte durée de la protection pourrait provenir de l'éventualité où les coronavirus auraient une stratégie d'échapper à l'induction d'anticorps neutralisants. En effet, les virus du SARS tendent à simplement mêler (diluer) la protéine Spike au milieu d'autres protéines de la surface virale. Ainsi, de cette manière, l'espacement des protéines S à la surface virale devient trop large et inaccessible pour une activation optimale des lymphocyte B, qui se situe à une distance d'environ 5 à 10 nm. Cela entraînerait une activation sous-optimale de la production d'anticorps neutralisants anti-S. Le fait que cette protéine soit longue et incluse dans la membrane d'un grand virus peut réduire son exposition hautement répétitive et rigide, ce qui réduirait encore plus son immunogénicité. Si ces considérations s'appliquent, le SARS-CoV-2 pourrait ne pas être en mesure de s'adapter à de fortes réponses d'anticorps neutralisants en vue du fait qu'il n'ait jamais eu à faire face à ce défi au cours de l'évolution. Par conséquent, les vaccins conçus pour exposer la protéine S (le RBD) au système immunitaire de manière optimale, pour d'induire efficacement des réponses à anticorps neutralisants, pourrait potentiellement exercer une pression sans précédent sur le SARS-CoV-2, ce qui entraînerait un arrêt de la propagation virale (Speiser & Bachmann, 2020).

Les données disponibles sur les titres d'anticorps induits par l'infection naturelle et ceux induits par la vaccination ont été exposées dans les parties précédentes du travail. La comparaison des titres d'anticorps induits par les différents vaccins et l'infection au SARS-CoV-2 est représentée dans les graphes de la figure suivante :

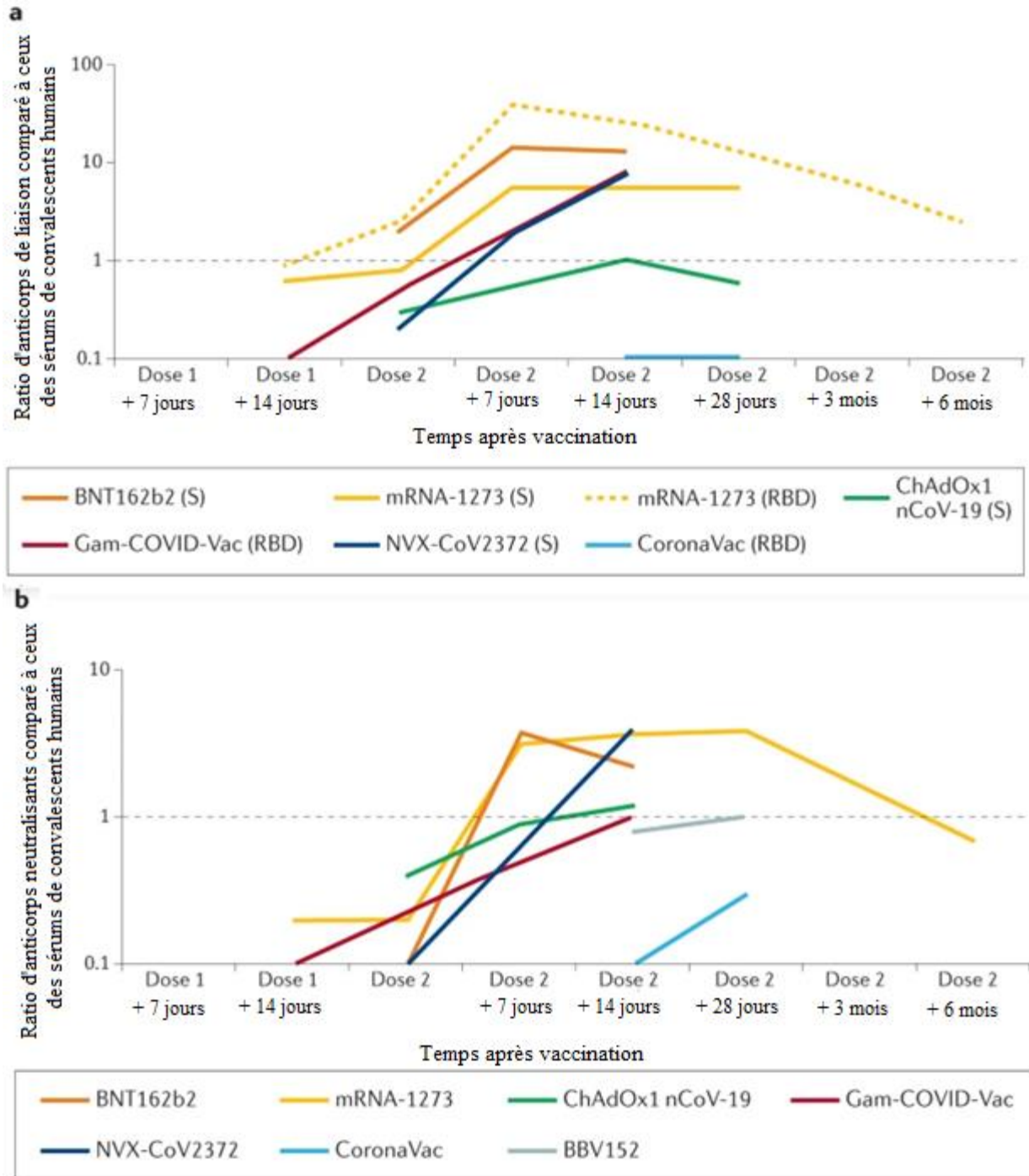


Figure 9. Comparaison des réponses humores induites par les différents vaccins et l'infection au SARS-CoV-2 (Sadarangani *et al.*, 2021).

Discussion

Le graphe **(a)** représente l'immunogénicité vaccinale basée sur les anticorps anti-protéine S du SARS-CoV-2 et/ou anti-RBD de la protéine S comparée aux taux observés dans les sérums de convalescents humains.

Le graphe **(b)** représente l'immunogénicité vaccinale basée sur les anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 comparée aux niveaux observés dans les sérums de convalescents humains.

Les niveaux relatifs d'anticorps induits par sept vaccins contre la COVID-19 sont indiqués. Afin de permettre une comparaison directe, seuls les vaccins testés dans des régimes vaccinaux à deux doses sont pris en compte. Toutes les comparaisons sont basées sur des données portant sur la quantité relative d'anticorps comparée à la quantité mesurée dans les sérums de convalescents humains utilisés dans la même étude. Bien que la source des échantillons utilisés diffère d'une étude à l'autre, les données résultantes permettent des comparaisons directes raisonnables entre les différents vaccins, en prenant compte de l'impact des différents tests utilisés dans les différents essais. Plus précisément, dans les graphes **(a) et (b)**, un rapport de un (1), représenté par une ligne horizontale noire discontinue, indique l'équivalence de la quantité d'anticorps entre les personnes vaccinées et leur valeur moyenne dans les sérums des convalescents humains. Ainsi, par exemple, une valeur de 1 enregistrée pour les titres d'anticorps induits par un vaccin serait synonyme que le vaccin induit une réponse humorale similaire à celle induite par l'infection naturelle au virus (Sadarangani *et al.*, 2021).

Conclusion

Conclusion

Le monde fait face à la pandémie accablante de COVID-19 qui a conduit à l'arrêt des activités économiques. Les communautés scientifiques (virologie et vaccinologie) se conjuguent les efforts afin de développer le vaccin anti-SARS-CoV-2 le plus sûr et le plus efficace. Les scientifiques de tous les continents s'associent pour des partenariats innovants avec les start-ups médicales et les géants pharmaceutiques.

Un vaccin ayant une innocuité optimale induisant une réponse immunitaire appropriée pour l'immunisation efficace de toute la population pourrait mettre fin à cette pandémie (Kaur & Gupta, 2020). Ainsi différentes plateformes vaccinales ont été exploitées et développées, à savoir les vaccins à acide nucléique, les vaccins à vecteur viral non réplcatif, les vaccins à virus inactivé, les vaccins sous unitaires protéiques et les vaccins à pseudo-particules virales (OMS, 2021b), afin d'induire une immunité protectrice corrélée principalement à une réponse humorale dirigée contre la protéine S du virus (Grigoryan & Pulendran, 2020b). Cependant, plusieurs aspects de l'immunité anti-SARS-CoV-2 restent inconnus et des conclusions et avancées plus spécifiques sur les corrélats de la protection devraient être amenés par des résultats d'essais cliniques de phase 3 plus pertinents et véridiques.

