

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE**  
**POPULAIRE MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET**  
**DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUOU**

**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques**  
**Département de Biochimie et Microbiologie Master Biochimie Appliquée**



**Mémoire de fin de cycle**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master II Spécialité Biochimie Appliquée**

**Les plateformes vaccinales dans la lutte  
contre le SARS-CoV-2**

**Réalisé par :**

Mr IKERBANE yazid

**Devant le jury :**

**Président :** Mme HELLAL Z. Maitre-assistante classe A

**Examinatrice :** Mme Ait Menguellet-Taleb K. Maitres de conférences classe A

**Promoteur :** Mr BOUAZZA B. Maitres de conférences classe A

**Année universitaire 2020/2021**

## **Résumé**

Avec la propagation de la pandémie de COVID-19 et l'inefficacité des protocoles médicamenteux face à la mortalité recrudescente de la maladie, des stratégies vaccinales devaient être mis au point pour lutter contre cette dernière. Les vaccins conventionnels, les vaccins de nouvelle génération et l'immunité croisée conférée par les vaccins existants ont été assignés comme stratégies de lutte contre cette pandémie. Cependant, la production d'un vaccin prend énormément de temps et nécessite un budget démesuré. Afin de réduire le délai de fabrication de quinze ans à environ un an, des efforts de collaboration sans précédent entre laboratoires, ainsi que des efforts financiers très importants ont été réalisés pour accélérer le développement et l'évaluation des vaccins candidats. En effet, plus de deux cents vaccins candidats ont été proposés, mais seuls quatorze ont été approuvés par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ainsi, ce travail vise à présenter et discuter les stratégies vaccinales adoptées pour endiguer cette pandémie, en illustrant les différentes méthodes et techniques de fabrication. Pour le parachever, une étude épidémiologique a été réalisée dans le cadre de la campagne de vaccination dans la commune de Freha (Tizi-Ouzou).

**Mots clés :** Syndrome Respiratoire Aigu Sévère 2 (SARS-CoV-2), la maladie à Coronavirus 2019 (COVID-19), insuffisance respiratoire, vaccins, étude descriptive.

## **Abstract**

With the spread of the COVID-19 pandemic and the ineffectiveness of drug protocols in the face of increasing disease mortality, vaccine strategies had to be developed to control the disease. Conventional vaccines, new generation vaccines, and cross-immunity conferred by existing vaccines were assigned as strategies to combat this pandemic. However, the production of a vaccine is very time consuming and requires an inordinate budget. In order to reduce the manufacturing time from fifteen years to approximately one year, unprecedented collaborative efforts between laboratories, as well as very significant financial efforts have been made to accelerate the development and evaluation of candidate vaccines. Indeed, more than two hundred candidate vaccines have been proposed, but only fourteen have been approved by the World Health Organization. Thus, this work aims to present and discuss the vaccine strategies adopted to contain this pandemic, illustrating the different manufacturing methods and techniques. To complete it, an epidemiological study was carried out in the framework of the vaccination campaign in the commune of Freha (Tizi-Ouzou).

**Key words:** Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2), Coronavirus 2019 (COVID-19), respiratory failure, vaccines, descriptive study.

## *Remerciement*

Au terme de ce travail :

Je tiens avant tout à exprimer mes remerciements les plus sincères et les plus profonds tout d'abord au bon Dieu éternel le plus puissant.

J'adresse ma profonde gratitude à mon enseignant Monsieur Belaid Bouazza pour avoir accepté de m'encadrer. C'était vraiment un grand plaisir de travailler avec vous.

J'adresse mes vifs remerciements à Mm Hellal Z. enseignante à l'université de MOULOUD MAMMARI. Vous me faites le grand honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

J'adresse mes sincères remerciements à M<sup>me</sup> Ait Menguellet-Taleb K. maitres de conférences classe (A) à l'université de MOULOUD MAMMARI. Je vous remercie de m'avoir honoré par votre présence en tant que examinatrice et pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire.

A toute ma famille, à ma grand-mère Zazou qui m'a donnée beaucoup de tendresse dans mon enfance, à mes sœurs et mes amis qui m'ont soutenus, encourager, de près ou de loin et qui ont crus en moi.

Chers parents, vous dire merci ne suffira jamais, vous m'avez élevé, éduqué, soutenu et sacrifié tous pour mon bien, je vous aime.

Enfin je remercie tous mes enseignants qui ont contribués à ma formation, et qui ont tout donnés pour transmettre leurs savoirs et sans eux, je ne serais pas là aujourd'hui.

## *Liste des abréviations*

**Ad** : Adénovirus

**Cellules NK** : cellules Natural Killer

**CHO** : cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine

**COVID-19** : Corona Virus Disease 2019 (la maladie à coronavirus 2019)

**HCoV** : Human CoronaVirus (coronavirus humain)

**Ig** : Immunoglobuline

**LNP** : Nano Particule Lipidique

**MERS-CoV** : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

**PCR** : Polymerase Chain Reaction (Réaction en Chaîne par Polymérase)

**RBD** : Receptor Binding Domain

**SARS-CoV-2** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

**SDS-PAGE** : Sodium Dodecyl Sulfate PolyAcrylamide Gel Electrophoresis

**TFF** : filtration à flux tangentiel

**WHO** : World Health Organisation (Organisation Mondial de la Santé OMS)

# Glossaire

## A

**Adénovirus** : Virus dont le patrimoine génétique est constitué par une molécule d'A.D.N. et responsable, chez l'homme, d'infections diverses.<sup>1</sup>

## B

**Bioréacteur** : Appareil permettant de cultiver des micro-organismes pour un usage économique (dans l'industrie agroalimentaire ou pharmaceutique) ou environnemental (dépollution, dégradation des déchets).<sup>2</sup>

## C

**Cellules Vero** : lignée cellulaire isolée à partir de cellules épithéliales de rein extraites d'un singe, utilisée pour les cultures cellulaires.

## I

**In-vitro** : Se dit des réactions chimiques, physiques, immunologiques ou de toutes les expériences et recherches pratiquées au laboratoire, en dehors d'un organisme vivant.<sup>2</sup>

**In-silico** : Se dit d'une méthode d'étude effectuée au moyen d'ordinateurs (dont les puces sont principalement composées de silicium), permettant d'analyser des données et de modéliser des phénomènes, en biologie et en bioinformatique, notamment.<sup>2</sup>

## L

**Liposome** : Sphère artificielle de quelques micromètres dont la paroi est formée de lipides et qui contient une substance active en solution, par exemple un corticostéroïde ou un antifongique (actif contre les mycoses).<sup>1</sup>

## P

**Poxvirus** : Famille de virus à A.D.N. comprenant les *Orthopoxviridæ*, responsables de maladies éruptives (variole, vaccine), et les *Parapoxviridæ*, responsables de lésions cutanées (nodules des trayeurs, orf, *molluscum contagiosum*).<sup>1</sup>

**Poliomyélite** : Inflammation de la substance grise de la moelle épinière. Le terme de poliomyélite est couramment utilisé pour désigner la poliomyélite antérieure aiguë.<sup>2</sup>

## T

**Tozinaméran** : nom de code BNT162b2, communément appelé le vaccin Pfizer–BioNTech contre la Covid-19 et vendu sous la marque Comirnaty, est un vaccin contre la Covid-19 mis au point par BioNTech en collaboration avec Pfizer. **Source** :

[https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO\\_DI\\_34-3\\_PL124-SpecialEdition.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_34-3_PL124-SpecialEdition.pdf)

### Références bibliographiques du glossaire :

<sup>1</sup> LAROUSSE Médical. Paris : Editions Larousse. 2006.

<sup>2</sup> La bible des termes médicaux. Médecine conventionnelle Médecines naturelles Abréviations. Paris : Editions J.Lyon. 2013.

## *Liste des figures*

<b>Figure n°1</b> : Le coronavirus et la vaccination depuis son apparition chez l'homme.....	4
<b>Figure n°2</b> : différentes approches pour le développement des vaccins candidats contre la covid-19 .....	7
<b>Figure n°3</b> : schéma représentant les différentes approches du virus entier dans la production des vaccins .....	10
<b>Figure n°4</b> : schématisation comparative entre un VLP et un virus entier, le VLP ressemble au virus en termes de structure mais ne contient pas le matériel génétique viral.....	14
<b>Figure n°5</b> : schéma représentant la structure finale du vaccin VLP RBD-Spy .....	15
<b>Figure n°6</b> : Aperçu de la stratégie vaccinale à base de vecteurs adénoviraux pour développer une immunité protectrice efficace .....	17
<b>Figure n°7</b> : ARNm codant pour la protéine S, encapsulé dans des nanoparticules lipidique (LNP) .....	20
<b>Figure n°8</b> : exemple d'ADN plasmidique, schéma représentant l'insertion de la protéine Spike de SARS-CoV-2 dans un plasmide.....	23
<b>Figure n°9</b> : schéma récapitulatif comparatif des réponses immunitaires avec ou sans vaccin ....	27
<b>Figure n°10</b> : schéma de la structure globale du SARS-CoV-2.....	30
<b>Figure n°11</b> : schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des différents types de vaccins .....	31
<b>Figure n°12</b> : courbes des taux d'IgG dans la réponse immunitaire induite par un vaccin inactivé.....	33
<b>Figure n°13</b> : Avantages de l'immunisation (laboratoire Gamaleya).....	35
<b>Figure n°14</b> : représentation schématique de la structure génomique du gène du nouveau coronavirus SARS-CoV-2 .....	42
<b>Figure n°15</b> : Les étapes de la fabrication d'un vaccin .....	43

<b>Figure n°16</b> : les assistants de laboratoire de la société Biontech simulent les dernières étapes de la production du vaccin Corona sur un bioréacteur dans une salle blanche .....	44
<b>Figure n°17</b> : plan de préparation du vaccin SARS-CoV-2 BBIBP-CorV .....	47
<b>Figure n°18</b> : aspect de l’emballage des vaccins .....	48
<b>Figure n°19</b> : Représentation schématique de l'atténuation de la virulence chez la souche MV.50	
<b>Figure n°20</b> : Organigramme schématique du processus de production en amont et en aval d’un vaccin inactivé et sous-unitaire à base de virus entier .....	53
<b>Figure n°21</b> : schéma représentant les étapes essentielles de l’expérience et le résultat final .....	58
<b>Figure n°22</b> : schéma de la production de vaccins VLP .....	60
<b>Figure n°23</b> : Schéma de fabrication de l'ARNm-LNP (encapsulation d’ARN dans des nanoparticules lipidiques) .....	67
<b>Figure n°24</b> : schématisation du génome du vecteur adénovirus, montrant les délétions les plus courantes et le site d'insertion du gène d’intérêt .....	69
<b>Figure n°25</b> : Schéma du processus utilisé pour la production de vaccins à ADN plasmidique, résumant les opérations unitaires .....	71
<b>Figure n°26</b> : exemple de floculation par la méthode congélation/décongélation sans flocculant	73

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau n° I :</b> les vaccins à virus entier inactivé, avantages/inconvénients .....	7
<b>Tableau n° II :</b> vaccins vivants atténués, avantages/inconvénients .....	10
<b>Tableau n° III :</b> vaccins sous unitaires, avantages/inconvénients .....	13
<b>Tableau n° IV :</b> vaccins à particules virales, avantages/inconvénients.....	14
<b>Tableau n° V :</b> vaccins à vecteurs viraux, avantages/inconvénients.....	19
<b>Tableau n° VI :</b> vaccins à ARNm, avantages/inconvénients.....	22
<b>Tableau n° VII :</b> vaccins à ADN, avantages/inconvénients .....	24
<b>Tableau n° VIII :</b> Tableau récapitulatif sur les réponses immunitaires et l'efficacité des vaccins classiques et de nouvelles générations contre la COVID-19 .....	35
<b>Tableau n° IX :</b> tableau comparatif des composantes essentielles de trois vaccins à virus inactivé, contre le SARS-CoV-2 .....	48
<b>Tableau n° X :</b> Tableau Comparatif des composants de deux vaccins à virus atténué, contre la COVID-19.....	52
<b>Tableau n° XI :</b> composantes de certains vaccins sous unitaire .....	58
<b>Tableau n° XII :</b> les composantes essentielles de vaccins CoVLP .....	62
<b>Tableau n° XIII :</b> tableau comparatif de différentes caractéristiques des vaccins classiques .....	63
<b>Tableau n° XIV :</b> Composants antigéniques et non antigéniques des vaccins à ARN.....	68
<b>Tableau n° XV :</b> Composants antigéniques et non antigéniques de trois vaccins à vecteurs viraux .....	70
<b>Tableau n° XVI :</b> les composantes essentielles du vaccin à ADNp.....	75
<b>Tableau n° XVII :</b> tableau de contingence (1).....	86
<b>Tableau n° XVIII :</b> Tableau de contingence (2).....	87

## *Liste des graphiques de la partie expérimentale*

<b>Figure n °1:</b> répartition des vaccinés selon l'âge, tous vaccins inclus .....	80
<b>Figure n °2:</b> répartition des vaccinés selon l'âge, pour chaque vaccin.....	80
<b>Figure n °3 :</b> répartition des vaccinés selon le genre, tous vaccins inclus .....	81
<b>Figure n °4 :</b> répartition des vaccinés selon le genre, pour chaque vaccin.....	81
<b>Figure n °5 :</b> répartition des vaccinés selon leur lieu de résidence .....	82
<b>Figure n °6 :</b> répartition des vaccinés selon leurs comorbidités, tous vaccins inclus.....	83
<b>Figure n °7 :</b> répartition des vaccinés selon leurs comorbidités, pour chaque vaccin .....	83
<b>Figure n °8 :</b> proportion de complètement vaccinés et partiellement vaccinés, tous vaccins inclus .....	84
<b>Figure n °9 :</b> proportion de complètement vaccinés et partiellement vaccinés, pour chaque vaccin.....	84
<b>Figure n °10 :</b> proportion de ceux qui en respecté ou pas, le délai de rappel, tous vaccins inclus .....	85
<b>Figure n °11 :</b> proportion de ceux qui en respecté ou pas, le délai de rappel, pour chaque vaccin .....	85

## *Table des matières*

Remerciements	
Dédicace	
Liste des abréviations	
Glossaire	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des graphiques	
Sommaire	
Introduction générale .....	01
<b>I. Stratégies vaccinale dans la lutte contre le SARS-COV-2</b>	
Introduction .....	03
1. Plateformes vaccinales classiques (conventionnelles).....	05
1.1. Les vaccins aux virus inactivés (inertes) .....	05
1.1.1. Le vaccin CoronaVac.....	05
1.1.2. Le vaccin COVID-19 de Sinopharm-Wuhan .....	06
1.1.3. Le vaccin BBIBP-CorV .....	06
1.1.4. Autres vaccins à virus inactivé en cours d'essais .....	06
1.2. Vaccins aux virus vivants atténués .....	08
1.2.1. Le vaccin TNX-1800 .....	09
1.2.2. LeVaccin BCG .....	09
1.3. Vaccins à sous-unités .....	11
1.3.1. Le vaccin Vidprevtyn.....	12
1.3.2. Le vaccin NOVAVAX NVX-CoV2373 .....	12
1.3.3. Le vaccin EFLUELDA (immunité croisée) .....	12
1.3.4. Le vaccin à RBD.....	12
1.4. Vaccins à particules virales (VLP) .....	13
1.4.1. Le vaccin Medicago CoVLP COVID-19 Vaccine .....	14
1.4.2. La technologie SpyTag/SpyCatcher et les vaccins.....	15
2. Plateformes des vaccins de nouvelle génération .....	16
2.1. Vaccins à base de vecteurs viraux .....	16
2.1.1. Les vaccins à base d'adénovirus.....	17
2.1.1.1. Le vaccin Ad5-nCov .....	17
2.1.1.2. Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19 .....	18
2.1.1.3. Le vaccin Johnson et Johnson Janssen.....	18

2.1.1.4. Le vaccin Spoutnik V.....	18
2.2. Les vaccins à ARNm .....	19
2.2.1. Le vaccin BNT162 (BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer).....	21
2.2.2. Le vaccin ARNm-1273 (Moderna TX, Inc).....	21
2.2.3. Le vaccin à ARNm CUREVAC .....	21
2.2.4. Avantages et inconvénients des vaccins à ARNm .....	22
2.3. Vaccins à ADN.....	22
2.3.1. Le vaccin INO-4800 d’Inovio .....	23
Conclusion .....	25

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

Introduction.....	26
1. Les réponses immunitaires à l'infection SARS-CoV-2 .....	27
1.1. L'immunité innée contre l'infection par le SRAS-CoV-2.....	27
1.2. L'immunité adaptative contre le SARS-CoV-2 .....	28
1.2.1 Réponse des lymphocytes B.....	28
1.2.1.1. Les anticorps.....	28
1.2.2. Réponse des lymphocytes T.....	28
2. les Antigènes immunodominants du coronavirus pour la conception d'un vaccin efficace.....	29
3. Mode d'action des vaccins .....	31
4. Facteurs intervenants dans l'immunogénicité de vaccins.....	32
4.1 La présence ou l'absence des anticorps maternels .....	32
4.2 Les facteurs génétiques .....	32
4.3 La nature et la dose de l'antigène administré.....	32
4.4 L'utilisation d'un adjuvant.....	32
5. Types de réponses immunitaires induites par les différents types de vaccins .....	33
5.1. Réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés .....	33
5.2. Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants atténués.....	33
5.3. Réponses immunitaires induites par les vaccins à ARNm et à ADN.....	34
5.4. Réponses immunitaires induites par les vaccins à vecteurs viraux .....	34
5.5. Réponses immunitaires induites par les vaccins sous unitaires .....	35
6. Réponses immunitaires induites par certains vaccins anti SARS-CoV-2.....	35
Conclusion .....	40

## **III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID-19**

Introduction.....	41
-------------------	----

1. Les étapes de fabrication d'un vaccin .....	42
1.1. La production de la substance active (production biologique) .....	43
1.2. La production pharmaceutique .....	45
1.3. Les contrôles.....	46
2. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins classiques .....	46
2.1. Vaccins inactivés .....	47
2.1.1. Processus de fabrication.....	47
2.1.2. Les essentielles composantes des vaccins à virus inactivé, contre la covid-19.....	48
2.2. Vaccins atténués .....	49
2.2.1. Les méthodes d'atténuation.....	49
2.2.1.1. L'ancienne méthode (plusieurs passages de la souche dans des cultures cellulaire).....	49
2.2.1.2. Atténuation conçue par des changements de codon silencieux : contrôle de la condition physique et de la récupération .....	50
2.2.1.3. Atténuation artificielle par réarrangement génomique.....	51
2.2.1.4. Atténuation par suppression .....	51
2.2.2. Vaccins.....	51
2.2.3. Les composantes essentielles des vaccins à virus atténués .....	52
2.3. Vaccins sous unitaires .....	52
2.3.1. Différents système d'expression d'antigène.....	53
2.3.1.1. Bactéries et levures .....	53
2.3.1.2. Virus/Cellules d'insectes .....	54
2.3.1.3. Cellules de mammifères .....	54
2.3.1.4. Les plantes .....	54
2.3.2. Processus de fabrication d'un vaccin sous unitaires à protéines recombinantes S-1/RBD pour des fins recherches et développement (système d'expression, bactérien) .....	55
2.3.2.1. Préparation.....	55
2.3.2.2. Test immunologique (neutralisation du SARS-CoV-2 par le sérum des souris) .....	56
2.3.2.3. Les composantes essentielles des vaccins sous unitaires .....	58
2.4. Vaccins VLP.....	59
2.4.1. Méthodes de production .....	60
2.4.1.1. Processus de fabrication de VLP (système d'expression : plante).....	61
2.4.2. Présentation du vaccin CoVLP.....	62
1.1. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins de nouvelles générations ..	63
1.2. Rôle de la bioinformatique dans la fabrication des vaccins.....	64
1.3. Vaccins ARNm.....	64

1.3.1. Production biologique .....	64
1.3.1.1. La méthode T7 .....	64
1.3.1.2. Le coiffage .....	65
1.3.1.3. Filtration et séparation .....	66
1.3.1.4. Formulation d'ARNm-LNP .....	66
1.3.2. Production pharmaceutique .....	67
1.3.3. Les composantes essentielles des vaccins à base d'ARNm contre le SARS-CoV-2 .....	68
1.4. Vaccins à vecteurs viraux .....	68
1.4.1. Production de vecteurs adénoviraux déficients en réplication .....	69
1.4.2. Les composantes essentielles des vaccins à vecteur viral contre la COVID-19 .....	70
1.5. Vaccins ADN .....	71
1.5.1. Processus de fabrication des vaccins à ADN plasmidique .....	71
1.5.1.1. Fermentation bactérienne .....	72
1.5.1.2. Récolte des cellules .....	72
1.5.1.3. Lyse des cellules .....	72
1.5.1.4. Clarification .....	73
1.5.1.5. Précipitation des contaminants .....	73
1.5.1.6. Purification chromatographique .....	74
1.5.1.7. Concentration et échange de tampon .....	74
1.5.1.8. Filtration finale et formulation .....	74
1.5.2. Présentation du vaccin INO-4800 .....	74
1.6. Considérations d'ordre éthique .....	75
1.7. Comparaison entre les différents types de vaccins de nouvelles générations .....	75
Conclusion .....	76

#### **IV. Partie expérimentale**

1. Etudes et objectifs .....	77
1.1. Lieu d'étude .....	77
1.2. Type et période d'étude .....	77
1.3. Outils d'étude .....	77
1.4. Objectifs de l'étude .....	78
1.5. Critères d'inclusion .....	78
1.6. Critères d'exclusion .....	78
1.7. Difficultés rencontrées .....	78
2. Résultats et discussion .....	78
2.1. Matériels et méthodes .....	78

2.2. Résultats .....	79
2.2.1. Répartition générale des vaccinés .....	79
2.2.2. Fréquence de la vaccination .....	83
3. Statistiques descriptives .....	86
3.1. Test de Khi-deux .....	86
3.1.1. Relation entre le genre des vaccinés et le respect ou non-respect du délai du rappel des vaccins .....	86
3.1.2. Relation entre le genre et les comorbidités des vaccinés .....	87
Conclusion générale .....	92
Références bibliographiques .....	93
Annexes .....	115
3.2. Tables des matières .....	117



# *Introduction Générale*



## Introduction Générale

---

Les coronavirus (CoV) sont des virus à ARN qui représentent une lignée commune de la famille des Coronaviridae (Nie *et al.*, 2020), ayant comme premières cibles d'infection chez l'homme, les voies respiratoires. Jusqu'à aujourd'hui sept types sont connus pour infecter l'homme et appartiennent aux genres  $\alpha$ -coronavirus et  $\beta$ -coronavirus, avec une symptomatologie variable allant de symptômes bénins à sévères voir fatal. Quatre de ces types (HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1) ont des symptômes respiratoires relativement légers, en revanche, les trois autres types (SARS-CoV, MERSCoV, SARS-CoV-2) sont des coronavirus émergents, hautement pathogènes et peuvent entraîner des maladies respiratoires graves et une issue fatale chez certains patients infectés (Li Y. *et al.*, 2020a).

Le premier coronavirus mortel SARS-CoV est apparu en 2002 dans la province de Guangdong, en Chine. 774 décès associés au SRAS dans 29 pays, avant que l'épidémie ne disparaisse vers la fin 2004. En 2012, le MERS-CoV est apparu en Arabie Saoudite et fait encore des taux de mortalité assez inquiétants, en janvier 2020, le nombre de cas confirmés de MERS s'élève à 2 519 et 866 décès à travers 27 pays (Li Y. *et al.*, 2020a). En décembre 2019, un nouveau type de CoV hautement pathogène et très contagieux est apparu à Wuhan, en Chine. L'Organisation mondiale de la santé a nommé ce nouveau virus, le virus SARS-CoV-2 et la maladie, la COVID-19 (who.int a) 11.12.2021). La symptomatologie de ce virus est très variable, allant de cas asymptomatiques et légers de type grippal au syndrome de détresse respiratoire aiguë (exacerbation) et au décès. Comparé au SARS-CoV et au MERS-CoV, le SARS-CoV-2 est très contagieux avec un indice de reproduction estimé à 2,2 (un cas existant de COVID-19 peut provoquer en moyenne 2,2 nouvelles infections). Des complications pulmonaires, cardiologiques et neurologiques à long terme ont également été signalées dans des cas de COVID-19 (Li Y. *et al.*, 2020a).

En tenant compte de cette situation menaçante à l'égard de la santé dans le monde, la majorité des pays ont adopté des mesures de santé publique et des mesures sociales (distanciation sociale, port de masques, lavage régulier des mains, mise en quarantaine, etc.) pour réduire le taux de transmission, ainsi que la charge virale circulante (who.net 2021b). La vaccination est considérée comme l'une des plus grandes réussites de la santé publique depuis sa naissance en 1796 (où une souche de la variole de la vache « vaccinio » est utilisé pour la première fois pour une immunisation contre la variole humaine), (Canouï et Launay, 2019), de plus, les programmes de vaccination ont contribué au recul de la mortalité et de la morbidité de diverses maladies infectieuses (Dubé *et al.*, 2013). La recherche d'un vaccin

## Introduction Générale

---

contre le SRAS CoV-2 constitue donc le principal objectif de recherche médicale dans le monde afin d'éradiquer le virus et rétablir le rythme normal de la vie dans le monde. Vu la propagation et les effets catastrophiques de la maladie une course à l'invention et au développement de vaccin est bien réelle (Wibawa, 2021).

La stratégie vaccinale dans la lutte contre le SARS-CoV-2 se base sur deux grandes démarches : l'une exploite les plateformes classiques, où les méthodes sont déjà connues et approuvées, en utilisant des virus entier inactivés, virus vivant atténué, sous unités de protéines ou particules virales,(Silveira *et al.*, 2021a) qui sont connues pour être efficaces contre des maladies très contagieuses (la rougeole par exemple). Les risques biologiques sont considérables vu le nombre important des virus actifs utilisés lors de la production, l'inconvénient chronologique est aussi important vu que ces méthodes peuvent prendre du temps pour que le vaccin soit efficace. L'autre démarche utilise des technologies vaccinales plus avancées, plus rapides et plus sûres, au moins sur le plan risque biologiques, en utilisant de nouvelles plateformes telles que les particules d'ADN, d'ARN, et les vecteurs viraux, qui sont largement testés par beaucoup de laboratoires biotechnologiques et pharmaceutiques (Karpiński *et al.*, 2021; Silveira *et al.*, 2021a).

Les objectifs de cette étude sont de présenter et discuter les stratégies vaccinales adoptées contre la pandémie de COVID-19, en illustrant les différentes méthodes et techniques de fabrication. De plus, une étude épidémiologique est effectuée dans le cadre de la campagne de vaccination dans la commune de Freha (Tizi-Ouzou).

# I

---

*Stratégies vaccinales dans la lutte contre le*  
**SARS-COV-2**

---

# I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

---

## Introduction

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection immunitaire active spécifique vis-à-vis d'un agent infectieux. Le procédé consiste à introduire dans l'organisme une substance immunogène (la protéine S dans le cas de SARS-CoV-2), afin de stimuler le système de défense biologique et d'arriver à exploiter la mémoire immunitaire (Mathew *et al.*, 2020a).

En principe l'administration de l'antigène dans l'organisme fait intervenir deux types de réponses immunitaires. La première est innée, immédiate et non spécifique agit essentiellement par les barrières naturelles (ex: muqueuses), les interférons de type I, les cellules NK, etc. La deuxième réponse est adaptative, tardive, spécifique et avec mémoire. Cette réponse utilise deux types de cellules, à savoir, les cellules lymphocytaires B ; qui sont responsables de l'immunité à médiation humorale et les cellules lymphocytaires T ; qui contribuent à l'immunité à médiation cellulaire (Mathew *et al.*, 2020a).

Il existe plusieurs plateformes vaccinales subdivisées en deux classes (classiques et nouvelles), les classiques sont les vaccins vivants atténués et/ou inactivés, et les vaccins sous unitaires protéiques, glycoprotéique ou même Les pseudoparticules virales (PPV ou Virus-like particles, VLP en anglais) sont considérés comme des vaccins classiques de deuxième génération. La troisième et dernière génération des vaccins, inclus les vaccins à base d'acides nucléiques tels que, les vaccins à vecteurs viraux, les vaccins à ADN ou à ARN (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021). Les premiers vaccins contre le coronavirus ne datent pas d'hier, en 2004 Sinovac avait fini les essais clinique de phase 1 de son vaccin à virus inactivé contre le SARS-CoV (Fig 1). Et depuis, plusieurs laboratoires pharmaceutiques s'y intéressent.

# I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

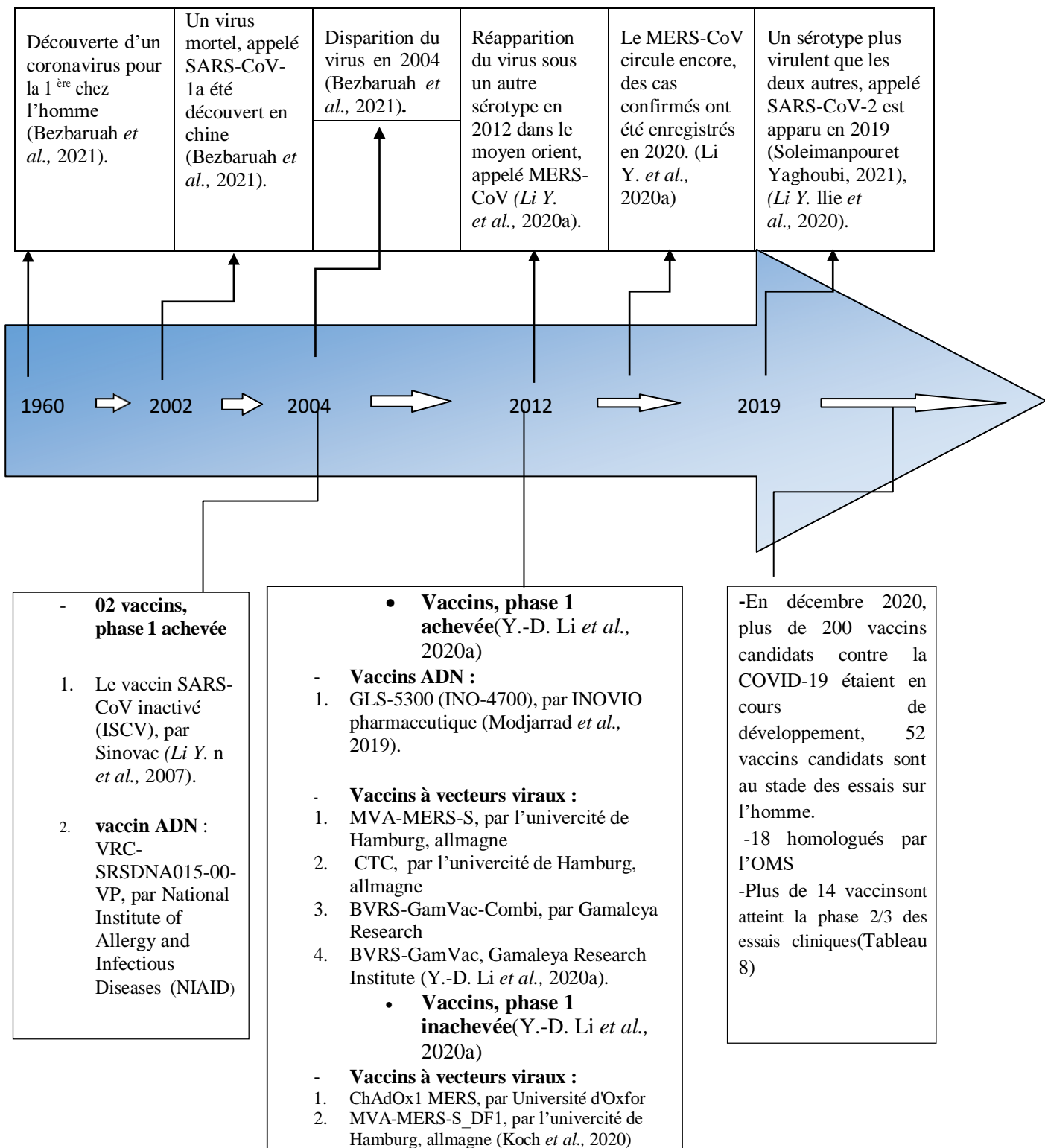


Figure n°1 : Le coronavirus et la vaccination depuis son apparition chez l'homme.

# **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

## **1. Plateformes vaccinales classiques (conventionnelles)**

Bien que les plateformes récentes ont été largement utilisées dans les programmes de développement de vaccins contre le SRAS-CoV-2, plusieurs laboratoires (ex : Sinovac, Sinopharm) travaillent encore sur les plateformes traditionnelles (Sophie, 2020). Il existe cinq principaux types de vaccins (Fig 2 A). Les vaccins sont classés par génération, selon la manipulation ou non, des virus. La 1<sup>ère</sup> génération représente les vaccins inactivés et les vaccins vivants atténués (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021). La 2<sup>ème</sup> génération représente les vaccins sous-unitaires et les vaccins VLP. La 3<sup>ème</sup> génération représente les vaccins à ADN, à Adénovirus et les vaccins à ARN. Dans cette dernière génération aucune manipulation directe avec les virus (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021).

### **1.1. Les vaccins aux virus inactivés (inertes)**

Les vaccins inactivés sont dépourvus de tout pouvoir infectieux (Chrun, 2018), Ils sont synthétisés en neutralisant un virus (rendu inactif ou détruit) à l'aide de l'irradiation par des électrons à faible énergie (Figure 2 B), ou par traitements thermiques avec des produits stérilisants tels que la  $\beta$ -propiolactone. De cette manière les virus perdent leur capacité de réplication mais ils conservent la capacité d'induire une réponse immunitaire. Les vaccins inactivés peuvent être produits à grande échelle avec un effort réduit par rapport aux autres vaccins viraux et induire une réponse immunitaire robuste s'ils sont utilisés avec des adjuvants appropriés et si leur administration se fait en plusieurs rappels (Mathew *et al.*, 2020b), (Canouï et Launay, 2019).

Plusieurs vaccins ont été produits par l'inactivation chimique (formaline, éthanol, bêta-propiolactone) (Langlois, 1996). Il y en a 7 vaccins contre la COVID-19, à virus entiers inactivés. Trois d'entre eux, leurs données précliniques ou cliniques ont été rendus publiques. Ce type de vaccin contient des avantages et des inconvénients (Tableau n° I).

#### **1.1.1. Le vaccin CoronaVac**

Le laboratoire chinois SinoVac Biotech Inc. a mis au point le vaccin CoronaVac (également connu sous le nom de PiCoVacc), un vaccin à virus entier cultivé dans des cellules Vero, inactivé par la bêta-propiolactone, adjuvé par l'hydroxyde d'aluminium, la souche virale utilisée est la CN-2 du SARS-CoV-2 dérivée d'un patient. L'étude préclinique montrée que le CoronaVac induit des anticorps neutralisants contre 10 souches représentatives du SARS-CoV-2 chez les souris, les rats et les primates non humains (Li Y. *et al.*, 2020b),

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

(Gupta *et al.*, 2021). Les résultats des essais cliniques de phase 3 montrent que le taux d'efficacité est de 50.4%, la phase 4 est en cours (Palacios *et al.*, 2020).

### **1.1.2. Le vaccin COVID-19 de Sinopharm-Wuhan**

Le laboratoire Sinopharm en collaboration avec le Wuhan Institute of Biological Products, ont développé un vaccin contre le virus inactivé. Le processus de fabrication est similaire à celui de vaccin produit par SinoVac, sauf que la souche virale utilisée n'est pas la même. Dans ce vaccin, la souche WIV04 a été isolée d'un patient COVID-19 à Wuhan, cultivées dans des cellules Vero, et suivie de deux cycles d'inactivation par la bêta-propiolactone et adjuvé avec l'hydroxyde d'aluminium (Li Y. *et al.*, 2020a). Ils ont maintenant atteint la phase III des essais cliniques où ils ont montré que les patients recevant un schéma vaccinal différent avaient tous présenté des anticorps neutralisants et avec seulement un faible taux d'effets indésirables (Poland *et al.*, 2020).

### **1.1.3. Le vaccin BBIBP-CorV**

Sinopharm a également collaboré avec l'Institut des produits biologiques de Pékin pour développer un autre vaccin à virus inactivé contre la COVID-19, appelé BBIBP-CorV. Le processus de fabrication du BBIBP-CorV est très similaire à celui de l'autre vaccin produit par Sinopharm Inc., sauf que le BBIBP-CorV utilisait une souche HB02 différente de la souche WIV04. Les essais cliniques de phase I/II avec BBIBP-CorV ont démontré que BBIBP-CorV est sûr et bien toléré à toutes les doses testées dans deux groupes d'âge (Li Y. *et al.*, 2020b). Le 7 mai 2021, l'OMS a annoncé l'approbation du vaccin.