En effet, presque la totalité des vaccins visent l'induction d'anticorps neutralisants anti-protéine S du SARS-CoV-2, inhibant ainsi la reconnaissance et l'internalisation du virus qui est médiées par la liaison au récepteur ACE2. En effet, la majorité des données publiées obtenues des études cliniques comparent les titres d'anticorps neutralisants induits par l'immunisation vaccinale aux titres moyens produits chez les sujets convalescents COVID-19. De cette perspective, la plupart des données des résultats préliminaires obtenus à ce jour sont assez prometteuses vu que différents vaccins induisent des taux d'anticorps neutralisants plus élevés que l'infection naturelle. Par ailleurs, un nombre croissant de données prouve que la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T est un aspect important de l'immunité à la COVID-19. En conséquence, les plateformes vaccinales qui induisent également l'activation de cet aspect de l'immunité adaptative, telles que les vaccins à acides nucléiques ou à vecteurs viraux, gagnent la faveur des experts (Jackson *et al.*, 2020 ; Walsh *et al.*, 2020 ; Xia *et al.*, 2020 ; Janssen Biotech, 2021 ; Sadoff *et al.*, 2021 ; Widge *et al.*, 2021 ; Wu *et al.*, 2021 ; Zhang *et al.*, 2021), car tout comme les autres aspects

Conclusion

de l'immunité tels que les sous-ensembles de cellules mémoire, les anticorps muqueux et l'immunité médiée par le compartiment inné sont favorables à induire par immunisation vaccinale pour une protection optimale.

En plus des réponses à anticorps et à lymphocytes T polyfonctionnelles induites par les vaccins les plus avancés, il est important qu'ils induisent des réponses polyclonales dirigées contre une gamme d'épitopes de la protéine S, afin de palier au problème d'échappement immunitaire par mutations et génération de nouveaux variants du SARS-CoV-2 (Sadarangani *et al.*, 2021).

Le développement de plusieurs vaccins utilisant plusieurs régimes et schémas vaccinaux et différents systèmes d'administration s'avérera probablement crucial dans la lutte contre la pandémie de COVID-19 (Folegatti *et al.*, 2020 ; Graham *et al.*, 2020 ; Phillips *et al.*, 2020 ; Voysey *et al.*, 2021), à condition que les données des résultats des essais cliniques soient rapportés fidèlement sans charlatanisme de la part des sociétés pharmaceutiques connues pour les milliards de dollars d'amendes reçues pour publicités mensongères et falsification de données expérimentales.

Ainsi, plusieurs aspects critiques de l'immunité anti-SARS-CoV-2 seront élucidés de fil en aiguille suite aux campagnes de vaccination massives. Les détails fins des réponses immunitaires et la durabilité de la protection (de l'immunité) induites par les différents vaccins émergeront à mesure que diverses et plus grandes populations se feront vacciner tout en leur assurant une innocuité optimale.

Enfin, des informations sans précédent ont vu le jour en moins de 2 ans de cette pandémie de COVID-19. Mais le travail doit se poursuivre au même rythme pour un contrôle global de la situation actuelle. Alors, que nous reste-t-il à découvrir sur l'immunité anti-SARS-CoV-2 et quel est l'étendu du pouvoir immunogène protecteur des vaccins anti-SARS-CoV-2 ? Ces derniers représentent-ils la grâce salvatrice de l'humanité ?

Références bibliographiques et webographiques

Références bibliographiques

- Acharya, D., Liu, G., & Gack, M. U. (2020). Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 397-398. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0346-x>
- Agrawal, A. S., Tao, X., Algaissi, A., Garron, T., Narayanan, K., Peng, B. H., Couch, R. B., & Tseng, C. T. K. (2016). Immunization with inactivated Middle East Respiratory Syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(9), 2351-2356. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1177688>
- Almazán, F., DeDiego, M. L., Sola, I., Zuñiga, S., Nieto-Torres, J. L., Marquez-Jurado, S., Andrés, G., & Enjuanes, L. (2013). Engineering a Replication-Competent, Propagation-Defective Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus as a Vaccine Candidate. *mBio*, 4(5). <https://doi.org/10.1128/mbio.00650-13>
- Amanat, F., & Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines : Status Report. *Immunity*, 52(4), 583-589. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S., Nguyen, T. H. O., Chromikova, V., McMahon, M., Jiang, K., Arunkumar, G. A., Jurczyszak, D., Polanco, J., Bermudez-Gonzalez, M., Kleiner, G., Aydililo, T., Miorin, L., Fierer, D. S., Lugo, L. A., Kojic, E. M., Stoeve, J., Liu, S. T. H., . . . Krammer, F. (2020). A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *Nature Medicine*, 26(7), 1033-1036. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0913-5>

Références bibliographiques et webographiques

- Atyeo, C., Fischinger, S., Zohar, T., Slein, M. D., Burke, J., Loos, C., McCulloch, D. J., Newman, K. L., Wolf, C., Yu, J., Shuey, K., Feldman, J., Hauser, B. M., Caradonna, T., Schmidt, A. G., Suscovich, T. J., Linde, C., Cai, Y., Barouch, D., . . . Alter, G. (2020). Distinct Early Serological Signatures Track with SARS-CoV-2 Survival. *Immunity*, 53(3), 524–532.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.020>
- Banerjee, A. K., Blanco, M. R., Bruce, E. A., Honson, D. D., Chen, L. M., Chow, A., Bhat, P., Ollikainen, N., Quinodoz, S. A., Loney, C., Thai, J., Miller, Z. D., Lin, A. E., Schmidt, M. M., Stewart, D. G., Goldfarb, D., de Lorenzo, G., Rihn, S. J., Voorhees, R. M., . . . Guttman, M. (2020). SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses. *Cell*, 183(5), 1325–1339.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.004>
- Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*, 181(5), 1036–1045.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
- Bos, R., Rutten, L., van der Lubbe, J. E. M., Bakkers, M. J. G., Hardenberg, G., Wegmann, F., Zuijdgeest, D., de Wilde, A. H., Koornneef, A., Verwilligen, A., van Manen, D., Kwaks, T., Vogels, R., Dalebout, T. J., Myeni, S. K., Kikkert, M., Snijder, E. J., Li, Z., Barouch, D. H., . . . Schuitemaker, H. (2020). Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>

Références bibliographiques et webographiques

- Bryan, A., Pepper, G., Wener, M. H., Fink, S. L., Morishima, C., Chaudhary, A., Jerome, K. R., Mathias, P. C., & Greninger, A. L. (2020). Performance Characteristics of the Abbott Architect SARS-CoV-2 IgG Assay and Seroprevalence in Boise, Idaho. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(8). <https://doi.org/10.1128/jcm.00941-20>
- Cao, W. C., Liu, W., Zhang, P. H., Zhang, F., & Richardus, J. H. (2007). Disappearance of Antibodies to SARS-Associated Coronavirus after Recovery. *New England Journal of Medicine*, 357(11), 1162-1163. <https://doi.org/10.1056/nejmc070348>
- Cervia, C., Nilsson, J., Zurbuchen, Y., Valaperti, A., Schreiner, J., Wolfensberger, A., Raeber, M. E., Adamo, S., Weigang, S., Emmenegger, M., Hasler, S., Bosshard, P. P., de Cecco, E., Bächli, E., Rudiger, A., Stüssi-Helbling, M., Huber, L. C., Zinkernagel, A. S., Schaer, D. J., . . . Boyman, O. (2021). Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(2), 545–557.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.040>
- Chakraborty, S., Gonzalez, J., Edwards, K., Mallajosyula, V., Buzzanco, A. S., Sherwood, R., Buffone, C., Kathale, N., Providenza, S., Xie, M. M., Andrews, J. R., Blish, C. A., Singh, U., Dugan, H., Wilson, P. C., Pham, T. D., Boyd, S. D., Nadeau, K. C., Pinsky, B. A., . . . Wang, T. T. (2020). Proinflammatory IgG Fc structures in patients with severe COVID-19. *Nature Immunology*, 22(1), 67-73. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00828-7>
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate

Références bibliographiques et webographiques

- coronavirus disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629.
<https://doi.org/10.1172/jci137244>
- Chen, W. H., Hotez, P. J., & Bottazzi, M. E. (2020). Potential for developing a SARS-CoV receptor-binding domain (RBD) recombinant protein as a heterologous human vaccine against coronavirus infectious disease (COVID)-19. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(6), 1239-1242. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1740560>
 - Chen, Z., & John Wherry, E. (2020). T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 529-536. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0402-6>
 - Corbett, K. S., Flynn, B., Foulds, K. E., Francica, J. R., Boyoglu-Barnum, S., Werner, A. P., Flach, B., O'Connell, S., Bock, K. W., Minai, M., Nagata, B. M., Andersen, H., Martinez, D. R., Noe, A. T., Douek, N., Donaldson, M. M., Nji, N. N., Alvarado, G. S., Edwards, D. K., . . . Graham, B. S. (2020). Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *New England Journal of Medicine*, 383(16), 1544-1555. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2024671>
 - Dahlke, C., Heidepriem, J., Kobbe, R., Santer, R., Koch, T., Fathi, A., Ly, M. L., Schmiedel, S., Seeberger, P. H., Addo, M. M., & Loeffler, F. F. (2020). Distinct early IgA profile may determine severity of COVID-19 symptoms : an immunological case series. *Distinct early IgA profile may determine severity of COVID-19 symptoms : an immunological case series*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.04.14.20059733>
 - Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., Grifoni, A., Ramirez, S. I., Haupt, S., Frazier, A., Nakao, C., Rayaprolu, V., Rawlings, S. A., Peters, B., Krammer, F., Simon, V., Saphire, E. O., Smith, D. M., Weiskopf, D., . . . Crotty, S. (2020).