### **1.1.4. Autres vaccins à virus inactivé en cours d'essais :**

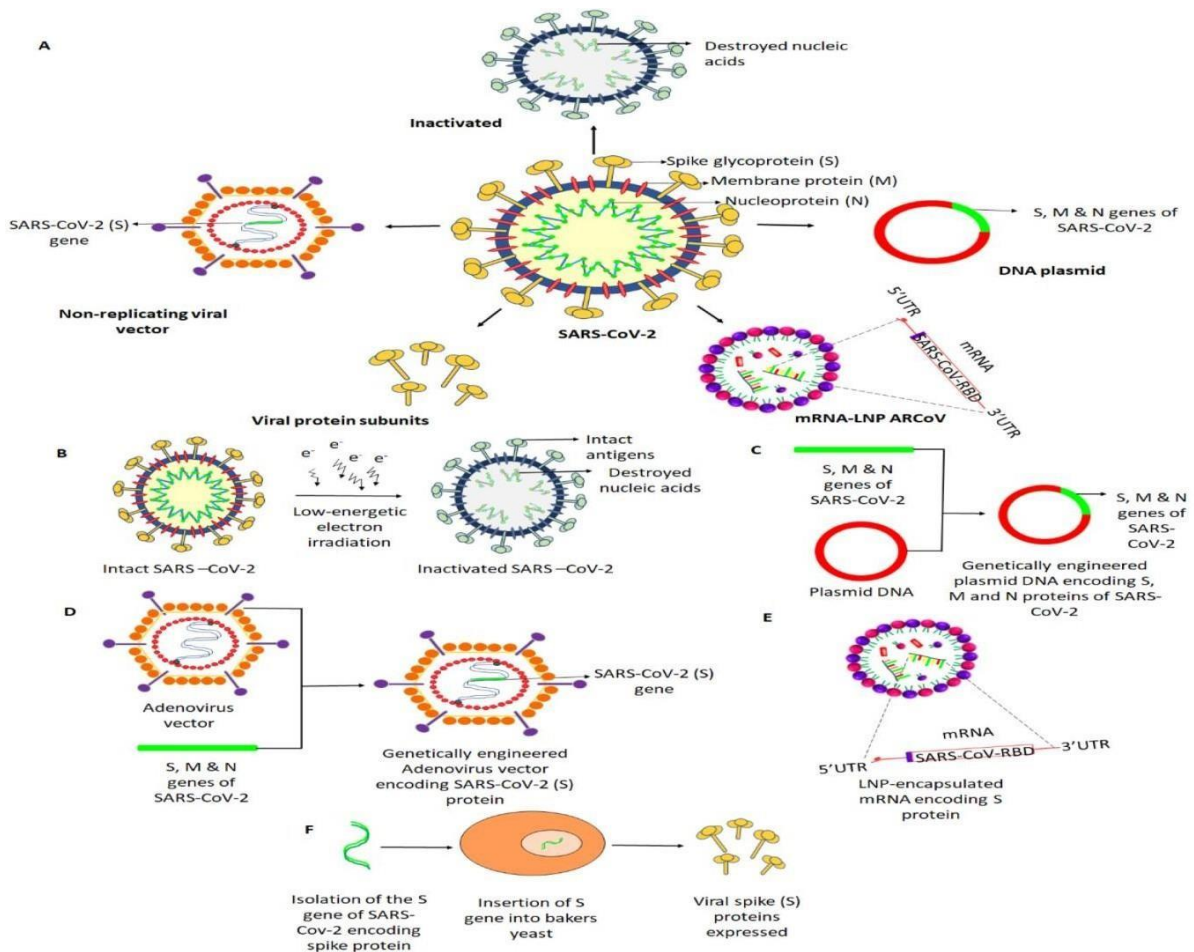
- Le vaccin à virus inactivé de Institut de biologie médicale, Académie chinoise des sciences médicales (novembre 2020-novembre 2021).
- Le vaccin à virus inactivé de Institut de recherche sur les problèmes de sécurité biologique, République du Kazakhstan (septembre 2020-décembre 2020).
- Le vaccin à virus inactivé de Bharat Biotech/Inde (novembre 2020-février 2022).

# I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

- Avantages et inconvénients des vaccins à virus vivant inactivé

**Tableau n° I :** les vaccins à virus entier inactivé, avantages/inconvénients. (Chu *et al.*, 2021; Li Y. *et al.*, 2020a).

	Avantages	Inconvénients
<b>Vaccins inactivés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le processus de fabrication est relativement simple.</li> <li>- L'infrastructure est déjà prête et peut être utilisée pour la conception d'un vaccin contre la Covid-19, ce qui permet un gain du temps important.</li> <li>- Des adjuvants peuvent être utilisés pour augmenter l'immunogénicité.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manipulation d'une grande quantité de virus infectieux.</li> <li>- Le contrôle de qualité est strict où l'intégrité de l'antigène et/ou de l'épitope doit être confirmée.</li> </ul>



**Figure n°2 :** différentes approches pour le développement des vaccins candidats contre la covid-19 (cinq plateformes principales : virus inactivé, sous-unité protéique, ADN, ARN et vecteur viral non répliqué), (Mathew *et al.*, 2020a)

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

**A** : représentation de cinq plateformes vaccinale contre le SARS-CoV-2. **B** : vaccin inactivé Le virus SARS-CoV-2 est neutralisé par un traitement de radiation afin de mettre fin à sa capacité d'infecter et de se répliquer, tout en préservant l'induction d'une réponse immunitaire. **C** : vaccin à ADN un ADN plasmidique est génétiquement modifié avec les gènes S, M et N du SARS-CoV-2 codant pour les protéines respectives qui peuvent faciliter une réponse immunitaire. **D** : Vaccin à vecteur viral Un vecteur Adénovirus (Ad) défectueux pour la réplication est génétiquement modifié pour exprimer la protéine de pointe (S) de SARS-Cov-2. **E** : vaccin à ARNm Un ARNm qui code pour la protéine S de SARS-CoV-2 est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNPs). Cet ARNm, lorsqu'il est injecté, incite les cellules de l'organisme à produire la protéine spike et à diriger la réponse immunitaire. **F** : vaccin sous unitaire Le gène codant pour la protéine spike (S) du SRAS-CoV-2 a été isolé et génétiquement modifié dans une levure de boulangerie, produisant les antigènes de la protéine spicule (spike en anglais) lors de la culture. Les antigènes S produits peuvent ensuite être collectés et purifiés.

### **1.2. Vaccins aux virus vivants atténués**

Les vaccins vivants atténués constituent une autre catégorie de vaccin à virus entier (Fig 3). Ces vaccins contiennent des virus modifiés pour que leur réplication et leur taux d'infection soient limitées et contrôlées (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021). Les vaccins atténués créent des infections virales bénignes avec la réponse antivirale qui en résulte, induisant de fortes réponses immunitaire et une mémoire assez puissante qu'ils ne nécessitent pas de rappels (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021). Il existe plusieurs méthodes d'atténuation des virus, la plus ancienne fait diminuer la virulence par des passages successifs du virus dans des cellules "in vitro" (Les œufs embryonnaires de poulet ou des souris CHO sont les plus utilisés) (Chrun, 2018). La virulence est aussi affaiblie par la suppression ou la mutation du composant pathogène du génome viral.

Comme les vaccins inactivés, les vaccins atténués possèdent presque tous les composants immunogènes du virus d'origine. En outre, ils préservent la conformation native des antigènes viraux et présentent les antigènes au système immunitaire comme dans les infections naturelles. Cependant, ce type de vaccins ne convient pas aux personnes dont le système immunitaire est affaibli par d'autres maladies (Li Y. *et al.*, 2020a). Les vaccins vivants atténués sont donc le type de vaccins les plus immunogènes et ils ont une longue histoire de succès dans le contrôle de diverses maladies infectieuses, exemple : le vaccin

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

atténué administré par voie orale contre la poliomyélite (*Li Y. et al., 2020a*), (*Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021*). En revanche, plusieurs recherches menées utilisant des techniques de bioinformatique telles que, l'alignement des séquences génomiques et la bioinformatique structurale, ont démontré que les virus atténués peuvent développer des mutations critiques. L'étude se base principalement sur l'alignement des séquences nucléotidiques de deux souches virales, l'une est atténuée et l'autre est sauvage, afin de détecter des éventuelles mutations. Si les mutations sont localisées sur les gènes codant des protéines structurales et des ARN polymérase, elles sont donc suffisantes pour conduire à une réversion de la souche atténuée. Par conséquent, l'innocuité et la biosécurité des vaccins vivants atténués sont discutables et doivent être soigneusement évaluées avant de passer à l'utilisation clinique (*Li Y. et al., 2020a*), (*Chrun, 2018*).

Concernant le SARS-CoV-2, cette stratégie est quand même envisageable vue la situation de la pandémie. Plusieurs vaccins de ce type sont d'ailleurs en courts d'essais cliniques. Parmi eux le vaccin TNX-1800 qui est un Vaccin vivant modifié, utilisé auparavant contre le virus de la variole, et qui est utilisé aujourd'hui pour la prévention de la COVID-19 ; le vaccin BCG qui est un vaccin vivant atténué utilisé contre la tuberculose, il est aujourd'hui proposé par des groupes de recherche afin de lutter contre le SARS-CoV-2 (*tonixpharma.com, 2021*). Ces deux vaccins ont une immunité croisée envers les SARS-CoV-2 (*Flanagan et al., 2020*). Ce type de vaccin contient des avantages et des inconvénients  
Tableau n° II.

### **1.2.1. Le vaccin TNX-1800**

Le TNX-1800 (virus vivant modifié de la famille des Orthopoxvirus) est développé par le laboratoire Tonix Pharmaceuticals. Les chercheurs pensent que la variole a le potentiel de servir de vecteur viral pour se protéger contre d'autres agents infectieux. La collaboration de Tonix avec Southern Research a pour but de développer et de tester un vaccin potentiel contre la variole qui exprime la protéine S du SARS-CoV-2 pour se protéger de la maladie (*Soleimanpour et Yaghoubi, 2021*), (*tonixpharma.com, 2021*).

### **1.2.2. Le Vaccin BCG**

Le Bacillus Calmette-Guerin (BCG) est utilisé comme vaccin vivant atténué contre la COVID-19 par le Murdoch Children's Research Institute et le Research Group of Netherlands. Le BCG est bien connu sous le nom de vaccin pédiatrique contre la tuberculose (TB) orpheline. D'après les études statistiques il s'est avéré que les pays qui avaient des

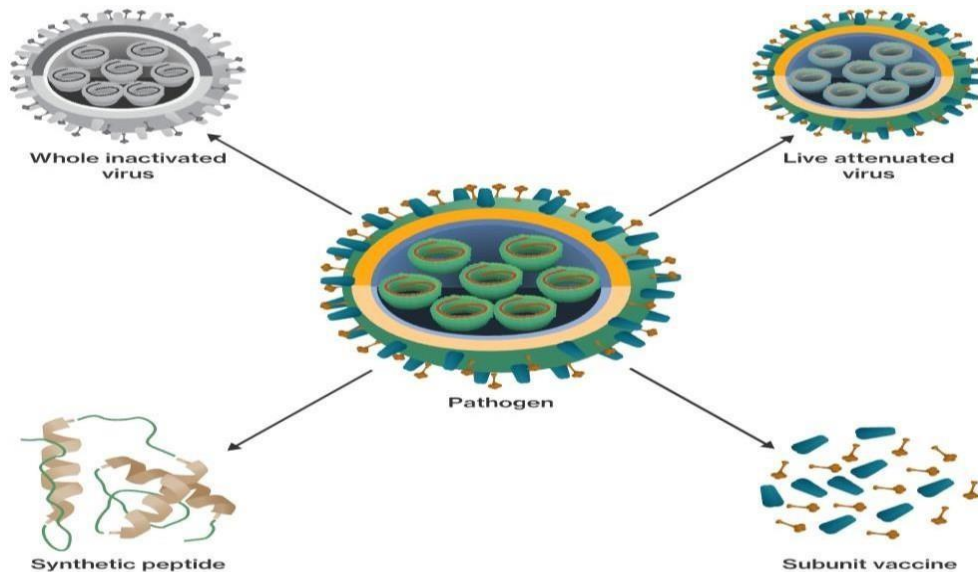
## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

programmes de vaccination par le BCG dans l'enfance ont moins de cas graves de COVID-19, par rapport aux pays qui n'avaient pas de vaccination par le BCG. Cela signifie que la vaccination par le BCG peut avoir des effets protecteurs contre la COVID-19 et probablement empêcher la progression de cette maladie grave ; c'est l'immunité croisée. Des essais cliniques étaient lancés le 20 Avril 2020, sur 1800 participants, par le laboratoire Faustman Lab pour étudier la protection conférée par le vaccin BCG contre la COVID-19 (tonixpharma.com, 2021), (mesvaccins.net, 2021 f).

- **Avantages et inconvénients des vaccins à virus vivants atténués**

**Tableau n° II** : vaccins vivants atténués, avantages/inconvénients (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021), (mesvaccins.net, 2021 a).

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Vaccins Atténués</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le processus de fabrication est relativement simple.</li> <li>- L'infrastructure est déjà prête et peut être utilisée pour la conception d'un vaccin contre la covid-19, ce qui permet un gain du temps important.</li> <li>- Imite l'infection naturelle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La création de clones infectieux pour les semences de vaccins contre le coronavirus atténués prend du temps en raison de la grande taille du génome.</li> <li>- Les tests de sécurité devront être approfondis.</li> <li>- Peut se réactiver et provoquer des maladies.</li> </ul>



**Figure n°3** : schéma représentant les différentes approches du virus entier dans la production des vaccins. vaccins inactivés, vaccins atténués, vaccins sous-unitaires par fractionnement et vaccins peptidiques (coursehero.com, 2021).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

---

### 1.3. Vaccins à sous-unités

Les vaccins sous-unitaires contiennent un ou plusieurs antigènes (protéines de surface virales) à forte immunogénicité (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021). Ils sont plus sûrs et moins difficiles à fabriquer car ils ne nécessitent pas la manipulation de virus vivants pendant le processus de production (Karpiński *et al.*, 2021). Les laboratoires pharmaceutiques produisent les vaccins sous-unitaires soit par la technologie de l'ADN recombinant, soit par purification de l'antigène à partir de différentes souches bactériennes (Justiz Vaillant et Grella, 2021). Pour déclencher une réponse immunitaire protectrice l'utilisation d'un adjuvant est nécessaire car l'antigène seul est incapable d'induire une immunité à long terme. La protéine S, est la protéine recombinante souvent utilisée dans la conception des vaccins à sous unités protéiques contre le SARS-CoV-2 car elle est susceptible d'activer des anticorps qui empêchent la liaison du virus et la fusion avec les membranes des cellules hôtes au niveau des récepteurs (ACE2) au niveau des cellules épithéliales, empêchant ainsi l'infection virale (Mathew *et al.*, 2020b) (Chen W. H. *et al.*, 2020a).

En plus de la protéine S qui est bien connue en tant que glycoprotéine transmembranaire de type I du coronavirus, plusieurs autres antigènes immuno-dominants du SRAS-CoV sont envisageables pour la conception d'un vaccin efficace, tels que la protéine nucléocapside (protéine N), la protéine d'enveloppe (E), protéine membranaire (M), qui ont un effet direct sur le cycle de vie du virus SARS-CoV-2, y compris l'assemblage, le bourgeonnement, la formation de l'enveloppe et la pathogenèse. Ce qui qualifie ces protéines d'antigènes immuno-dominants, qui peuvent induire des réponses immunitaires protectrices contre l'infection à coronavirus (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021). Plusieurs études montrent que la protéine nucléocapside (NP) du SRAS-CoV dans le vaccin inactivé et la protéine S complète dans le vaccin sous-unitaire peuvent ne pas être sûre. Pour cela les scientifiques proposent un autre vaccin sous-unitaire à base d'une sous unité de la protéine de pointe S qui est le RBD (receptor-binding domain), ce dernier est le domaine de liaison qui rentre en contact direct avec le récepteur ACE2 (Zhu *et al.*, 2013). De plus, lors de l'épidémie de SARS-CoV de 2003, le centre hospitalier pour enfants du Texas pour le développement de vaccins, a développé et testé un vaccin sous-unitaire composé uniquement du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du SRAS-CoV (Chen W. H. *et al.*, 2020b). Les avantages et des inconvénients sont indiqués dans le tableau n°III.

Une nouvelle approche pertinente a été exploitée par des chercheurs, qui consistait à combiner le RBD et le fragment Fc de l'IgG humaine. Ils ont constaté que les souris

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

immunisées avec la protéine recombinante SARS-CoV-2 RBD-Fc produisaient des anticorps spécifiques de RBD, qui pourraient neutraliser le SARS-CoV-2. Par conséquent, ce vaccin à base de RBD-Fc a montré un potentiel élevé pour être développé davantage en tant que vaccin COVID-19 (*Liu Z. et al., 2020*).

Deux vaccins sous-unitaires en essai clinique phase 2, contre le SRAS-CoV-2, utilisant la protéine S comme antigène sont en cours de développement :

### **1.3.1. Le vaccin Vidprevtyn (Septembre 2020–Octobre 2021)**

Le laboratoire français Sanofi Pasteur en collaboration avec le laboratoire anglais GSK, ont mis au point un vaccin à base de protéines recombinantes du SARS-CoV-2 (*Mathew et al., 2020b*). Les résultats des essais cliniques de phase 1 et 2 montrent un profil de tolérance acceptable et cela pour toutes les doses étudiées. Globalement, le candidat-vaccin a induit la production de concentrations élevées d'anticorps, l'essai clinique de phase 3 est en cours (*mesvaccins.net, 2021a*).

### **1.3.2. Le vaccin NOVAVAX NVX-CoV2373 (août 2020-novembre 2021)**

Une société pharmaceutique américaine spécialisée dans les vaccins, Novavax, a mis au point ce vaccin (*Mathew et al., 2020b*), adjuvé avec Matrix M, qui est une nouvelle technologie de nanoparticules développée par cette société. L'adjuvant Matrix M, utilisé pour améliorer la réponse immunitaire contre la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 par l'induction de niveaux élevés d'anticorps neutralisants (*Kaur et Gupta, 2020a*).

### **1.3.3. Le vaccin EFLUELDA (immunité croisée)**

Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté quadrivalent à haute dose (60 microgramme) contre la grippe saisonnière, associé au rappel vaccinal contre la COVID-19. Produit par le laboratoire français Sanofi Pasteur (*mesvaccins.net, 2021f*).

### **1.3.4. Le vaccin à RBD**

Produit par le laboratoire « Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical » en collaboration avec « Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences ». C'est un vaccin sous-unitaire constitué de la protéine RBD sous forme dimérique produite sur des cellules issues d'ovaires de hamster de Chine (CHO) et adjuvé avec de l'hydroxyde d'aluminium (*Yang S. et al., 2021*), (*mesvaccins.net, 2021a*).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

- **Les avantages et les inconvénients des vaccins sous-unitaires**

**Tableau n° III :** vaccins sous unitaires, avantages/inconvénients (Mathew *et al.*, 2020a), (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021).

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Vaccins sous-unitaires</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de manipulation directe des virus.</li><li>- Des adjuvants peuvent être utilisés pour augmenter l'immunogénicité.</li><li>- Un bon profil de sécurité et de stabilité.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La capacité de production mondiale pourrait être limitée</li><li>- Des rappels sont nécessaires vu la réponse immunitaire qui peut être limitée.</li></ul>

### 1.4. Vaccins à particules virales (VLP)

Les pseudoparticules virales (PPV ou Virus-like particles, VLP en anglais) sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, préparées dans plusieurs systèmes d'expression tels que les cellules de mammifères, de bactéries, d'insectes et de plantes (Pushko et Tretyakova, 2020). Les VLP sont obtenues par agrégation spontanée de plusieurs protéines virales structurales qui sont capables de s'assembler en une structure particulière de manière à imiter l'organisation et la conformation native de virus. Elles sont morphologiquement et biochimiquement similaires au virus mais elles manquent de matériel génétique viral (Roldão *et al.*, 2010), (Pushko et Tretyakova, 2020), (Fig 4). A propos de ce type de vaccins, les chercheurs proposent des candidats intéressants, du fait qu'ils sont fortement immunogènes, dépourvus de génome viral, donc ils ne sont pas infectieux. Néanmoins, leur production est longue et coûteuse (Frederiksen *et al.*, 2020), (Mathew *et al.*, 2020b).

Dans le cas des coronavirus, les VLP sont produites par co-expression des protéines virales S, M et E, avec ou sans N dans des cellules productrices d'antigènes. Contrairement aux vaccins sous-unitaires, le réseau de protéines Spike sur la surface des VLP s'adhère aux récepteurs des cellules B et les active directement. Pour augmenter leur efficacité et leur immunogénicité les VLP nécessitent un adjuvant et une administration répétée (Sophie, 2020). Actuellement, il n'y a qu'un seul vaccin SARS-CoV-2 à base de VLP en cours d'essai clinique et 5 autres en développement préclinique (who.int, 2021c).

# I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

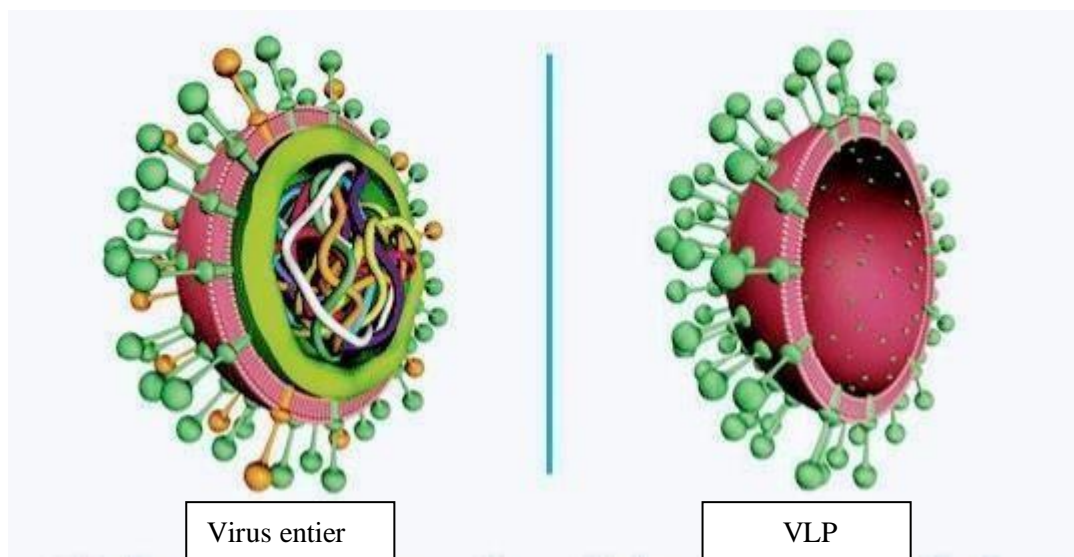
## 1.4.1. Le vaccin Medicago CoVLP COVID-19 Vaccine

C'est un vaccin de type pseudo-particule virale contenant la protéine recombinante (S), développé par le laboratoire Canadien Medicago en collaboration avec le laboratoire Britannique GlaxoSmithKline (GSK). Le procédé consiste à introduire un fragment d'ADN recombinant codant la protéine (S) dans le noyau de cellules végétales, par le biais d'un vecteur bactérien (*E. coli*). Ce vaccin est administré par voie intramusculaire (Sophie, 2020), (mesvaccins.net, 2021a). Les avantages et inconvénients sont indiqués dans le tableau n°IV.

- **Avantages et inconvénients des Vaccins à particules de type viral (VLP)**

**Tableau n° IV** : vaccins à particules virales, avantages/inconvénients (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021), (Vogel M. et Bachmann, 2020).

	Avantages	Inconvénients
VLP	<ul style="list-style-type: none"><li>- Formulation d'un vaccin contre plusieurs souches (vaccin multivalents).</li><li>- Augmentation de l'absorption par les ganglions lymphatiques</li><li>- Possibilité d'utilisation le système Tag/Catcher pour afficher les antigènes sur les VLP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Dépendent de l'efficacité de la plate-forme d'expression.</li><li>- Difficile de rendre les VLP stable à long terme.</li></ul>



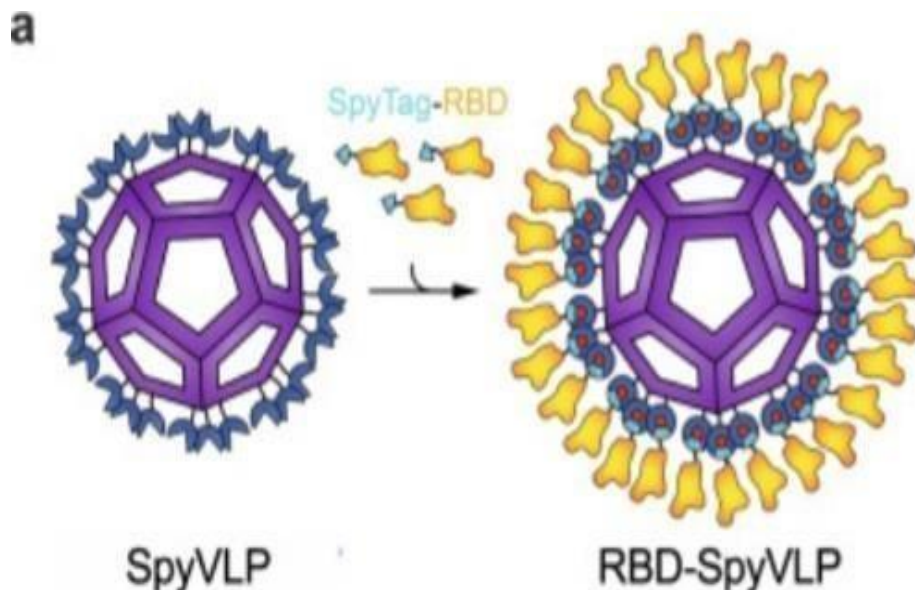
**Figure n°4** : schématisation comparative entre un VLP et un virus entier, le VLP ressemble au virus en termes de structure mais ne contient pas le matériel génétique viral (science20.com, 2014).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

### 1.4.2. La technologie SpyTag/SpyCatcher et les vaccins

C'est une technologie de bioconjugaison de protéines recombinantes de manière irréversible. Son principe est d'introduire par des méthodes de génie génétique la séquence d'ADN codant pour une protéine d'intérêt dans une autre séquence d'ADN qui code pour les protéines SpyTag ou SpyCatcher, formant une protéine de fusion. SpyTag est un peptide court qui forme une liaison isopeptidique lorsqu'il rencontre son homologue protéique SpyCatcher (Reddington et Howarth, 2015).

Une étude publiée en janvier 2021, où la technologie SpyTag/SpyCatcher était utilisée pour l'assemblage du RBD de SARS-CoV-2 sur une plateforme de nanoparticules protéiques fusionnée génétiquement à une plateforme VLP. Dans cette étude ils ont utilisé la nanoprotéine appelée SpyCatcher003-mi3 qui est une variante de SpyCatcher, conçue pour une réaction accélérée avec les SpyTag. La plateforme VLP basée sur une aldolase modifiée provenant de bactéries thermophiles, assemblée avec la SpyCatcher003-mi3 pour former le complexe VLP-SpyCatcher003-mi3 hautement répliqué en milieux de culture, en utilisant *E.Coli* comme système d'expression. Les RBD fixés sur les SpyTag vont à leur tour se fixer sur les SpyCatcher003-mi3 par des liaisons isopeptidiques covalentes (Fig 5). En outre, la plateforme VLP présente une grande stabilité thermique, ce qui rend la logistique du vaccin moins délicate et fait de cette plateforme une approche intéressante (Tan *et al.*, 2021).



**Figure n°5 :** schéma représentant la structure finale du vaccin VLP RBD-Spy (Tan *et al.*, 2021).

# **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

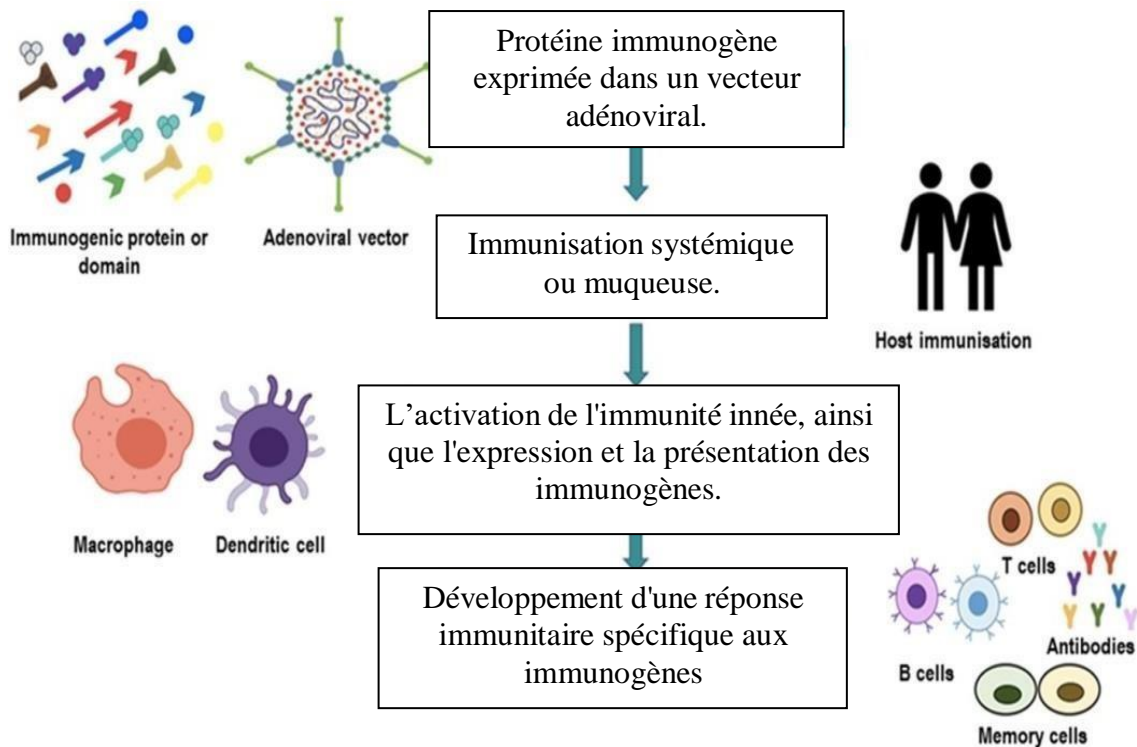
## **2. Plateformes des vaccins de nouvelle génération**

Les limites des vaccins conventionnels ont incité les chercheurs à développer de nouvelles plateformes. L'arrivée de la technologie complexe de séparation des protéines, du génie moléculaire et du génie génétique permettaient aux chercheurs de développer de nouvelles approches vaccinale contre le SRAS-CoV-2, qui seront basées sur les caractéristiques suivantes : protection à long terme et d'une seule injection, sécurité, coût de production abordable, stabilité élevée et efficacité tout à fait convaincante (Chrun, 2018). Dans cette catégorie, nous retrouvons les vaccins développés par génie génétique et par la manipulation des acides nucléiques, à savoir les vaccins à ADN, à ARN et à vecteurs viraux (Langlois, 1996)

### **2.1. Vaccins à base de vecteurs viraux**

Les vecteurs viraux sont considérés comme des outils pertinents pour le développement de thérapies génique et de vaccins. Leur utilité repose sur leur capacité à induire une infection virale mais incapable de provoquer une maladie (Ura *et al.*, 2014). Grâce à des techniques de génie moléculaire, aujourd'hui les vaccins fabriqués à partir de vecteurs adénovirus sont génétiquement modifiés pour ne pas se reproduire dans le corps humain. Les gènes viraux E1 et/ou E3 permettant la réplication sont supprimés et remplacés par un antigène d'intérêt (la protéine S) (Elkashif *et al.*, 2021), (Chrun, 2018). Plusieurs vecteurs viraux ont été exploités dans la conception des vaccins tels que les poxvirus, les virus adéno-associés, les lentivirus, les cytomégalovirus, les virus Sendai et les adénovirus (Ad), ces derniers sont parmi les vecteurs non réplikatifs les plus exploités dans la conception des vaccins, car ils imitent une infection virale naturelle se qui les rend plus efficace (Fig 6) (Mathew *et al.*, 2020b).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2



**Figure n°6 :** Aperçu de la stratégie vaccinale à base de vecteurs adénoviraux pour développer une immunité protectrice efficace (Elkashif *et al.*, 2021).

Les propriétés spécifiques d'un vecteur viral sont déterminées par le virus dont il dérive. Chaque vecteur a des avantages et des inconvénients. Les poxvirus et les adénovirus sont les vecteurs les plus largement utilisés car ils peuvent induire une forte réponse immunitaire, impliquant spécifiquement les LTc pour éliminer les cellules infectées par le virus (Ura *et al.*, 2014). Dans ce type de vaccin les composants viraux stimulent aussi la réponse immunitaire innée, conduisant à la production d'interférons de type 1 et de cytokines inflammatoires, ce qui fait que l'immunogénicité élevée est généralement atteinte sans ajout d'adjuvant (Akira *et al.*, 2006). Les avantages et inconvénients sont indiqués dans le tableau n°V.

### 2.1.1. Les vaccins à base d'adénovirus

#### 2.1.1.1. Le vaccin Ad5-nCov

Le vaccin à vecteur d'adénovirus de type 5 (Ad5-nCov) contre le SRAS-Cov-2 est le premier vaccin à base de vecteur qui arrive aux essais cliniques de phase III, développé par l'Institut de biotechnologie de Pékin et le laboratoire CanSino Biologics. Ce candidat vaccin est génétiquement modifié pour agir comme un vecteur pour l'expression de la protéine de pointe de SARS-CoV-2 (spike protéine) qui s'est avérée induire une réponse immunitaire

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

bonne et efficace. De plus, les données des analyses de phase I et de phase II ont indiqué des effets indésirables légers à modérés chez les participants (Mathew *et al.*, 2020b).

### **2.1.1.2. Le vaccin ChAdOx1 nCoV-19**

En collaboration avec l'Université d'Oxford, la société pharmaceutique AstraZeneca développe un autre vaccin à vecteur viral non répliatif nommé ChAdOx1 nCoV-19. Ce vaccin est vectorisé par un adénovirus simien, appelé ChAdOx1 (provient de singe), modifié pour que sa répliation soit bloquée et contenir la séquence génomique de la protéine de pointe du SRAS-CoV-2 (la protéine S). Selon les résultats préliminaires, le vaccin candidat semble sûr, toléré et induit des niveaux élevés d'anticorps neutralisants chez les participants. De plus, l'étude de phase I et II n'a signalé aucun effet indésirable grave lié au ChAdOx1 nCoV-19 (Mathew *et al.*, 2020b).

### **2.1.1.3. Le vaccin Johnson et Johnson Janssen**

Le vaccin expérimental COVID-19 de laboratoire Américain Johnson et Johnson Janssen est un autre vaccin basé sur le vecteur adénovirus non répliatif de type 26 (Ad26), pour exprimer la protéine de pointe du SARS-CoV-2 (protéine S). Il est évalué dans des essais cliniques de phase I et II, avec une date d'achèvement prévue pour novembre 2023 (Mathew *et al.*, 2020b).

### **2.1.1.4. Le vaccin Spoutnik V**

Le vaccin Gam-COVID-Vac Lyo (rebaptisé Spoutnik V), développé par l'institut de recherche Russe Gamaleya. C'est un autre vaccin à base de vecteur non répliatif. Une combinaison de deux adénovirus, Ad26 pour la première injection et Ad5 pour la deuxième, tous les deux conçus avec le gène Spike (codant pour la protéine S), est utilisée comme stratégie pour contourner les réponses immunitaires contre le vecteur viral (Andrade Mendonça S. 2021). L'étude a commencé à recruter des participants pour un essai de phase III, avec une date d'achèvement très proche estimée en août 2020 (Mathew *et al.*, 2020b). Le vaccin a été fabriqué sous forme de deux formulations, congelées (Gam-COVID-Vac) et lyophilisées (Gam-COVID-Vac-Lyo). Le vaccin congelé a un volume de 0,5 ml (par dose) et le vaccin lyophilisé doit être reconstitué dans 1,0 ml d'eau stérile pour injection (par dose) (Logunov *et al.*, 2020).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

### • Avantages et inconvénients des vaccins à base de vecteurs viraux

**Tableau n° V** : vaccins à vecteurs viraux, avantages/inconvénients.(Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021), (Ura *et al.*, 2014), (Mathew *et al.*, 2020a).

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>Vaccins Vecteurs viraux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Transduction génique à haute efficacité.</li><li>- Permettent de délivrer un gène spécifique aux cellules cibles pour traduire l'antigène d'intérêt.</li><li>- L'induction de réponses immunitaires robustes et une immunité cellulaire accrue.</li><li>- Pas de manipulation directe de virus.</li><li>- Contiennent moins d'ingrédients uniques (adjuvants) auxquels l'enfant allaité peut être exposé</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- La mémoire préexistante contre le vecteur diminue l'efficacité.</li><li>- Risque de recombinaison de gènes avec d'autres virus.</li></ul>

### 2.2. Les vaccins à ARNm

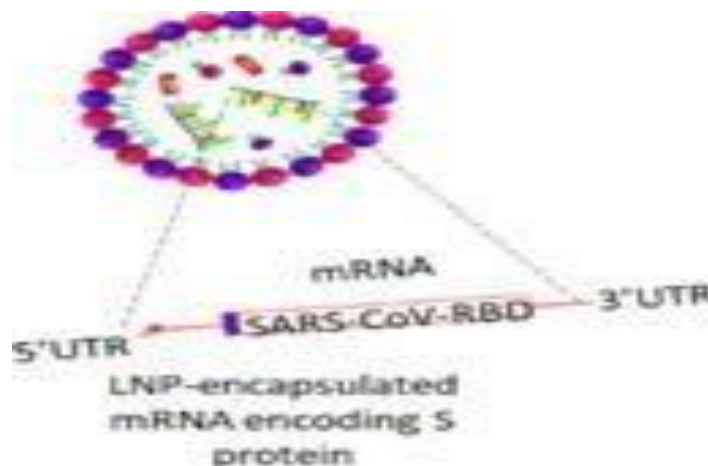
Les vaccins à ARNm représentent une catégorie de vaccin dite de nouvelle génération, des études montrent qu'ils sont efficaces pour activer une réponse immunitaire d'une manière similaire à celle de l'infection naturelle, c'est-à-dire qu'ils induisent l'activation des réponses des cellules B et de la cytotoxicité des cellules T (Mathew *et al.*, 2020b). Ce type de vaccins présentent des avantages par rapport aux autres (tableau n°VI), car ils ont une immunogénicité élevée, une capacité de développement rapide, une production rentable et une possibilité d'adapter rapidement le vaccin si le virus devait connaître des mutations diminuant son efficacité (Dong *et al.*, 2020). Ces vaccins contiennent de courts fragments d'ARNm viraux synthétiques très stables par rapport aux ARNm naturels, ils ont une demi-vie estimée de 8 à 10 heures. Ces fragments sont des matrices (codant pour un ou plusieurs antigènes viraux), qui vont être introduites dans les cellules humaines, où elles seront transcrites directement dans le cytoplasme en protéines virales (protéine S) qui vont être affichées sur la surface des cellules et stimuler le système immunitaire (Alameh *et al.*, 2020).

En revanche et en dépit des problèmes logistiques liés à la conservation à très basse température (Mahmoud Hama, 2013), ces vaccins présentent quelques inconvénients. L'ARN exogène peut activer la réponse immunitaire antivirale médiée par l'interféron et entraîner un

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

bloquée de la traduction et une dégradation de l'ARNm, ce qui réduit leur efficacité (Li Y. *et al.*, 2020b). En outre leur extrême sensibilité à la température du corps et notamment aux enzymes abondantes dans le sang et à l'intérieur des cellules, confie aux chercheurs des défis à relever. Pour garder ces fragments d'ARNm intacts, des agents supplémentaires, tels que la protamine ou des nanoparticules lipidiques (LNP) (Fig 7), connus sous le nom d'adjuvants ont été utilisés afin d'améliorer l'efficacité de la transfection des l'ARNm ainsi que leur puissance (paho.org/fr, 2021), (Li Y. *et al.*, 2020b).

Leur développement commence par l'identification du ou des antigènes cibles, suivie de la conception "in vitro" de la séquence codant pour l'antigène d'intérêt, c'est-à-dire la synthèse du gène et le clonage dans un plasmide de production d'ARNm. La synthèse du gène et le clonage ne sont pas nécessaires lorsque le(s) gène(s) d'intérêt est (sont) facilement amplifié(s) en utilisant la technique de « polymérase chaîne réaction » (PCR) (Alameh *et al.*, 2020). L'ARNm est ensuite encapsulé dans des nanoparticules lipidiques qui servent comme des supports biologiques et qui ont pratiquement deux rôles principaux : rendre l'ARNm invisible au système immunitaire, car comme les études l'ont déjà montré, une forte réaction immunitaire contre lui-même et non contre l'antigène viral peut avoir lieu. Faciliter la pénétration de la molécule d'ARN dans les cellules humaines (Vogel A. B. *et al.*, 2020). Il existe différents types de nanoparticules utilisées dans la conception des vaccins, notamment les nano-polymères, les liposomes, les nanoparticules inorganiques et les nanomatériaux à base de carbone. (Jordanovska, 2015), (Padda et Parmar, 2021).



**Figure n°7** : ARNm codant pour la protéine S, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP).

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

### **2.2.1. Le vaccin BNT162 (BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer).** Aussi appelé COMIRNATY

Le laboratoire Allemand BioNTech en collaboration avec le laboratoire Américain Pfizer, ont mis au point ce vaccin à base d'ARNm contre la Covid-19. Commercialisé exclusivement par le groupe pharmaceutique chinois Fosun. La molécule d'ARNm utilisé est appelée Tozinaméran, elle porte le code génétique de la protéine de pointe (S) du virus SRAS-CoV-2, encapsulée dans des nanoparticules lipidiques (Padda et Parmar, 2021).

Une dose de rappel avec le vaccin Comirnaty ou le vaccin Spikevax de Modernaest également recommandée pour toutes les personnes qui ont reçues le schéma vaccinal à dose unique du vaccin de Janssen depuis au moins 4 semaines (mesvaccins.net, 2021a).

### **2.2.2. Le vaccin ARNm-1273 (Moderna TX, Inc),** Aussi appelé SPIKEVAX

Il s'agit d'un vaccin composé d'ARNm synthétique qui code pour la protéine de pointe (S) (Kaur et Gupta, 2020b), encapsulée dans une nanoparticule lipidique (SM-102) qui sert d'adjuvant afin d'améliorer l'efficacité du vaccin. Mis au point par le laboratoire de biotechnologie Américain Moderna-NIAID (mesvaccins.net, 2021a).

Les études des essais cliniques de phase 2 menées par ce laboratoire montrent que le SPIKEVAX est efficace puisque la réponse antivirale qui a été observée chez les vaccinés est hautement spécifique de la protéine S. Il est considéré comme relativement sûr car il n'est composé ni de l'agent pathogène inactivé ni des sous-unités de l'agent pathogène vivant (Kaur et Gupta, 2020b).

### **2.2.3. Le vaccin à ARNm CUREVAC** Aussi appelé CVnCoV.

Le Laboratoire biopharmaceutique Allemand **Cure Vac AG** a mis au point ce vaccin à ARNm codant pour la protéine S non modifiée. Le dossier de demande d'autorisation est en cours d'étude par l'Agence européenne des médicaments. Les avantages que ce vaccin apporte concernent la conservation et la logistique, car d'après les études ce vaccin est stable, sa conservation peut atteindre 3 mois à une température de +5 °C dans un réfrigérateur, et jusqu'à 24 heures en tant que vaccin prêt à l'emploi lorsqu'il est conservé à température ambiante (mesvaccins.net, 2021a).

# I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

## 2.2.4. Avantages et inconvénients des vaccins à ARNm

**Tableau n° VI** : vaccins à ARNm, avantages/inconvénients. (Amanat et Krammer, 2020), (Mathew *et al.*, 2020a).

	<b>Avantages</b>	<b>Inconvénients</b>
<b>ARNm</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de manipulation directe des virus infectieux.</li><li>- Les vaccins sont généralement immunogènes.</li><li>- une production rapide et à grande échelle est possible.</li><li>- La traduction de l'ARNm se fait dans le cytosol de la cellule hôte, pas de risque d'intégration dans le génome de l'hôte.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Des problèmes de sécurité liés à la réactogénicité ont été signalés, tels que la fièvre, douleur et gonflement à l'endroit d'injection.</li><li>- Parfois nécessitent des doses multiples.</li></ul>

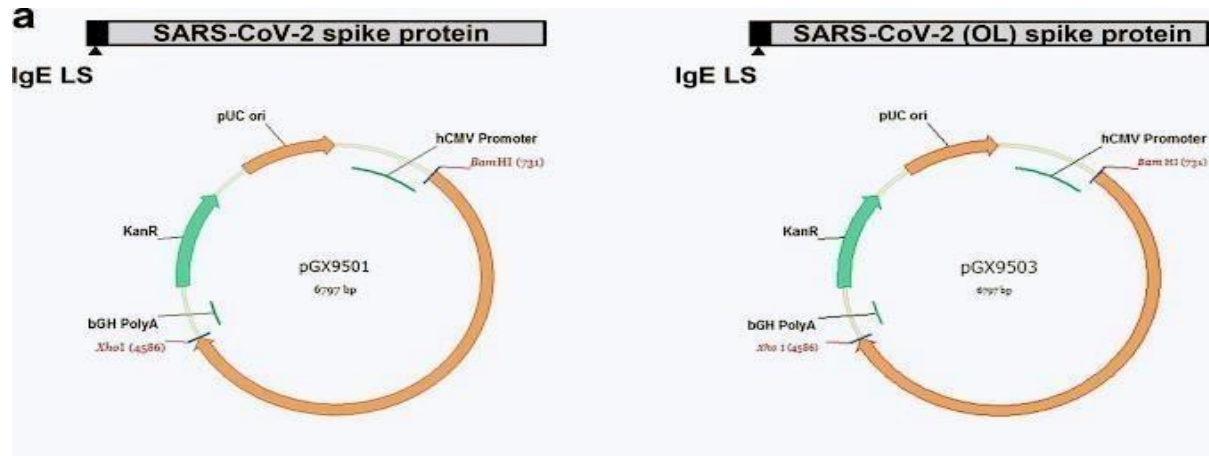
## 2.3. Vaccins à ADN

Plusieurs laboratoires de biotechnologies développent des nouvelles plates-formes de vaccins à base d'acide nucléique (ADN/ARN) pour lutter contre la COVID-19. Par exemple, Inovio Pharmaceuticals développe un vaccin à ADN appelé INO-4800, actuellement en essai clinique (Chen W. H. *et al.*, 2020b). Les vaccins à ADN sont constitués d'ADN plasmidique (Fig. 8), codant pour des protéines virales antigéniques connues pour induire à la fois des réponses cellulaires B et T. Après l'injection de la dose, les cellules de l'organisme deviennent transitoirement des usines qui produisent les antigènes étrangers codés par des plasmides, ces mêmes antigènes seront traités et présentés en surface sur les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II, par les mêmes cellules (Bull, 2015). Le système immunitaire peut reconnaître ces antigènes étrangers, induisant une immunisation complète et adéquate (Mathew *et al.*, 2020b).

La production de plasmides d'ADN par fermentation bactérienne à grande échelle est relativement simple. Donc la production de masse des vaccins à base d'acide nucléique est possible, car ces derniers sont faciles à produire et relativement bon marché, leur processus ne nécessite pas de traiter le virus infectieux entier (Mehmood *et al.*, 2021). En revanche le principal défi du procédé, réside dans le développement de protocoles de purification cellulaire efficace et économique, à cause des chevauchements entre ADN plasmidique et ARN contaminants (Josefsberg et Buckland, 2012). Le temps minimum requis pour le

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

développement d'un vaccin et inclure les essais cliniques est de presque 1 an (Mehmood *et al.*, 2021). Les avantages et inconvénients sont indiqués dans le tableau n°VII.



**Figure n°8 :** exemple d'ADN plasmidique, schéma représentant l'insertion de la protéine Spike de SARS-CoV-2 dans un plasmide (Smith *et al.*, 2020).

### 2.3.1. Le vaccin INO-4800 d'Inovio

INO-4800 est un vaccin synthétique à base d'ADN développé par le laboratoire Américain Inovio Pharmaceuticals en collaboration avec des chercheurs du Wistar Institute, du Seoul National University Hospital et de l'International Vaccine Institute (IVI). La particularité de ce vaccin à part l'utilisation de l'ADN plasmidique GX9501, est son mode d'administration, ce vaccin est administré par voie intradermique (ID), suivie d'une électroporation (EP) en utilisant l'appareil CELLECTRA<sup>®</sup> 2000, afin d'augmenter la perméabilité membranaire des cellules ainsi que l'efficacité du vaccin. Une fois dans le cytosol l'ADN est transcrit en ARN puis traduit en protéines S pour induire une réponse immunitaire (Alturki *et al.*, 2020). En plus d'offrir une stabilité à long terme, une facilité de stockage et de transport (sans chaîne du froid), les vaccins à ADN induisent de fortes réponses immunitaires cellulaires et humorales, faisant du vaccin à ADN une approche idéale. Actuellement, il est entré dans un essai clinique de phase 2/3 (mesvaccins.net, 2021a).

## I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2

- Avantages et inconvénients des vaccins à ADN

**Tableau n° VII :** vaccins à ADN, avantages/inconvénients (Amanat et Krammer, 2020), (Rodriguez-Coira et Sokolowska, 2021).

	Avantages	Inconvénients
ADN	Facile et rapide à concevoir, sans la Manipulation des virus infectieux. fabriquée en grande quantité, possibilité de lyophilisation et donc pas de problèmes de chaine de froid. flexibilité en termes de manipulation des antigènes.	Risque de l'intégration de l'ADN plasmidique au génome humain et provoque des anomalies. Le vaccin a besoin d'un dispositif d'administration spéciale (électroporateur) pour atteindre une bonne immunogénicité.

## **I. Stratégies vaccinales dans la lutte contre le SARS-COV-2**

---

### **Conclusion**

La vaccination est une stratégie de santé publique cruciale dans le contrôle des maladies infectieuses. C'est une stratégie de prévention qui a déjà porté ces fruits à travers l'histoire de la médecine moderne. Elle a permis de réduire la morbidité et la mortalité de certaines maladies infectieuses, qu'elles soient virales ou bactériennes. La création de vaccins nouveaux et efficaces de manière à répondre à certaines exigences sanitaire et de l'éthique, telles que : minimiser les effets indésirables, convenir à toute la population et toute tranche d'âge, convenir aux patients de maladies chroniques, et convenir à un stockage à long terme ; sera l'espoir d'éliminer avec succès la pandémie actuelle de COVID-19.

# II

---

*Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins  
candidats contre le SARS- COV-2*

---

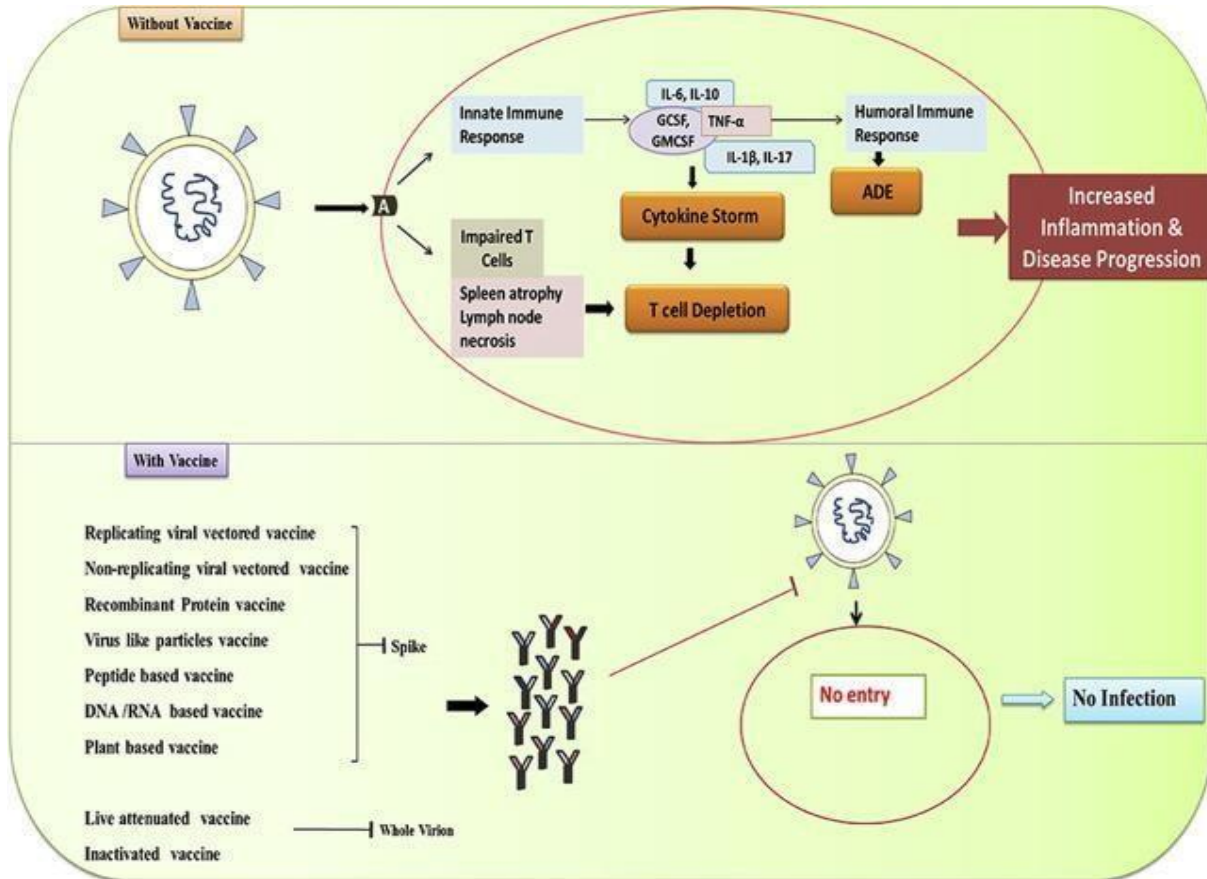
## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

### **Introduction**

Le système immunitaire est un mécanisme naturel qui permet à l'organisme de se défendre, en particulier lors d'une agression par un agent infectieux. Quant à l'immunité, c'est l'ensemble des facteurs humoraux et cellulaires qui protègent l'organisme de toutes formes d'agression. La protection immunitaire chez l'homme se définit par l'immunisation, qui est le processus qui stimule l'immunité, soit par introduction d'anticorps spécifiques ; par une immunisation passive naturelle, qui consiste en un transfert d'anticorps maternels in utero, ou par une immunisation passive artificielle, qui consiste en une injection des immunoglobulines pour traiter certaines maladies infectieuses. Soit par introduction d'antigènes dans le corps ; par une immunisation active naturelle, qui consiste en une infection par un agent pathogène, ou par une immunisation active artificielle, qui consiste en une infection par un agent immunogène ; c'est la vaccination (Fig 9), (who.int, 2021). Il est d'une importance majeure d'étudier les réponses potentielles du système immunitaire humain, ainsi que le rôle des lymphocytes T spécifiques et également des lymphocytes B lors de l'infection par le SARS-CoV-2, pour mieux comprendre la réaction immunitaire contre le SARS-CoV-2 d'une manière plus appropriée à concevoir un vaccin sûr et efficace.

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2



**Figure n°9:** schéma récapitulatif comparatif des réponses immunitaires avec ou sans vaccin.

### 1. Les réponses immunitaires à l'infection SARS-CoV-2

#### 1.1. L'immunité innée contre l'infection par le SRAS-CoV-2

Dans la réponse immunitaire innée contre l'infection par le SRAS-CoV-2, une augmentation du nombre total de neutrophiles, la diminution du nombre total de lymphocytes et l'augmentation du niveau d'IL-6 et de protéine c-réactive (CRP) ont été observées dans le sérum des patients atteints de COVID-19 (Lillie *et al.*, 2020). De plus, les monocytes inflammatoires CD14+ CD16+ ont été observés à des niveaux élevés dans le sang des patients sévèrement atteints, ils sont responsables de l'augmentation de libération des cytokines inflammatoires telles que les chemokines ligand 2 (CCL2), les Interferon-Induced Protein 10 (IP-10) et les médiateurs de l'inflammation (MIP1 $\alpha$ ). Cette libération incontrôlable de cytokines chez les patients atteints est appelé « orage de cytokines », ce dernier entraîne une septicémie virale ainsi que des troubles respiratoires, pneumonie et le syndrome de défaillance multiviscérale (Xu X. *et al.*, 2020).

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

Les interférons de type 1 (IFN) sont parmi les cytokines clés dans la réponse immunitaire, car en plus de leur implication dans l'induction de la réponse immunitaire adaptative, ils interfèrent dans le processus de réplication du virus et perturbe cette dernière (Lillie *et al.*, 2020).

### **1.2. L'immunité adaptative contre le SARS-CoV-2**

#### **1.2.1 Réponse des lymphocytes B**

Les réponses des lymphocytes T et B sont détectées dans le sang du patient, une semaine après les premiers symptômes de l'infection par le SRAS-CoV-2 (Xu Z. *et al.*, 2020). La réponse des lymphocytes B se produit généralement pour la première fois contre la protéine nucléocapside (N) du SRAS-CoV, puis les réponses anticorps contre la protéine S ne sont observées qu'après les premiers symptômes, environs 10 à 14 jours après (Kellam et Barclay, 2020). Tandis que les anticorps neutralisants contre la protéine S sont observés généralement vers la fin de la deuxième ou le début de la troisième semaine (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021). La cible principale des anticorps neutralisants est le RBD de la protéine S du SARS-CoV, ce dernier est la partie de la protéine S qui se lie au récepteur ACE2 des cellules pulmonaires. Cependant les dernières études ont montré que seulement quelques anticorps monoclonaux reconnus auparavant contre le SARS-CoV sont capables de neutraliser le SARS-CoV-2, cela est dû au fait que le RBD des deux virus ne sont pas identiques (Wong *et al.*, 2004), (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021).

##### **1.2.1.1. Les anticorps**

Les anticorps ou les immunoglobulines, ce sont des glycoprotéines de défense immunitaire, secrétés par les plasmocytes (dernier stade de maturation des LB). En plus d'inhiber la réplication virale, ils interviennent dans l'activation du complément ainsi que dans la stimulation de l'opsonisation et la phagocytose. Il résulte des actions des anticorps une réduction rapide de la charge virale infectieuse suite à l'élimination des pathogènes extracellulaires (Batteux, 2014).

##### **1.2.2. Réponse des lymphocytes T**

Les cellules T CD8 + sont plus exprimées lors de l'infection par le SARS-CoV-2 que les cellules T CD4+. Le rôle des CD8+ c'est l'élimination et la destruction des cellules infectées par le virus, tandis que les cellules T CD4 + jouent un rôle essentiel dans l'activation

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

des cellules T CD8 + et des cellules B et elles ont également un rôle dans le recrutement des cellules immunitaires sur le site de l'infection par le biais des cytokines qu'elles génèrent, telles que l'IFN $\gamma$ , le TNF et les IL-2. Selon les études publiées auparavant, il s'est avéré que les cellules T mémoire spécifiques au coronavirus développées chez les patients infectés par le SRAS-CoV ont été détectées jusqu'à 2 ans après l'infection. Cependant, en plus de la destruction des virus, les cellules T ont un rôle crucial dans la prévention des maladies, ce qui est un point important qui devrait être pris en compte dans le choix du meilleur vaccin contre le SARS-CoV-2. (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021)

### **2. les Antigènes immunodominants du coronavirus pour la conception d'un vaccin efficace**

L'Antigène de cellule entière, autrement dit, virus entier inactivé ou atténué, dépourvu du caractère d'immuno-dominance. C'est une plateforme classique qui contient tous les composés du virus tels que les protéines, les lipides, les polysaccharides et autres composants. Il suffit d'isoler les souches virales de les cultiver et de leur faire subir différents traitements pour qu'un vaccin candidat soit mis au point (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021).

La protéine de pointe (protéine S), c'est une glycoprotéine transmembranaire de type I du coronavirus, structurée en trimère (Boireau et Pagès, 2021). Le rôle qu'elle joue dans la liaison de ce virus aux récepteurs ACE2 des cellules épithéliales des poumons, et son pouvoir immunogène important, fait de cette protéine un antigène prometteur pour la conception d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. D'ailleurs la majorité des projets de vaccins se sont focalisés sur l'expression de la protéine (S) recombinante ou non (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021), (Boireau et Pagès, 2021).

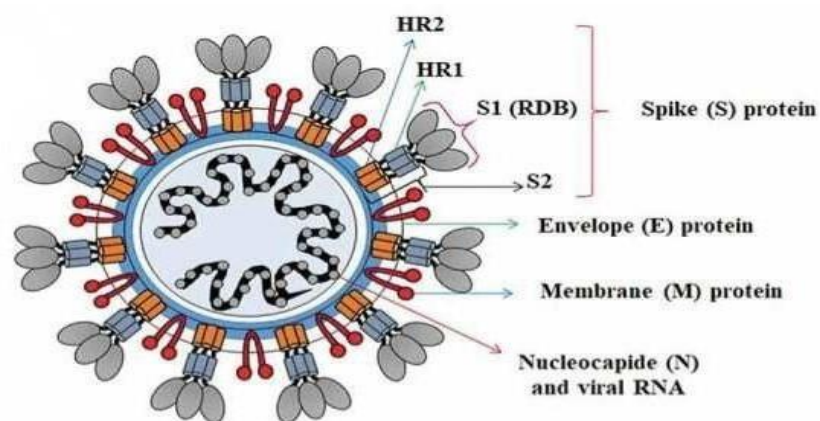
La protéine N, c'est la protéine de la nucléocapside du virus SARS-CoV-2, son rôle crucial est la formation des nucléocapsides, le bourgeonnement du virus, la réplication de l'ARN et la transcription de l'ARNm. Cette protéine est également classée parmi les antigènes immunodominants, elle peut induire des réponses immunitaires protectrices contre l'infection à coronavirus, elle est donc immunogène (McBride *et al.*, 2014). De plus, les réponses en anticorps à la protéine N du SRAS-CoV ont été détectées chez 89 % des patients infectés et que la séquence de gène codant cette protéine démontre peu de variation d'un patient à l'autre, ce qui confère un profil de stabilité favorable qui contribue à rendre son étude

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

intéressante pour le développement d'un vaccin efficace contre le coronavirus (Leung *et al.*, 2004).

La protéine d'enveloppe (E) c'est un autre antigène du coronavirus, qui peut déclencher des réponses immunitaires chez les patients infectés. C'est une protéine membranaire qui a des rôles importants dans le cycle de vie virale tels que l'assemblage, le bourgeonnement, la formation de l'enveloppe et la pathogenèse ; ce qui donne à cette protéine la caractéristique d'être un candidat vaccin prometteur. En revanche, l'immunogénicité de la protéine E est très limitée en raison de l'activité des canaux ioniques au niveau de la membrane (Nieto-Torres *et al.*, 2014).

La Protéine membranaire (M) est la glycoprotéine transmembranaire la plus abondante chez les CoV ; elle joue exclusivement un rôle dans l'assemblage du virus. Plusieurs études ont montré que les protéines M peuvent induire des taux intéressants des anticorps neutralisants. En plus de son abondance, la protéine M possède deux épitopes immunodominants principaux, dont les chercheurs ont réussi à les synthétiser pour qu'ils servent d'antigènes à grande capacité à induire des taux élevés d'anticorps neutralisant dans la réponse immunitaire dans les modèles animaux. C'est ce qui confère à cette protéine hautement conservée un bon profil d'immunocompétence et la possibilité d'être un antigène candidat approprié pour développer le vaccin anti SARS-CoV-2 (Fig 10), (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021).

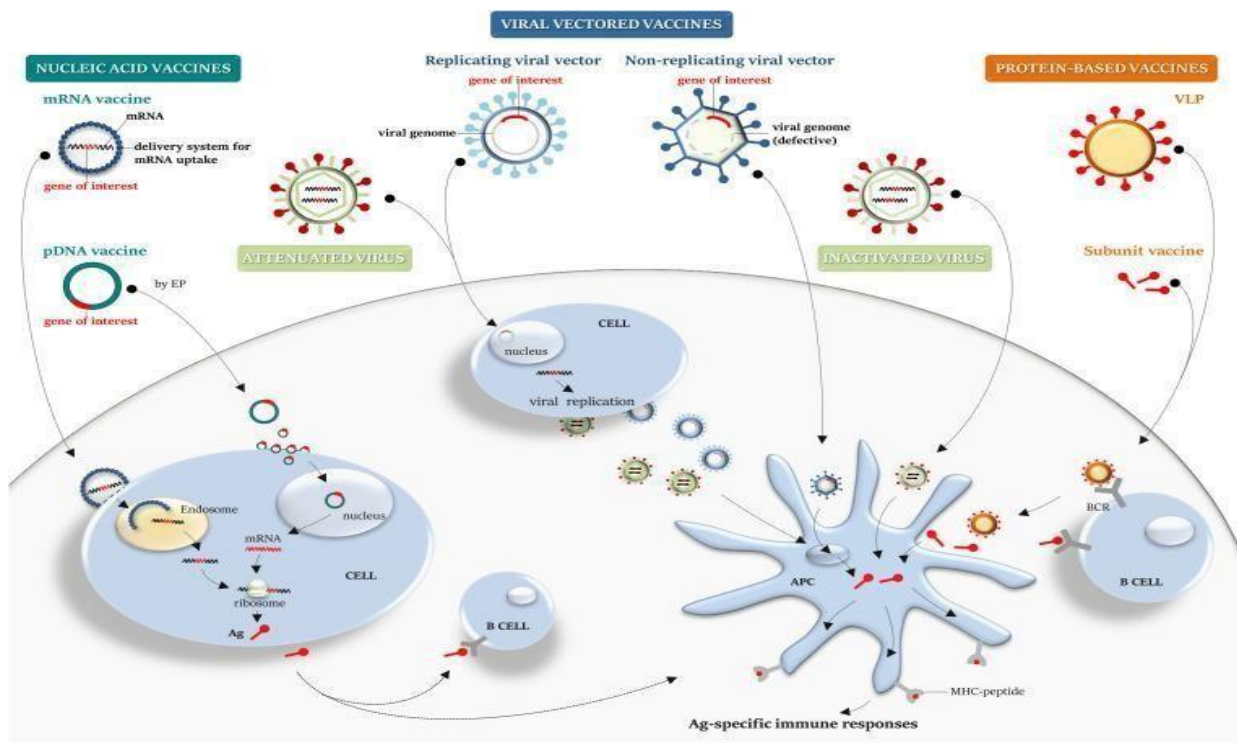


**Figure n°10** : schéma de la structure globale du SARS-CoV-2. (où les antigènes potentiel sont tous représentés) (Soleimanpour et Yaghoubi, 2021).

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

### 3. Mode d'action des vaccins

La réponse anamnestic est le principal processus actif de la vaccination, il consiste, d'une part à mettre en circulation des anticorps et des lymphocytes effecteurs (T et B) dirigés contre l'antigène administré, et d'autre part à rendre le système immunitaire plus sensible et capable d'acquérir une mémoire immunitaire et de répondre immédiatement lors d'une éventuelle infection par un germe pathogène ; c'est le principe immunologique de la vaccination (Mahmoud Hama, 2013). Le duo antigène-anticorps assuré d'une manière si rapide et si intense par le vaccin, est considéré comme suffisant pour conférer une protection et d'éviter l'infection. En revanche, le mécanisme d'action d'un vaccin se diffère d'un type à l'autre, en fonction de la plateforme utilisée (Fig. 11). Un vaccin sous-unitaire présente directement la molécule antigénique aux cellules du système immunitaire, tandis qu'un vaccin à ARNm, c'est aux cellules de l'organisme de traduire l'ARNm en molécule antigénique et la présenter aux cellules du système immunitaire.



**Figure n°11** : schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des différents types de vaccins (Trovato *et al.*, 2020).

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

### **4. Facteurs intervenants dans l'immunogénicité de vaccins**

#### **4.1 La présence ou l'absence des anticorps maternels**

L'âge de la vaccination doit tenir compte de la disparition des anticorps d'origine maternelle (Mahmoud Hama, 2013). D'ailleurs, récemment une nouvelle étude menée par des chercheurs américains, montre qu'une mère qui a contracté la COVID-19 durant sa grossesse peut transférer une partie de ses anticorps au fœtus (Flannery *et al.*, 2021).

#### **4.2 Les facteurs génétiques**

La reconnaissance de l'antigène, le taux de synthèse des anticorps et le type de la réponse immune sont sous contrôle génétique. Ce contrôle s'exerce à deux niveaux ; premièrement les récepteurs qui reconnaissent les antigènes sont génétiquement programmés, deuxièmement les gènes responsables de niveau de la réponse immunitaire, interviennent et contrôlent la réaction d'une manière indépendante de l'antigène contre lequel ils sont dirigés. C'est pour cela qu'il existe des bons et des mauvais répondeurs (Mahmoud Hama, 2013), (Chou *et al.*, 2005).

#### **4.3 La nature et la dose de l'antigène administré**

La qualité antigénique des vaccins varie selon la plateforme vaccinale utilisée, la structure de l'antigène, sa taille, sa constitution biochimique etc. Tous ces critères interviennent dans le type et le niveau de la réponse immune. De même, la dose de l'antigène administrée peut influencer la réponse en anticorps, provoquant un état de tolérance spécifique vis-à-vis de ce même antigène lors d'une injection ultérieure (Mahmoud Hama, 2013).

#### **4.4 L'utilisation d'un adjuvant**

Les adjuvants ont une activité immunostimulante sans être immunogène. Les seuls utilisés chez l'homme sont les composés d'alumine (l'hydroxyde et le phosphate d'alumine).

Ces composés ne représentant pas de vrai danger pour l'homme, sans tenir compte des cas très rares où ils sont parfois suivis de nodules persistants sur le point d'injection et, dans des cas exceptionnels, d'abcès locaux stériles (Chou *et al.*, 2005), (Mahmoud Hama, 2013). Différents types d'adjuvants sont utilisés dans les vaccins contre le coronavirus tels

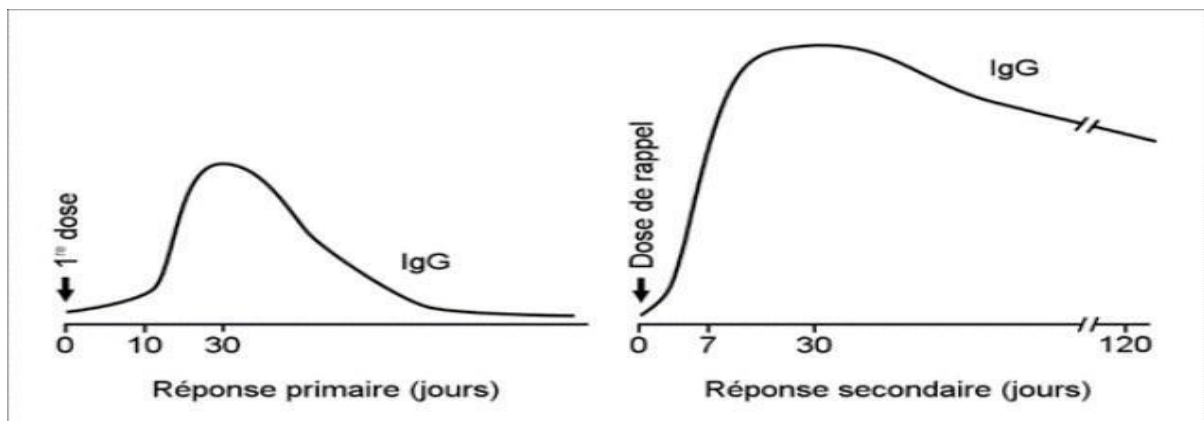
## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

que, les adjuvants à base de sel d'aluminium, Les Adjuvants d'émulsion et les adjuvants de type Agonistes TLR.

### 5. Types de réponses immunitaires induites par les différents types de vaccins

#### 5.1. Réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés

L'immunité que les vaccins viraux inactivés induisent est de type humorale et cellulaire, avec une production de multiples anticorps ciblant les différents antigènes du virus, ils sont facilement détectables par différents tests sérologiques appropriés : séro-neutralisation, réaction d'inhibition de l'hémagglutination, radio-immunologie, Elisa, etc. Une immunité cellulaire peut être mise en évidence par les tests d'hypersensibilité retardée tels que l'intradermoréaction retardée, le patch-test ou le test de provocation orale (Mahmoud Hama, 2013). Une étude publiée en mai 2021 confirme que des taux importants d'anticorps anti protéine S de type IgG ont été observés chez les vaccinés par le vaccin inactivé Coronavac (Fig 12) (Bayram *et al.*, 2021).



**Figure n°12** : courbes des taux d'IgG dans la réponse immunitaire induite par un vaccin inactivé (Bayram *et al.*, 2021).

#### 5.2. Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants atténués.

Les réponses immunitaires à effets bénéfiques du BCG contre une infection virale, n'ont été étudiées en détail qu'au cours de la dernière décennie. Des études ont été faites sur des volontaires humains sains et il s'est avéré que le vaccin BCG entraîne une production importante de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 $\beta$ , le facteur de nécrose tumorale (TNF) et l'IL-6, mais pas d'anticorps neutralisants car ce vaccin provoque essentiellement une

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

immunité de type cellulaire sans anticorps circulants détectables (O'Neill et Netea, 2020), (Mahmoud Hama, 2013).

### **5.3. Réponses immunitaires induites par les vaccins à ARNm et à ADN.**

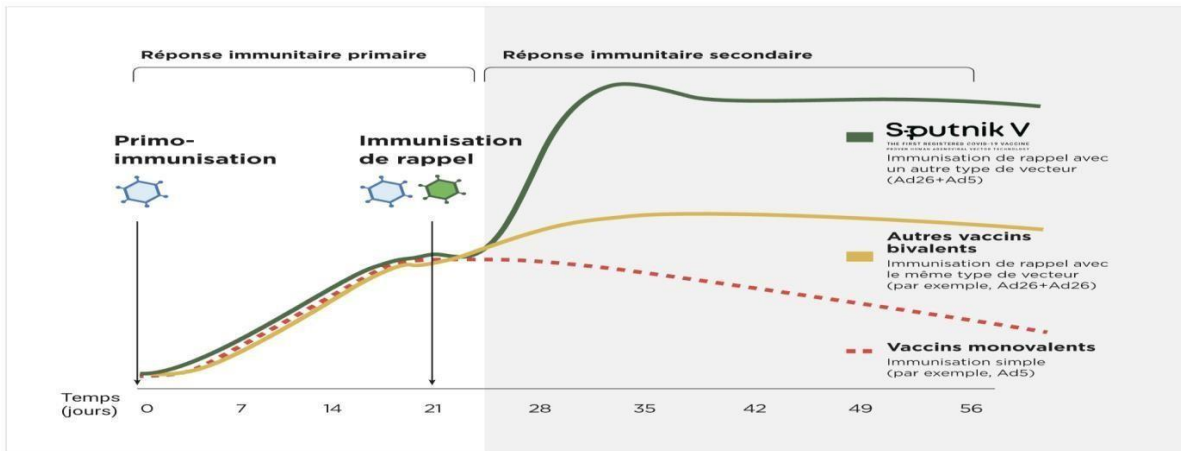
La vaccination utilisant des acides nucléiques s'est développée au cours des dernières décennies. La réponse immunitaire induite par ce type de vaccin est adaptative à médiation humorale et cellulaire. Une étude récente confirme que le vaccin à ARNm(RBD) du SARS-CoV-2 provoque de puissantes réponses humorales protectrices et durables, avec l'induction des plasmocytes à longue durée de vie et des cellules B mémoire. La génération des anticorps neutralisants (IgG1 et IgG2) est non seulement rapide mais elle garde un seuil élevé sur une durée qui peut atteindre 9 semaines après la vaccination. De fortes réponses des lymphocytes T dans la rate et les poumons ont été observées chez les vaccinés (Laczkó *et al.*, 2020).

La principale différence entre les vaccins à ADN et à ARNm réside dans la localisation au niveau cellulaire où ces molécules doivent se retrouver pour être actives : le noyau pour l'ADN, et le cytoplasme pour l'ARNm (Pitard, 2019).