Références bibliographiques et webographiques

- Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to eight months after infection. *Science*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.11.15.383323>
- Dan, J. M., Mateus, J., Kato, Y., Hastie, K. M., Yu, E. D., Faliti, C. E., Grifoni, A., Ramirez, S. I., Haupt, S., Frazier, A., Nakao, C., Rayaprolu, V., Rawlings, S. A., Peters, B., Krammer, F., Simon, V., Saphire, E. O., Smith, D. M., Weiskopf, D., . . . Crotty, S. (2021). Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*, 371(6529). <https://doi.org/10.1126/science.abf4063>
- Danuta M Skowronski, M., & Gaston De Serres, G. (2021). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1576-1578. <https://doi.org/10.1056/nejmc2036242>
- de Wit, E., van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS : recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 14(8), 523-534. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Docea, A., Tsatsakis, A., Albulescu, D., Cristea, O., Zlatian, O., Vinceti, M., Moschos, S., Tsoukalas, D., Goumenou, M., Drakoulis, N., Dumanov, J., Tutelyan, V., Onischenko, G., Aschner, M., Spandidos, D., & Calina, D. (2020). A new threat from an old enemy : Re-emergence of coronavirus (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. Published. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4555>
- Donaldson, B., Lateef, Z., Walker, G. F., Young, S. L., & Ward, V. K. (2018). Virus-like particle vaccines : immunology and formulation for clinical translation. *Expert Review of Vaccines*, 17(9), 833-849. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1516552>

Références bibliographiques et webographiques

- Duggan, N. M., Ludy, S. M., Shannon, B. C., Reisner, A. T., & Wilcox, S. R. (2021). Is novel coronavirus 2019 reinfection possible ? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results. *The American Journal of Emergency Medicine*, 39, 256.e1-256.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.079>
- Ella, R., Reddy, S., Jogdand, H., Sarangi, V., Ganneru, B., Prasad, S., Das, D., Raju, D., Praturi, U., Sapkal, G., Yadav, P., Reddy, P., Verma, S., Singh, C., Redkar, S. V., Gillurkar, C. S., Kushwaha, J. S., Mohapatra, S., Bhate, A.,. . . Vadrevu, K. M. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 : interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(7), 950-961. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00070-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00070-0)
- Ella, R., Vadrevu, K. M., Jogdand, H., Prasad, S., Reddy, S., Sarangi, V., Ganneru, B., Sapkal, G., Yadav, P., Abraham, P., Panda, S., Gupta, N., Reddy, P., Verma, S., Kumar Rai, S., Singh, C., Redkar, S. V., Gillurkar, C. S., Kushwaha, J. S.,. . . Bhargava, B. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152 : a double-blind, randomised, phase 1 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(5), 637-646. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30942-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30942-7)
- Esparza, J., Vizcaíno, G., & Pujol, F. H. (2021). Trombosis Asociada a Vacunas Contra la Covid-19 Basadas en Vectores Adenovirales : Implicaciones para la Vacunación en Venezuela. *CientMed*, 2(2), 1-7. <https://doi.org/10.47449/cm.2021.2.7>
- Ewer, K. J., Barrett, J. R., Belij-Rammerstorfer, S., Sharpe, H., Makinson, R., Morter, R., Flaxman, A., Wright, D., Bellamy, D., Bittaye, M., Dold, C., Provine, N. M., Aboagye, J.,

Références bibliographiques et webographiques

- Fowler, J., Silk, S. E., Alderson, J., Aley, P. K., Angus, B., Berrie, E., . . . Stafford, E. (2020). T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nature Medicine*, 27(2), 270-278. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01194-5>
- Folegatti, P. M., Ewer, K. J., Aley, P. K., Angus, B., Becker, S., Belij-Rammerstorfer, S., Bellamy, D., Bibi, S., Bittaye, M., Clutterbuck, E. A., Dold, C., Faust, S. N., Finn, A., Flaxman, A. L., Hallis, B., Heath, P., Jenkin, D., Lazarus, R., Makinson, R., . . . Yau, Y. (2020). Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 : a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *The Lancet*, 396(10249), 467-478. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4)
- Gao, Q., Bao, L., Mao, H., Wang, L., Xu, K., Yang, M., Li, Y., Zhu, L., Wang, N., Lv, Z., Gao, H., Ge, X., Kan, B., Hu, Y., Liu, J., Cai, F., Jiang, D., Yin, Y., Qin, C., . . . Qin, C. (2020). Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*, 369(6499), 77-81. <https://doi.org/10.1126/science.abc1932>
- Garçon, N., Vaughn, D. W., & Didierlaurent, A. M. (2012). Development and evaluation of AS03, an Adjuvant System containing α -tocopherol and squalene in an oil-in-water emulsion. *Expert Review of Vaccines*, 11(3), 349-366. <https://doi.org/10.1586/erv.11.192>
- Graham, B. S. (2020). Rapid COVID-19 vaccine development. *Science*, 368(6494), 945-946. <https://doi.org/10.1126/science.abb8923>
- Graham, S. P., McLean, R. K., Spencer, A. J., Belij-Rammerstorfer, S., Wright, D., Ulaszewska, M., Edwards, J. C., Hayes, J. W. P., Martini, V., Thakur, N., Conceicao, C., Dietrich, I., Shelton, H., Waters, R., Ludi, A., Wilsden, G., Browning, C., Bialy, D., Bhat,

Références bibliographiques et webographiques

- S., . . . Lambe, T. (2020). Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19. *npj Vaccines*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00221-3>
- Grigoryan, L., & Pulendran, B. (2020). The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Seminars in Immunology*, 50, 101422. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2020.101422>
- Grubaugh, N. D., Ladner, J. T., Lemey, P., Pybus, O. G., Rambaut, A., Holmes, E. C., & Andersen, K. G. (2018). Tracking virus outbreaks in the twenty-first century. *Nature Microbiology*, 4(1), 10-19. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0296-2>
- Grzelak, L., Temmam, S., Planchais, C., Demeret, C., Huon, C., Guivel-Benhassine, F., Staropoli, I., Chazal, M., Dufloo, J., Planas, D., Buchrieser, J., Rajah, M. M., Robinot, R., Porrot, F., Albert, M., Chen, K. Y., Crescenzo, B., Donati, F., Anna, F., . . . van der Werf, S. (2020). SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20068858>
- Gudbjartsson, D. F., Norddahl, G. L., Melsted, P., Gunnarsdottir, K., Holm, H., Eythorsson, E., Arnthorsson, A. O., Helgason, D., Bjarnadottir, K., Ingvarsson, R. F., Thorsteinsdottir, B., Kristjansdottir, S., Birgisdottir, K., Kristinsdottir, A. M., Sigurdsson, M. I., Arnadottir, G. A., Ivarsdottir, E. V., Andresdottir, M., Jonsson, F., . . . Stefansson, K. (2020). Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine*, 383(18), 1724-1734. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026116>

Références bibliographiques et webographiques

- Guebre-Xabier, M., Patel, N., Tian, J. H., Zhou, B., Maciejewski, S., Lam, K., Portnoff, A. D., Massare, M. J., Frieman, M. B., Piedra, P. A., Ellingsworth, L., Glenn, G., & Smith, G. (2020). NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine*, 38(50), 7892-7896. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064>
- Guo, L., Ren, L., Yang, S., Xiao, M., Chang, D., Yang, F., Dela Cruz, C. S., Wang, Y., Wu, C., Xiao, Y., Zhang, L., Han, L., Dang, S., Xu, Y., Yang, Q. W., Xu, S. Y., Zhu, H. D., Xu, Y. C., Jin, Q., . . . Wang, J. (2020). Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), 778-785. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Hadjadj, J., Yatim, N., Barnabei, L., Corneau, A., Boussier, J., Smith, N., Péré, H., Charbit, B., Bondet, V., Chenevier-Gobeaux, C., Breillat, P., Carlier, N., Gauzit, R., Morbieu, C., Pène, F., Marin, N., Roche, N., Szwebel, T. A., Merklings, S. H., . . . Terrier, B. (2020). Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*, 369(6504), 718-724. <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>
- Halstead, S. B., & Katzelnick, L. (2020). COVID-19 Vaccines : Should We Fear ADE ? *The Journal of Infectious Diseases*, 222(12), 1946-1950. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa518>
- HAMRE, D., & BEEM, M. (1972). VIROLOGIC STUDIES OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE IN YOUNG ADULTS. *American Journal of Epidemiology*, 96(2), 94-106. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121445>