### **5.4. Réponses immunitaires induites par les vaccins à vecteurs viraux.**

Le mécanisme d'action de ce type de vaccin est très semblable à celui des vaccins à ADN et ARN, car ces trois types utilisent la machinerie de nos cellules pour produire l'antigène qui est la protéine (S). Après avoir affiché l'antigène (S) sur le CMH de type 1 des cellules de l'organisme, une réponse immunitaire adaptative à médiation humorale et cellulaire est induite. les anticorps contribuent à empêcher le virus de se pénétrer dans les cellules, les Lymphocytes T, leur rôle est d'assurer une protection à long terme (who.int, 2021a). Grâce à la mémoire immunitaire acquise, la réponse à l'antigène est beaucoup plus importante lors de la deuxième injection du vaccin (Fig. 13).

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2



**Figure n°13** : Avantages de l'immunisation (laboratoire Gamaleya), (sputnikvaccine.com, 2021).

### 5.5. Réponses immunitaires induites par les vaccins sous unitaires.

Les réponses immunitaires induites par ce type de vaccin sont très semblables à celles induites par les vaccins vivants entiers inactivés ou atténués, sauf que les vaccins sous unitaires protéiques, induisent la production d'anticorps neutralisants spécifiques à l'antigène injecté. Néanmoins même les vaccins sous unitaires peuvent induire la production de multiples anticorps neutralisants si le vaccin est composé de multiples antigènes différents.

### 6. Réponses immunitaires induites par certains vaccins anti SARS-CoV-2

Les types de réponses immunitaire induites par certains vaccins classiques et de nouvelles générations, ainsi que leur taux d'efficacité, les nombre de doses injectées, les phases d'essais cliniques et leurs fabricants sont représentés dans le Tableau VIII.

**Tableau n° VIII** : Tableau récapitulatif sur les réponses immunitaires et l'efficacité des vaccins classiques et de nouvelles générations contre la COVID-19.

Types	Vaccin/fabriquant	Efficacité et comportement immunitaire (immunogénicité)	Phase clinique
	<p><b>1) Coronavac**</b></p> <p>Du : laboratoire Sinovac Recherche et développement</p>	<p>- L'efficacité vaccinale : 50.4 % contre les formes symptomatiques (80 % contre les formes graves et décès) (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-Réponses innée et adaptative (humorale et cellulaire)</p>	Phase 4

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

		détectées même chez les adultes âgés de 60 ans et plus.(Wu <i>et al.</i> , 2021)  -La dose 3g induit des taux élevés d'anticorps IgG mieux que la dose 1.5g (Bayram <i>et al.</i> , 2021), (Wu <i>et al.</i> , 2021).	
<b>Inactivés</b>	<b>2) Vaccin Covid19 (WIV04 COVID-19 Vaccine)*</b>  Du : Sinopharm/ institut des produits biologiques de Wuhan	- Des anticorps neutralisants ont été détectés, avec seulement un faible taux d'effets indésirables ( 3 doses différentes) (Li Y. <i>et al.</i> , 2020a).  -Les résultats des études d'essai clinique de phase 3 en Chine et aux Emirats Arabes unis n'ont pas encore été publiés (mesvaccins.net, 2021a).	Phase3
	<b>3) BBV152 (COVAXIN)*</b>  Du BharatBiotech (Inde)	-L'efficacité est près de 81% contre les cas symptomatiques (mesvaccins.net, 2021a).  -La réponse humorale a été détectée : une production d'anticorps de type IgG contre les protéines S, RBD et N (Ella <i>et al.</i> , 2021).  - La réponse immunitaire cellulaire a été détectée auJ42 : production d'IFN gamma (Ella <i>et al.</i> , 2021).	Phase 3
	<b>4) BBIBP-Corv**</b>  Du : Sinopharm/Institut des produits biologiques de Pékin.	-L'efficacité est d'environ 78,1 % (Ma <i>et al.</i> , 2021).  - Des réponses humorales détectées au jour 42 (Ella <i>et al.</i> , 2021).  - L'immunisation en deux doses de 4g aux jours 0 et 21 a permis d'obtenir des taux d'anticorps neutralisants plus élevés que par la dose unique de 8g (Ella <i>et al.</i> , 2021).	Phase 4 en cour d'étude
<b>Atténués</b>	<b>5) TNX-1800**</b> Du : Tonix Pharmaceuticals en collaboration avecSouthernResearch	- Le candidat montre un potentiel de protection contre la maladie.  -Résultats d'études non publiés.	Phase : 1. (tonixpharma.com, 2021), (pharmaceutical-

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

			technology. com,9.11.2021, s. d.)
	<p style="text-align: center;"><b>6) BCG**</b></p> <p>Du : Sanofi Pasteur</p>	<p>- La réponse est cellulaire uniquement (sans anticorps)(Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l’Afrique, 2021).</p> <p>- les personnes vaccinées préalablement par le BCG semblent avoir des formes moins graves de la COVID-19 et courent moins de risque de succomber à la maladie (Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l’Afrique, 2021).</p>	Phase : non publié
<b>Sous unitaires</b>	<p style="text-align: center;"><b>7) Vidprevtyn</b></p> <p>Du : Sanofi Pasteur/GSK</p>	<p>-Taux de séroconversion compris entre 95 % et 100 % (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-Le vaccin induit des réponses humorales et cellulaires (mesvaccins.net, 2021a).</p>	Phase 3
	<p style="text-align: center;"><b>8) NVX-CoV 2373</b></p> <p>Du : NOVAVAX</p>	<p>-L’efficacité globale contre les formes symptomatiques est de 83 % (95 % contre le virus original et 85 % contre le variant britannique) (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-Deux doses j0, j21 (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-les taux d’anticorps neutralisants détectés en j0, j7, j28 et j35 après la 1<sup>ère</sup>dose étaient en permanente hausse(mesvaccins.net, 2021a)</p> <p>- Da réponse cellulaire détectée à j28 après la 1<sup>ère</sup>dose.</p>	Phase 3
<b>VLP</b>	<p style="text-align: center;"><b>9) CoVLP</b></p> <p>Du Medicago/GSK</p>	<p>-La réponse immunitaire humorale a été évaluée entre J0, J21 et J42 après la 1<sup>ère</sup> dose (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>- La réponse immunitaire cellulaire a été évaluée par la détection des IFN gamma, desIL4 dans le sang (mesvaccins.net, 2021a), (Ward <i>et al.</i>, 2020)</p> <p>-L’efficacité a été estimée entre 30% et 70% en fonction des différents adjuvants utilisés, selon les études de la phase clinique 1 (mesvaccins.net, 2021a).</p>	Phase 2/3

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

<b>Vecteurs viraux</b>	<p><b>10) Le vaccin COVID-19 VAXZEVRIA AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV19)***</b></p> <p>Du : AstraZeneca/Université d'Oxford</p>	<p>-L'efficacité est d'environ 62,6 % (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-Une immunogénicité suffisante (réponses cellulaire et humorale 14 jours après la 1<sup>ère</sup> dose).</p> <p>- Le paracétamol réduit la réactogénicité (24H après l'injection)(mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>- La 2<sup>ème</sup> dose de rappel est nécessaire pour améliorer la concentration d'anticorps neutralisants. (Rawat <i>et al.</i>, 2021)</p> <p>-Mieux toléré chez les adultes plus âgés que chez les adultes plus jeunes (Ramasamy <i>et al.</i>, 2020).</p>	Phase 3
	<p><b>11) Johnson et Johnson Janssen (Ad26 COV2.S) **</b></p> <p>De : Janssen</p>	<p>-L'efficacité du vaccin contre les formes graves est d'environ :</p> <p>85.9% aux USA, 87.6% au Brésil, 81.7 % en Afrique du sud.</p> <p>-Les taux d'anticorps neutralisants ne sont apparus à seuil acceptable qu'au J29 après la dose unique.</p> <p>-Au J57 et au J71 les valeurs d'anticorps neutralisants sont similaires (Sadoff <i>et al.</i>, 2021).</p>	Phase ½
	<p><b>12) Sputnik V**</b></p> <p>Du : Institut de recherche Gamaleya / Ministère de la santé de la Fédération de Russie</p>	<p>-L'efficacité est d'environ 80% (sputnikvaccine.com, 2021).</p> <p>-Des anticorps neutralisants ont été produits le 28e jour après l'immunisation</p> <p>- Permet une augmentation de plus de 40 fois des titres d'anticorps IgG spécifiques de l'antigène chez les personnes qui ont une immunité préexistante contre le SARS-CoV-2 (sputnikvaccine.com, 2021).</p>	Phase 3
<b>ARNm</b>	<p><b>13) BNT162 b1 et BNT162b2 (COMIRNATY) **</b></p>	<p>-L'efficacité a diminué après l'apparition du nouveau variant (74,7% pré-Delta; 53,1% Delta) (Nanduri <i>et al.</i>, 2021).</p> <p>-L'efficacité observée chez les adultes de plus de 65 ans était supérieure à 94 % (pfizer.fr, 2021).</p> <p>-Avec 10 g à 30 g de BNT162b1 ou BNT162b2 les taux d'anticorps neutralisants ont été stimulés par la deuxième</p>	Phase 3 terminée

## II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2

		dose des deux vaccins (Walsh <i>et al.</i> , 2020).	
	<p><b>14) ARNm1273 (SPIKEVAX)</b> **</p> <p>Du : Moderna-NIAID</p>	<p>-L'efficacité est de 94,1% pour prévenir la maladie Covid-19 (pour les cas symptomatiques et graves) (Baden <i>et al.</i>, 2020).</p> <p>- Les réponses immunitaires observées entre le j14 et j28 après la 2<sup>ème</sup> dose (mesvaccins.net, 2021a).</p>	Phase 3
	<p><b>15) CUREVAC (CVnCoV)</b></p> <p>Du : Cure Vac AG</p>	<p>-Deux doses j0 et j28 en (IM)</p> <p>-Essais cliniques en cours (mesvaccins.net, 2021a). les études sont arrêtées depuis octobre 2021 (who.int, 2021c)</p>	Phase 3
<b>ADN</b>	<p><b>16) INOVIO</b></p> <p>Du : Medicago</p>	<p>-Induit des réponses humorales et cellulaires (Silveira <i>et al.</i>, 2021b), (mesvaccins.net, 2021a). -11 effets indésirables (EI) locaux et systémiques ont été signalés 8 semaines après la dose 1 (sans effet sévère)</p> <p>-Aucune réponse Th2 n'a été observée après la vaccination par Inov-4800 (mesvaccins.net, 2021a).</p> <p>-100 % des participants de la phase 1 ont présenté des taux de réponse immunologique et d'anticorps neutralisants considérable. (ir.inovio.com, 2021)</p>	Phase 2/3

\*\* : vaccins utilisés par plusieurs pays, de 6 pour COVAXINE de BaharatBiotech, à 111 pays pour COMERNATY de Pfizer/Biontech (fr.statista.com, 2021).

\*\*\* : le vaccin le plus utilisé au monde pour lutter contre la COVID-19, c'est le vaccin d'Oxford/AstraZeneca, Utilisé par 180 pays (fr.statista.com, 2021).

## **II. Bases immunologiques de la vaccination et des vaccins candidats contre le SARS-COV-2**

---

### **Conclusion**

Les réponses immunitaires induites par les différents types de vaccins sont toutes très proches de la réponse induite naturellement lors d'une infection virale (SARS-COV-2). En revanche la vaccination n'assure pas une protection à long terme, d'où le recours aux rappels. Les réponses immunitaires induites par les vaccins classiques, ont tendance à produire de multiples anticorps contre les multiples antigènes présentés par le virus inactivé ou atténué. Contrairement aux vaccins de nouvelles générations qui ont des réponses immunitaires plutôt ciblées, spécifiques et mieux dirigées contre l'antigène présenté par les différentes nouvelles plateformes vaccinales. Les adjuvants immunologiques sont des outils très importants, non seulement pour l'amélioration de l'efficacité des vaccins mais également pour rendre la vaccination plus pratique et plus économique en réduisant le nombre de doses injectées.

# III

---

*Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des  
vaccins COVID 19*

---

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

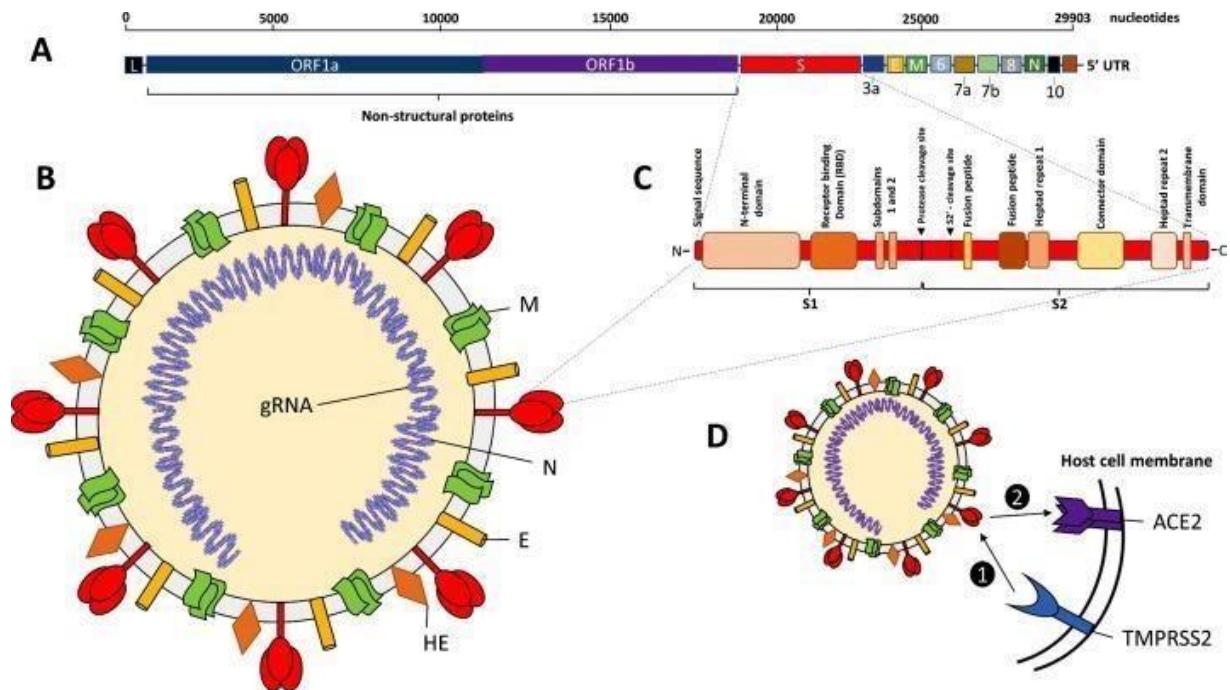
---

#### Introduction

La biotechnologie définit un vaccin comme étant une préparation antigénique, fabriquée essentiellement à partir de bactéries, de virus entiers, de leurs constituants (glycoprotéines, protéines recombinantes ou acides nucléiques, etc.) ou de leurs produits (toxines). La capacité des virus entier à induire la maladie est diminuée ou éliminée par différents procédés chimiques, biochimiques et biotechnologiques, tout en conservant leur immunogénicité qui est essentielle pour induire des réponses immunitaires protectrices (who.int, 2021a). La protéine de pointe S du SRAS-CoV-2 est essentielle pour l'entrée virale dans les cellules, elle est donc la première cible pour le développement d'un vaccin (Fig. 14), (Pillay, 2020). Il faut noter que la génétique a une importance majeure dans la conception des vaccins, elle nous permet de connaître et d'étudier le génome viral afin de faciliter les procédures de fabrication des vaccins notamment ceux de nouvelles générations, tels que les vaccins à base d'acides nucléiques, de protéines recombinantes et de vecteurs viraux (Soleimanpour et Yaghoubi, 2020). Comme toutes les études biologiques de nos jours, s'intéresser aux : (Structures, fonctions, régulation et réseaux d'interactions des gènes ainsi que des protéines) est devenu primordial, notamment dans l'industrie pharmaceutique. Ce qui confère un intérêt majeur à la bioinformatique, qui est définie comme étant un traitement informatique des données issues de la Biologie moléculaire.

En plus des antigènes, les vaccins contiennent des agents de conservation, de stabilisation ou des antibiotiques afin d'éviter la prolifération bactérienne ou pour stabiliser les antigènes contenus dans le vaccin (who.net, consulté le 10-2021), des surfactants qui empêchent la sédimentation ou l'agglutination, un diluant pour diluer le vaccin à une concentration précise, le plus couramment utilisé est l'eau stérile, des adjuvants, les plus souvent utilisés sont les sels d'aluminium, afin de renforcer l'immunogénicité des vaccins (who.int, 2021a).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19



**Figure n°14 :** A : représentation schématique de la structure génomique du gène du nouveau coronavirus SARS-CoV-2. B : représentation schématique de la Structure globale du virus SARS-CoV-2. C : Diagramme schématique de la structure génomique du gène de la protéine S du nouveau coronavirus SARS-CoV-2. D : représentation schématique de la liaison de la protéine S au récepteur ACE2 (Varghese *et al.*, 2020).

#### 1. Les étapes de fabrication d'un vaccin

L'élaboration d'un vaccin classique ou moderne se décompose en deux parties : la fabrication de la substance active (production biologique), suivie de la production industrielle, pharmaceutique (Fig. 15) (Blin, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

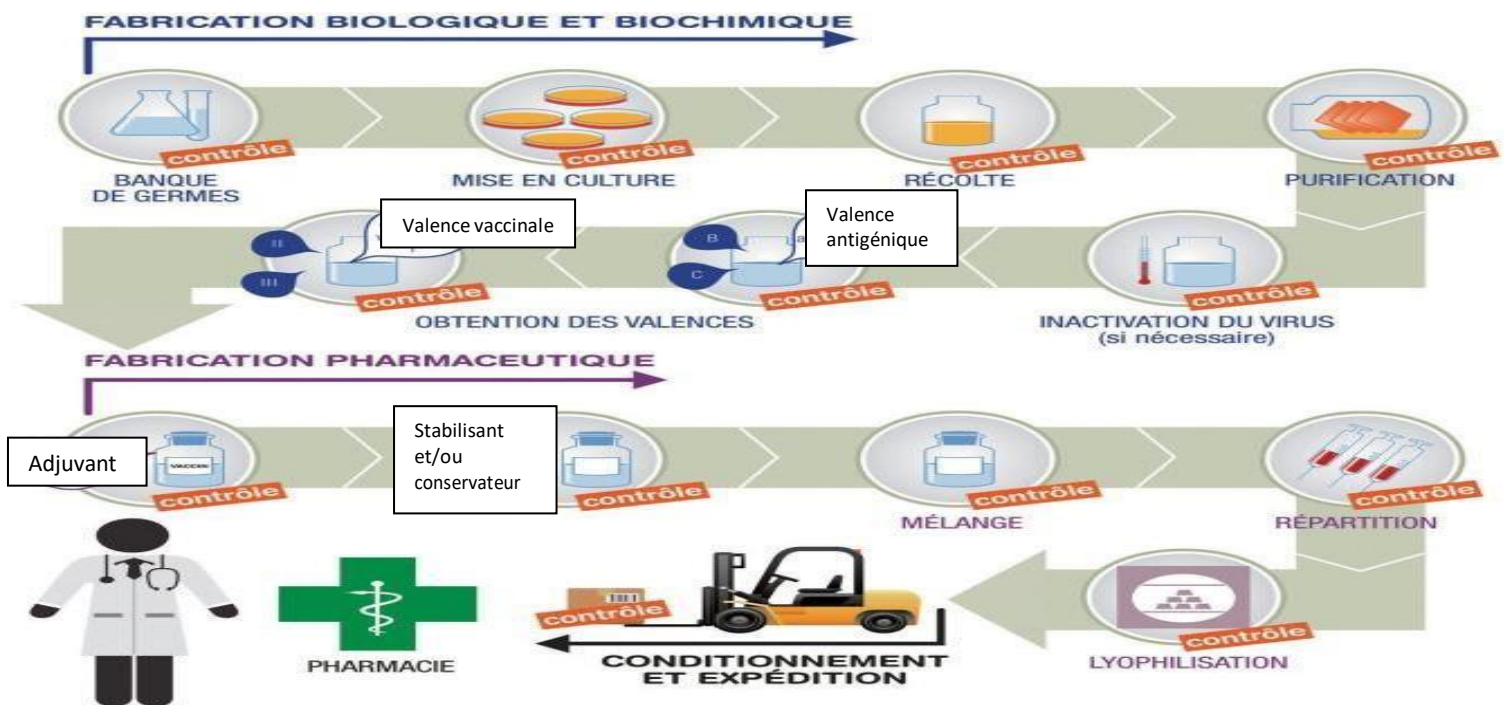


Figure n°15 : Les étapes de la fabrication d'un vaccin (Blin, 2021).

#### 1.1. La production de la substance active (production biologique)

La production de la substance active est réalisée dans sa majeure partie en milieu stérile pour éviter toute contamination (Blin, 2021).

##### La constitution d'une banque de germes

Construire une banque de germes est la première étape du processus de fabrication. La banque contient principalement des virus, qui seront exploités pour développer des antigènes. Afin d'assurer une qualité suprême des vaccins fabriqués à base de ces antigènes des contrôles très rigoureux et des conditions d'hygiène sont assurés tout au long du processus (vaccination-info-service.fr, 2021).

##### La mise en culture et l'amplification

Les virus sont considérés essentiellement comme des parasites intracellulaires obligatoires, donc pour amplifier des virus, des cellules animales infectées doivent être mises en culture. Pour cela les industriels utilisent des bioréacteurs sur mesure pour assurer une meilleure production (Fig. 16) (Blin, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

Avant la mise en place d'un processus de culture cellulaire, plusieurs critères doivent être pris en considération tels que ; le type de bioréacteur, le type de vaccins, le type de lignées cellulaires, le rapport substrat cellulaire/propagation virale, ainsi que le nombre prévu des doses de vaccin à produire afin d'assurer une rentabilité économique et une viabilité technique (Gallo–Ramírez *et al.*, 2015).

La fabrication de nombreux vaccins humains est basée sur des cultures cellulaires de fibroblastes d'embryons de poulet âgés de 10 à 11 jours. De plus, des lignées cellulaires Vero sont également utilisées. (Gallo–Ramírez *et al.*, 2015) D'autres contrôles devront être réalisés sur ces cellules animales tels que, les contrôles de qualité, de stérilité, d'absence de contamination, etc. (Blin, 2021).



**Figure n°16** : les assistants de laboratoire de la société Biontech simulent les dernières étapes de la production du vaccin Corona sur un bioréacteur dans une salle blanche (alamyimages.fr, 2021a).

**La récolte**, c'est la phase de purification et de concentration, consiste en l'extraction de l'Ag qui a été produit à partir du milieu de culture où les impuretés sont éliminées et la substance antigénique est concentrée grâce à des processus physiques, comme la centrifugation (Blin, 2021).

**L'inactivation**, a pour objectif de supprimer la pathogénicité tout en conservant les propriétés immunologiques. Ce procédé fait appel à la chaleur ou à des agents chimiques, tels que : le formaldéhyde,  $\beta$ -propiolactone, etc. Cette étape est adaptée selon le type de vaccin en question, inactivation pour les vaccins inactivés, atténuation pour les vaccins atténués (Blin, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

**L'assemblage des valences**, correspondent au nombre de souches microbiennes présentes dans un même vaccin (appelé vaccin combiné), les Ag sont rassemblés en un seul composant (Blin, 2021).

➤ **Exception : les vaccins à ARNm ou ADN**

Dans le cas des vaccins à base d'acides nucléiques (ARNm ou ADN) c'est les cellules de l'organisme qui produisent l'antigène, à partir de l'ARNm ou de l'ADN qui code pour des protéines de l'agent pathogène. L'ARN, qui est très fragile, est protégé dans des nanoparticules lipidiques. Tandis que l'ADN plasmidique se fait pénétrer dans les cellules par électroporation ou à l'aide des vecteurs viraux (Kis *et al.*, 2018).

#### 1.2. La production pharmaceutique

**Durant la formulation**, tous les ingrédients sont mélangés. En plus de l'antigène, le diluant, les adjuvants, les stabilisateurs ou les conservateurs, des surfactants et des antibiotiques peuvent être ajoutés si nécessaire. La production pharmaceutique nous permet donc l'obtention d'un produit final (Blin, 2021).

**Le remplissage**, le vaccin est introduit de manière stérile dans des seringues ou des flacons. Dans certains cas le vaccin subit une étape de lyophilisation, qui n'est pas systématique, elle permet de transformer le vaccin en poudre afin d'assurer une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation (Blin, 2021).

**Le conditionnement**, cette étape occupe tout ce qui est étiquetage, emballage et packaging. Effectuer sur une chaîne de fabrication tout en respectant conformément les exigences réglementaires, et emballé sous forme de lots (ensemble homogène de fabrication de doses), (vaccination-info-service.fr, 2021).

**La libération des lots**, ou autorisation de la distribution du vaccin, se fait sous le contrôle des autorités réglementaire des pays souhaitant utiliser le vaccin en question. Elle se fait uniquement lorsque l'assurance qualité a confirmé que le produit a été fabriqué et testé conformément aux procédures en vigueur (vaccination-info-service.fr, 2021).

**Le transport**, c'est une étape très importante, où le respect de la chaîne de froid est nécessaire afin de préserver la qualité du vaccin. Pour qu'il soit utilisé en toute sécurité. En général les vaccins se conservent entre + 2 °C et + 8 °C (Blin, 2021), excepté le vaccin contre

### **III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19**

---

la Covid-19 à ARNm de Pfizer-BioNTech, il se conserve à des températures plus basses (- 70 à - 80 °C), (Pfizer.fr 2021).

#### **1.3. Les contrôles**

70 % du temps de fabrication d'un vaccin est dédié aux contrôles de qualité et de sécurité. Un double contrôle est nécessaire ; les tests de contrôle sont assurés par les industriels avant même de commercialisé le produit, et par les autorités nationales indépendantes qui à leur tour confirment et autorisent la mise sur le marché dans chaque pays. A précisé que chaque étape du processus de fabrication est soumise à des contrôles de qualité et de sécurité (Blin, 2021).

Chaque pays possède une autorité autonome qui contrôle les produits biopharmaceutiques, en France, il s'agit de la direction des contrôles de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). En Algérie c'est l'institut pasteur d'Algérie qui s'occupe des contrôles, au niveau de Département Contrôle des Produits Biologiques et Pharmaceutique (Département/ pasteur.dz consulté le 11-2021).

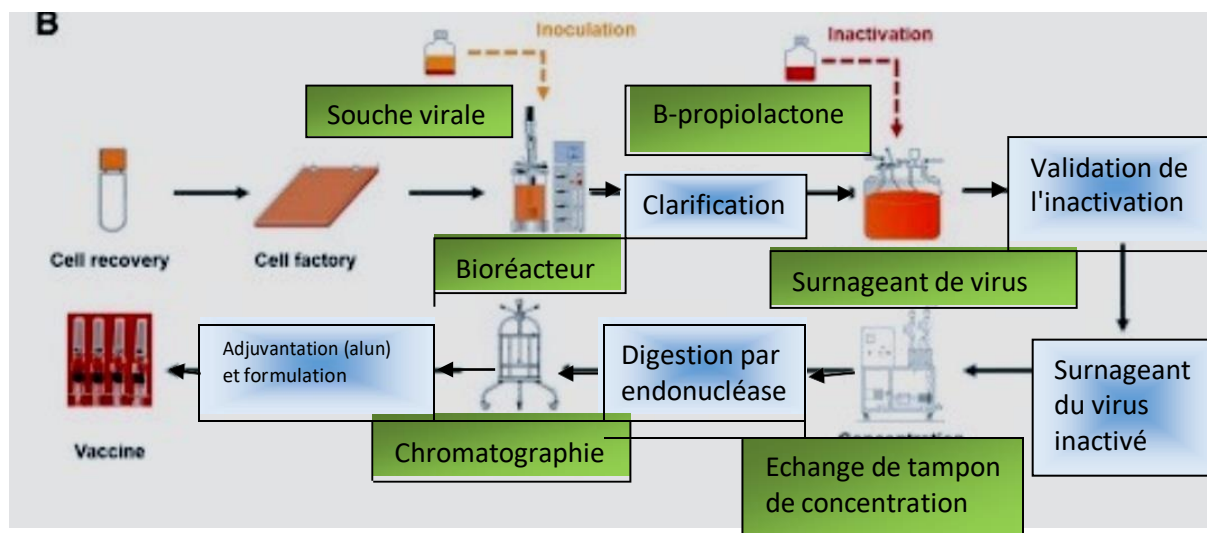
#### **2. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins classiques**

Les vaccins classiques sont conçus à base de virus entier atténué ou inactivé par différentes techniques. Ou bien à base des protéines du virus, purifiées par des méthodes traditionnelles. Le principe de processus est le même seul les automates, les réactifs et certains ingrédients qui différent et s'évoluent en fonction des avancées technologiques.

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.1. Vaccins inactivés

##### 2.1.1. Processus de fabrication



**Figure n°17** : plan de préparation du vaccin SARS-CoV-2 BBIBP-CorV (vaccin inactivé) (Wang H. *et al.*, 2020).

**Isolement**, une souche de SRAS-CoV-2 doit être isolée chez un patient pour la cultivée (Fig. 18). Afin d'utiliser la souche comme antigène immunodominant. Les vaccins chinois, BBIBP-CorV, vaccin COVID-19 de Sinopharm-WUHAN et CoronaVac de Sinovac contiennent respectivement les souches virales de SRAS-CoV-2, la HB02, la WIV04 et la CN-2. Isolées depuis différents patients atteints de COVID-19, ces souches ont été traitées par un même procédé de fabrication (isolement, culture, ultrafiltration, double inactivation, etc.), (Zhukova *et al.*, 2020), (mesvaccins.net, 2021b).

**Culture cellulaire**, des bioréacteurs sophistiqués ont été utilisés pour la culture cellulaire, le virus a été cultivé dans une lignée de cellules Vero qualifiées pour la propagation, c'est le cas pour les 3 vaccins cités ci-dessus (Milián et Kamen, 2015).

**L'inactivation**, se fait en deux étapes, d'abord l'inactivation du surnageant avec de la beta propiolactone (2 à 8 °C pendant 48 heures). La seconde inactivation à la beta propiolactone se fait après la clarification des déchets cellulaires et l'ultrafiltration de surnageant, c'est la validation de l'inactivation (Fig. 17) (Wang H. *et al.*, 2020), (Gupta *et al.*, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

**Ajout d'adjuvant**, l'alun (ou gel d'hydroxyde d'aluminium  $Al(OH)_3$ ) est l'adjuvant utilisé dans le cas des vaccins inactivés, c'est le cas pour les 3 vaccins cités ci-dessus (mesvaccins.net consulté le 10-2021b).

**Conditionnement**, le vaccin est conditionné dans des seringues préremplies ou dans des flacons dans une solution saline phosphatée stérile sans conservateur. Puis emballer étiqueter selon la réglementation internationale (Fig. 18) (Blin, 2021).



**Figure n°18** : aspect de l'emballage des vaccins

**Contrôles et libération des lots**, tous les vaccins et les placebos doivent être approuvés par les Instituts nationaux de contrôle des aliments et des médicaments de chaque pays.

#### 2.1.2. Les essentielles composantes des vaccins à virus inactivé, contre la covid-19

**Tableau n° IX** : tableau comparatif des composantes essentielles de trois vaccins à virus inactivé, contre le SARS-CoV-2 (mesvaccins.net consulté le 10-2021b).

Composants Types de Vaccin	Adjuvant	Lignée cellulaire	Souche virale de SARS-CoV-2	La valence contenue dans Une dose (0,5 mL)	L'agent inactivant
<b>CoronaVac</b>	Gel d'Hydroxyde d'aluminium $Al(OH)_3$	cellules Vero	CN-2	3 $\mu g/0,5$ ml et 6 $\mu g/0,5$	$\beta$ -propiolactone
<b>BBIBP-CorV</b>	Gel d'Hydroxyde d'aluminium $Al(OH)_3$	cellules Vero	HB02	6.5U/0.5mL	$\beta$ -propiolactone

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

<b>vaccin COVID-19 de SINOPHARM-WUHAN</b>	Gel d'Hydroxyde d'aluminium Al(OH) <sub>3</sub>	cellules Vero	WIV04	6.5U/0.5mL de solution saline stérile tamponnée au phosphate sans conservateur.	β-propiolactone
---	---	---------------	-------	---	-----------------

#### 2.2. Vaccins atténués

Le processus à suivre dans la fabrication des vaccins atténués se ressemble à celui des vaccins inactivés. De l'isolation jusqu'à la mise sur le marché, en passant par la culture cellulaire dans des bioréacteurs, l'assemblage, le packaging et le transport, ainsi que tout les contrôles de qualité et de sûreté. En revanche, dans ce type de vaccin l'étape de l'inactivation est remplacée par une étape d'atténuation. Les vaccins à virus vivant atténué sont des vaccins classiques mais grâce à l'émergence de génie génétique, de nouvelles générations de ce type sont apparues. La cible fondamentale de l'atténuation des virus est la perturbation de manière directe ou indirecte de leur cycle de croissance. Plusieurs méthodes existent pour atténuer un virus vivant, elles ont toutes le même objectif c'est de créer un virus génétiquement réprimer ou modifier, moins virulent que la souche virale sauvage.

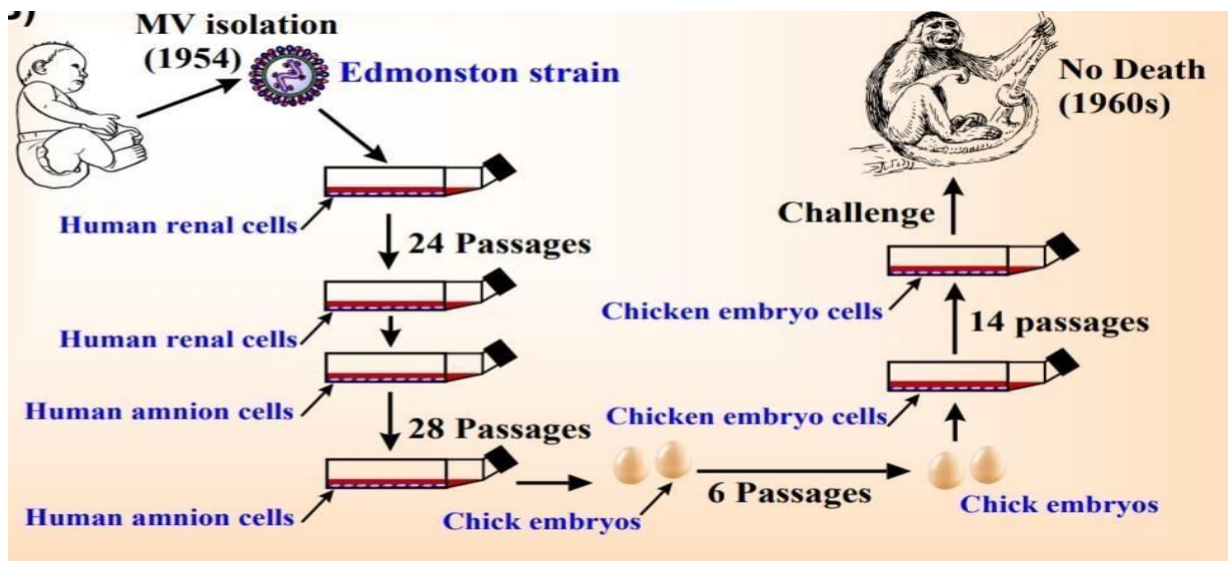
##### 2.2.1. Les méthodes d'atténuation

###### 2.2.1.1. L'ancienne méthode (plusieurs passages de la souche dans des cultures cellulaire)

La méthode standard d'atténuation virale, est une méthode dite aléatoire. Son principe représente ce que l'on appelle communément un compromis évolutif ou une corrélation génétique négative ; c'est-à-dire que le virus subit une succession de passages dans des cellules jusqu'à ce qu'il soit génétiquement affaibli (Bull, 2015). En raison de l'absence de technologies de séquençage dans les années 1950, cette méthode consiste à faire propagé le virus virulent de type sauvage, dans des conditions non naturelles où ce dernier a la possibilité de s'adapter au nouvel environnement (Li Y. *et al.*, 2016). Le nouvel environnement peut être une culture tissulaire ou cellulaire dans des conditions thermiques inférieures à la température optimale de développement du virus. Le but est de créer un virus qui est génétiquement « réprimé » (Bull, 2015), qui va être beaucoup moins virulent par rapport à son homologue sauvage. Plusieurs recherches affirment que toute adaptation aux nouvelles conditions peut

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

rendre le virus moins virulent et moins apte à bien se développer dans l'hôte d'origine, et cela après plusieurs passages dans des cellules rénales humaines, cellules souches amniotiques humaines (isolées à partir du liquide amniotique) ou dans des cellules d'embryon de poulet. La diminution de la cytopathogénicité peut être expliquée donc par la survenue de mutations aux virus (Li Y. u *et al.*, 2016). Cette méthode est dite aléatoire car aucun contrôle n'est effectué avant l'essai sur l'animal (Fig. 19).



**Figure n°19 :** Représentation schématique de l'atténuation de la virulence chez la souche MV (virus de la rougeole), (Li Y. u *et al.*, 2016).