Références bibliographiques et webographiques

- He, P., Zou, Y., & Hu, Z. (2015). Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(2), 477-488. <https://doi.org/10.1080/21645515.2014.1004026>
- Hobernik, D., & Bros, M. (2018). DNA Vaccines—How Far From Clinical Use ? *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3605. <https://doi.org/10.3390/ijms19113605>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Ibarondo, F. J., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Elliott, J., Hofmann, C., Hausner, M. A., Ferbas, K. G., Tobin, N. H., Aldrovandi, G. M., & Yang, O. O. (2020). Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(11), 1085-1087. <https://doi.org/10.1056/nejmc2025179>
- Jackson, L. A., Anderson, E. J., Rouphael, N. G., Roberts, P. C., Makhene, M., Coler, R. N., McCullough, M. P., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Pruijssers, A. J., McDermott, A., Flach, B., Doria-Rose, N. A., Corbett, K. S., Morabito, K. M., O'Dell, S., Schmidt, S. D., Swanson, P. A., . . . Beigel, J. H. (2020). An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*, 383(20), 1920-1931. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2022483>

Références bibliographiques et webographiques

- Janssen Biotech. (2021). COVID-19 Vaccine Ad26.COV2.S. *Sponsor Briefing Document (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting)*.
-
- Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F., Miller, M. S., Lichty, B. D., & Xing, Z. (2020). Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 615-632. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- Jiang, S., Hillyer, C., & Du, L. (2020). Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*, 41(5), 355-359. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.03.007>
- Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Castaño-Rodriguez, C., Fernandez-Delgado, R., Perlman, S., & Enjuanes, L. (2015). Identification of the Mechanisms Causing Reversion to Virulence in an Attenuated SARS-CoV for the Design of a Genetically Stable Vaccine. *PLOS Pathogens*, 11(10), e1005215. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005215>
- Jin, Y., Wang, M., Zuo, Z., Fan, C., Ye, F., Cai, Z., Wang, Y., Cui, H., Pan, K., & Xu, A. (2020). Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 49-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.065>
- Jungreis, I., Sealfon, R., & Kellis, M. (2020). SARS-CoV-2 gene content and COVID-19 mutation impact by comparing 44 Sarbecovirus genomes. *Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.06.02.130955>

Références bibliographiques et webographiques

- Kaneko, N., Kuo, H. H., Boucau, J., Farmer, J. R., Allard-Chamard, H., Mahajan, V. S., Piechocka-Trocha, A., Lefteri, K., Osborn, M., Bals, J., Bartsch, Y. C., Bonheur, N., Caradonna, T. M., Chevalier, J., Chowdhury, F., Diefenbach, T. J., Einkauf, K., Fallon, J., Feldman, J., . . . Pillai, S. (2020). Loss of Bcl-6-Expressing T Follicular Helper Cells and Germinal Centers in COVID-19. *Cell*, 183(1), 143–157.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>
- Kaur, S. P., & Gupta, V. (2020). COVID-19 Vaccine : A comprehensive status report. *Virus Research*, 288, 198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Keech, C., Albert, G., Cho, I., Robertson, A., Reed, P., Neal, S., Plested, J. S., Zhu, M., Cloney-Clark, S., Zhou, H., Smith, G., Patel, N., Frieman, M. B., Haupt, R. E., Logue, J., McGrath, M., Weston, S., Piedra, P. A., Desai, C., . . . Glenn, G. M. (2020). Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(24), 2320-2332. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2026920>
- Khailany, R. A., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, 19, 100682. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100682>
- Khan, M., Adil, S. F., Alkhathlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19 : A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*, 26(1), 39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
- Kissler, S. M., Tedijanto, C., Goldstein, E., Grad, Y. H., & Lipsitch, M. (2020). Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*, 368(6493), 860-868. <https://doi.org/10.1126/science.abb5793>

Références bibliographiques et webographiques

- Kiyuka, P. K., Agoti, C. N., Munywoki, P. K., Njeru, R., Bett, A., Otieno, J. R., Otieno, G. P., Kamau, E., Clark, T. G., van der Hoek, L., Kellam, P., Nokes, D. J., & Cotten, M. (2018). Human Coronavirus NL63 Molecular Epidemiology and Evolutionary Patterns in Rural Coastal Kenya. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(11), 1728-1739. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy098>
- Kuri-Cervantes, L., Pampena, M. B., Meng, W., Rosenfeld, A. M., Ittner, C. A. G., Weisman, A. R., Agyekum, R. S., Mathew, D., Baxter, A. E., Vella, L. A., Kuthuru, O., Apostolidis, S. A., Bershaw, L., Dougherty, J., Greenplate, A. R., Pattekar, A., Kim, J., Han, N., Gouma, S., . . . Betts, M. R. (2020). Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Science Immunology*, 5(49). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd7114>
- Kyriakidis, N. C., López-Cortés, A., González, E. V., Grimaldos, A. B., & Prado, E. O. (2021). SARS-CoV-2 vaccines strategies : a comprehensive review of phase 3 candidates. *npj Vaccines*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w>
- Larsen, M. D., de Graaf, E. L., Sonneveld, M. E., Plomp, H. R., Nouta, J., Hoepel, W., Chen, H. J., Linty, F., Visser, R., Brinkhaus, M., ŠUštić, T., de Taeye, S. W., Benthage, A. E. H., Toivonen, S., Koeleman, C. A. M., Sainio, S., Kootstra, N. A., Brouwer, P. J. M., Geyer, C. E., . . . Zwinderman, A. H. K. (2021). Afucosylated IgG characterizes enveloped viral responses and correlates with COVID-19 severity. *Science*, 371(6532). <https://doi.org/10.1126/science.abc8378>
- le Bert, N., Tan, A. T., Kunasegaran, K., Tham, C. Y. L., Hafezi, M., Chia, A., Chng, M. H. Y., Lin, M., Tan, N., Linster, M., Chia, W. N., Chen, M. I. C., Wang, L. F., Ooi, E. E.,

Références bibliographiques et webographiques

- Kalimuddin, S., Tambyah, P. A., Low, J. G. H., Tan, Y. J., & Bertoletti, A. (2020). SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*, 584(7821), 457-462. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2550-z>
- Ledford, H. (2020). Coronavirus reinfections : three questions scientists are asking. *Nature*, 585(7824), 168-169. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02506-y>
- Lee, W. T., Girardin, R. C., Dupuis, A. P., Kulas, K. E., Payne, A. F., Wong, S. J., Arinsburg, S., Nguyen, F. T., Mendu, D. R., Firpo-Betancourt, A., Jhang, J., Wajnberg, A., Krammer, F., Cordon-Cardo, C., Amler, S., Montecalvo, M., Hutton, B., Taylor, J., & McDonough, K. A. (2020). Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Convalescent Sera. *The Journal of Infectious Diseases*, 223(1), 47-55. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa673>
- Lelièvre, J. D. (2019). Les vaccins de demain. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2019(512), 52-63. [https://doi.org/10.1016/s1773-035x\(19\)30258-8](https://doi.org/10.1016/s1773-035x(19)30258-8)
- Levin, A. T., Hanage, W. P., Owusu-Boaitey, N., Cochran, K. B., Walsh, S. P., & Meyerowitz-Katz, G. (2020). Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19 : systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology*, 35(12), 1123-1138. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>
- Li, J. Y., Liao, C. H., Wang, Q., Tan, Y. J., Luo, R., Qiu, Y., & Ge, X. Y. (2020). The ORF6, ORF8 and nucleocapsid proteins of SARS-CoV-2 inhibit type I interferon signaling pathway. *Virus Research*, 286, 198074. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198074>
- Liao, M., Liu, Y., Yuan, J., Wen, Y., Xu, G., Zhao, J., Cheng, L., Li, J., Wang, X., Wang, F., Liu, L., Amit, I., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single-cell landscape of

Références bibliographiques et webographiques

- bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nature Medicine*, 26(6), 842-844. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
- Lin, Q., Zhu, L., Ni, Z., Meng, H., & You, L. (2020). Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2 : Lessons from SARS-CoV infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 53(5), 821-822. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.015>
 - Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., Trilling, M., Lu, M., Dittmer, U., & Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(5), 491-494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709>
 - Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Shcheblyakov, D. V., Tukhvatulin, A. I., Zubkova, O. V., Dzharullaeva, A. S., Kovyrshina, A. V., Lubenets, N. L., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., . . . Gintsburg, A. L. (2021). 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*, 397(10275), 671-681. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)
 - Logunov, D. Y., Dolzhikova, I. V., Zubkova, O. V., Tukhvatulin, A. I., Shcheblyakov, D. V., Dzharullaeva, A. S., Grousova, D. M., Erokhova, A. S., Kovyrshina, A. V., Botikov, A. G., Izhaeva, F. M., Popova, O., Ozharovskaya, T. A., Esmagambetov, I. B., Favorskaya, I. A., Zrelkin, D. I., Voronina, D. V., Shcherbinin, D. N., Semikhin, A. S., . . . Gintsburg, A. L. (2020). Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous

Références bibliographiques et webographiques

prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations : two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*, 396(10255), 887-897. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31866-3)

- Lupia, T., Scabini, S., Mornese Pinna, S., di Perri, G., de Rosa, F. G., & Corcione, S. (2020). 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak : A new challenge. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.02.021>
- Maharjan, P. M., & Choe, S. (2021). Plant-Based COVID-19 Vaccines : Current Status, Design, and Development Strategies of Candidate Vaccines. *Vaccines*, 9(9), 992. <https://doi.org/10.3390/vaccines9090992>
- Mahase, E. (2020). Covid-19 : Pfizer and BioNTech submit vaccine for US authorisation. *BMJ*, m4552. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4552>
- Mast, T. C., Kierstead, L., Gupta, S. B., Nikas, A. A., Kallas, E. G., Novitsky, V., Mbewe, B., Pitisuttithum, P., Schechter, M., Vardas, E., Wolfe, N. D., Aste-Amezaga, M., Casimiro, D. R., Coplan, P., Straus, W. L., & Shiver, J. W. (2010). 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*, 28(4), 950-957. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.145>
- McCloskey, B., & Heymann, D. L. (2020). SARS to novel coronavirus – old lessons and new lessons. *Epidemiology and Infection*, 148. <https://doi.org/10.1017/s0950268820000254>
- McMahan, K., Yu, J., Mercado, N. B., Loos, C., Tostanoski, L. H., Chandrashekar, A., Liu, J., Peter, L., Atyeo, C., Zhu, A., Bondzie, E. A., Dagotto, G., Gebre, M. S., Jacob-Dolan,

Références bibliographiques et webographiques

- C., Li, Z., Nampanya, F., Patel, S., Pessaint, L., van Ry, A., . . . Barouch, D. H. (2020). Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 590(7847), 630-634. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03041-6>
- Mercado, N. B., Zahn, R., Wegmann, F., Loos, C., Chandrashekar, A., Yu, J., Liu, J., Peter, L., McMahan, K., Tostanoski, L. H., He, X., Martinez, D. R., Rutten, L., Bos, R., van Manen, D., Vellinga, J., Custers, J., Langedijk, J. P., Kwaks, T., . . . Barouch, D. H. (2020). Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 583-588. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19 : Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159-163. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Mulligan, M. J., Lyke, K. E., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Raabe, V., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P. Y., Türeci, Z., Tompkins, K. R., Walsh, E. E., . . . Jansen, K. U. (2020). Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*, 586(7830), 589-593. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
- Nakayama, T. (2019). Causal relationship between immunological responses and adverse reactions following vaccination. *Vaccine*, 37(2), 366-371. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.045>
- Nelde, A., Bilich, T., Heitmann, J. S., Maringer, Y., Salih, H. R., Roerden, M., Lübke, M., Bauer, J., Rieth, J., Wacker, M., Peter, A., Hörber, S., Traenkle, B., Kaiser, P. D., Rothbauer, U., Becker, M., Junker, D., Krause, G., Strengert, M., . . . Walz, J. S. (2020).

Références bibliographiques et webographiques

- SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nature Immunology*, 22(1), 74-85. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-00808-x>
- Ni, W., Yang, X., Yang, D., Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, D., Xu, Y., Cao, Z., & Gao, Z. (2020). Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
 - Okba, N. M., Müller, M. A., Li, W., Wang, C., GeurtsvanKessel, C. H., Corman, V. M., Lamers, M. M., Sikkema, R. S., de Bruin, E., Chandler, F. D., Yazdanpanah, Y., le Hingrat, Q., Descamps, D., Houhou-Fidouh, N., Reusken, C. B., Bosch, B. J., Drosten, C., Koopmans, M. P., & Haagmans, B. L. (2020). Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2–Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients. *Emerging Infectious Diseases*, 26(7), 1478-1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
 - Ong, S. W. X., Tan, Y. K., Chia, P. Y., Lee, T. H., Ng, O. T., Wong, M. S. Y., & Marimuthu, K. (2020). Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*, 323(16), 1610. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
 - Orlov, M., Wander, P. L., Morrell, E. D., Mikacenic, C., & Wurfel, M. M. (2020). A Case for Targeting Th17 Cells and IL-17A in SARS-CoV-2 Infections. *The Journal of Immunology*, 205(4), 892-898. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000554>
 - Pan, H., Wu, Q., Zeng, G., Yang, J., Jiang, D., Deng, X., Chu, K., Zheng, W., Zhu, F., Yu, H., & Yin, W. (2021). Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18–59 years : interim results from a double-

Références bibliographiques et webographiques

blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *MedRxiv*. Published.
<https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21261026>

- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261-279.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Pedersen, S. F., & Ho, Y. C. (2020). SARS-CoV-2 : a storm is raging. *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2202-2205. <https://doi.org/10.1172/jci137647>
- Peng, Y., Mentzer, A. J., Liu, G., Yao, X., Yin, Z., Dong, D., Dejnirattisai, W., Rostron, T., Supasa, P., Liu, C., López-Camacho, C., Slon-Campos, J., Zhao, Y., Stuart, D. I., Paesen, G. C., Grimes, J. M., Antson, A. A., Bayfield, O. W., Hawkins, D. E. D. P., . . . Dong, T. (2020). Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nature Immunology*, 21(11), 1336-1345. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0782-6>
- Peng, Y., & Zhou, Y. (2020). Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva ? *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1408-1409.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25753>
- Perera, R. A., Mok, C. K., Tsang, O. T., Lv, H., Ko, R. L., Wu, N. C., Yuan, M., Leung, W. S., Chan, J. M., Chik, T. S., Choi, C. Y., Leung, K., Chan, K. H., Chan, K. C., Li, K. C., Wu, J. T., Wilson, I. A., Monto, A. S., Poon, L. L., & Peiris, M. (2020). Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Eurosurveillance*, 25(16). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.16.2000421>

Références bibliographiques et webographiques

- Petrosillo, N., Viceconte, G., Ergonul, O., Ippolito, G., & Petersen, E. (2020). COVID-19, SARS and MERS : are they closely related ? *Clinical Microbiology and Infection*, 26(6), 729-734. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.026>
- Phillips, N., Cyranoski, D., & Mallapaty, S. (2020). A leading coronavirus vaccine trial is on hold : scientists react. *Nature*. Published. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02594-w>
- Plotkin, S. A. (2017). Vaccines for epidemic infections and the role of CEPI. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 13(12), 2755-2762. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1306615>
- Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Perez, J. L., Pérez Marc, G., Moreira, E. D., Zerbini, C., Bailey, R., Swanson, K. A., Roychoudhury, S., Koury, K., Li, P., Kalina, W. V., Cooper, D., Frenck, R. W., Hammitt, L. L., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- Rabi, F. A., al Zoubi, M. S., Kasasbeh, G. A., Salameh, D. M., & Al-Nasser, A. D. (2020). SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019 : What We Know So Far. *Pathogens*, 9(3), 231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Reed, S. E. (1984). The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers : Evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *Journal of Medical Virology*, 13(2), 179-192. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890130208>
- Robbiani, D. F., Gaebler, C., Muecksch, F., Lorenzi, J. C. C., Wang, Z., Cho, A., Agudelo, M., Barnes, C. O., Gazumyan, A., Finkin, S., Hägglöf, T., Oliveira, T. Y., Viant, C., Hurley,

Références bibliographiques et webographiques

- A., Hoffmann, H. H., Millard, K. G., Kost, R. G., Cipolla, M., Gordon, K., . . . Nussenzweig, M. C. (2020). Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 584(7821), 437-442. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>
- Sadarangani, M., Marchant, A., & Kollmann, T. R. (2021). Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nature Reviews Immunology*, 21(8), 475-484. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
- Sadoff, J., Gars, M. L., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., Stoop, J., Tete, S., van Damme, W., Leroux-Roels, I., Berghmans, P. J., Kimmel, M., van Damme, P., de Hoon, J., Smith, W., Stephenson, K. E., Barouch, D. H., de Rosa, S. C., Cohen, K. W., . . . Schuitemaker, H. (2020). Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate : interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>
- Sadoff, J., le Gars, M., Shukarev, G., Heerwegh, D., Truyers, C., de Groot, A. M., Stoop, J., Tete, S., van Damme, W., Leroux-Roels, I., Berghmans, P. J., Kimmel, M., van Damme, P., de Hoon, J., Smith, W., Stephenson, K. E., de Rosa, S. C., Cohen, K. W., McElrath, M. J., . . . Schuitemaker, H. (2021). Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, 384(19), 1824-1835. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034201>
- Sahin, U., Muik, A., Derhovanessian, E., Vogler, I., Kranz, L. M., Vormehr, M., Baum, A., Pascal, K., Quandt, J., Maurus, D., Brachtendorf, S., Lörks, V., Sikorski, J., Hilker, R., Becker, D., Eller, A. K., Grützner, J., Boesler, C., Rosenbaum, C., . . . Türeci, Z. (2020).