#### 2.2.1.2. Atténuation conçue par des changements de codon silencieux : contrôle de la condition physique et de la récupération

Les méthodes de génie génétique telles que le séquençage, la PCR, permettent de synthétiser des génomes avec des mutations aléatoires plus rapidement que par des méthodes anciennes, afin de réaliser une atténuation et de limiter la réversion virale. Cette méthode d'atténuation est pertinente car en choisissant des codons rares (silencieux) les taux d'erreur de traduction peuvent être augmentés (protéines mal repliées), la traduction des protéines peut être ralentie et la production de descendance virale aussi. L'inconvénient majeur de cette méthode c'est que les mutations qui modifient les séquences d'acides aminés peuvent changer l'antigénicité du vaccin, de sorte que l'immunité ne vise plus les formes virulentes du virus (Bull, 2015).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### 2.2.1.3. Atténuation artificielle par réarrangement génomique

Le taux de croissance des virus est régulé par l'ordre des gènes, par la synchronisation de l'expression des gènes et par plusieurs autres signaux. En outre, l'ordre des gènes est hautement conservé chez de nombreux virus, cela signifie que cet ordre est très important pour leur croissance et leur capacité d'adaptation (Pena *et al.*, 2013). Le réarrangement génomique permet donc de créer pratiquement n'importe quel ordre de génome tout en conservant des séquences de type sauvage dans tous les gènes, grâce à des techniques plus avancées, telles que la méthode SANGER de séquençage d'ADN apparue en 1977, qui utilise des fluorochromes et de la PCR quantitative (qPCR). Tous les réarrangements ne réduisent pas nécessairement la valeur adaptative du virus, mais ils fournissent un moyen d'atténuation (Bull, 2015).

#### 2.2.1.4. Atténuation par suppression

L'approche synthétique la plus évidente de l'atténuation est la suppression des gènes par délétion, notamment après l'arrivée de la méthode de Maxam et Gilbert de séquençage, qui permet de réaliser des coupures sélectives (Bull, 2015). Les suppressions ne sont réalisables dans un vaccin vivant que si les éléments supprimés ne sont pas essentiels à la croissance, car dans certains cas l'effet de virulence est dû à des raisons autres que le taux de croissance (Mazel-Sanchez et Elliott, 2012).

#### 2.2.2. Vaccins

A ce jour, aucun vaccin à virus vivant atténué n'a été produit contre un coronavirus. Dans le cas de SARS-CoV-2 des vaccins vivant atténué tels que le vaccin tnx1800 contre la variole, modifier pour servir d'un vecteur qui code pour la protéine S du SARS-CoV-2, le vaccin BCG, été proposé car selon plusieurs études il a été prouvé que ce dernier peut fournir une protection croisée.

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.2.3. Les composants essentielles des vaccins à virus atténués.

**Tableau n° X :** Tableau Comparatif des composants de deux vaccins à virus atténué, contre la CoVID-19 (mesvaccins.net consulté le 11-2021c), (Tonix reports positive Covid-19/ pharmaceutical-technology.com consulté le 9-11-2021).

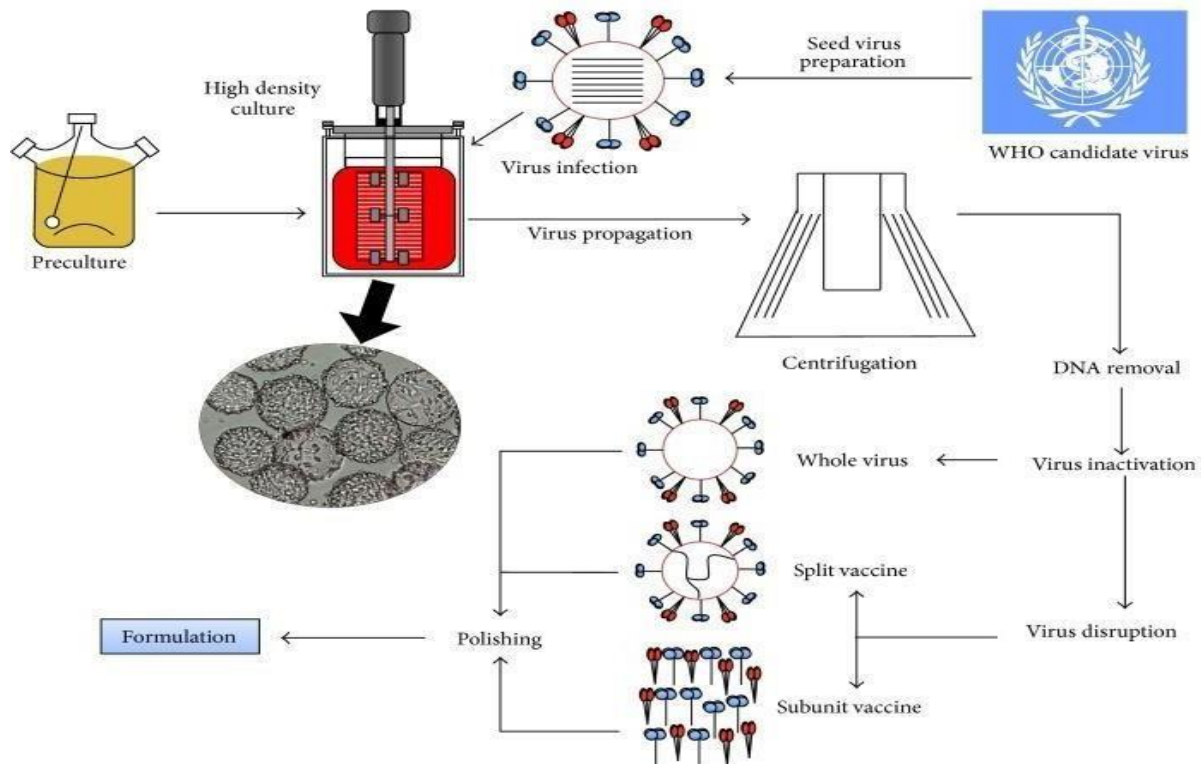
	L'antigène	Excipient	Solvant	Valence antigénique
<b>BCG</b>	bacilles de Calmette-Guérin	glutamate de sodium	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sulfate de magnésium heptahydraté.</li> <li>- phosphate dipotassique.</li> <li>- acide citrique monohydraté.</li> <li>- L-asparagine monohydratée.</li> <li>- citrate d'ammonium ferrique.</li> <li>- glycérol à 85 %, eau ppi.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour la dose 0,05 ml : 1 à <math>4 \times 10^5</math> UFC</li> <li>- pour la dose 0,1 ml : 2 à <math>8 \times 10^5</math> UFC</li> </ul>
<b>TNX-1800</b>	virus de la variole modifiée, codant pour la protéine S de SARS-CoV-2.	////////////////	////////////////////////////////////	$10^6$ PFU (pharmaceutical-technology.com, 9.11.2021, s. d.)

#### 2.3. Vaccins sous unitaires

Les méthodes anciennes de fabrication des vaccins sous unitaires se basent sur la fragmentation (fractionnement) des agents pathogènes est l'extraction des protéines antigéniques d'intérêt (Fig20). Mais ces méthodes ne sont pas évolutives et s'adaptent mal aux nouveaux variant des virus pandémiques, comme le cas de SARS-CoV. Les nouvelles méthodes se basent principalement sur les protéines recombinantes et les systèmes d'expression d'antigène tels que, les cellules d'insectes, de bactéries, de levures, de plantes, ou des lignées cellulaires de mammifères. Cela est possible grâce aux avancées des technologies d'ADN recombinant et à la maîtrise des techniques de séquençages et de

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

clonage, qui ont permis aujourd'hui de cibler les réponses immunitaires en utilisant des protéines antigéniques spécifiques et hautement immunogène (Karch et Burkhard, 2016), (Trovato *et al.*, 2020).



**Figure n°20 :** Organigramme schématique du processus de production en amont et en aval d'un vaccin inactivé et sous-unitaire à base de virus entier (Milián et Kamen, 2015).

#### 2.3.1. Différents système d'expression d'antigène

##### 2.3.1.1. Bactéries et levures

Les bactéries et les levures représentent des systèmes d'expression connus pour être reproductibles et rentables. Le principal avantage est leur rendement ; cependant, les bactéries sont incapables d'effectuer des modifications post-traductionnelles, ce qui peut être très important pour l'immunogénicité des vaccins sous unitaires à protéines recombinantes et des VLP. Par conséquent, l'utilité des bactéries notamment *E.coli* est dans les études et recherches (antigènes, ligands de ligands / récepteurs etc.), mais pas en tant que candidat vaccin. Tandis que les levures ont la capacité d'effectuer des modifications post-traductionnelles, cela représente un pas en avant dans la production des vaccins sous unitaires protéiques et les vaccins VLP (Fuenmayor *et al.*, 2017).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### 2.3.1.2. Virus/Cellules d'insectes

C'est un système qui procède par infection virale des cellules d'insecte, le virus est modifié de telle manière à coder pour une protéine d'intérêt (de surface) puis exprimer à l'aide des cellules d'insecte telles que, les *cellules Sf9 (Spodoptera frugiperda)* et *High Five (Trichoplusia ni)*. Le principal inconvénient est que la purification des VLP ou des nano protéines est une étape difficile et coûteuse car parfois le processus demande plusieurs étapes de clarification et de purification pour éliminer les impuretés (Fuenmayor *et al.*, 2017).

Les cellules de drosophile S2, sont un système d'expression alternatif pour la production des sous unités protéiques ou les VLP. Qui sont des lignées cellulaires stables qui peuvent exprimer la protéine d'intérêt en continu. Pour cela des facteurs de transfection chimique, tel que la polyéthylèneimine, est utilisé pour faciliter la perméabilité membranaire et de cette façon l'absorption des molécules d'ADN qui code pour la ou les protéines d'intérêt par les cellules productrices est assuré (Yang L. *et al.*, 2012).

#### 2.3.1.3. Cellules de mammifères

Plusieurs types de cellules de mammifères conviennent à la production de protéines recombinantes sous unitaires. Les plus souvent utilisées sont les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) (C. Li *et al.*, 2010). Elles sont efficaces, reproductibles et adaptables pour croître en suspension, en utilisant des milieux de culture chimiquement définis sans sérum. Plusieurs autres lignées cellulaires sont utilisées pour la production de protéines recombinantes complexes, telles que les cellules mammifères HEK293 et les cellules humaines CAP-T, ces dernières sont dérivées du liquide amniotique humain (pour la production de VLP du VIH-1) (Fuenmayor *et al.*, 2017).

#### 2.3.1.4. Les plantes

Les plantes les plus couramment utilisées pour la production de protéines recombinantes sont : les *Nicotiana benthamiana*, *Nicotiana tabacum* et les *Arabidopsis thaliana*. Des bactéries génétiquement modifiées peuvent infecter les cellules végétales et introduire un gène d'intérêt spécifique dans le génome de l'hôte (cellules végétales), la bactérie la plus utilisée est l'*Agrobacterium tumefaciens* (Greco *et al.*, 2007).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### 2.3.2. Processus de fabrication d'un vaccin sous unitaires à protéines recombinantes S-1/RBD pour des fins recherches et développement (système d'expression, bactérien).

Dans cette étude, publiée en juillet 2020, l'antigénicité de deux protéines recombinantes a été testée. S-1 et RBD sont des sous unité de la protéine S exprimée à la surface du virus SARS-CoV-2. La protéine S1 a été exprimée par *E. Coli* (protocole ci-dessous) et les protéines RBD, aussi exprimées par *E. coli*, ont été achetées auprès d'un autre laboratoire (Wang Y. *et al.*, 2021).

##### 2.3.2.1. Préparation

Les protéines sous unitaires S-1 du SARS-CoV-2 exprimées par *E. coli* ont été préparées comme suit :

Les séquences d'ADN codant pour la protéine S-1 ont été synthétisées par l'entreprise Gen-script biotechnology ; spécialisée dans des services de production des produit biologiques tels que, la synthèse de gènes sur mesure. Des coupures par deux enzyme de restriction (BamHI et NotI) ont été effectuées sur un plasmide de type pET-28b, où les deux séquences ont été insérées. Ces plasmides sont ensuite transférés dans *E. coli*, puis cultivé dans un milieu de culture adéquat (Wang Y. *et al.*, 2021).

##### Culture cellulaire

Les *E. coli* sont incubées pendant une nuit à température ambiante (~25°C) dans un milieu de culture liquide (Eagle modifié) contenant une quantité du réactif isopropyl- $\beta$ -Dthiogalactopyranoside, afin d'améliorer l'expression des protéines recombinantes (Wang Y. *et al.*, 2021).

##### Récolte cellulaire

Les cellules ont été recueillies par centrifugation, remises en suspension dans un tampon phosphate salin (PBS), séparées par ultrason et centrifugées à nouveau (Wang Y. *et al.*, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### Lyse et Purification

Le précipitât a été remis en suspension dans du PBS et traité par ultrason à nouveau. Puis la lyse est faite par un tampon PBS contenant 8M de l'urée. Le lysat passé sous western blot afin de bien séparer les protéines recombinantes (anticorps primaire : anticorps polyclonal de lapin anti-sous-unité S1 et anticorps secondaire : anticorps polyclonal de chèvre anti-lapin conjugué à de la peroxydase de radis de cheval (HRP) de ThermoFisher Scientific) (Wang Y. *et al.*, 2021).

#### Analyse et quantification

Les protéines ont été analysées et quantifiées par SDS-PAGE sur des gels à 10 % chargés de concentrations connues de sérum-albumine bovine diluée en série, la pureté a été estimée à >90%. Les protéines ont été observées par microscopie électronique à transmission (Wang Y. *et al.*, 2021).

#### Immunsation et dosage immuno-enzymatique

Les antigènes (S-1 et RBD) ont été dilués à 10µg/dose dans 25µL de solution (PBS) et mélangés avec le même volume d'adjuvant d'alun avant l'immunsation de souris de laboratoire. L'immunsation a été faite à un rythme de 3 doses à 2 semaines d'intervalle (Wang Y. *et al.*, 2021).

Deux semaines après la dernière injection, le sang des souris a été prélevé, coagulé puis centrifugé afin de récupérer le sérum sanguin qui contient probablement des anticorps anti S1 et RBD. Puis un dosage immuno-enzymatique (ELISA) a été fait pour marquer la présence des titres d'anticorps (IgG1 et IgG2) (Liu Z. *et al.*, 2020).

#### 2.3.2.2. Test immunologique (neutralisation du SARS-CoV-2 par le sérum des souris)

Cette étape a été réalisée dans un laboratoire de niveau de biosécurité (3) car elle inclut la manipulation d'une souche virale (KMS-1 de SARS-CoV-2) (Wang Y. *et al.*, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### Préparation des cellules hôte

Des cellules Vero ont été cultivées dans un milieu de culture Eagle modifié, puis ensemencées dans des plaques à 96 puits, puis incubées à 37 °C dans des boîtes de conserve. 5 % de CO<sub>2</sub> pendant la nuit (*Liu Z. et al.*, 2020).

#### Préparation de la souche virale

La souche KMS-1 de SARS-CoV-2 a été diluée 10 fois dans le milieu Eagle modifié et ajoutée 100 µL/puits, puis incubée pendant 6 à 7 jours à 37 °C dans un système de conservation de 5 % de CO<sub>2</sub>. La charge virale a été évaluée en fonction de l'effet cytopathique en utilisant la formule de la dose infectieuse en culture cellulaire (CCID<sub>50</sub>) (*Wang Y. et al.*, 2021).

#### Neutralisation

Pour la neutralisation, les sérums de souris ont été dilués dans du Eagle modifié. Ensuite, 50 µL de SARSCoV-2 dilué dans du Eagle modifié ont été ajoutés à 50 µL de sérum dilué et incubés à 37°C pendant 1 heure, puis ajoutées à 100 µL de cellules Vero en suspension dans du milieu Egle modifié + 10% de fasting blood sugar (FBS) (*Wang Y. et al.*, 2021).

#### Résultats

D'après cette étude le sérum des souris immunisées par (S-1/RBD) a permis d'inhiber à 50 % l'infection des cellules Vero par le SARS-CoV-2 (Fig. 21). Et que le domaine S1 de la protéineS du SRAS-CoV-2 est plus immunogène que le domaine RBD, car il induit des taux important d'anticorps IgG et IgA et également des anticorps de neutralisation du virus (*Wang Y. et al.*, 2021). Les sous unités S-1 peuvent être envisagés pour un vaccin candidat contre le SARS-CoV-2 (*Wang Y. et al.*, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

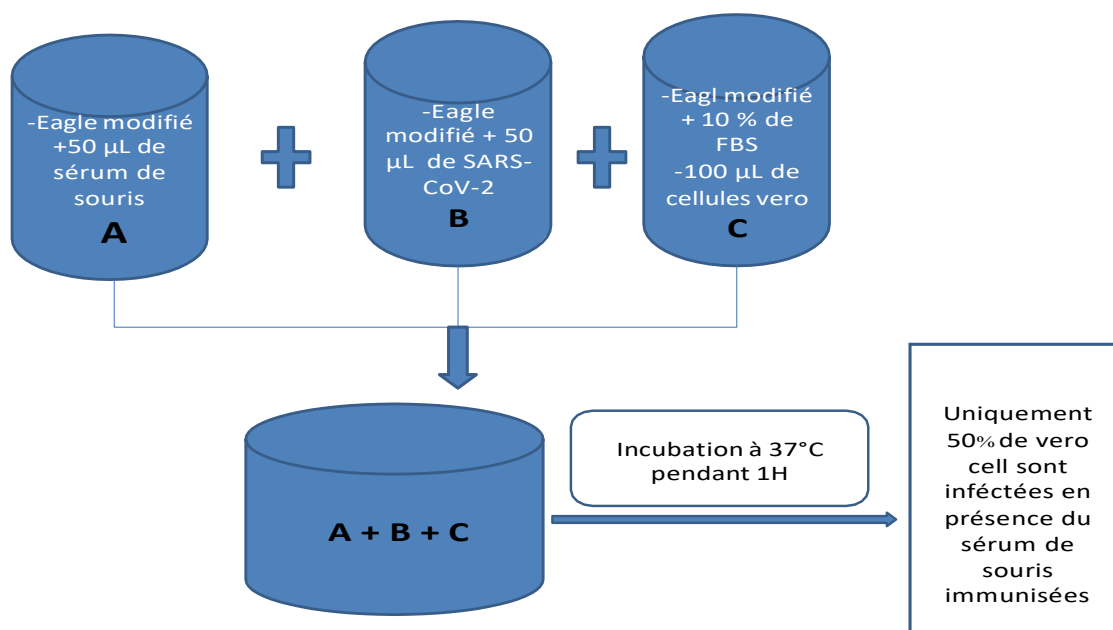


Figure n°21 : schéma représentant les étapes essentielles de l'expérience et le résultat final.

#### 1.1.1.1. Les composantes essentielles des vaccins sous unitaires.

Tableau n° XI : composantes de certains vaccins sous unitaire (mesvaccins.net, 2021b), (novavax.com, 2021), (science.org, 2021).

	Souche virale	Antigène	adjuvant	Valence	Système de transfection	Système d'expression
<b>NOVAVAX NVX-CoV2373</b>	SARS-CoV-2/	Protéine S recombinante	Matrix-M : nanoparticules composées de saponine, cholestérol et de phospholipides	5 µg/dose	Baculovirus	Les cellules Sf9 issues d'une espèce de lépidoptère (papillons) appelée <i>Spodoptera frugiperda</i>
<b>Vidprevtyn</b>	SARS-CoV-2/	Protéine S recombinante	AS03 Adjuvant à usage pandémique de	5, 10 et 15 µg/dose		

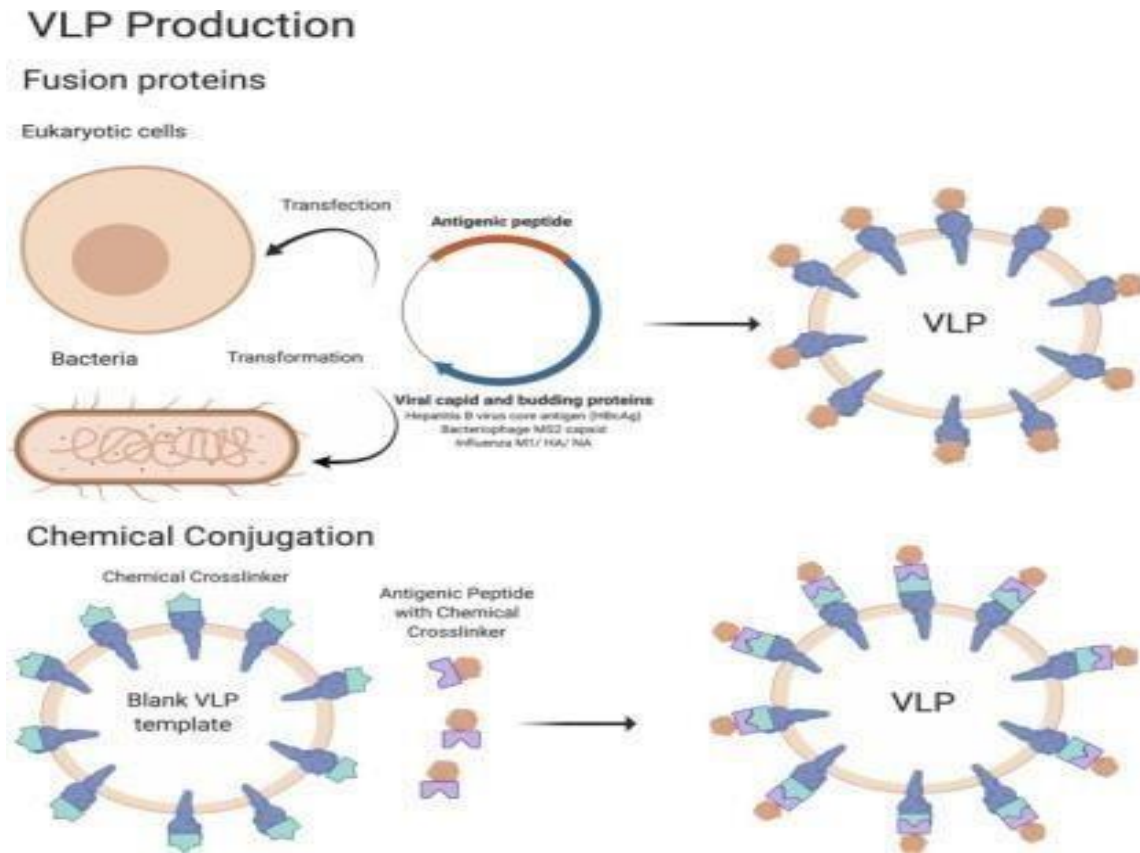
### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

			GSK			
<b>EFLUELD A</b>	quatre souches différentes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- A/Victoria/25 70/2019 (H1N1)pdm09</li> <li>- A/Cambodia/e 0826360/2020 (H3N2)</li> <li>- B/Washington /02/2019</li> <li>- B/Phuket/307 3/2013</li> </ul>	Hémagglutinine		60 microgrammes/dose de 0.7ml	Pas de système de transfection « vaccin fragmenté »	Pas de système d'expression « vaccin fragmenté »

#### 1.2. Vaccins VLP

Les vaccins VLP peuvent être définis comme des vaccins sous unitaire en revanche, leur particularité d'être produit sous forme de particules qui imitent la structure de virus authentiques leur donne la caractéristique d'être un autre type de vaccin (Brisse *et al.*, 2020) (Fig22). La production des VLP tout comme les vaccins sous unitaire se base sur les mêmes systèmes d'expression (cellules eucaryotes), notamment des cellules bactériennes, de levure, d'insectes et de mammifères. Le choix de systèmes d'expression de l'antigène dépend de plusieurs facteurs, dont le coût et le besoin de modifications post-traductionnelles. L'intérêt pour cette technologie a récemment augmenté en raison de leur immunogénicité élevée, moindre risque de contamination, facilité d'expression et de leur facilité d'extension (production à grande échelle). Néanmoins, cette plateforme présente certaines limites telle que, la stabilité antigénique (dégradation de l'antigène). Les défis technologiques à relevés par les fabricants sont nombreux, tels les méthodologies de traitement en aval (culture cellulaire, séparation et purification, etc.) qui doivent être efficaces, évolutives et à faible coût (Fuenmayor *et al.*, 2017).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19



**Figure n°22 :** schéma de la production de vaccins VLP. Les vaccins VLP sont produits en transfectant des cellules eucaryotes ou en transformant des cellules bactériennes avec un plasmide d'ADN codant pour un peptide antigénique attaché à une capside virale et/ou une autre protéine suffisante pour former un VLP. Le peptide antigénique est présent à l'extérieur de la VLP qui devient disponible pour une interaction avec le système immunitaire (Brisse *et al.*, 2020).

#### 2.4.1. Méthodes de production

Parmi les systèmes d'expression disponibles, les plantes sont le système le plus privilégié pour la production industrielle de protéines recombinantes, par expression transitoire de gène d'intérêt transféré par l'*Agrobacterium tumefaciens* (Fuenmayor *et al.*, 2017). Le protocole de traitement en aval présenté ci-dessous ressemble de prêt à celui utilisé dans la production du vaccin CoVLP contre le SARS-CoV-2. Où le système d'expression et celui de transfert de gène sont les mêmes.

Deux méthodes sont utilisées dans la production des VLP, la transfection transitoire et la transfection stable. La première consiste à introduire le gène d'intérêt dans la cellule hôte

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

de manière à ne pas s'intégrer avec son génome et le gène d'intérêt s'exprime temporairement dans l'hôte pour une courte durée (48 à 72H pour récolter les protéines d'intérêt), tandis que dans une transfection stable, le gène d'intérêt s'intègre au génome de l'hôte et il est maintenu pendant plusieurs générations (une durée d'environ 6 mois pour récolter les protéines d'intérêt) (Fuenmayor *et al.*, 2017).

#### 2.4.1.1. Processus de fabrication de VLP (système d'expression : plante)

Les techniques d'extraction et de purification des VLP exprimés par la plante *Nicotiana Banthamianal* où le gène d'intérêt est introduit par la bactérie *agrobacterium tumefaciens* dans le noyau de ces cellules végétales, doivent prendre en considération la taille et la forme des VLP. Pour cela des nouvelles matrices et stratégies chromatographiques et de technologies de membrane jetable plus récentes sont utilisées comme principale alternative aux billes traditionnelles pour la purification. Un processus de fabrication proposé par Q. Chen et Lai publié en 2013 est présenté ci-dessous (Chen Q. et Lai, 2013).

**Incubation**, cette étape prend environ 6 jours afin qu'une biomasse importante soit produite sous forme de filament qui exprime des VLP sur leur surface.

**Récolte**, environ 25kg de biomasse sera récolté dans chaque lot de production (bioréacteur).

**Homogénéisation**, homogénéisé mécaniquement pour obtenir des extraits protéiques. Un test de qualité se fait par immunofluorescence afin d'assurer que la présence des épitopes dans les VLP est considérable et apte pour provoquer une réponse immunitaire.

**Clarification**, dans cette étape le contenu homogène va être tamponné et concentré par centrifugation, microfiltration puis une filtration à flux tangentiel afin d'obtenir des extraits clarifiés.

**Purification**, se fait par une série d'étapes chromatographiques comprenant une échangeuse d'ions, échangeuse de cations et une chromatographie d'affinité (la résine utilisé est varié selon les industriels).

**Formulation**, les VLP purifiés sont concentrés et stérilisés par microfiltration, avant l'ajout des ingrédients de formulation, adjuvant, diluant, stabilisant, excipients, etc. (Blin, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

**Contrôles**, chaque étape doit être contrôlée avant de passer à l'étape suivante. Des tests sur animaux seront effectués avant tous essais cliniques sur l'humain (Blin, 2021).

#### 2.4.2. Présentation du vaccin CoVLP

Un seul candidat-vaccin recombinant VLP (virus-like particles) anti-covid 19 avec adjuvant, a reçu la désignation « Fast Track » de la FDA aux États-Unis. C'est le vaccin CoVLP produit par la société pharmaceutique canado-japonaise Medicago en collaboration avec le laboratoire Britannique GlaxoSmithKline (GSK), (Tableau XII), (mesvaccins.net, 2021d).

**Tableau n° XII** : les composantes essentielles de vaccins CoVLP (mesvaccins.net 2021).

	Système d'expression	Système de transfection	Adjuvant	Valence antigénique
CoVLP	<i>Nicotiana benthamiana</i>	<i>Agrobacterium tumefaciens</i>	- CpG 1018 composé des bases C (cytosine) et G (guanine) que l'on trouve dans l'ADN -AS03 est composé de : squalène, DL-alpha-tocophérol, polysorbate 80.	Les 3 doses utilisées dans la phase 1 des essais cliniques, (3,75 µg, 7,5 µg et 15 µg).

Le CpG 1018 cible un récepteur unique bien défini (TLR-9) exprimé sur la surface des cellules immunitaires (macrophage, lymphocytes B et T, cellules dendritiques). Cet adjuvant stimule les cellules T auxiliaires (CD4+) et cytotoxiques (CD8+) et ainsi que les cellules T et B mémoire (mesvaccins.net, 2021e), (Dynavax.com, 2021).

#### Comparaison entre les différents types de vaccins classiques

Les vaccins sous unitaires et les VLP ont un processus de fabrication plus sûr, car contrairement aux vaccins inactivés et atténués, seules les molécules antigéniques ciblées sont manipulées, pas le pathogène en entier, mais elles ne stimulent pas la réponse immunitaire innée dans la même mesure que les vaccins entiers. En revanche, les vaccins entiers sont de

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

conception plus simple que les VLP et les sous unitaires en raison de l'absence des multiples composants protéiques, ce qui diminue encore leur coût de production. Cependant, les vaccins entiers atténués ont un risque de réversion virale plus élevé que tout autre type de vaccins, que ce soit inactivé ou vectorisé ou autres (Brisse *et al.*, 2020). L'avantage des vaccins classiques, c'est que leurs technique de fabrication est déjà connue et maîtrisée, la production à grande échelle pourrait être assurée partout dans le monde, en revanche un respect stricte de la chaine de froid doit avoir lieu.

**Tableau n° XIII :** tableau comparatif de différentes caractéristiques des vaccins classiques.

Types de vaccins $\Rightarrow$	Inactivés	Atténué	Sous unitaires	VLP
Risques liés aux :				
Réversion virale	Non	Oui	Non	Non
Manipulation virale	Oui	Oui	Non	Non
Adjuvants	Oui	Oui	Oui	Oui
Coût liés aux :				
Fabrication	Moindre	Moindre	Elevé	Elevé
Développement	Considérable	Considérable	Considérable	Considérable
Stockage et logistique	Considérable	Considérable	Considérable	Considérable

#### 2. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins de nouvelles générations

Un concept révolutionnaire dans le développement et la conception des vaccins de nouvelles génération, qui utilise les acides nucléiques (ADN / ARN) comme outils de production d'antigènes ; c'est la vaccinologie inverse.

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### 2.1. Rôle de la bioinformatique dans la fabrication des vaccins

Grâce aux progrès scientifiques et technologiques, l'évolution des vaccins ainsi que leur rythme de production sont remarquablement améliorés. Cela est rendu possible en raison de la fusion des technologies informatiques avec la technologie de l'ADN recombinant. Cette fusion a permis d'effectuer un séquençage accéléré d'un génome complet, d'enrichir les banques de bases de données et de faciliter la recherche scientifique ; c'est d'ailleurs le rôle majeur de la bioinformatique.

Des logiciels, et des bases de données biologiques telles que, NetMHC et CTLpred se sont des outils de bioinformatique. Ces outils, ont récemment aidé à comparer les épitopes des cellules lymphocytaires T et de la protéine S du SARS CoV-2 afin de développer un vaccin à base de peptides (Bukhari *et al.*, 2021).

La « Reverse vaccinology » est une approche moderne qui a révolutionné la fabrication des vaccins de nouvelle génération. Elle utilise des pratiques de bioinformatique et de pharmacologie inverse pour identifier des gènes exploitables pour la fabrication des candidats vaccins. C'est le cas de plusieurs types de vaccins tels que les vaccins à ADN, à ARN, à Adénovirus et même les vaccins sous unitaires, atténués et vaccins VLP (Rawat *et al.*, 2021).

#### 2.2. Vaccins ARNm

Jusqu'à aujourd'hui l'ARNm est synthétisé par une méthode fondamentale largement exploitée par les industriels. Elle utilise l'ARN polymérase de type T3, T7 ou SP6 et l'ADN linéaire (ADN plasmidique linéarisé ou ADN synthétique préparé par PCR). La fabrication des vaccins à ARN commence par l'identification du gène d'intérêt (un gène qui code pour protéine structurale). Ensuite, le gène va être transcrit dans des conditions "in-vitro", en plusieurs séquences d'ARN, ce dernier c'est la molécule biologique active du vaccin (Xu S. *et al.*, 2020).

##### 2.2.1. Production biologique

###### 2.2.1.1. La méthode T7

La production d'échantillons d'ARN commence par la conception des matrices d'ADN plasmidique, qui sont amplifiées dans *Escherichia coli*, purifiées et linéarisées à l'aide des enzymes de restriction (Karlsson *et al.*, 2020). Une fois l'ADN plasmidique est linéarisé, le

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

gène codant pour l'antigène est inséré au bon endroit dans la séquence d'expression de l'ARN réplicon. Le réplicon d'ARN est sous le contrôle du promoteur T7 et donc la réaction de transcription "in vitro", transcrit l'ARN réplicon à partir de la matrice d'ADN en utilisant l'enzyme ARN polymérase T7. Un mélange complexe d'ADN, ARN et d'enzymes protéiques est produit et prêt à être purifié par différentes techniques de purification et de séparations, afin de récupérer l'ARN d'intérêt. L'ARN va être coiffé pour qu'il soit plus robuste (Kis *et al.*, 2018), (Soulière M., 2010).

#### 2.2.1.2. Le coiffage

Pour maintenir la structure de l'ARN intacte et renforcer sa stabilité, une étape de coiffage est ajoutée au processus de fabrication.

##### - **En utilisant l'analogue de coiffe m7GpppG**

Pour que l'extrémité 5' de l'ARN réplicon soit coiffée, des analogues de la structure de la coiffe m7GpppG sont ajoutés au moment de la réaction de transcription "in vitro", où la quantité des molécules de coiffe est maintenue à un taux élevé tout au long de la réaction. Malgré que la m7GpppG est relativement coûteuse mais elle nous permet de gagner une étape en moins (Kis *et al.*, 2018).

Les contraintes que l'analogue de cap régulier peut avoir au moment de cette étape c'est de se lier de manière inverse à la séquence d'ARNm. Dans ce cas, des isomères d'ARNm sont formés et conduisent à une faible efficacité de la traduction en aval de l'ARNm. Pour éviter l'incorporation inverse de cap 5', des analogues anti-capuchons inverse (ARCA) ont été développés, pour augmenter l'efficacité de traduction dans le milieu réactionnel (Xu S. *et al.*, 2020).

##### - **En utilisant une enzyme de coiffage dérivée d'une souche virale. (ex. virus de la vaccine)**

La coiffe est synthétisée de manière naturelle dans les cellules par trois activités enzymatiques connues : les activités ARN 5'-triphosphatase, ARN guanylyltransférase et ARN (guanine-7) méthyltransférase (Soulière M., 2010). Les virus aussi ont cette capacité de synthétiser des coiffe, ce qui a laissé les chercheurs à penser à utiliser cette approche pour coiffer l'extrémité 5' de l'ARN réplicon dans une étape à part, en utilisant une enzyme de synthèse de la structure de coiffe, dérivée du virus de la vaccine (Bouvet *et al.*, 2012). Cette

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

enzyme est moins Coûteuse que l'analogue de la structure de la coiffe m7GpppG mais qui nécessite l'introduction d'une étape de fabrication enzymatique supplémentaire (Kis *et al.*, 2018).

#### 2.2.1.3. Filtration et séparation

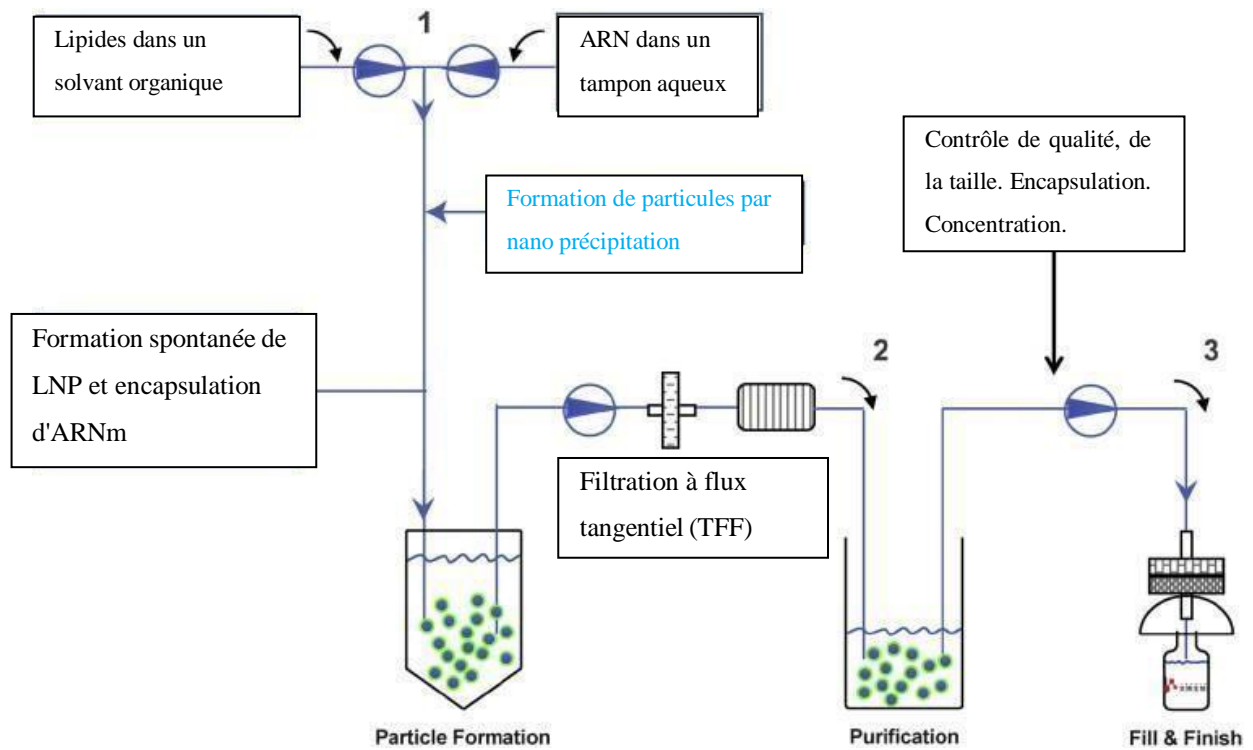
La séparation de la molécule d'ARN d'intérêt se fait par une filtration à flux croisé (filtration à flux tangentiel TFF), en utilisant des membranes filtrantes en polysulfone ou en polyéthersulfone, qui séparent en fonction de la taille. Sous une pression transmembranaire qui peut atteindre les 13790 pb, les impuretés de petit poids moléculaire (les ribonucléosides triphosphates, les petits fragments d'acide nucléique, les acides aminés) passent en premier.