Références bibliographiques et webographiques

- Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533>
- Sahin, U., Muik, A., Vogler, I., Derhovanessian, E., Kranz, L. M., Vormehr, M., Quandt, J., Bidmon, N., Ulges, A., Baum, A., Pascal, K., Maurus, D., Brachtendorf, S., Lörks, V., Sikorski, J., Koch, P., Hilker, R., Becker, D., Eller, A. K., . . . Türeci, Z. (2020). BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>
 - Sariol, A., & Perlman, S. (2020). Lessons for COVID-19 Immunity from Other Coronavirus Infections. *Immunity*, 53(2), 248-263. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.005>
 - A SARS-CoV-2 mRNA Vaccine — Preliminary Report. (2020). *New England Journal of Medicine*, 383(12), 1190-1192. <https://doi.org/10.1056/nejmc2026616>
 - Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., Llewellyn-Lacey, S., Kamal, H., Bogdanovic, G., Muschiol, S., Wullimann, D. J., Kammann, T., Emgård, J., Parrot, T., Folkesson, E., Rooyackers, O., Eriksson, L. I., Henter, J. I., Sönnernborg, A., . . . Unge, C. (2020). Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158–168.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.017>
 - Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection : Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
 - Speiser, D. E., & Bachmann, M. F. (2020). COVID-19 : Mechanisms of Vaccination and Immunity. *Vaccines*, 8(3), 404. <https://doi.org/10.3390/vaccines8030404>

Références bibliographiques et webographiques

- Sterlin, D., Mathian, A., Miyara, M., Mohr, A., Anna, F., Claër, L., Quentric, P., Fadlallah, J., Ghillani, P., Gunn, C., Hockett, R., Mudumba, S., Guihot, A., Luyt, C. E., Mayaux, J., Beurton, A., Fourati, S., Lacorte, J. M., Yssel, H., . . . Gorochoy, G. (2020). IgA dominates the early neutralizing antibody response to SARS-CoV-2. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.06.10.20126532>
- Tai, W., He, L., Zhang, X., Pu, J., Voronin, D., Jiang, S., Zhou, Y., & Du, L. (2020). Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus : implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(6), 613-620. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
- Tan, W., Lu, Y., Zhang, J., Wang, J., Dan, Y., Tan, Z., He, X., Qian, C., Sun, Q., Hu, Q., Liu, H., Ye, S., Xiang, X., Zhou, Y., Zhang, W., Guo, Y., Wang, X. H., He, W., Wan, X., . . . Deng, G. (2020). Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
- Tang, Y., Liu, J., Zhang, D., Xu, Z., Ji, J., & Wen, C. (2020). Cytokine Storm in COVID-19 : The Current Evidence and Treatment Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708>
- Tapia, M. D., Sow, S. O., Lyke, K. E., Haidara, F. C., Diallo, F., Doumbia, M., Traore, A., Coulibaly, F., Kodio, M., Onwuchekwa, U., Sztein, M. B., Wahid, R., Campbell, J. D., Kieny, M. P., Moorthy, V., Imoukhuede, E. B., Rampling, T., Roman, F., de Ryck, I., . . . Levine, M. M. (2016). Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo : a phase 1, single-blind, randomised

Références bibliographiques et webographiques

- trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(1), 31-42. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00362-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00362-x)
- Tebas, P., Yang, S., Boyer, J. D., Reuschel, E. L., Patel, A., Christensen-Quick, A., Andrade, V. M., Morrow, M. P., Kraynyak, K., Agnes, J., Purwar, M., Sylvester, A., Pawlicki, J., Gillespie, E., Maricic, I., Zaidi, F. I., Kim, K. Y., Dia, Y., Frase, D., . . . Humeau, L. M. (2021). Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2 : A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial. *EClinicalMedicine*, 31, 100689. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689>
 - Thomas, E., Delabat, S., & Andrews, D. M. (2021). Diagnostic Testing for SARS-CoV-2 Infection. *Current Hepatology Reports*. Published. <https://doi.org/10.1007/s11901-021-00567-9>
 - Tian, J. H., Patel, N., Haupt, R., Zhou, H., Weston, S., Hammond, H., Logue, J., Portnoff, A. D., Norton, J., Guebre-Xabier, M., Zhou, B., Jacobson, K., Maciejewski, S., Khatoon, R., Wisniewska, M., Moffitt, W., Kluepfel-Stahl, S., Ekechukwu, B., Papin, J., . . . Smith, G. (2021). SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nature Communications*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
 - To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yip, C. C. Y., Cai, J. P., Chan, J. M. C., Chik, T. S. H., Lau, D. P. L., Choi, C. Y. C., Chen, L. L., Chan, W. M., Chan, K. H., Ip, J. D., Ng, A. C. K., Poon, R. W. S., Luo, C. T., . . . Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and

serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2 : an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(5), 565-574. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30196-1)

- Tostanoski, L. H., Wegmann, F., Martinot, A. J., Loos, C., McMahan, K., Mercado, N. B., Yu, J., Chan, C. N., Bondoc, S., Starke, C. E., Nekorchuk, M., Busman-Sahay, K., Piedra-Mora, C., Wrijil, L. M., Ducat, S., Custers, J., Atyeo, C., Fischinger, S., Burke, J. S., . . . Barouch, D. H. (2020). Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters. *Nature Medicine*, 26(11), 1694-1700. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1070-6>
- van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J. M., Wolthers, K. C., Wertheim-van Dillen, P. M. E., Kaandorp, J., Spaargaren, J., & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 10(4), 368-373. <https://doi.org/10.1038/nm1024>
- van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564-1567. <https://doi.org/10.1056/nejmc2004973>
- van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., Avanzato, V. A., Bushmaker, T., Flaxman, A., Ulaszewska, M., Feldmann, F., Allen, E. R., Sharpe, H., Schulz, J., Holbrook, M., Okumura, A., Meade-White, K., Pérez-Pérez, L., Edwards, N. J., . . . Munster, V. J. (2020). ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents

Références bibliographiques et webographiques

- SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature*, 586(7830), 578-582.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2608-y>
- Vieira, C., Nery, L., Martins, L., Jabour, L., Dias, R., & Simões E Silva, A. C. (2021). Downregulation of Membrane-bound Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) Receptor has a Pivotal Role in COVID-19 Immunopathology. *Current Drug Targets*, 22(3), 254-281.
<https://doi.org/10.2174/1389450121666201020154033>
- Vogel, A. B., Kanevsky, I., Che, Y., Swanson, K. A., Muik, A., Vormehr, M., Kranz, L. M., Walzer, K. C., Hein, S., Güler, A., Loschko, J., Maddur, M. S., Tompkins, K., Cole, J., Lui, B. G., Ziegenhals, T., Plaschke, A., Eisel, D., Dany, S. C., . . . Sahin, U. (2020). A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates. *BioRxiv*. Published.
<https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>
- Voysey, M., Clemens, S. A. C., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Collins, A. M., Colin-Jones, R., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Duncan, C. J. A., . . . Zuidewind, P. (2021). Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*, 397(10269), 99-111. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)
- Voysey, M., Costa Clemens, S. A., Madhi, S. A., Weckx, L. Y., Folegatti, P. M., Aley, P. K., Angus, B., Baillie, V. L., Barnabas, S. L., Bhorat, Q. E., Bibi, S., Briner, C., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., Collins, A. M., Cutland, C. L., Darton, T. C., Dheda, K., Dold, C., . . .

Références bibliographiques et webographiques

- . Zuidewind, P. (2021). Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine : a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet*, 397(10277), 881-891. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
- Walsh, E. E., Frenck, R. W., Falsey, A. R., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., Neuzil, K., Mulligan, M. J., Bailey, R., Swanson, K. A., Li, P., Koury, K., Kalina, W., Cooper, D., Fontes-Garfias, C., Shi, P. Y., Türeci, Z., Tompkins, K. R., . . . Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine*, 383(25), 2439-2450. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2027906>
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470-473. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9)
- Wang, H., Zhang, Y., Huang, B., Deng, W., Quan, Y., Wang, W., Xu, W., Zhao, Y., Li, N., Zhang, J., Liang, H., Bao, L., Xu, Y., Ding, L., Zhou, W., Gao, H., Liu, J., Niu, P., Zhao, L., . . . Yang, X. (2020). Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*, 182(3), 713–721.e9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008>
- Ward, B. J., Gobeil, P., Séguin, A., Atkins, J., Boulay, I., Charbonneau, P. Y., Couture, M., D'Aoust, M. A., Dhaliwall, J., Finkle, C., Hager, K., Mahmood, A., Makarkov, A., Cheng, M., Pillet, S., Schimke, P., St-Martin, S., Trépanier, S., & Landry, N. (2020). Phase 1 trial

Références bibliographiques et webographiques

of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants. *MedRxiv*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282>

- Watanabe, Y., Allen, J. D., Wrapp, D., McLellan, J. S., & Crispin, M. (2020). Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. *Science*, 369(6501), 330-333. <https://doi.org/10.1126/science.abb9983>
- Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P., Grifoni, A., Okba, N. M. A., Endeman, H., van den Akker, J. P. C., Molenkamp, R., Koopmans, M. P. G., van Gorp, E. C. M., Haagmans, B. L., de Swart, R. L., Sette, A., & de Vries, R. D. (2020a). Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science Immunology*, 5(48). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>
- Weiskopf, D., Schmitz, K. S., Raadsen, M. P., Grifoni, A., Okba, N. M. A., Endeman, H., van den Akker, J. P. C., Molenkamp, R., Koopmans, M. P. G., van Gorp, E. C. M., Haagmans, B. L., de Swart, R. L., Sette, A., & de Vries, R. D. (2020b). Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Science Immunology*, 5(48). <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abd2071>
- Whitman, J. D., Hiatt, J., Mowery, C. T., Shy, B. R., Yu, R., Yamamoto, T. N., Rathore, U., Goldgof, G. M., Whitty, C., Woo, J. M., Gallman, A. E., Miller, T. E., Levine, A. G., Nguyen, D. N., Bapat, S. P., Balcerak, J., Bylsma, S. A., Lyons, A. M., Li, S., . . . Marson, A. (2020). Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. *Test*

Références bibliographiques et webographiques

performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays. Published.
<https://doi.org/10.1101/2020.04.25.20074856>

- Widge, A. T., Roupheal, N. G., Jackson, L. A., Anderson, E. J., Roberts, P. C., Makhene, M., Chappell, J. D., Denison, M. R., Stevens, L. J., Pruijssers, A. J., McDermott, A. B., Flach, B., Lin, B. C., Doria-Rose, N. A., O'Dell, S., Schmidt, S. D., Neuzil, K. M., Bennett, H., Leav, B., . . . Beigel, J. H. (2021). Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *New England Journal of Medicine*, 384(1), 80-82.
<https://doi.org/10.1056/nejmc2032195>
- Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J., Choe, H., & Farzan, M. (2004). A 193-Amino Acid Fragment of the SARS Coronavirus S Protein Efficiently Binds Angiotensin-converting Enzyme 2. *Journal of Biological Chemistry*, 279(5), 3197-3201.
<https://doi.org/10.1074/jbc.c300520200>
- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C. L., Abiona, O., Graham, B. S., & McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>
- Wu, F., Wang, A., Liu, M., Wang, Q., Chen, J., Xia, S., Ling, Y., Zhang, Y., Xun, J., Lu, L., Jiang, S., Lu, H., Wen, Y., & Huang, J. (2020). Neutralizing antibody responses to

Références bibliographiques et webographiques

SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>

- Wu, S., Zhong, G., Zhang, J., Shuai, L., Zhang, Z., Wen, Z., Wang, B., Zhao, Z., Song, X., Chen, Y., Liu, R., Fu, L., Zhang, J., Guo, Q., Wang, C., Yang, Y., Fang, T., Lv, P., Wang, J., . . . Chen, W. (2020). A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1>
- Wu, Z., Hu, Y., Xu, M., Chen, Z., Yang, W., Jiang, Z., Li, M., Jin, H., Cui, G., Chen, P., Wang, L., Zhao, G., Ding, Y., Zhao, Y., & Yin, W. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), 803-812. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30987-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30987-7)
- Wyllie, D., Jones, H. E., Mulchandani, R., Trickey, A., Taylor-Phillips, S., Brooks, T., Charlett, A., Ades, A., Moore, P., Boyes, J., Hormis, A., Todd, N., Reckless, I., Makin, A., & Oliver, I. (2020). SARS-CoV-2 responsive T cell numbers and anti-Spike IgG levels are both associated with protection from COVID-19 : A prospective cohort study in keyworkers. *SARS-CoV-2 responsive T cell numbers are associated with protection from COVID-19 : a prospective cohort study in keyworkers*. Published. <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20222778>

Références bibliographiques et webographiques

- Xia, S., Duan, K., Zhang, Y., Zhao, D., Zhang, H., Xie, Z., Li, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhang, W., Yang, Y., Chen, W., Gao, X., You, W., Wang, X., Wang, Z., Shi, Z., Wang, Y., Yang, X., . . . Yang, X. (2020). Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes. *JAMA*, 324(10), 951. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543>
- Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, H., Yang, Y., Gao, G. F., Tan, W., Wu, G., Xu, M., Lou, Z., Huang, W., Xu, W., Huang, B., Wang, H., Wang, W., Zhang, W., Li, N., Xie, Z., Ding, L., . . . Yang, X. (2021). Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(1), 39-51. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30831-8)
- Xu, J., Zhao, S., Teng, T., Abdalla, A. E., Zhu, W., Xie, L., Wang, Y., & Guo, X. (2020). Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses : SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*, 12(2), 244. <https://doi.org/10.3390/v12020244>
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), 420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
- Yadav, P. D., Ella, R., Kumar, S., Patil, D. R., Mohandas, S., Shete, A. M., Vadrevu, K. M., Bhati, G., Sapkal, G., Kaushal, H., Patil, S., Jain, R., Deshpande, G., Gupta, N., Agarwal, K., Gokhale, M., Mathapati, B., Metkari, S., Mote, C., . . . Bhargava, B. (2021).

Références bibliographiques et webographiques

Immunogenicity and protective efficacy of inactivated SARS-CoV-2 vaccine candidate, BBV152 in rhesus macaques. *Nature Communications*, 12(1).
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-21639-w>

- Yamey, G., Schäferhoff, M., Hatchett, R., Pate, M., Zhao, F., & McDade, K. K. (2020). Ensuring global access to COVID-19 vaccines. *The Lancet*, 395(10234), 1405-1406.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30763-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30763-7)
- Yang, P., & Wang, X. (2020). COVID-19 : a new challenge for human beings. *Cellular & Molecular Immunology*, 17(5), 555-557. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0407-x>
- Zhai, X., Sun, J., Yan, Z., Zhang, J., Zhao, J., Zhao, Z., Gao, Q., He, W. T., Veit, M., & Su, S. (2020). Comparison of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Protein Binding to ACE2 Receptors from Human, Pets, Farm Animals, and Putative Intermediate Hosts. *Journal of Virology*, 94(15). <https://doi.org/10.1128/jvi.00831-20>
- Zhang, Y., Zeng, G., Pan, H., Li, C., Hu, Y., Chu, K., Han, W., Chen, Z., Tang, R., Yin, W., Chen, X., Hu, Y., Liu, X., Jiang, C., Li, J., Yang, M., Song, Y., Wang, X., Gao, Q., & Zhu, F. (2021). Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(2), 181-192.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30843-4)
- Zhou, R., To, K. K. W., Wong, Y. C., Liu, L., Zhou, B., Li, X., Huang, H., Mo, Y., Luk, T. Y., Lau, T. T. K., Yeung, P., Chan, W. M., Wu, A. K. L., Lung, K. C., Tsang, O. T. Y., Leung, W. S., Hung, I. F. N., Yuen, K. Y., & Chen, Z. (2020). Acute SARS-CoV-2

Références bibliographiques et webographiques

Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity*, 53(4), 864–877.e5.

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026>

- Zhu, F. C., Guan, X. H., Li, Y. H., Huang, J. Y., Jiang, T., Hou, L. H., Li, J. X., Yang, B. F., Wang, L., Wang, W. J., Wu, S. P., Wang, Z., Wu, X. H., Xu, J. J., Zhang, Z., Jia, S. Y., Wang, B. S., Hu, Y., Liu, J. J., . . . Chen, W. (2020). Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 396(10249), 479-488. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6)
- Zhu, F. C., Li, Y. H., Guan, X. H., Hou, L. H., Wang, W. J., Li, J. X., Wu, S. P., Wang, B. S., Wang, Z., Wang, L., Jia, S. Y., Jiang, H. D., Wang, L., Jiang, T., Hu, Y., Gou, J. B., Xu, S. B., Xu, J. J., Wang, X. W., . . . Chen, W. (2020). 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. *The Lancet*, 395(10240), 1845-1854. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31208-3)
- Zhu, F. C., Wurie, A. H., Hou, L. H., Liang, Q., Li, Y. H., Russell, J. B. W., Wu, S. P., Li, J. X., Hu, Y. M., Guo, Q., Xu, W. B., Wurie, A. R., Wang, W. J., Zhang, Z., Yin, W. J., Ghazzawi, M., Zhang, X., Duan, L., Wang, J. Z., & Chen, W. (2017). 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. *The Lancet*, 389(10069), 621-628. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32617-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32617-4)

Références bibliographiques et webographiques

- Ziegler, C. G., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbano, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F., . . . Zhang, K. (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*, 181(5), 1016–1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