Un nouveau tampon se fait couler dans le filtre à fibres creuses TFF afin de récupérer la molécule d'intérêt (ARN). Le tampon est généralement remplacé par un tampon dont le pH est d'environ 8 et dont la concentration totale en sel est d'environ 250 mM (Kis *et al.*, 2018).

#### 2.2.1.4. Formulation d'ARNm-LNP

Avant le remplissage des valences antigéniques, des contrôles de qualités, de la taille de particules et le taux d'encapsulation sont strictement respectés (Fig. 23). Une analyse microscopique est inévitable pour décrire la morphologie des particules, si elles ne contiennent pas de noyau aqueux, ce qui est l'avantage de LNP par rapport liposomes conventionnels (Zhang *et al.*, 2020).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19



**Figure n°23 :** Schéma de fabrication de l'ARNm-LNP (encapsulation d'ARN dans des nanoparticules lipidiques) (Zhang *et al.*, 2020).

#### 2.2.2. Production pharmaceutique

Après récupération de stock final de l'ARNm-LNP (Fig23), la fabrication du vaccin se fait dans des conditions de bonnes pratiques de fabrication (BPF), en contrôlant strictement chacune des étapes de fabrication (formulation, remplissage, conditionnement, libération des lots, stockage et transport) (Blin, 2021).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.2.3. Les composantes essentielles des vaccins à base d'ARNm contre le SARS-CoV-2 (Tableau XIV)

**Tableau n° XIV :** Composants antigéniques et non antigéniques des vaccins à ARN (mesvaccins.net, 2021g).

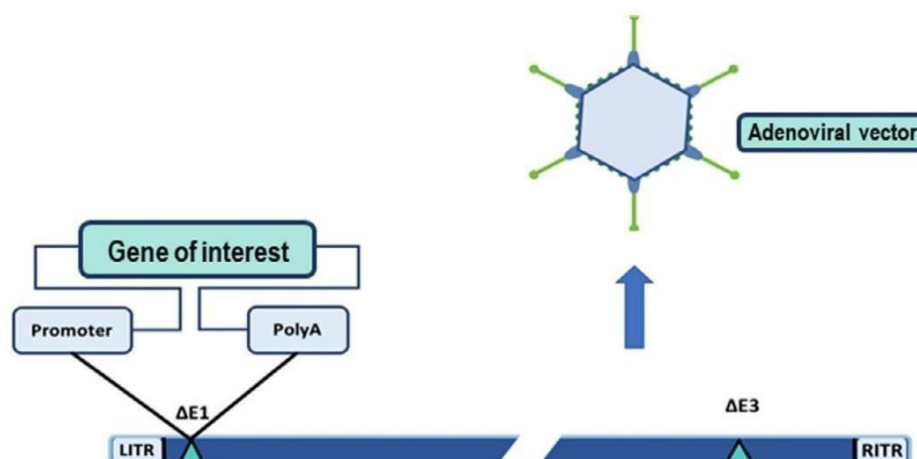
Composants Nom du vaccin	Adjuvant	Excipient	L'antigène	La valence contenue dans Une dose	Autres composants
<b>BNT162 b1 et BNT162b 2</b> (COMIRN ATY)	Sans adjuvant	<b>Lipides</b> - ALC-0315 - ALC-0159 + PEG - DSPC - Cholestérol	-ARNm COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques) Qui code pour la protéine S.	Dose de (0,3 mL) : 30 µg d'ARNm COVID-19 modifié.	- NaCl - KCl - KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> - H <sub>5</sub> Na <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P - Saccharose C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub> - eau stérile pour préparation injectables
<b>ARNm12 73(SPIKE VAX)</b>	Sans adjuvant	-Lipide SM-102 -Cholestérol - DSPC - PEG 2000 DMG	-ARNm COVID-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques SM-102) Qui code pour la protéine S.	Dose de 0,5 mL : 100 µg d'ARN messenger (ARNm)	-Trométhamine : 0,31 mg -Chlorhydrate de trométhamine : 1,18 mg -Acide acétique : 0,043 mg -Acétate de sodium trihydraté : 0,12 mg -Saccharose : 43,5 mg -Eau stérile pour préparation injectables

#### 2.3. Vaccins à vecteurs viraux

Les connaissances sur les adénovirus humains (HAdV) se développent depuis plus de cinq décennies, les plaçant parmi les virus les plus étudiés (Gonçalves *et de Vries*, 2006). La production des vaccins à vecteurs adénoviraux recombinants et non répliatifs, se fait essentiellement par la technologie de l'ADN recombinant, en remplaçant les gènes impliqués dans la réplication par des gènes d'intérêt. Pour générer un vecteur, les gènes viraux E1 et/ou E3 permettant la réplication des adénovirus, sont supprimés en utilisant des enzymes de restriction et remplacés par la séquence génomique d'un antigène d'intérêt (Fig24). Cela rend le virus incapable de se reproduire dans l'hôte après la délivrance. En revanche, pour

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

amplifier un adénovirus dépourvu du pouvoir répliquant, il faut des techniques plus adaptées à une production d'ordre industrielle, afin de produire des quantités suffisantes de vaccin et en un temps record (Andrade Mendonça S. 2021), (Elkashif *et al.*, 2021).



**Figure n°24 :** schématisation du génome du vecteur adénovirus, montrant les délétions les plus courantes et le site d'insertion du gène d'intérêt.  $\Delta E1$ , délétion de la région précoce 1.  $\Delta E3$ , délétion de la région précoce 3 (Elkashif *et al.*, 2021).

#### 2.3.1. Production de vecteurs adénoviraux déficients en répllication

Une lignée cellulaire PER.C6 (anciennement appelée HEK293 obtenue à partir de rétinoblastes embryonnaires humain), a été utilisée pour la répllication des adénovirus incompetent à la répllication, les cellules de cette lignée sont génétiquement modifiées pour contenir de manière stable les gènes E qui codent pour des éléments essentiels à la répllication des adénovirus humains (Ad5 et Ad26) ou même l'Ad simien (Gao *et al.*, 2019). Dans la fabrication des vaccins pour l'homme la lignée cellulaire HEK293 est la plus privilégiée, pour les trois bonnes raisons suivantes : c'est une lignée d'origine humaine, elle est disponible en suspension et prête pour l'utilisation et enfin elle est connue pour son efficacité pour la transfection génique (Wang L. *et al.*, 2012).

La technique qui se repose sur le clonage d'ADN "in vitro", indépendante des enzymes de restriction, a été proposée par Gibson et al, afin de produire des quantités suffisantes du génome des Adénovirus. l'ADN synthétisé est en amplifié par PCR puis cloné en plasmides et transféré dans la lignée cellulaire productrice d'Ad (HEK293), afin d'amplifier les Ad puis les purifier (Gao *et al.*, 2019).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.3.2. Les composantes essentielles des vaccins à vecteur viral contre la COVID-19

Les trois grands constructeurs, à savoir Johnson and Johnson Janssen, Gamaleya, et AstraZeneca ont utilisé la technologie d'ADN recombinant pour fabriquer leurs vaccins à adénovirus Ad5, Ad26 ou ChAd1 comme vecteurs viraux recombinants non réplicatifs codant pour la protéine S, en utilisant des cellules d'expression provenant de rétinoblastes embryonnaires de fœtus humain (tableau XV).

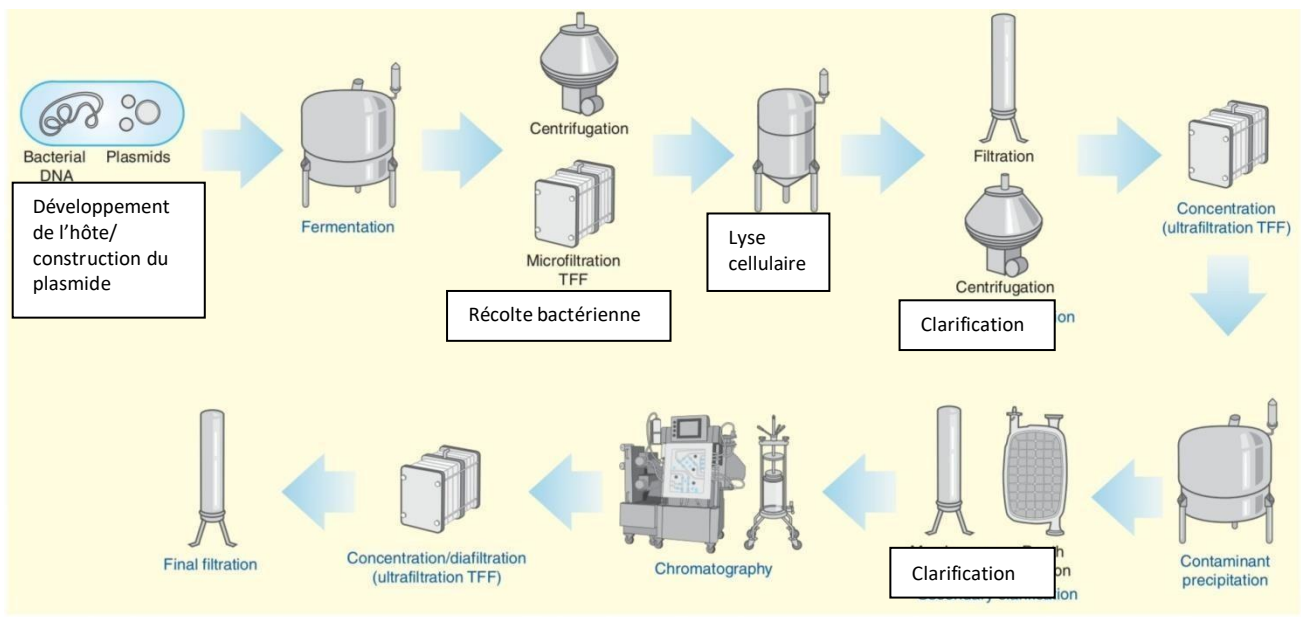
**Tableau n° XV :** Composants antigéniques et non antigéniques de trois vaccins à vecteurs viraux (mesvaccins.net, consulté le 09-2021a).

	Antigène	L'adénovirus	Lignée cellulaire amplificatrice	Valence vaccinale	Adjuvant
<b>Janssen COVID-19 Vaccine</b>	Protéine S	Ad 26	PER.C6 T et R	Une dose (0,5 mL) contient : 8,92 log <sub>10</sub> unités infectieuses (U.I.)	Sans adjuvant
<b>Sputnik v</b>	Protéine S	1 <sup>ère</sup> injection : Ad 26 2 <sup>ème</sup> injection : Ad 5	-lignée cellulaire HEK 293 ou la lignée cellulaire PER.C6 (ieb-ieb.org, 2021)	10 <sup>11</sup> particules virales recombinantes/dose	
<b>ChAdOx1 nCoV-19</b>	Protéine S	Ad 1 de Chimpanzé	-lignée cellulaire HEK 293 ou la lignée cellulaire PER.C6	Une dose (0,5 mL) contient : 2,5 × 10 <sup>8</sup> particules virales (U.I.)	

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.4. Vaccins ADN

Les vaccins à ADN sont basés sur des plasmides bactériens qui ont été modifiés pour exprimer l'antigène spécifique de l'agent pathogène (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014). Les principaux composants impliqués dans ces plasmides d'ADN modifié, sont : le promoteur, le gène d'intérêt (GOI) et généralement un gène de résistance aux antibiotiques pour la sélection. Quant à la production de plasmides à base d'*E. Coli*, des milieux de cultures riches en minéraux et en extraits de levure sont utilisés. Les bactéries amplifiées dans des bioréacteurs puis subissent un processus de lyse par des traitements alcalins ou thermiques. Les plasmides sont ensuite clarifiés et purifiés par une série de précipitation/centrifugation (Fig 24), (Lee *et al.*, 2018).



**Figure n°25 :** Schéma du processus utilisé pour la production de vaccins à ADN plasmidique, résumant les opérations unitaires (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

##### 2.4.1. Processus de fabrication des vaccins à ADN plasmidique

*Escherichia coli* K12 est le sous type le plus utilisé car en plus de sa disponibilité dans le commerce il possède la caractéristique de bien absorber les molécules d'ADNp recombinant. Après avoir cultivé des quantités suffisantes des *E. Coli* (banque de germe) une étape de transfert d'ADN recombinant est assurée soit par électroporation ou par des réactifs chimiques. Pour des raisons de qualité et de sûreté les souches bactériennes seront le sujet d'une sélection par antibiotique. Le processus de fabrication est long, en plus des étapes

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

résumées ci-dessous le processus contient aussi des étapes de contrôles de qualité à chaque étape de production (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

#### 2.4.1.1. Fermentation bactérienne

Les souches d'*E. coli* sont cultivées dans des bioréacteurs adaptés à la fermentation bactérienne à haute capacité de fermentation (en mode batch ou fed batch) allant de 50 à 500L voire même 6000L pour certains industriels (Andersson *et* Mattiasson, 2006). Le dispositif contient souvent un milieu de culture liquide riche en minéraux, un système d'oxygénation, système d'agitation et un système de chauffage/refroidissement. Cette étape prend en moyenne 2 semaines avant de passer à la récolte (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

#### 2.4.1.2. Récolte des cellules

La biomasse produite doit être purifiée et concentrée, pour cela plusieurs techniques sont utilisées telles que la centrifugation (centrifugeuse à bol plein), filtration à flux tangentiel à membrane ou à cartouche en fibre. Une fois les cellules bactériennes purifiées, une étape de lyse cellulaire est nécessaire pour libérer l'ADN plasmidique (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

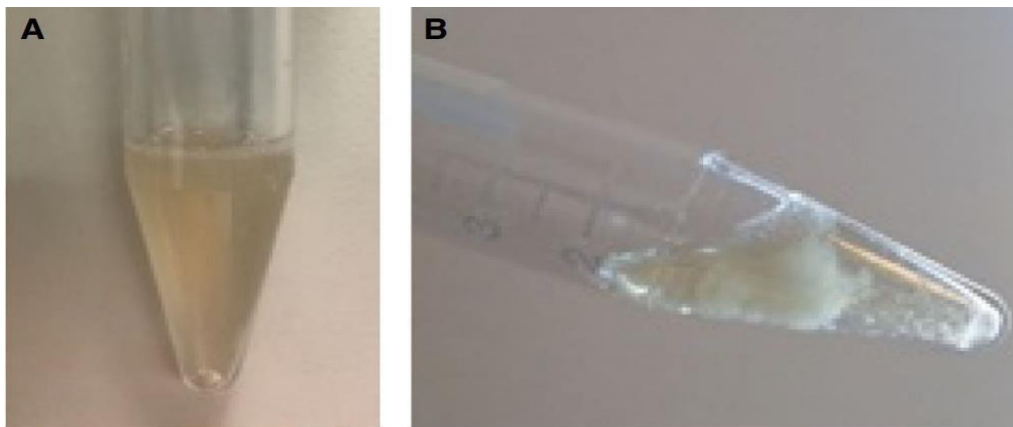
#### 2.4.1.3. Lyse des cellules

Des méthodes chimiques, physiques ou mécaniques sont utilisées pour cette étape. La lyse alcaline (NaOH à pH ~12) est la méthode la plus utilisée, accompagnée de détergents tels que le dodécylsulfate de sodium (SDS) et le Triton. Cette méthode a été largement améliorée en terme de rendement et d'efficacité par l'ajout d'ARNase d'origine bovine dans le milieu réactionnel ; afin d'améliorer l'élimination des impuretés d'ARN (Hoare *et al.*, 2005), (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014). La méthode de lyse par chaleur, avec l'ajout de lysozyme qui est une enzyme bactéricide ; permet une lyse cellulaire efficace. Cette méthode est moins utilisée à l'échelle industrielle car le lysozyme est cher et présente donc une limite économique pour le processus (Hoare *et al.*, 2005). Après la lyse cellulaire et la libération de l'ADNp, une étape de clarification afin d'éliminer les matières solides suit l'étape de la lyse et une clarification secondaire suit l'étape de Précipitation des contaminants (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

#### 2.4.1.4. Clarification

Le lysat généré lors de la lyse cellulaire contient de grosses particules, des débris cellulaires et un surnageant contenant de l'ADNp, des impuretés solubles et de fines particules colloïdales. Une filtration à flux tangentiel suit la centrifugation afin d'éliminer le maximum d'impuretés. La centrifugation a des soucis de cisaillement des ADNp se qui diminue le rendement, de ce fait, une approche récente vient de la remplacer, c'est la floculation, elle utilise des agents floculant qui forment des amas agglomérés de déchets cellulaires, ou par une alternation de congélation et de décongélation, le surnageant devient alors moins visqueux et prêt à être filtré (Wahlund *et al.*, 2004).



**Figure n°26 :** exemple de floculation par la méthode congélation/décongélation sans floculant (Schousboe *et al.*, 2020).

#### 2.4.1.5. Précipitation des contaminants

L'objectif de la précipitation des contaminants est de séparer l'ADNp en précipitant et en éliminant sélectivement les impuretés (ARN et ADN génomique à haut poids moléculaire, protéines et endotoxines). Pour cela un tampon salé, contient les additifs suivant : (chlorures tels que le lithium, le magnésium et le calcium) ; et des acétates tels que l'ammonium et le sodium et le sulfate d'ammonium ainsi que polyéthylène glycol (PEG), sont utilisés comme agents précipitant. Des filtrations profondes et des filtrations avec membranes sont ensuite utilisé pour séparer le précipité du surnageant ; c'est la clarification secondaire (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

---

#### 2.4.1.6. Purification chromatographique

Le but de la purification chromatographique, qui consiste souvent en une série de purification, est de séparer l'ADNp des impuretés résiduelles par des étapes de différentes chromatographies. La chromatographie d'échange d'anions est souvent utilisée pour la capture, généralement suivie de la chromatographie d'interaction hydrophobe et parfois de la chromatographie d'exclusion de taille (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014). Une étude récente a pris en considération l'hydrophobicité de l'ADNp pour utiliser la chromatographie d'interaction hydrophobe avec succès pour purifier de l'ADNp super enroulé en une seule étape, par écoulement des préparations d'ADNp avec un rendement de 75 et une pureté de 98 %, ce processus est adaptable pour la production à grande échelle (Bo *et al.*, 2013).

#### 2.4.1.7. Concentration et échange de tampon

Pour que l'ADNp codant pour un antigène d'intérêt soit stocké en vrac avant d'être stérilisé et formulé, ce dernier doit être concentré et mis dans un tampon adéquat afin qu'il soit purifié. Pour cela, différentes membranes ultra filtrante sont utilisées selon le type et la taille d'ADNp et les conditions du tampon. La membrane Omega™ de 100 kD permis d'éliminer 99,99 % des protéines de la cellule hôte. Pour que la séparation soit optimale et que le filtrat soit contrôlé, une baisse de pression est nécessaire lors du passage à travers les membranes (Xenopoulos *et* Pattnaik, 2014).

#### 2.4.1.8. Filtration finale et formulation

Les plasmides purifiés sont d'abord filtrés par des filtres stérilisant à membranes asymétriques en polyéthersulfone, puis la formulation plasmides/adjuvant/excipients est faite après une autre filtration qui suit l'étape de l'ajout d'adjuvant (si nécessaire). Un autre type de membrane est utilisé récemment ; filtration à membrane nitrocellulosique de 0,45 mm, qui a fait preuve d'efficacité en terme d'élimination des acides nucléiques contaminants résultant des plasmides dénaturés au cours des étapes de filtrations (Levy *et al.*, 2000).

#### 2.4.2. Présentation du vaccin INO-4800

Le vaccin INO-4800, est un vaccin à ADN codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 homologue de la souche Wuhan (tableau XVI). L'ADN plasmidique utilisé dans ce vaccin est de type p (pGX9501), produit par le laboratoire INOVIO pharmaceuticals.

### III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19

**Tableau n° XVI :** les composantes essentielles du vaccin à ADNp (INO-4800), (precisionvaccinations.com, 2021).

	Antigène	adjuvant	Stockage et logistique	Valence
<b>INO-4800</b>	-Protéine S codé dans l'ADNp (pGX9501) (precisionvaccinations.com, 2021).	-Ne contient pas d'adjuvant. -administré par voie intradermique  -amélioration de l'absorption par électroporation (mesvaccins.net, 2021a; precisionvaccinations.com, 2021).	- 1 mois à 37 °C  - 1 ans à température ambiante  - 5ans à température de réfrigération normale (precisionvaccinations.com, 2021).	- 2,0 mg par dose (chictr.org.cn, 2021).

#### 2.5. Considérations d'ordre éthique

Aucune étude ne confirme que l'ADN plasmidique des vaccins ne s'intègre pas dans les chromosomes de l'hôte, un risque de mutagenèse et d'oncogenèse est inéluctable (Pardi *et* Weissman, 2017). Pour cela, l'utilisation des vaccins doit s'accompagner d'un respect rigoureux des normes d'éthiques. Malgré l'éloignement des problèmes pratiques (doses et effets), l'éthique de l'application d'une nouvelle technologie chez l'homme doit être prise en compte lors du processus de développement d'un vaccin, notamment les vaccins à acides nucléiques (Stevens, 1992).

#### 2.6. Comparaison entre les différents types de vaccins de nouvelles générations

Contrairement aux vaccins inactivés, les vaccins à ADN et/ou à ARNm et même les vaccins sous unitaires protéiques, stimulent une immunité spécifique avec un antigène immunodominant. Les vaccins à acides nucléiques n'utilisent aucun adjuvant, n'ont pas besoin de conditions particulière de stockage, ils peuvent être conservés à température ambiante, leur production est plus rapide et évolutive selon les variant du virus mutant.

### **III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19**

---

#### **Conclusion**

L'évolution des vaccins (première, deuxième et troisième génération) et les méthodes de production de vaccins (in ovo, en culture cellulaire ou par acide nucléique, etc.) sont relativement liées les unes aux autres. Au fur et à mesure que la technologie des vaccins a progressé, les méthodes de production et d'analyse des vaccins ont évolué en parallèle. Produire un vaccin plus efficace, plus immunogène, plus sûr, plus économique et plus pratique ; c'est l'objectif de toutes évolutions apportées à la vaccination. La vaccinologie regroupe en son sein plusieurs disciplines telles que, la pharmacologie, la biologie, la biotechnologie, l'informatique et la bioinformatique, etc. Toutes ces disciplines ensemble, permettent également l'identification de nouvelles cibles pour la recherche sur les vaccins.

### **III. Méthodes et techniques utilisées dans la fabrication des vaccins COVID19**

# IV



## *Partie expérimentale*



## IV. Etude statistique

---

### 1. Etude et objectifs

#### 1.1. Lieu d'étude

Polyclinique de Freha, appelé aussi « Polyclinique Chahid Bachir Mohand », a été construis en 1982 en tant que dispensaire dans la commune de Freha. Il a été transformé en polyclinique en 2010 afin de satisfaire la population en pleine expansion. Il s'agit d'une structure sanitaire qui dépend de l'unité mère du l'Hôpital Meghnef Lounes d'AZAZGA. Elle se situe au centre-ville de Freha, près du siège de l'APC et de l'école primaire Ait Youcef Mouhand. Elle est dotée d'un service d'urgence, de deux salles d'infirmieries, deux salles de consultations médicales, d'un cabinet dentaire, d'une cuisine et récemment elle est dotée d'un générateur d'oxygène d'une puissance de 10 000 L, grâce à une cagnotte honorée par l'ensemble des habitants de la commune suite au manque de cet infrastructure lors de la troisième vague de la pandémie de COVID-19.

#### 1.2. Type et période d'étude

Depuis le début de l'année 2021 certains vaccins étaient déjà disponibles dans notre pays, tels que le vaccin de Sinovac, d'AstraZeneca, de Sinopharm, de Gamaleya (Spotnik V) et plus récemment le vaccin de Johnson and Johnson Janssen. Au sein de la commune de Freha la première dose d'AstraZeneca a été injectée le 04 Mai 2021. La durée de notre étude s'est étalée sur une période de 3 semaines.

Pour se faire, nous avons consulté le registre de la vaccination après avoir un avis favorable de la part de la responsable de la vaccination Dr Belazouz S. (voir Annexe 1), grâce auquel nous avons récolté un bon nombre de données et d'informations telles que les variables démographiques, le nombre de doses injectées, la répartition des vaccins sur la population selon l'âge, le genre, les antécédents médicaux ainsi que le respect du délai des rappels.

#### 1.3. Outils d'étude

Le registre de la vaccination spécial COVID-19, de l'année 2020/2021. C'est un registre où toutes personnes vaccinées contre la COVID-19 doit être inscrite. Ce registre est imposé par le ministère de la santé pour toutes les institutions sanitaires du pays y compris les pharmacies d'officines. Pour chaque vacciné, les informations suivantes doivent être

## IV. Etude statistique

---

mentionnées sur le registre : le nom et prénom, date de naissance, lieu de résidence, numéro de téléphone, date et identifiant de la première dose, date et identifiant de la deuxième dose.

### 1.4. Objectifs de l'étude

Effectué une étude épidémiologique dans le cadre d'une campagne de vaccination dans la commune de Freha (Tizi-Ouzou). L'objectif est d'identifier la relation entre le respect du délai des rappels et le genre des vaccinés et de répondre à la question suivante : les hommes respectent-ils les délais mieux que les femmes? Ainsi que d'identifier si les comorbidités chez les deux genres (femmes/hommes) influent sur le nombre de vaccinés. En utilisant la méthode de Khi-deux.

### 1.5. Critères d'inclusion

Pour notre étude, nous avons inclus tous les participants ayant les informations suivantes : nom et prénom, date de naissance, lieu de résidence, numéro de téléphone, date de la première injection ainsi que l'identifiant de la dose et date de la deuxième dose ainsi que son identifiant.

### 1.6. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre étude les participants qui n'ont pas de date de naissance ou la date de la première et de la deuxième injection.

### 1.7. Difficultés rencontrées

Le manque de moyens informatiques et de personnels pour l'enregistrement des participants vaccinés lors de La vaccination en masse contre la COVID-19, font que l'étude sur ce registre soit difficile. Premièrement, chercher plus de 7 paramètres statistiques dans un registre écrit à la main et qui contient plus de 1800 inscrit à la vaccination, est une tâche délicate. Deuxièmement, les informations manquants chez certains participants inscrits sur le registre nous a obligé de les éliminer dans notre étude. Troisièmement, nous avons le droit de consulter le registre uniquement les jours de la vaccination, deux jours par semaine.

## 2. Résultats et discussion

### 2.1. Matériels et méthodes

La récolte des informations est faite manuellement et minutieusement car la version numérique de registre n'est pas disponible. Une fois que tous les paramètres utiles à notre

## IV. Etude statistique

---

étude sont rassemblés on a procédé par le logiciel Microsoft office Excel 2007 pour effectuer les diagrammes en battons, les secteurs et les pourcentages. Nous avons utilisé le test de Khi-deux pour mettre en relations nos données, le seuil de signification été fixé à 0.05 (5%).

### 2.2. Résultats

#### 2.2.1. Répartition générale des vaccinés

Dans cette partie, nous avons décidé de répartir l'ensemble des participants sur l'ensemble des vaccins administrés selon l'âge, le genre, lieu de résidence (commune ou hors commune) et les antécédents médicaux. Mais aussi spécifiquement pour chaque vaccin.

##### a) Selon l'âge

Nous avons réparti les participants vaccinés en quatre tranches d'âges différentes. Sur une totalité de 1778 cas étudiés, la tranche d'âge la plus vaccinée est la [65-100[ avec 38% (n=675) de vaccinés. La moins vaccinée est celle de [18-29] avec 3.4 % (n=62) de vaccinés (Figure n°1).

Le vaccin d'AstraZeneca : sur un total de 301 vaccinés la tranche d'âge la plus vaccinée est la [65-100[, avec 71% (n=214) de vaccinés. Le vaccin de Sinopharm sur un total 386 vaccinés la tranche d'âge la plus vaccinée est la [65-100[, avec 34% (n=132) de vaccinés. Tandis que, sur un total de 1091 vaccinés par le vaccin de Sinovac, la tranche d'âge la plus vaccinée est celle de [30-49] avec 43% (n=472) de vaccinés. La tranche d'âge la moins vaccinée par AstraZeneca, Sinopharm et Sinovac est celle de [18-29] avec respectivement 1% (n= 2), 5% (n=18) et 4% (n=42) de vaccinés.

Le vaccin le plus sollicité par la population est celui de Sinovac et cela pour toutes les tranches d'âge (Figure n°2). La moyenne d'âge de la population vacciné dans la commune de Freha est de 60 ans.

## IV. Etude statistique

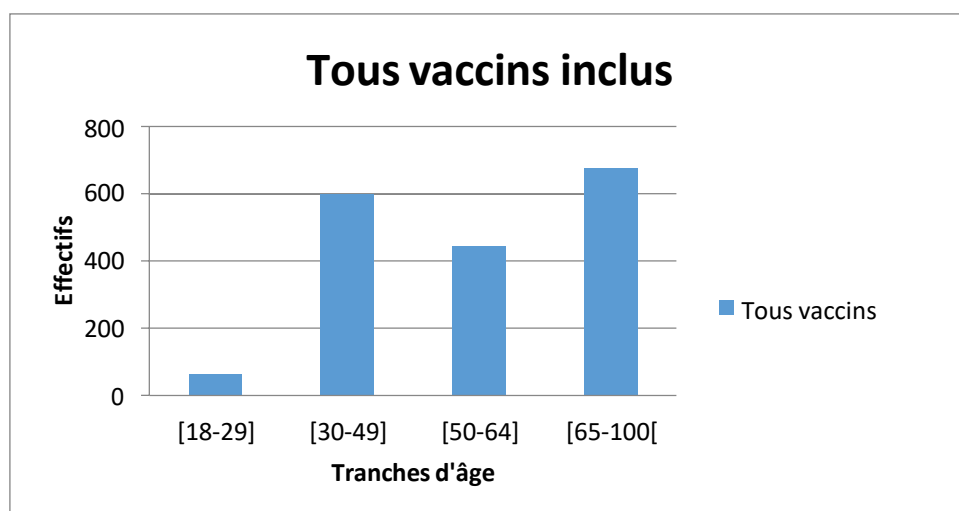


Figure n °1 : répartition des vaccinés selon l'âge, tous vaccins inclus.

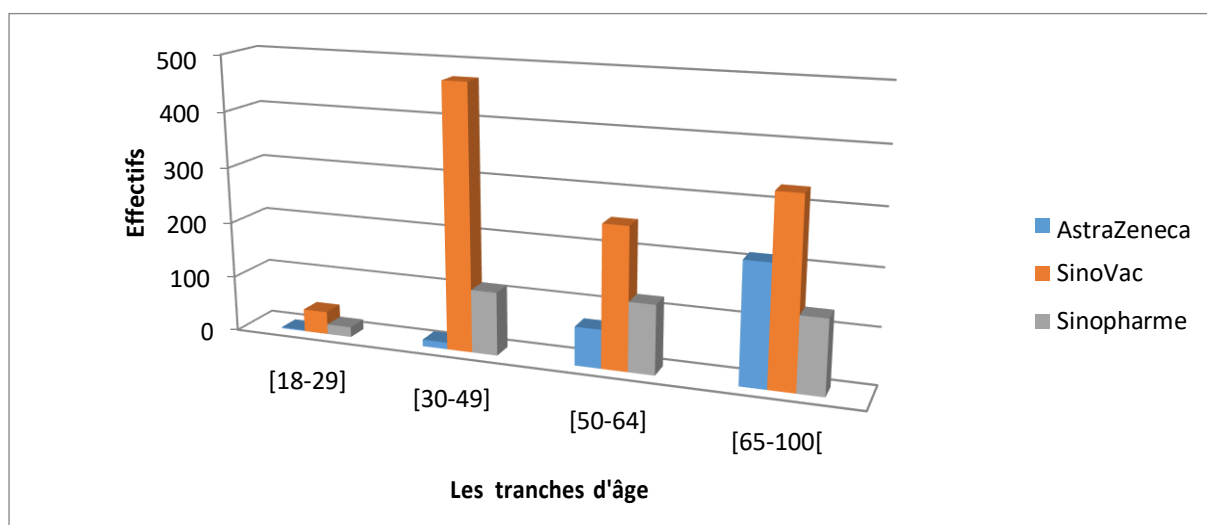


Figure n °2 : répartition des vaccinés selon l'âge, pour chaque vaccin.

### b) Selon le genre

Sur l'ensemble des participants vaccinés, 60% sont des hommes et le genre féminin représente 40% des vaccinés (Figure 3). Nous notons alors une dominance du genre masculin.

Pour chaque vaccin une légère prédominance masculine est aussi enregistrée, sachant que pour AstraZeneca 65% (n=195) sont des hommes et uniquement 35% (n=106) sont des femmes, pour Sinovac, 60% (n=658) sont des hommes et 40% (n=433) sont des femmes, pour Sinopharm, 54% (n=207) sont des hommes et 46% (n=179) sont des femmes (Figure 4).

## IV. Etude statistique

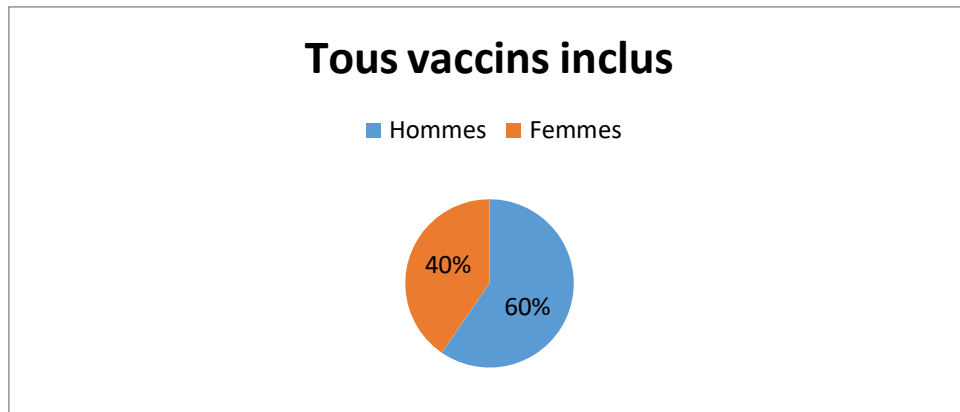


Figure n °3 : répartition des vaccinés selon le genre, tous vaccins inclus.

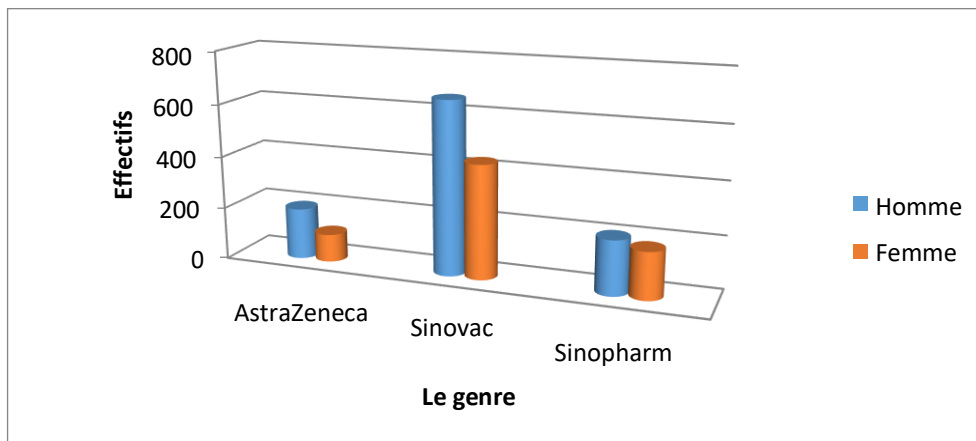
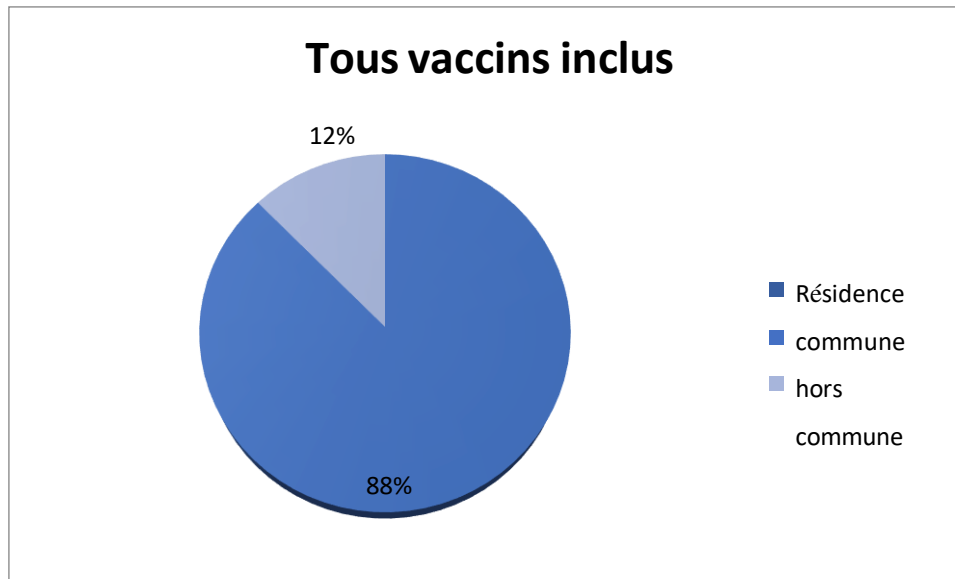


Figure n °4 : répartition des vaccinés selon le genre, pour chaque vaccin.

### c) Selon leur lieu de résidence

Sur l'ensemble des participants vaccinés, 88% sont des habitants de la commune et les habitants hors commune représentent uniquement 12% des vaccinés.



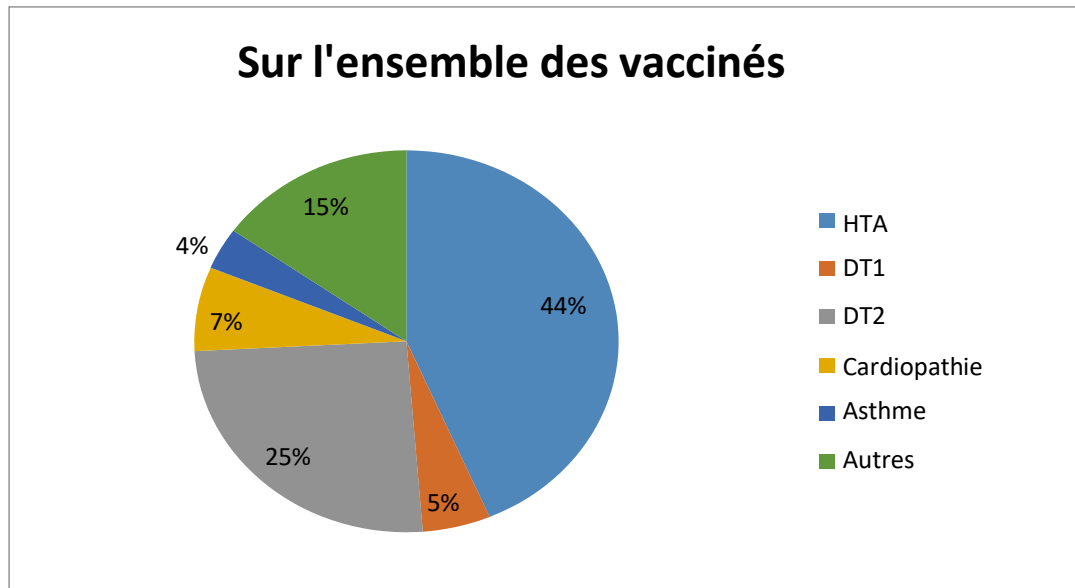
**Figure n °5** : répartition des vaccinés selon leur lieu de résidence.

### d) Selon les antécédents médicaux

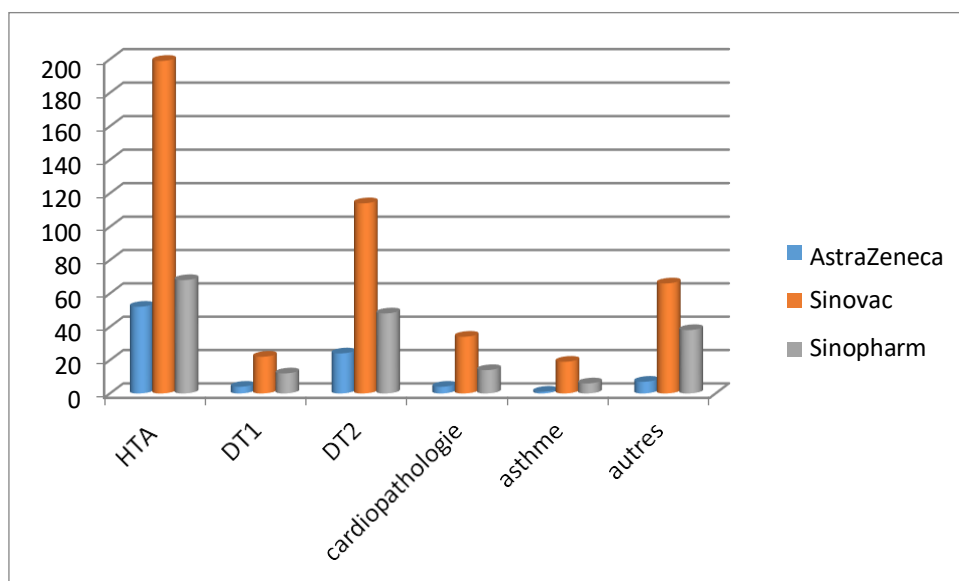
Sur les 1778 cas étudiés, 41% (n=732) avaient des antécédents médicaux. Sur les 732 des participants ayant présentés des antécédents médicaux, l'hyper tension artériel (HTA) est l'antécédent majoritairement retrouvé avec un pourcentage de 44% (n=319), suivi du diabète type 2 (DT2) avec 25% (n=186). Les autres maladies telles que, le goitre, diabète, cardiopathie, épilepsie, Alzheimer, anémie, dyslipidémie, adénome prostatique, asthme et maladies psychiatriques, sont présentées par 15% (n=111) des vaccinés (Figure n°6).

Le vaccin qui contient le plus de participants ayant déclarés avoir des antécédents médicaux sur les 732 enregistrés est le vaccin de Sinovac 62% (n=452), avec un pourcentage de 27% pour l'hypertension HTA, 16% pour diabète type 2 et 9% pour les autres antécédents (Figure n°7).

## IV. Etude statistique



**Figure n °6** : répartition des vaccinés selon leurs comorbidités, tous vaccins inclus.



**Figure n °7** : répartition des vaccinés selon leurs comorbidités, pour chaque vaccin.

### 2.2.2. Fréquence de la vaccination

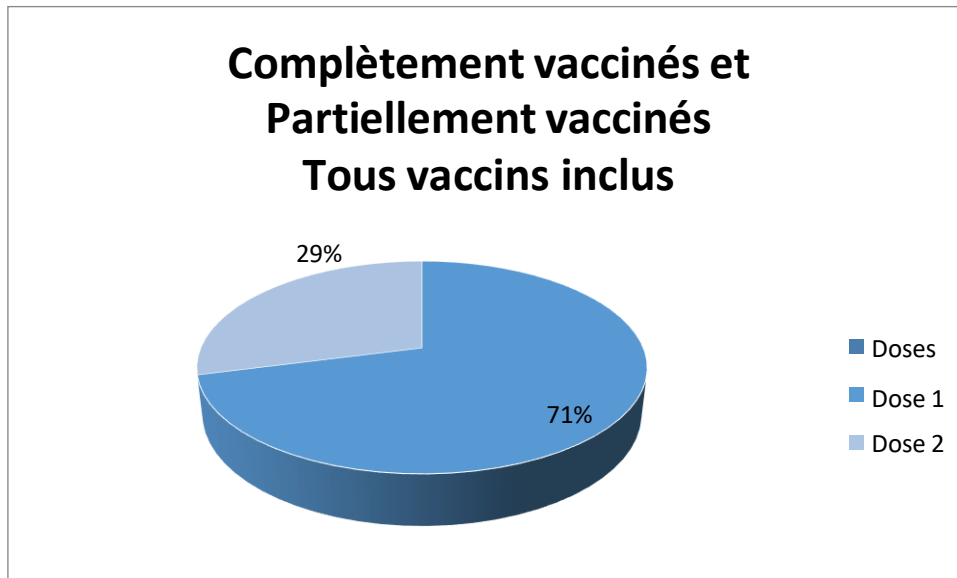
#### e) Complètement et partiellement vaccinés

Sur l'ensemble des participants vaccinés, 71% sont complètement vaccinés et 29% ont pris seulement une dose du vaccin (Figure n°8).

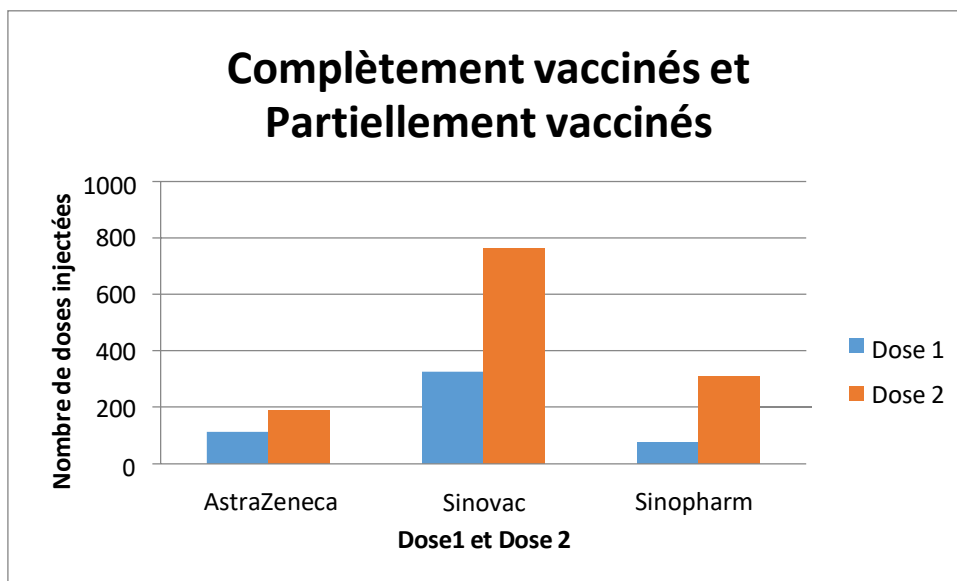
Pour les vaccins AstraZeneca, Sinovac et Sinopharm les pourcentages des participants complètement vaccinés sont respectivement, 63% (n=189), 70% (n=764) et 80% (n=309) sur

## IV. Etude statistique

L'ensemble des vaccinés. Les vaccinés ayant pris une seule dose représentent respectivement, 37% (n=112), 30% (n=327) et 20% (n= 77). (Figure n°9)



**Figure n °8** : proportion de complètement vaccinés et partiellement vaccinés, tous vaccins inclus.



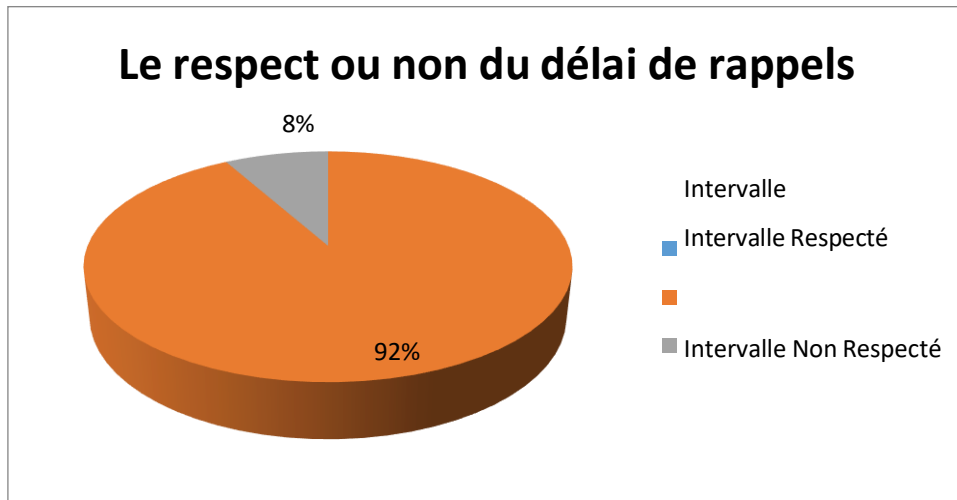
**Figure n °9** : proportion de complètement vaccinés et partiellement vaccinés, pour chaque vaccin.

### f) Respect ou non de l'intervalle entre les doses

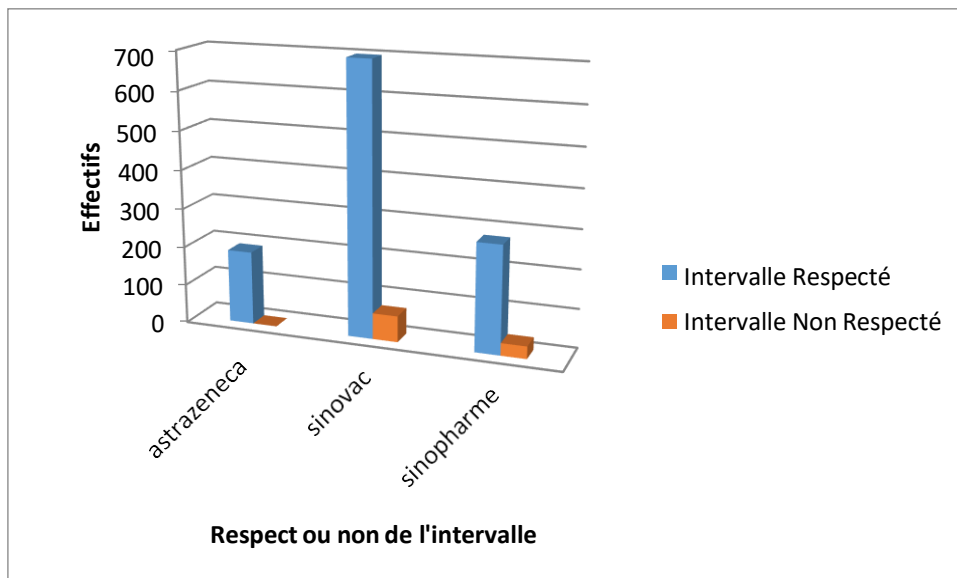
Sur l'ensemble des participants complètement vaccinés, 8% n'ont pas respecté le délai recommandé entre les doses, dont 4.3% (n=54) sont des hommes et 3.7% (n=49) sont des femmes (Figure n°10).

## IV. Etude statistique

100% (n=189) des participants ayant pris 2 doses du vaccin d'AstraZeneca ont respecté le délai entre les doses, et 10% (n=74) des participants ayant pris 2 doses du vaccin de Sinovac n'ont pas respecté le délai entre les 2 doses, tandis que 90% (n=690) l'ont fait. Uniquement 9% (n=29) des participants ayant pris 2 doses du vaccin de Sinopharm n'ont pas respecté le délai entre les doses, tandis que 91% l'ont fait (Figure n°11).



**Figure n °10 :** proportion de ceux qui en respecté ou pas, le délai de rappel, tous vaccins inclus.



**Figure n °11 :** proportion de ceux qui ont respecté ou pas, le délai de rappel, pour chaque vaccin.

## IV. Etude statistique

### 3. Statistiques descriptives

Dans cette partie, nous nous proposons de mettre en relation certaines données récoltées lors de notre étude, en utilisant un test statistique appelé test de Khi-deux (ou Khi carré).

#### 3.1. Test de Khi-deux

##### 3.1.1. Relation entre le genre des vaccinés et le respect ou non-respect du délai du rappel des vaccins

Dans cette étape nous cherchons s'il existe une relation entre le genre des vaccinés et le respect ou non du délai du rappel des vaccins dans la commune de Freha.

#### Calculs des mesures d'associations épidémiologiques et de l'Odd Ration

	Délai respecté	Délai non respecté	Total
Hommes	695 (687,87) a	54 (61,13) b	749
Femmes	464 (471,13) c	49 (41,87) d	513
Total	1159	103	1262

Tableau n° XVII : tableau de contingence (1).

⇒ Tester l'Indépendance entre le genre des participants vaccinés et le respect du délai de rappel à Freha.

- Type de variables : qualitative

On prend  $\alpha = 0.05 \rightarrow 5\%$

||

$$ddl = (2-1)(2-1) = 1$$

— 1

Les effectifs calculés :

$$Ca = 749 \times 1159 \div 1262 = 687,87$$

$$Cb = 749 \times 103 \div 1262 = 61,13$$

$$Cc = 513 \times 1159 \div 1262 = 471,13$$

$$Cd = 513 \times 103 \div 1262 = 41,87$$

- Tous les effectifs théoriques (calculés)  $\geq 5$  — 2

De (1) et (2), on peut appliquer le test de  $X^2$  de Pearson :

## IV. Etude statistique

On propose deux Hypothèses :

- Hypothèse nulle  $H_0$  : le genre n'a pas d'influence sur le respect ou non du délai de rappel des vaccins dans la commune de Freha.
- Hypothèse  $H_1$  : il existe une dépendance entre le genre et le respect ou non du délai de rappel de vaccins à Freha.

**Le calcul de  $X^2$  :**

$$X^2 = \frac{(O_i - C_i)^2}{C_i} \quad \text{Et} \quad \text{ddl} = 1$$

$$X^2 = [(695-687,87)^2 / 687,87] + [(54-61,13)^2 / 61,13] + [(464-471,13)^2 / 471,13] + [(49-41,87)^2 / 41,87]$$

$$X^2 = 2.13$$

- Le  $X^2$  calculé (2.13) est inférieur au  $X^2$  de la table de Khi-2 (3.84), (annexe 2).

→ On ne peut pas rejeter  $H_0$

→ Le genre n'a pas d'influence sur le respect ou non du délai des rappels des vaccins à Freha.

### 3.1.2. Relation entre le genre et les comorbidités des vaccinés

Dans cette étape nous cherchons à démontrer si c'est les femmes avec comorbidités qui sont les plus vaccinées ou c'est les hommes avec comorbidités qui sont les plus vaccinés dans la commune de Freha. Nous avons utilisé les mêmes étapes précédentes (test de Khi-deux).

	Comorbidités (+)	Comorbidités (-)	Total
Hommes	270	790	1060
Femmes	307	411	718
Total	577	1201	1778

**Tableau n° XVIII :** Tableau de contingence (2)

**On propose deux hypothèses :**

- Hypothèse nulle  $H_0$  : les comorbidités chez les deux genres (femmes/hommes) n'influent aucunement le nombre de vaccinés dans la commune de Freha.

## IV. Etude statistique

---

- Hypothèse  $H_1$  : il existe une influence des comorbidités chez les genres sur le nombre des vaccinés dans la commune de Freha.

$$X^2 = \frac{(O_i - C_i)^2}{C_i} \quad \text{Et} \quad \text{ddl} = 1$$

$$X^2 = 58.35$$

- Le  $X^2$  calculé (58.35) est supérieur au  $X^2$  de la table de Khi-2 (3.84), (annexe 2).

→ L'hypothèse  $H_0$  est donc rejetée.

→ Il existe donc une influence des comorbidités chez les genres sur le nombre des vaccinés dans la commune de Freha. Nous avons constaté que les femmes avec comorbidités sont les plus vaccinées que les hommes avec comorbidités.

### Calcul de l'Odd Ratio

$$\text{OR} = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{270 \times 411}{790 \times 307} = 0.48$$

**OR < 1** → les Hommes avec comorbidités se vaccinent moins par rapport aux Femmes avec comorbidités.

### Discussion

La maladie respiratoire liée au coronavirus ne date pas d'aujourd'hui, depuis son apparition en 2002 en Chine, les chercheurs ont opté pour la production d'un éventuel vaccin efficace afin de maîtriser ce virus émergent.

Après le Moyen Orient, où le virus a fait de nombreux cas de mort en 2012, le virus réapparut une autre fois en Chine vers la fin 2019 puis dans le monde entier, mais cette fois-ci il est plus virulent. En plus des mesures de distanciation sociale, de port de masques et de confinement, la vaccination est le moyen de protection et de prévention le plus sûr et le plus pratique. La mise à jour des statistiques et des études épidémiologiques de la vaccination dans le monde se fait régulièrement, gérée par des sites spécialisés dans le domaine épidémiologique. Mais dans les pays comme l'Algérie la numérisation des infrastructures sanitaires n'est pas généralisée, ce qui nous a poussé à faire une étude épidémiologique descriptive sur la vaccination dans la commune de Freha.

## IV. Etude statistique

---

L'étude que nous avons menée sur un registre de vaccination complété en six mois a mis en évidence 1853 enregistrés pour la vaccination dont on a étudié 1778 vaccinés. Ce chiffre est minime par rapport aux données d'études menées dans d'autres pays comme c'est le cas au Canada où ils ont mené une étude sur un total de 67 866 participants (étude de cohorte facteurs de risques sur la vaccination anti-COVID-19 dans certaines provinces Canadiennes) (McAlister *et al.*, 2021).

La cause qui fait que les chiffres des participants enregistrés est minime c'est en partie par rapport à la méfiance de la population de la vaccination, car les fausses rumeurs et théories complotistes circulent largement au sein de la population. En d'autre part c'est le manque de vaccins et des infrastructures consacrées à ce genre de situation, qui rend l'accès aux vaccins n'est pas assuré à 100%. Parfois les participants attendent plusieurs semaines après leur inscription pour être enfin vaccinés. La stratégie de la vaccination contre la COVID-19 se diffère d'un pays à un autre et d'une région à une autre, selon les moyens économiques, culturelles, intellectuelles et infrastructurelles consacrées à cette pandémie. Dans certains pays où la politique sanitaire est bien établie, des vaccinodromes spécialement pour la vaccination en masse contre la COVID-19, ont été construits, comme c'est le cas au Canada et dans plusieurs autres pays européens (Ika et Paché, 2021).

La moyenne d'âge des vaccinés dans notre étude est de 60 ans, ce qui correspond aux résultats trouvés dans d'autres études. En effet les autres études épidémiologiques publiées, ont tendance à étudier des groupe de vaccinés qui présentent spécifiquement une maladie chronique précise. Comme c'est le cas dans l'étude menée par Dr Ghram L. et ses collaborateurs en 2021 en Tunisie où l'âge moyen des patients diabétiques vaccinés contre la COVID-19 était de 57 ans (Ghram *et al.*, 2021). Une autre étude menée par Massip et ses collaborateurs où la moyenne d'âge des patients atteint de Zona après la vaccination contre la COVID-19, en Pas-de-Calais dans le nord de la France, était de 63 ans (Massip *et al.*, 2021).

Après avoir étudié tous les vaccinés enregistrés dans le registre, nous avons constaté que le genre masculin prédomine le genre féminin d'environ un tiers, ce qui ne correspond pas à toutes les études publiées à travers le monde. Une étude menée par Jabal et ses collaborateurs sur les travailleurs de la santé en Israël, de décembre 2020 à janvier 2021, sur un total de 514 vaccinés par le vaccin de Pfizer BioNtech, le genre féminin représente 62 % des vaccinés (Jabal *et al.*, 2021). En tenant compte de ces résultats publiés et le test de Khi-

## IV. Etude statistique

---

deux que nous avons effectué on constate que le genre n'a pas d'influence direct sur le nombre des vaccinés.

Dans une étude menée par Detoc et ses collaborateurs sur l'intention de participer à une étude d'essai clinique, seul 19% (n=627) des participants qui veulent se faire vacciné contre la COVID-19 présentaient des antécédents médicaux, dont 8% (n=260) avaient l'hyper tension artérielle (Detoc *et al.*, 2020). Alors que dans notre étude sur l'ensemble des vaccinés 41% (n=732) avaient des antécédents médicaux, et presque la moitié d'entre eux (n=319) avaient l'hyper tension artérielles. Dans notre étude nous avons testé l'influence des comorbidités chez les genres sur le nombre des vaccinés en utilisant le test de Khi-deux. Nous avons constaté que les femmes avec comorbidités sont les plus vaccinées que les hommes avec comorbidités.

Dans une étude menée par Mohammadi et ses collaborateurs à Mashhad en Iran, consiste à identifier l'accessibilité aux centres de vaccination prenant en compte l'âge de la population, l'emplacement géographique des centres de vaccination, l'accès aux transports en commun, etc. Trois niveaux d'accessibilité ont été mis en évidence, à savoir, très accessible, accessible et plutôt accessible. Ils ont constaté que l'accessibilité aux centres de vaccination est mieux assurée dans les centre vaccinaux situés dans la partie centrale de la ville (Mohammadi *et al.*, 2021). Comparant aux résultats de notre étude, le centre de vaccination de Freha est accessible vu que 80% des vaccinés sont des habitants de différents villages de la même commune et que 38% des vaccinés ont plus de 65 ans.

Sur l'ensemble des vaccinés que nous avons étudiés, 61% (n=1091) ont pris le vaccin de Sinovac, dont 7% (n=74) n'ont pas respecté le délai du rappel recommandé. 22% (n=386) ont pris le vaccin de Sinopharm, dont 8% n'ont pas respecté le délai du rappel recommandé. 17% ont pris le vaccin d'AstraZeneca, dont la totalité de ceux qui ont pris deux doses ont respecté le délai du rappel recommandé pour ce vaccin. 29% (n=516) ont pris uniquement une dose. En effet, le respect ou non du délai de rappel peut dépendre de plusieurs facteurs, tels que, la disponibilité des vaccins, la négligence des vaccinés, la réinfection post vaccinale et en fin le délai proposé par les fabricants des vaccins. D'ailleurs, dans une étude menée par Castagna et ses collaborateurs à l'hôpital de Tenon à Paris, 225 patients supposés à haut risque allergique ont été vaccinés contre la COVID-19. Huit patients sur 225 n'ont pas eus la deuxième dose, dont Sept étaient inaptes en raison d'une réinfection COVID-19 et Un patient a été perdu de vue (Castagna *et al.*, 2021).

## **IV. Etude statistique**

---

En Huit Novembre 2021, le nombre total des vaccinés ayant pris une seule dose dans notre commune, est de 1778 vaccinés, face aux prés de six millions et demis vaccinés (6 418 827), soit 14.6 %de la population de notre pays. Pour la même date le nombre total des vaccinés ayant pris deux doses dans notre commune est de 1262 vaccinés, face aux prés de cinq millions vaccinés (4 897 288), soit 11.2% de la population (source : ourworlindata.org).



# *Conclusion Générale*



## Conclusion Générale

---

Le développement rapide de vaccins en réponse à la pandémie de COVID-19 est un succès sans précédent. Cependant, de nombreux vaccins n'ont pas été homologués par l'Organisation mondiale de la santé. Les vaccins inactivés représentent le type le plus classique des vaccins utilisés contre la COVID-19 ; leur efficacité contre la mortalité et les infections symptomatiques a été confirmée par plusieurs études cliniques. Les vaccins à ARNm, qui représentent une première dans la conception de vaccins, se sont révélés efficaces contre l'infection symptomatique par le SARS-CoV-2 lors d'essais cliniques de phase 3 et d'observations dans la "vraie vie". De même pour les vaccins basés sur différents virus du SARS-CoV-2, utilisés comme vecteurs de l'ADN codant pour la protéine S du SARS-CoV-2, qui se sont révélés être une stratégie très prometteuse. Néanmoins, une fraction de la population acquiert une immunité contre certains adénovirus (tels que Ad5), en raison des infections saisonnières causées par ces virus. En l'occurrence, l'efficacité des vecteurs adénoviraux dérivés de ces sérotypes est entravée. Cette immunité peut neutraliser partiellement ces adénovirus, limitant ainsi leur efficacité. Afin d'éviter cette réponse immunitaire naturelle anti-AdV5, des adénovirus de sérotypes plus rares (comme Ad26) ou infectant d'autres espèces de primates, comme le chimpanzé (ChAd) ont été utilisés.

Un vaccin efficace ne dépend pas seulement de son efficacité protectrice, qui est en fonction de la population vaccinée (en fonction des comorbidités, de l'âge, de la grossesse ou de l'allaitement), mais également de son efficacité contre les variants viraux, de la durée de la protection qu'il induit et de son innocuité à long terme. Les observations notées à la suite d'infections naturelles ou de vaccinations ont montré que les anticorps neutralisants sont essentiels pour une protection efficace contre la maladie. Le taux d'anticorps anti-virus requis pour une protection optimale n'est pas encore clairement défini, pas plus que leur persistance dans le temps. Le comité scientifique international discute la possibilité de réduire le délai de la troisième dose de six mois à seulement trois mois.

Chaque approche du développement des vaccins contre le SARS-CoV-2 constitue un défi. Les scientifiques ont collaboré et collaborent encore méticuleusement, à l'échelle mondiale afin que la production puisse se faire d'une manière succincte et efficace. Les coûts de production et de vente, les contrôles de qualité, la mise au point de méthodes de production avancées et la résolution des problématiques liés aux stratégies de stockage des vaccins (à titre d'exemple : la très basse température requise pour stocker les vaccins à ARN) sont autant de facteurs à prendre en compte pour lutter efficacement contre la maladie et assurer un accès équitable, cosmopolite et rapide aux vaccins.



# *Bibliographie*



## Références Bibliographiques

---

### A

- Akira, S., Uematsu, S., et Takeuchi, O. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124(4), 783- 801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
- Alameh, M.-G., Weissman, D., et Pardi, N. (2020). *Messenger RNA-Based Vaccines Against Infectious Diseases* (p. 1- 35). Springer. [https://doi.org/10.1007/82\\_2020\\_202](https://doi.org/10.1007/82_2020_202)
- alamyimages.fr (2021, novembre 2). 27 mars 2021, Hessen, Marburg : En portant des combinaisons de protection pour tout le corps, les assistants de laboratoire de la société Biontech simulent les dernières étapes de la production du vaccin Corona sur un bioréacteur dans une salle blanche du nouveau site de production de Marburg. Selon des déclarations antérieures de la société, 250 millions de doses du vaccin de Biontech et de son partenaire américain Pfizer doivent être produites à Marburg au cours du premier semestre 2021. Une fois l'usine de Marburg entièrement opérationnelle, l'entreprise prévoit y produire 750 millions de doses du vaccin COVID-19 chaque année. Photo : Boris Roessler/dpa Photo Stock - Alamy. <https://www.alamyimages.fr/27-mars-2021-hessen-marburg-en-portant-des-combinaisons-de-protection-pour-tout-le-corps-les-assistants-de-laboratoire-de-la-societe-biontech-simulent-les-dernieres-etapes-de-la-production-du-vaccin-corona-sur-un-bioreacteur-dans-une-salle-blanche-du-nouveau-site-de-production-de-marburg-selon-des-declarations-anterieures-de-la-societe-250-millions-de-doses-du-vaccin-de-biontech-et-de-son-partenaire-americain-pfizer-doivent-etre-produites-a-marburg-au-cours-du-premier-semester-2021-une-fois-l-usine-de-marburg-entierement-operationnelle-l-entreprise-prevoit-y-produire-750-millions-de-doses-du-vaccin-covid-19-chaque-annee-photo-boris-roessler-dpa-image416938704.html>
- Alturki, S. O., Alturki, S. O., Connors, J., Cusimano, G., Kutzler, M. A., Izmirly, A. M., et Haddad, E. K. (2020). The 2020 Pandemic : Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*, 11, 1880. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01880>
- Amanat, F., et Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines : Status Report. *Immunity*, 52(4), 583- 589. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Andersson, J., et Mattiasson, B. (2006). Simulated moving bed technology with a simplified approach for protein purification. Separation of lactoperoxidase and lactoferrin from

## Références Bibliographiques

---

they protein concentrate. *Journal of Chromatography. A*, 1107(1- 2), 88- 95.

<https://doi.org/10.1016/j.chroma.2005.12.018>

Andrade Mendonça Samir. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. (2021) 697, <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00356-x>.pdf. (s. d.).

### B

Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., Diemert, D., Spector, S. A., Roupael, N., Creech, C. B., McGettigan, J., Khetan, S., Segall, N., Solis, J., Brosz, A., Fierro, C., Schwartz, H., Neuzil, K., Corey, L., ... Zaks, T. (2020). Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2035389. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

Bayram, A., Demirbakan, H., Günel Karadeniz, P., Erdoğan, M., et Koçer, I. (2021). Quantitation of antibodies against SARS- CoV- 2 spike protein after two doses of CoronaVac in healthcare workers. *Journal of Medical Virology*, 10.1002/jmv.27098. <https://doi.org/10.1002/jmv.27098>

Bezbaruah, R., Borah, P., Kakoti, B. B., Al-Shar'I, N. A., Chandrasekaran, B., Jaradat, D. M. M., Al-Zeer, M. A., et Abu-Romman, S. (2021). Developmental Landscape of Potential Vaccine Candidates Based on Viral Vector for Prophylaxis of COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 635337. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.635337>

Batteux, F. (2014). *Pr Frédéric Batteux. Immunité Vaccinale, plateforme d'immuno-monitori*

Blin, A. (2021). La fabrication d'un vaccin, un processus très encadré. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(606), 45- 48. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.03.019>

Bo, H., Wang, J., Chen, Q., Shen, H., Wu, F., Shao, H., et Huang, S. (2013). Using a single hydrophobic-interaction chromatography to purify pharmaceutical-grade supercoiled plasmid DNA from other isoforms. *Pharmaceutical Biology*, 51(1), 42- 48. <https://doi.org/10.3109/13880209.2012.703678>

Boireau, P., et Pagès, J.-C. (2021). *Sur quels mécanismes repose le développement des vaccins visant le SARS-CoV2 ?* 24.

Bouvet, M., Ferron, F., Imbert, I., Gluais, L., Selisko, B., Coutard, B., Canard, B., et Decroly, E. (2012). Stratégies de formation de la structure coiffée chez les virus à ARN. *médecine/sciences*, 28(4), 423- 429. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012284021>

## Références Bibliographiques

---

- Brisse, M., Vrba, S. M., Kirk, N., Liang, Y., et Ly, H. (2020). Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*, *11*, 583077. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583077>
- Bukhari, S. N. H., Jain, A., Haq, E., Mehbodniya, A., et Webber, J. (2021). Ensemble Machine Learning Model to Predict SARS-CoV-2 T-Cell Epitopes as Potential Vaccine Targets. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *11*(11), 1990. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111990>
- Bull, J. J. (2015). Evolutionary reversion of live viral vaccines: Can genetic engineering subdue it? *Virus Evolution*, *1*(1), vev005. <https://doi.org/10.1093/ve/vev005>

### C

- Canoui, E., et Launay, O. (2019). Histoire et principes de la vaccination. *Revue des Maladies Respiratoires*, *36*(1), 74- 81. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>
- Castagna, J., Le Thai, C., Soria, A., et Barbaud, A. (2021). Retour d'expérience sur la vaccination anti-Covid-19 des patients étiquetés « à risque allergique ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*, *1*(8, Supplement 1), A82- A83. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2021.09.483>
- Chen, Q., et Lai, H. (2013). Plant-derived virus-like particles as vaccines. *Human Vaccines et Immunotherapeutics*, *9*(1), 26- 49. <https://doi.org/10.4161/hv.22218>
- Chen, W.-H., Strych, U., Hotez, P. J., et Bottazzi, M. E. (2020a). The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: An Overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 1- 4. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
- Chen, W.-H., Strych, U., Hotez, P. J., et Bottazzi, M. E. (2020b). The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: An Overview. *Current Tropical Medicine Reports*, 1- 4. <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6>
- Chictr.org.cn. (2021, novembre 14). *Registre chinois des essais cliniques (ChiCTR)—La plate-forme enregistrée de l'organisation mondiale de la santé pour les essais cliniques internationaux*. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=64452>
- Chou, T. W., Wang, S., Sakhatsky, P. V., Mboudoudjeck, I., Lawrence, J. M., Huang, S., Coley, S., Yang, B., Li, J., Zhu, Q., et Lu, S. (2005). Epitope mapping and biological

## Références Bibliographiques

---

- function analysis of antibodies produced by immunization of mice with an inactivated Chinese isolate of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV). *Virology*, 334(1), 134- 143. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.01.035>
- Chrun, T. (2018). *Développement d'un vaccin à ADN optimisé contre le virus de la fièvre de la vallée du Rift chez le mouton* [Phdthesis, Université Paris Saclay (COMUE)]. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02074153>
- Chu, K.-B., Kang, H.-J., Yoon, K.-W., Lee, H.-A., Moon, E.-K., Han, B.-K., et Quan, F.-S. (2021). Influenza Virus-like Particle (VLP) Vaccines Expressing the SARS-CoV-2 S Glycoprotein, S1, or S2 Domains. *Vaccines*, 9(8), 920. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080920>
- Comment les vaccins sont-ils développés ?* (s. d.). Consulté 21 octobre 2021, à l'adresse <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
- Coursehero.com. (2021, décembre 16). *Vaccines—Course Hero*. <https://www.coursehero.com/sg/microbiology/vaccines/>

### D

- Département Contrôle des Produits Biologiques—Institut Pasteur d'Algérie*. (s. d.). Consulté 14 novembre 2021, à l'adresse <https://www.pasteur.dz/fr/departement-controle-des-produits-biologiques>
- Detoc, M., Bruel, S., Frappe, P., Tardy, B., Botelho-Nevers, E., et Gagneux-Brunon, A. (2020). Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. *Vaccine*, 38(45), 7002- 7006. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.041>
- Dong, Y., Dai, T., Wei, Y., Zhang, L., Zheng, M., et Zhou, F. (2020). A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, 237. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00352-y>
- Dubé, E., Laberge, C., Guay, M., Bramadat, P., Roy, R., et Bettinger, J. A. (2013). Vaccine hesitancy: An overview. *Human Vaccines et Immunotherapeutics*, 9(8), 1763- 1773. <https://doi.org/10.4161/hv.24657>

## Références Bibliographiques

---

Dynavax.com. (2021, novembre 20). *CpG 1018 / toll-like receptor 9 (TLR9) agonist adjuvant / Dynavax Technologies*. <https://www.dynavax.com/science/cpg-1018/>

### E

Elkashif, A., Alhashimi, M., Sayedahmed, E. E., Sambhara, S., et Mittal, S. K. (2021). Adenoviral vector- based platforms for developing effective vaccines to combat respiratory viral infections. *Clinical et Translational Immunology*, 10(10). <https://doi.org/10.1002/cti2.1345>

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)

### F

Flanagan, K. L., Best, E., Crawford, N. W., Giles, M., Koirala, A., Macartney, K., Russell, F., Teh, B. W., et Wen, S. C. (2020). Progress and Pitfalls in the Quest for Effective SARS-CoV-2 (COVID-19) Vaccines. *Frontiers in Immunology*, 11, 579250. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579250>

Flannery, D. D., Gouma, S., Dhudasia, M. B., Mukhopadhyay, S., Pfeifer, M. R., Woodford, E. C., Triebwasser, J. E., Gerber, J. S., Morris, J. S., Weirick, M. E., McAllister, C. M., Bolton, M. J., Arevalo, C. P., Anderson, E. M., Goodwin, E. C., Hensley, S. E., et Puopolo, K. M. (2021). Assessment of Maternal and Neonatal Cord Blood SARS-CoV-2 Antibodies and Placental Transfer Ratios. *JAMA Pediatrics*, 175(6), 594- 600. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0038>

Frederiksen, L. S. F., Zhang, Y., Foged, C., et Thakur, A. (2020). The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity : Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 1817. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01817>

## Références Bibliographiques

---

Fr.statista.com. (2021, novembre 21). *Infographie : Les vaccins les plus souvent autorisés dans le monde*. Statista Infographies. <https://fr.statista.com/infographie/24213/vaccins-coronavirus-covid-les-plus-utilises-dans-le-monde-nombre-de-pays/>

Fuenmayor, J., Gòdia, F., et Cervera, L. (2017). Production of virus-like particles for vaccines. *New Biotechnology*, 39, 174- 180. <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2017.07.010>

### G

Gallo–Ramírez, L. E., Nikolay, A., Genzel, Y., et Reichl, U. (2015). Bioreactor concepts for cell culture-based viral vaccine production. *Expert Review of Vaccines*, 14(9), 1181- 1195. <https://doi.org/10.1586/14760584.2015.1067144>

Gao, J., Mese, K., Bunz, O., et Ehrhardt, A. (2019). State-of-the-art human adenovirus vectorology for therapeutic approaches. *FEBS Letters*, 593(24), 3609- 3622. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13691>

Ghram, L., Gharbi, R., Madhbouh, M., Jmal, M., Kandara, H., et Kammoun, I. (2021). Que pensent les diabétiques du vaccin contre le COVID ? *Annales d'Endocrinologie*, 82(5), 352. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.08.273>

Gonçalves, M. A. F. V., et de Vries, A. A. F. (2006). Adenovirus: From foe to friend.