Références webographiques

- AEP. (2020). *Las vacunas contra el SARS-CoV-2 (COVID-19) basadas en vectores de adenovirus son seguras, bien toleradas e inmunógenas*. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Consulté le novembre 2021, à l'adresse <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/COVID-19-vacunas-adenovirus-oxford1>
- BBC News. (2021, 13 janvier). *Sinovac : Brazil results show Chinese vaccine 50.4% effective*. Consulté le 21 novembre 2021, à l'adresse <https://www.bbc.com/news/world-latin-america-55642648>
- Benali, A. (2021, 27 juin). *Covid-19 l'Algérie réceptionne 1 million de doses du vaccin chinois « CoronaVac »*. *Algerie Eco*. Consulté le 2 novembre 2021, à l'adresse <https://www.algerie-eco.com/2021/06/27/covid-19-lalgerie-receptionne-1-million-de-dose-du-vaccin-chinois-coronavac/>
- Bharat Biotech. (2021, 21 avril). *Bharat Biotech and ICMR Announce Interim Results from Phase 3 trials of COVAXIN® ; Demonstrates overall Interim Clinical Efficacy of 78% and 100% efficacy against Severe COVID-19 disease*. Bharat Biotech. Consulté le 23 novembre 2021, à l'adresse <https://www.bharatbiotech.com/images/press/covaxin-phase3-clinical-trials-interim-results.pdf>
- Coronavirus Statistiques. *COVID-19 par pays | Cas, décès, guérisons | EN DIRECT*. (2020, 26 juin). Coronavirus Statistiques. Consulté le 1 décembre 2021, à l'adresse <https://www.coronavirus-statistiques.com/stats-globale/covid-19-par-pays-nombre-de-cas/#evol-nb-contamination-algerie>

Références bibliographiques et webographiques

- EMA. (2020, 21 décembre). *EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU*. European Medicines Agency. Consulté le 26 septembre 2021, à l'adresse <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
- FDA. (2020, 11 décembre). *FDA Takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine*. FDA. Consulté le 27 septembre 2021, à l'adresse <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>
- INOVIO. (2020, juin 30). *INOVIO Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19*. INOVIO. Consulté le 1 octobre 2021, à l'adresse <https://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx#:~:text=PLYMOUTH%20MEETING%2C%20Pa.%2C%20June,INO%2D4800%2C%20its%20vaccine%20candidate>
- International Veterinary Vaccinology Network. (2020, 21 mai). *COVID-19 vaccine : the eight technologies being tested*. IVVN. Consulté le 1 décembre 2021, à l'adresse <https://www.intvetvaccnet.co.uk/blog/covid-19/vaccine-eight-types-being-tested>
- Janssen. (2021, 21 octobre). *Janssen COVID-19 Vaccine*. JanssenMD® Professional Information Resource. Consulté le 20 novembre 2021, à l'adresse <https://www.janssenmd.com/janssen-covid19-vaccine>

Références bibliographiques et webographiques

- Johnson & Johnson. (2020, 3 octobre). *Johnson & Johnson*. Content Lab U.S. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.jnj.com/our-company/johnson-johnson-prepares-to-resume-phase-3-ensemble-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate-in-the-us>
- Le Monde avec AFP. (2021, 30 septembre). *En Algérie, lancement de la production locale du vaccin chinois CoronaVac contre le Covid-19*. Le Monde.fr. Consulté le 2 novembre 2021, à l'adresse https://www.lemonde.fr/afrique/article/2021/09/30/en-algerie-lancement-de-la-production-locale-du-vaccin-chinois-coronavac-contre-le-covid-19_6096559_3212.html
- Meddi, A. (2021, 12 janvier). *Vaccination anti-Covid-19 : pourquoi l'Algérie a choisi le Spoutnik-V*. Le Point. Consulté le 30 septembre 2021, à l'adresse https://www.lepoint.fr/afrique/vaccination-anti-covid-19-pourquoi-l-algerie-a-choisi-le-spoutnik-v-31-12-2020-2407751_3826.php
- Moderna. (2020). *Moderna announces longer shelf life for its COVID-19 vaccine candidate at refrigerated temperatures*. moderna. Consulté le 22 septembre 2021, à l'adresse <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine/>
- Novavax. (2021, 11 mars). *Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials*. Novavax Investor Relations. Consulté le 20 novembre 2021, à l'adresse <https://ir.novavax.com/2021-03-11-Novavax-Confirms-High-Levels-of-Efficacy-Against-Original-and-Variant-COVID-19-Strains-in-United-Kingdom-and-South-Africa-Trials>

Références bibliographiques et webographiques

- OMS. *Coronavirus*. (2020, 10 janvier). OMS. Consulté le 15 septembre 2021, à l'adresse https://www.OMS.int/fr/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_3
- OMS. *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. (2021a). OMS. Consulté le 31 novembre 2021, à l'adresse <https://www.OMS.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- OMS. *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. (2021b). OMS. Consulté le 1 octobre 2021, à l'adresse <https://www.OMS.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- OMS. (2021c, novembre 30). *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. OMS. Consulté le 1 décembre 2021, à l'adresse <https://www.OMS.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- OMS. (2020d, 28 février). *COVID-19 vaccines & immune response*. OMS. Consulté le 1 décembre 2021, à l'adresse https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update52_vaccines.pdf?sfvrsn=b11be994_4
- OMS. (2020). *OMS issues its first emergency use validation for a COVID-19 vaccine and emphasizes need for equitable global access*. OMS. Consulté le 27 septembre 2021, à l'adresse <https://www.OMS.int/news/item/31-12-2020-OMS-issues-its-first-emergency-use-validation-for-a-covid-19-vaccine-and-emphasizes-need-for-equitable-global-access>
- OMS. (2021). *COVID-19 vaccine tracker and landscape*. OMS. Consulté le 23 novembre 2021, à l'adresse https://www.OMS.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines?utm_source=Human+Vaccines+Project+COVID+Report&utm_campaign=089a

Références bibliographiques et webographiques

88336d-

EMAIL_CAMPAIGN_2018_08_21_06_59_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_89e0163bb8-089a88336d-180996954

- Peshimam, G. U. N. F. (2021, 8 février). *CanSinoBIO's COVID-19 vaccine 65.7% effective in global trials, Pakistan official says*. U.S. Consulté le 20 novembre 2021, à l'adresse <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-pakistan/cansinobios-covid-19-vaccine-65-7-effective-in-global-trials-pakistan-official-says-idUSKBN2A81N0>
- Pfizer. (2020, décembre 10). *Pfizer-Biontech COVID-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048) Vaccines And Related Biological Products Advisory Committee Briefing Document*. FDA. Consulté le 16 novembre 2021, à l'adresse <https://www.fda.gov/media/144246/download>
- Pfizer. (2021, 1 avril). *Pfizer and BioNTech Confirm High Efficacy and No Serious Safety Concerns Through Up to Six Months Following Second Dose in Updated Topline Analysis of Landmark COVID-19 Vaccine Study | Pfizer*. Pfizer. Consulté le 14 novembre 2021, à l'adresse <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
- Philippe De Wals. (2020, 7 octobre). *Caractéristiques des vaccins candidats contre la COVID-19 et enjeux relatifs à leur utilisation au Québec*. INSPQ. Consulté le 3 octobre 2021, à l'adresse <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3069-caracteristiques-vaccins-candidats-enjeux-covid19.pdf>
- Reuters. (2020, 11 décembre). *UAE says Sinopharm vaccine has 86% efficacy against COVID-19*. Consulté le 22 novembre 2021, à l'adresse

Références bibliographiques et webographiques

- <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/uae-says-sinopharm-vaccine-has-86-efficacy-against-covid-19-2020-12-11/>
- Reuters. (2021, 24 février). *Sinopharm's Wuhan unit reports 72.5% efficacy for COVID shot, seeks approval in China*. Consulté le 22 novembre 2021, à l'adresse <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/sinopharms-wuhan-unit-reports-725-efficacy-covid-shot-seeks-approval-china-2021-02-24/>
 - Sputnikvaccine. (2020, 24 novembre). *Second interim analysis of clinical trial data showed a 91.4% efficacy for the Sputnik V vaccine on day 28 after the first dose ; vaccine efficacy is over 95% 42 days after the first dose*. Official Website Vaccine against COVID-19 Sputnik V. Consulté le 29 septembre 2021, à l'adresse <https://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-showed-a-91-4-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/>
 - Staff, R. (2021a, mars 3). *Turkish study revises down Sinovac COVID-19 vaccine efficacy to 83.5%*. U.S. Consulté le 21 novembre 2021, à l'adresse <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-turkey-sinovac/turkish-study-revises-down-sinovac-covid-19-vaccine-efficacy-to-83-5-idUSKBN2AV13A>
 - Staff, R. (2021, avril 1). *CanSinoBIO says COVID-19 shot may be less effective over time, booster shot promising*. U.S. Consulté le 20 novembre 2021, à l'adresse <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-cansinobio-idUSKBN2BO4CG>