*Reviews in Medical Virology*, 16(3), 167- 186. <https://doi.org/10.1002/rmv.494>

Greco, R., Michel, M., Guetard, D., Cervantes-Gonzalez, M., Pelucchi, N., Wain-Hobson, S., Sala, F., et Sala, M. (2007). Production of recombinant HIV-1/HBV virus-like particles in *Nicotiana tabacum* and *Arabidopsis thaliana* plants for a bivalent plant-based vaccine. *Vaccine*, 25(49), 8228- 8240. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.061>

Gupta, D., Parthasarathy, H., Sah, V., Tandel, D., Vedagiri, D., Reddy, S., et Harshan, K. H. (2021). Inactivation of SARS-CoV-2 by  $\beta$ -propiolactone Causes Aggregation of Viral Particles and Loss of Antigenic Potential. *Virus Research*, 198555. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198555>

### H

Hoare, M., Levy, M. S., Bracewell, D. G., Doig, S. D., Kong, S., Titchener-Hooker, N., Ward, J. M., et Dunnill, P. (2005). Bioprocess engineering issues that would be faced in

## Références Bibliographiques

---

producing a DNA vaccine at up to 100 m<sup>3</sup> fermentation scale for an influenza pandemic. *Biotechnology Progress*, 21(6), 1577- 1592. <https://doi.org/10.1021/bp050190n>

### I

ieb-ieb.org. (2021, novembre 24). *Vaccins contre le Coronavirus et utilisation de cellules de fœtus avortés : État des lieux - Institut Européen de Bioéthique*. <https://www.ieb-eib.org/fr/actualite/recherche-biomedicale/recherche-medicale/vaccins-contre-le-coronavirus-et-utilisation-de-cellules-de-ftus-avortes-etat-des-lieux-1922.html>

Ika, L., et Paché, G. (2021). Ne jamais sous-estimer les dimensions logistiques associées à un projet : Le cas de la stratégie vaccinale contre la Covid-19. *Revue de Management et de Stratégie*. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03190775>

ir.inovio.com. (2021, novembre 13). *INOVIO Receives Authorization to Conduct Phase 3 Efficacy Trial of its COVID-19 DNA Vaccine Candidate, INO-4800*. <https://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2021/INOVIO-Receives-Authorization-to-Conduct-Phase-3-Efficacy-Trial-of-its-COVID-19-DNA-Vaccine-Candidate-INO-4800/default.aspx>

### J

Jabal, K. A., Ben-Amram, H., Beiruti, K., Batheesh, Y., Sussan, C., Zarka, S., et Edelstein, M. (2021). Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine : Real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Eurosurveillance*, 26(6), 2100096. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2100096>

Jordanovska, S. (2015). *Les nanoparticules dans l'industrie pharmaceutique : Comparaison des méthodes de fabrication*. 61.

Josefsberg, J. O., et Buckland, B. (2012). Vaccine process technology. *Biotechnology and Bioengineering*, 109(6), 1443- 1460. <https://doi.org/10.1002/bit.24493>

Justiz Vaillant, A. A., et Grella, M. J. (2021). Vaccine (Vaccination). In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532895/>

### K

- Karch, C. P., et Burkhard, P. (2016). Vaccine technologies : From whole organisms to rationally designed protein assemblies. *Biochemical Pharmacology*, 120, 1- 14. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.05.001>
- Karlsson, H., Baronti, L., et Petzold, K. (2020). A robust and versatile method for production and purification of large-scale RNA samples for structural biology. *RNA*, 26(8), 1023- 1037. <https://doi.org/10.1261/rna.075697.120>
- Karpiński, T. M., Ożarowski, M., Seremak-Mrozikiewicz, A., Wolski, H., et Wlodkovic, D. (2021). The 2020 race towards SARS-CoV-2 specific vaccines. *Theranostics*, 11(4), 1690- 1702. <https://doi.org/10.7150/thno.53691>
- Kaur, S. P., et Gupta, V. (2020a). COVID-19 Vaccine : A comprehensive status report. *Virus Research*, 288, 198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Kaur, S. P., et Gupta, V. (2020b). COVID-19 Vaccine : A comprehensive status report. *Virus Research*, 288, 198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
- Kellam, P., et Barclay, W. (2020). The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of General Virology*, 101(8), 791- 797. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001439>
- Kis, Z., Shattock, R., Shah, N., et Kontoravdi, C. (2018). Emerging Technologies for Low- Cost, Rapid Vaccine Manufacture. *Biotechnology Journal*, 1800376. <https://doi.org/10.1002/biot.201800376>
- Koch, T., Dahlke, C., Fathi, A., Kupke, A., Krähling, V., Okba, N. M. A., Halwe, S., Rohde, C., Eickmann, M., Volz, A., Hesterkamp, T., Jambrecina, A., Borregaard, S., Ly, M. L., Zinser, M. E., Bartels, E., Poetsch, J. S. H., Neumann, R., Fux, R., ... Addo, M. M. (2020). Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome : An open-label, phase 1 trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(7), 827- 838. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30248-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30248-6)

## Références Bibliographiques

---

### L

- Laczkó, D., Hogan, M. J., Toulmin, S. A., Hicks, P., Lederer, K., Gaudette, B. T., Castaño, D., Amanat, F., Muramatsu, H., Oguin, T. H., Ojha, A., Zhang, L., Mu, Z., Parks, R., Manzoni, T. B., Roper, B., Strohmeier, S., Tombácz, I., Arwood, L., ... Pardi, N. (2020). A Single Immunization with Nucleoside-Modified mRNA Vaccines Elicits Strong Cellular and Humoral Immune Responses against SARS-CoV-2 in Mice. *Immunity*, 53(4), 724-732.e7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.019>
- Langlois, I. (1996). *Étude de l'expression des sous-unités de la ribonucléotide réductase de l'herpès bovin de type 1*. [Masters, Université du Québec, Institut national de la recherche scientifique]. <http://espace.inrs.ca/id/eprint/6685/>
- Lee, J., Arun Kumar, S., Jhan, Y. Y., et Bishop, C. J. (2018). Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomaterialia*, 80, 31- 47. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.033>
- Leung, D. T. M., Tam, F. C. H., Ma, C. H., Chan, P. K. S., Cheung, J. L. K., Niu, H., Tam, J. S. L., et Lim, P. L. (2004). Antibody response of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) targets the viral nucleocapsid. *The Journal of Infectious Diseases*, 190(2), 379- 386. <https://doi.org/10.1086/422040>
- Levy, M. S., Collins, I. J., Tsai, J. T., Ayazi Shamlou, P., Ward, J. M., et Dunnill, P. (2000). Removal of contaminant nucleic acids by nitrocellulose filtration during pharmaceutical-grade plasmid DNA processing. *Journal of Biotechnology*, 76(2), 197- 205. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(99\)00189-3](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(99)00189-3)
- Li, C., Liu, F., Liang, M., Zhang, Q., Wang, X., Wang, T., Li, J., et Li, D. (2010). Hantavirus-like particles generated in CHO cells induce specific immune responses in C57BL/6 mice. *Vaccine*, 28(26), 4294- 4300. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.025>
- Li, Y.-D., Chi, W.-Y., Su, J.-H., Ferrall, L., Hung, C.-F., et Wu, T.-C. (2020a). Coronavirus vaccine development : From SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>
- Li, Y.-D., Chi, W.-Y., Su, J.-H., Ferrall, L., Hung, C.-F., et Wu, T.-C. (2020b). Coronavirus vaccine development : From SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*, 27(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00695-2>

## Références Bibliographiques

---

- Lillie, P. J., Samson, A., Li, A., Adams, K., Capstick, R., Barlow, G. D., Easom, N., Hamilton, E., Moss, P. J., Evans, A., Ivan, M., PHE Incident Team, Taha, Y., Duncan, C. J. A., Schmid, M. L., et the Airborne HCID Network. (2020). Novel coronavirus disease (Covid-19): The first two patients in the UK with person to person transmission. *The Journal of Infection*, 80(5), 578- 606.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.020>
- Lin, J.-T., Zhang, J.-S., Su, N., Xu, J.-G., Wang, N., Chen, J.-T., Chen, X., Liu, Y.-X., Gao, H., Jia, Y.-P., Liu, Y., Sun, R.-H., Wang, X., Yu, D.-Z., Hai, R., Gao, Q., Ning, Y., Wang, H.-X., Li, M.-C., ... Dongs, X.-P. (2007). Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antiviral Therapy*, 12(7), 1107- 1113.
- Liu, F., Wu, X., Li, L., Zou, Y., Liu, S., et Wang, Z. (2016). Evolutionary characteristics of morbilliviruses during serial passages in vitro : Gradual attenuation of virus virulence. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 47, 7- 18.  
<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.05.007>
- Liu, Z., Xu, W., Xia, S., Gu, C., Wang, X., Wang, Q., Zhou, J., Wu, Y., Cai, X., Qu, D., Ying, T., Xie, Y., Lu, L., Yuan, Z., et Jiang, S. (2020). RBD-Fc-based COVID-19 vaccine candidate induces highly potent SARS-CoV-2 neutralizing antibody response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5, 282. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00402-5>
- 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 prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations : Two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet (London, England)*, 396(10255), 887- 897. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)

### M

- M. Soulière, M. (2010). *Caractérisation cinétique et mécanistique d'enzymes viraux impliqués dans la synthèse et la dégradation de la structure coiffe des ARN messagers*. Université de Sherbrooke. <https://savoirs.usherbrooke.ca/handle/11143/4307>
- Ma, M.-L., Shi, D.-W., Li, Y., Hong, W., Lai, D.-Y., Xue, J.-B., Jiang, H.-W., Zhang, H.-N., Qi, H., Meng, Q.-F., Guo, S.-J., Xia, D.-J., Hu, J.-J., Liu, S., Li, H.-Y., Zhou, J., Wang, W., Yang, X., Fan, X.-L., ... Tao, S.-C. (2021). Systematic profiling of SARS-CoV-2-specific IgG responses elicited by an inactivated virus vaccine identifies peptides and proteins for predicting vaccination efficacy. *Cell Discovery*, 7, 67. <https://doi.org/10.1038/s41421-021-00309-7>
- Mahmoud Hama, R. (2013). UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT. 2013, 154.
- Massip, E., Marcant, P., Font, G., Faiz, S., Véron, M., Macaire, C., Faure, K., Vuotto, F., Staumont-Sallé, D., et Dezoteux, F. (2021). Zona après vaccination anti-COVID-19 : Série descriptive de 10 cas. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie - FMC*, 1(8, Supplement 1), A250- A251. <https://doi.org/10.1016/j.fander.2021.09.229>
- Mathew, S., Faheem, M., Hassain, N. A., Benslimane, F. M., Al Thani, A. A., Zaraket, H., et Yassine, H. M. (2020a). Platforms Exploited for SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Vaccines*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010011>
- Mathew, S., Faheem, M., Hassain, N. A., Benslimane, F. M., Al Thani, A. A., Zaraket, H., et Yassine, H. M. (2020b). Platforms Exploited for SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Vaccines*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.3390/vaccines9010011>
- Mazel-Sanchez, B., et Elliott, R. M. (2012). Attenuation of bunyamwera orthobunyavirus replication by targeted mutagenesis of genomic untranslated regions and creation of viable viruses with minimal genome segments. *Journal of Virology*, 86(24), 13672- 13678. <https://doi.org/10.1128/JVI.02253-12>
- McAlister, F. A., Bushnik, T., Leung, A. A., et Saxinger, L. (2021). Établir les priorités de la vaccination contre la COVID-19 en fonction de la prévalence des facteurs de risque chez les adultes au Canada. *CMAJ*, 193(22), E823- E828. <https://doi.org/10.1503/cmaj.210529-f>

## Références Bibliographiques

---

- McBride, R., van Zyl, M., et Fielding, B. C. (2014). The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein. *Viruses*, 6(8), 2991- 3018. <https://doi.org/10.3390/v6082991>
- Mehmood, I., Ijaz, M., Ahmad, S., Ahmed, T., Bari, A., Abro, A., Allemailem, K. S., Almatroudi, A., et Tahir ul Qamar, M. (2021). SARS-CoV-2 : An Update on Genomics, Risk Assessment, Potential Therapeutics and Vaccine Development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1626. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041626>
- mesvaccins.net,. (2021a, septembre 6). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/659-chinese-anhui-rbd-dimer-covid>
- mesvaccins.net,. (2021b, octobre 25). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/650-vaxzevria-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- mesvaccins.net,. (2021c, novembre 20). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/651-coronavac>
- mesvaccins.net,. (2021d, novembre 20). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/678-medicago-covlp-covid-19-vaccine>
- mesvaccins.net,. (2021e, novembre 20). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/components/157>
- mesvaccins.net,. (2021f, novembre 22). *Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès*. Mon carnet de vaccination électronique, pour être mieux vacciné, sans défaut ni excès. <http://www.mesvaccins.net/web/vaccines/649-efluelda>

## Références Bibliographiques

---

- mesvaccins.net,. (2021g, novembre 27). *SPIKEVAX - COVID-19 Vaccine Moderna—MesVaccins.net*. <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/656-spikevax-covid-19-vaccine-moderna>
- Milián, E., et Kamen, A. A. (2015). Current and Emerging Cell Culture Manufacturing Technologies for Influenza Vaccines. *BioMed Research International*, 2015, 504831. <https://doi.org/10.1155/2015/504831>
- Modjarrad, K., Roberts, C. C., Mills, K. T., Castellano, A. R., Paolino, K., Muthumani, K., Reuschel, E. L., Robb, M. L., Racine, T., Oh, M.-D., Lamarre, C., Zaidi, F. I., Boyer, J., Kudchodkar, S. B., Jeong, M., Darden, J. M., Park, Y. K., Scott, P. T., Remigio, C., ... Maslow, J. N. (2019). Safety and immunogenicity of an anti-Middle East respiratory syndrome coronavirus DNA vaccine : A phase 1, open-label, single-arm, dose-escalation trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(9), 1013- 1022. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30266-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30266-X)
- Mohammadi, A., Mollalo, A., Bergquist, R., et Kiani, B. (2021). Measuring COVID-19 vaccination coverage : An enhanced age-adjusted two-step floating catchment area model. *Infectious Diseases of Poverty*, 10(1), 118. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00904-6>

## N

- Nanduri, S., Pilishvili, T., Derado, G., Soe, M. M., Dollard, P., Wu, H., Li, Q., Bagchi, S., Dubendris, H., Link-Gelles, R., Jernigan, J. A., Budnitz, D., Bell, J., Benin, A., Shang, N., Edwards, J. R., Verani, J. R., et Schrag, S. J. (2021). Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Nursing Home Residents Before and During Widespread Circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant—National Healthcare Safety Network, March 1–August 1, 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(34), 1163- 1166. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3>
- Nie, J., Li, Q., Wu, J., Zhao, C., Hao, H., Liu, H., Zhang, L., Nie, L., Qin, H., Wang, M., Lu, Q., Li, X., Sun, Q., Liu, J., Fan, C., Huang, W., Xu, M., et Wang, Y. (2020). Establishment and validation of a pseudovirus neutralization assay for SARS-CoV-2. *Emerging Microbes et Infections*, 9(1), 680- 686. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1743767>

## Références Bibliographiques

---

Nieto-Torres, J. L., DeDiego, M. L., Verdiá-Báguena, C., Jimenez-Guardeño, J. M., Regla-Nava, J. A., Fernandez-Delgado, R., Castaño-Rodríguez, C., Alcaraz, A., Torres, J., Aguilera, V. M., et Enjuanes, L. (2014). Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathogens*, *10*(5), e1004077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004077>

Novavax.com. (2021, novembre 22). *New generation of revolutionary vaccines advanced by Novavax*. Novavax. <https://www.novavax.com/>

### O

O'Neill, L. A. J., et Netea, M. G. (2020). BCG-induced trained immunity: Can it offer protection against COVID-19? *Nature Reviews. Immunology*, 1- 3. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0337-y>

Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Afrique. (2021). *Effets de la vaccination par le BCG sur la COVID-19—Sur la base des informations disponibles au 25 décembre 2020* (WHO/AF/ARD/DAK/18/2021). Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Afrique. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339606>

### P

Padda, I. S., et Parmar, M. (2021). COVID (SARS-COV-2) Vaccine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567793/>

paho.org/fr. (2021, septembre 9). *Les différents types de vaccins contre la COVID-19—OPS/OMS / Organisation panaméricaine de la santé*. <https://www.paho.org/fr/documents/les-differents-types-vaccins-contre-covid-19>

Palacios, R., Patiño, E. G., de Oliveira Piorelli, R., Conde, M. T. R. P., Batista, A. P., Zeng, G., Xin, Q., Kallas, E. G., Flores, J., Ockenhouse, C. F., et Gast, C. (2020). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac - PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *21*(1), 853. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4>

## Références Bibliographiques

---

- Pardi, N., et Weissman, D. (2017). Nucleoside Modified mRNA Vaccines for Infectious Diseases. In T. Kramps et K. Elbers (Éds.), *RNA Vaccines : Methods and Protocols* (p.109- 121). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6481-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6481-9_6)
- Pena, L., Sutton, T., Chockalingam, A., Kumar, S., Angel, M., Shao, H., Chen, H., Li, W., et Perez, D. R. (2013). Influenza viruses with rearranged genomes as live-attenuated vaccines. *Journal of Virology*, 87(9), 5118- 5127. <https://doi.org/10.1128/JVI.02490-12>
- pfizer.fr. (2021, octobre 6). *Pfizer et BioNTech ont finalisé l'évaluation des critères primaires d'efficacité de l'étude de Phase 3 sur leur candidat-vaccin contre la COVID-19 | Laboratoire de Recherches, Laboratoire Pharmaceutique.* <https://www.pfizer.fr/pfizer-et-biontech-ont-finalise-levaluation-des-criteres-primaires-defficacite-de-letude-de-phase-3>
- pharmaceutical-technology.com,9.11.2021. (s. d.). *Tonix reports positive Covid-19 vaccine efficacy results of TNX-1800.* Consulté 9 novembre 2021, à l'adresse <https://www./news/tonix-reports-positive-covid-19-vaccine-efficacy-results-tnx-1800/>
- Pillay, T. S. (2020). Gene of the month : The 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *Journal of Clinical Pathology*, 73(7), 366- 369. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
- Pitard, B. (2019). Nanotaxi® pour les vaccins ARN et ADN. *médecine/sciences*, 35(10), 749- 752. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019143>
- Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., et Kennedy, R. B. (2020). SARS-CoV-2 immunity : Review and applications to phase 3 vaccine candidates. *The Lancet*, 396(10262), 1595- 1606. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32137-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32137-1)
- Precisionvaccinations.com. (2021). *INO-4800 COVID-19 Vaccine.* <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/ino-4800-covid-19-vaccine>
- Pushko, P., et Tretyakova, I. (2020). Influenza Virus Like Particles (VLPs) : Opportunities for H7N9 Vaccine Development. *Viruses*, 12(5), 518. <https://doi.org/10.3390/v12050518>

## Références Bibliographiques

---

### R

- Ramasamy, M. N., Minassian, A. M., Ewer, K. J., Flaxman, A. L., Folegatti, P. M., Owens, D. R., Voysey, M., Aley, P. K., Angus, B., Babbage, G., Belij-Rammerstorfer, S., Berry, L., Bibi, S., Bittaye, M., Cathie, K., Chappell, H., Charlton, S., Cicconi, P., Clutterbuck, E. A., ... Pollard, A. J. (2020). Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet (London, England)*, 396(10267), 1979- 1993. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1)
- Rawat, K., Kumari, P., et Saha, L. (2021). COVID-19 vaccine : A recent update in pipeline vaccines, their design and development strategies. *European Journal of Pharmacology*, 892, 173751. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173751>
- Reddington, S. C., et Howarth, M. (2015). Secrets of a covalent interaction for biomaterials and biotechnology : SpyTag and SpyCatcher. *Current Opinion in Chemical Biology*, 29, 94- 99. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2015.10.002>
- Rodriguez- Coira, J., et Sokolowska, M. (2021). SARS- CoV- 2 candidate vaccines - composition, mechanisms of action and stages of clinical development. *Allergy*, 76(6), 1922- 1924. <https://doi.org/10.1111/all.14714>
- Roldão, A., Mellado, M. C. M., Castilho, L. R., Carrondo, M. J., et Alves, P. M. (2010). Virus-like particles in vaccine development. *Expert Review of Vaccines*, 9(10), 1149- 1176. <https://doi.org/10.1586/erv.10.115>
- 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. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2034201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>

### S

## Références Bibliographiques

---

- Schousboe, P., Verder, H., Jessen, T. E., Heiring, C., Bender, L., Ebbesen, F., Dahl, M., Eschen, C., Fenger- Grøn, J., Höskuldsson, A., Reinholdt, J., Scoutaris, N., et Smedegaard, H. (2020). Predicting respiratory distress syndrome at birth using fast test based on spectroscopy of gastric aspirates. 1. Biochemical part. *Acta Paediatrica*, *109*(2), 280- 284. <https://doi.org/10.1111/apa.14896>
- science20.com. (2014, août 27). *VLP Vaccines : Tobacco That Saves Lives | Science 2.0*. [https://www.science20.com/science\\_20/vlp\\_vaccines\\_tobacco\\_saves\\_lives-84047](https://www.science20.com/science_20/vlp_vaccines_tobacco_saves_lives-84047)
- science.org. (2021, novembre 22). *Novavax launches pivotal U.S. trial of dark horse COVID-19 vaccine after manufacturing delays*. <https://www.science.org/content/article/novavax-launches-pivotal-us-trial-dark-horse-covid-19-vaccine-after-manufacturing>
- Silveira, M. M., Moreira, G. M. S. G., et Mendonça, M. (2021a). DNA vaccines against COVID-19 : Perspectives and challenges. *Life Sciences*, *267*, 118919. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>
- Silveira, M. M., Moreira, G. M. S. G., et Mendonça, M. (2021b). DNA vaccines against COVID-19 : Perspectives and challenges. *Life Sciences*, *267*, 118919. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118919>
- Smith, T. R. F., Patel, A., Ramos, S., Elwood, D., Zhu, X., Yan, J., Gary, E. N., Walker, S. N., Schultheis, K., Purwar, M., Xu, Z., Walters, J., Bhojnarwala, P., Yang, M., Chokkalingam, N., Pezzoli, P., Parzych, E., Reuschel, E. L., Doan, A., ... Broderick, K. E. (2020). Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature Communications*, *11*, 2601. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16505-0>
- Soleimanpour, S., et Yaghoubi, A. (2021). COVID-19 vaccine : Where are we now and whereshould we go? *Expert Review of Vaccines*, *1- 22*. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1875824>
- Sophie, T. (2020). *Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2*. 135.
- Sputnikvaccine.com. (2021, octobre 6). *À propos du vaccin*. <https://sputnikvaccine.com/fra/about-vaccine/>

## Références Bibliographiques

---

Stevens, V. C. (1992). Future Perspectives for Vaccine Development. *Scandinavian Journal of Immunology*, 36(s1), 137- 143. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1992.tb01637.x>

### T

Tan, T. K., Rijal, P., Rahikainen, R., Keeble, A. H., Schimanski, L., Hussain, S., Harvey, R., Hayes, J. W. P., Edwards, J. C., McLean, R. K., Martini, V., Pedrera, M., Thakur, N., Conceicao, C., Dietrich, I., Shelton, H., Ludi, A., Wilsden, G., Browning, C., ... Townsend, A. R. (2021). A COVID-19 vaccine candidate using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses. *Nature Communications*, 12, 542. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20654-7>

tonixpharma.com (2021, septembre 11). *TNX-1800 (Coronavirus Vaccine)*. <https://www.tonixpharma.com/pipeline/tnx-1800-coronavirus-vaccine>

Trovato, M., Sartorius, R., D'Apice, L., Manco, R., et De Berardinis, P. (2020). Viral Emerging Diseases: Challenges in Developing Vaccination Strategies. *Frontiers in Immunology*, 11, 2130. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02130>

### U

Ura, T., Okuda, K., et Shimada, M. (2014). *Vaccines*, 2(3), 624- 641. <https://doi.org/10.3390/vaccines2030624>

### V

vaccination-info-service.fr. (2021, novembre 22). *Processus de fabrication d'un vaccin*. <https://vaccination-info-service.fr/index.php/Generalites-sur-les-vaccinations/Qualite-securite-et-efficacite-des-vaccins/Securite-et-qualite-des-vaccins/Processus-de-fabrication-d-un-vaccin>

Varghese, P. M., Tsolaki, A. G., Yasmin, H., Shastri, A., Ferluga, J., Vatish, M., Madan, T., et Kishore, U. (2020). Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*, 225(6), 152008. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008>

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.,

## Références Bibliographiques

---

- 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* [Preprint]. *Immunology*.  
<https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>
- Vogel, M., et Bachmann, M. F. (2020). Special Issue “Virus-Like Particle Vaccines”. *Viruses*, 12(8), 872. <https://doi.org/10.3390/v12080872>
- W**
- Wahlund, P.-O., Gustavsson, P.-E., Izumrudov, V. A., Larsson, P.-O., et Galaev, I. Y. (2004). Precipitation by polycation as capture step in purification of plasmid DNA from a clarified lysate. *Biotechnology and Bioengineering*, 87(5), 675- 684.  
<https://doi.org/10.1002/bit.20180>
- 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, Ö., Tompkins, K. R., ... Gruber, W. C. (2020). Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *The New England Journal of Medicine*, NEJMoa2027906.  
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
- 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>
- Wang, L., Blouin, V., Brument, N., Bello-Roufai, M., et Francois, A. (2012). Production and Purification of Recombinant Adeno-Associated Vectors. In R. O. Snyder et P. Moullier (Éds.), *Adeno-Associated Virus* (Vol. 807, p. 361- 404). Humana Press.  
[https://doi.org/10.1007/978-1-61779-370-7\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-370-7_16)
- Wang, Y., Wang, L., Cao, H., et Liu, C. (2021). SARS- CoV- 2 S1 is superior to the RBD as a COVID- 19 subunit vaccine antigen. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 892- 898.  
<https://doi.org/10.1002/jmv.26320>

## Références Bibliographiques

---

- 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., et Landry, N. (2020). *Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants* (p. 2020.11.04.20226282). <https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282>
- Who.int. (2021a, septembre 23). *Les différents types de vaccins contre la COVID-19*. <https://www.who.int/fr/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
- Who.int. (2021b, décembre 3). *Nouveau coronavirus (2019-nCoV)*. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Who.int. (2021c, décembre 3). *Nouveau coronavirus (2019-nCoV)*. <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Who.int. (2021d, décembre 26). *Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines*. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines?gclid=Cj0KCQiAwqCOBhCdARIsAEPyW9mK4TsqIKSXHw53DJ2V\\_cuqMsJiwtsPr7oL4B4NWXsOxndOSnw6TewaAkHcEALw\\_wcBetopicsurvey=v8kj13](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines?gclid=Cj0KCQiAwqCOBhCdARIsAEPyW9mK4TsqIKSXHw53DJ2V_cuqMsJiwtsPr7oL4B4NWXsOxndOSnw6TewaAkHcEALw_wcBetopicsurvey=v8kj13)
- Wibawa, T. (2021). COVID- 19 vaccine research and development : Ethical issues. *Tropical Medicine et International Health*, 26(1), 14- 19. <https://doi.org/10.1111/tmi.13503>
- Wong, S. K., Li, W., Moore, M. J., Choe, H., et Farzan, M. (2004). A 193-Amino Acid Fragment of the SARS Coronavirus S Protein Efficiently Binds Angiotensin-converting Enzyme 2. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(5), 3197- 3201. <https://doi.org/10.1074/jbc.C300520200>
- 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., et 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)

## Références Bibliographiques

---

### X

- Xenopoulos, A., et Pattnaik, P. (2014). Production and purification of plasmid DNA vaccines: Is there scope for further innovation? *Expert Review of Vaccines*, 13(12), 1537- 1551. <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.968556>
- Xu, S., Yang, K., Li, R., et Zhang, L. (2020). mRNA Vaccine Era—Mechanisms, Drug Platform and Clinical Propection. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(18), 6582. <https://doi.org/10.3390/ijms21186582>
- Xu, X., Han, M., Li, T., Sun, W., Wang, D., Fu, B., Zhou, Y., Zheng, X., Yang, Y., Li, X., Zhang, X., Pan, A., et Wei, H. (2020). Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(20), 10970- 10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- 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., et 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)

### Y

- Yang, L., Song, Y., Li, X., Huang, X., Liu, J., Ding, H., Zhu, P., et Zhou, P. (2012). HIV-1 virus-like particles produced by stably transfected *Drosophila* S2 cells: A desirable vaccine component. *Journal of Virology*, 86(14), 7662- 7676. <https://doi.org/10.1128/JVI.07164-11>
- Yang, S., Li, Y., Dai, L., Wang, J., He, P., Li, C., Fang, X., Wang, C., Zhao, X., Huang, E., Wu, C., Zhong, Z., Wang, F., Duan, X., Tian, S., Wu, L., Liu, Y., Luo, Y., Chen, Z., ... Gao, G. F. (2021). Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet. Infectious Diseases*, 21(8), 1107- 1119. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00127-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00127-4)

## Références Bibliographiques

---

### Z

- Zhang, N.-N., Li, X.-F., Deng, Y.-Q., Zhao, H., Huang, Y.-J., Yang, G., Huang, W.-J., Gao, P., Zhou, C., Zhang, R.-R., Guo, Y., Sun, S.-H., Fan, H., Zu, S.-L., Chen, Q., He, Q., Cao, T.-S., Huang, X.-Y., Qiu, H.-Y., ... Qin, C.-F. (2020). A Thermostable mRNA Vaccine against COVID-19. *Cell*, 182(5), 1271-1283.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.024>
- Zhu, X., Liu, Q., Du, L., Lu, L., et Jiang, S. (2013). Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. *Journal of Thoracic Disease*, 5, 7.
- Zhukova, A., Blassel, L., Lemoine, F., Morel, M., Voznica, J., et Gascuel, O. (2020). Origin, evolution and global spread of SARS-CoV-2. *Comptes Rendus Biologies*. <https://doi.org/10.5802/crbio1.29>



# *Annesses*



### Annexe 1 : Demande d'accès

Nom et Prénom : IKERBANE yazid

Adresse : Cité 300LGS Freha centre (Tizi-Ouzou)

Adresse mail : [yazidikerbane7@gmail.com](mailto:yazidikerbane7@gmail.com)

Freha, le .../.../...

Objet : demande d'accès à un document officiel.

Mesdames, Messieurs,

Ayant pour projet de faire une étude épidémiologique sur la vaccination pour compléter mon mémoire de fin d'étude. Je souhaite consulter le le registre de la vaccination réalisé lors de la dernière campagne de vaccination au sein de notre commune.

Je vous prie, de bien vouloir m'accorder l'autorisation de consulter le registre de la vaccination.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie de croire, Mesdames, Messieurs, à l'expression de ma parfaite considération.

The image shows a handwritten signature in blue ink at the bottom left. To its right is a red official stamp. The stamp is rectangular and contains the text 'COMMUNE DE FREHA' at the top, 'TIZI-OUZOU' in the middle, and 'C. 300 LGS' at the bottom. To the right of the stamp is a handwritten note in Arabic script, which appears to be an official authorization or response to the request.

**Annexe 2 : La table du Khi-deux (table statistique).**

**TABLE IV**

**TABLE DU  $\chi^2$**

La table donne la probabilité  $\alpha$  pour que  $\chi^2$  égale ou dépasse une valeur donnée, en fonction du nombre de degrés de liberté  $v$ .  
Exemple : avec  $v = 3$ , pour  $\chi^2 = 0,11$  la probabilité  $\alpha = 0,99$ .

<b><math>\alpha</math></b>	<b>0,99</b>	<b>0,975</b>	<b>0,95</b>	<b>0,90</b>	<b>0,10</b>	<b>0,05</b>	<b>0,025</b>	<b>0,01</b>	<b>0,001</b>
<b>v</b>									
<b>1</b>	0,0002	0,001	0,004	0,016	2,71	<b>3,84</b>	5,02	<b>6,63</b>	10,83
<b>2</b>	0,02	0,05	0,10	0,21	4,61	<b>5,99</b>	7,38	<b>9,21</b>	13,82
<b>3</b>	0,11	0,22	0,35	0,58	6,25	<b>7,81</b>	9,35	<b>11,34</b>	16,27
<b>4</b>	0,30	0,48	0,71	1,06	7,78	<b>9,49</b>	11,14	<b>13,28</b>	18,47
<b>5</b>	0,55	0,83	1,15	1,61	9,24	<b>11,07</b>	12,83	<b>15,09</b>	20,51
<b>6</b>	0,87	1,24	1,64	2,20	10,64	<b>12,59</b>	14,45	<b>16,81</b>	22,46
<b>7</b>	1,24	1,69	2,17	2,83	12,02	<b>14,07</b>	16,01	<b>18,48</b>	24,32
<b>8</b>	1,65	2,18	2,73	3,49	13,36	<b>15,51</b>	17,53	<b>20,09</b>	26,12
<b>9</b>	2,09	2,70	3,33	4,17	14,68	<b>16,92</b>	19,02	<b>21,67</b>	27,88
<b>10</b>	2,56	3,25	3,94	4,87	15,99	<b>18,31</b>	20,48	<b>23,21</b>	29,59
<b>11</b>	3,05	3,82	4,57	5,58	17,28	<b>19,68</b>	21,92	<b>24,73</b>	31,26
<b>12</b>	3,57	4,40	5,23	6,30	18,55	<b>21,03</b>	23,34	<b>26,22</b>	32,91
<b>13</b>	4,11	5,01	5,89	7,04	19,81	<b>22,36</b>	24,74	<b>27,69</b>	34,53
<b>14</b>	4,66	5,63	6,57	7,79	21,06	<b>23,68</b>	26,12	<b>29,14</b>	36,12
<b>15</b>	5,23	6,26	7,26	8,55	22,31	<b>25,00</b>	27,49	<b>30,58</b>	37,70
<b>16</b>	5,81	6,91	7,96	9,31	23,54	<b>26,30</b>	28,85	<b>32,00</b>	39,25
<b>17</b>	6,41	7,56	8,67	10,09	24,77	<b>27,59</b>	30,19	<b>33,41</b>	40,79
<b>18</b>	7,01	8,23	9,39	10,86	25,99	<b>28,87</b>	31,53	<b>34,81</b>	42,31
<b>19</b>	7,63	8,91	10,12	11,65	27,20	<b>30,14</b>	32,85	<b>36,19</b>	43,82
<b>20</b>	8,26	9,59	10,85	12,44	28,41	<b>31,41</b>	34,17	<b>37,57</b>	45,31
<b>21</b>	8,90	10,28	11,59	13,24	29,62	<b>32,67</b>	35,48	<b>38,93</b>	46,80
<b>22</b>	9,54	10,98	12,34	14,04	30,81	<b>33,92</b>	36,78	<b>40,29</b>	48,27
<b>23</b>	10,20	11,69	13,09	14,85	32,01	<b>35,17</b>	38,08	<b>41,64</b>	49,73
<b>24</b>	10,86	12,40	13,85	15,66	33,20	<b>36,42</b>	39,36	<b>42,98</b>	51,18
<b>25</b>	11,52	13,12	14,61	16,47	34,38	<b>37,65</b>	40,65	<b>44,31</b>	52,62
<b>26</b>	12,20	13,84	15,38	17,29	35,56	<b>38,89</b>	41,92	<b>45,64</b>	54,05
<b>27</b>	12,88	14,57	16,15	18,11	36,74	<b>40,11</b>	43,19	<b>46,96</b>	55,48
<b>28</b>	13,56	15,31	16,93	18,94	37,92	<b>41,34</b>	44,46	<b>48,28</b>	56,89
<b>29</b>	14,26	16,05	17,71	19,77	39,09	<b>42,56</b>	45,72	<b>49,59</b>	58,30
<b>30</b>	14,95	16,79	18,49	20,60	40,26	<b>43,77</b>	46,98	<b>50,89</b>	59,70

